

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

***Stabilitätsmechanismen und Energieeffizienz beim Gang
von Patienten mit zerebellärer Ataxie***

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

vorgelegt von
Jakob Ferdinand Fleischmann

aus
Nürnberg

2022

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. med. Klaus Jahn
Mitberichterstatter	Prof. Dr. med. Friedrich Ihler PD Dr. med. Viktor Arbusow
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter	PD Dr. med. Roman Schniepp
Dekan	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung	28.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 <i>Das Kleinhirn</i>	2
1.1.1 Makroskopischer und mikroskopischer Aufbau.....	2
1.1.2 Verschaltung und Physiologie des Kleinhirns	3
1.1.3 Die Funktion des Kleinhirns bei der Stand- und Gangregulation	4
1.1.3.1 Mediale Zone.....	4
1.1.3.2 Intermediäre Zone	4
1.1.3.3 Laterale Zone	5
1.2 <i>Lokomotion beim Menschen</i>	5
1.3 <i>Pathologien des Kleinhirns – Die Kleinhirntaxie</i>	6
1.4 <i>Die zerebellär-ataktische Gangstörung</i>	7
1.4.1 Veränderungen der Gangmuster.....	7
1.4.2 Veränderungen der Bewegungsmuster.....	8
1.4.3 Anpassungsfähigkeit des zerebellär-ataktischen Gangs.....	8
1.4.4 Die Rolle der Energieeffizienz des ataktischen Gangs.....	9
1.5 <i>Physiologie der Energiegewinnung beim Gehen</i>	10
1.5.2 Energiegewinnung durch Oxidation von Nährstoffen.....	11
1.5.2.1 Aerobe Oxidation der Nährstoffe.....	11
1.5.2.2 Anaerobe Oxidation der Nährstoffe	12
1.5.3 Die Sauerstoffaufnahme bei körperlicher Belastung.....	13
1.6 <i>Fragestellung der Arbeit</i>	15
2. Material und Methoden	16
2.1 <i>Teilnehmerkollektiv</i>	16
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.1.2 Rekrutierung der Teilnehmer	16
2.1.3 Beschreibung des Kollektivs	16
2.2 <i>Methodik</i>	17
2.2.1 Klinische Parameter und Skalen	17

2.2.2 Ablauf der Messungen	18
2.2.2.1 Versuchsaufbau und Studiendesign	18
2.2.2.2 Ganganalyse	18
2.2.2.3 Energieeffizienz	22
2.3 Statistische Methoden und Analysen	25
2.3.1 Beschreibende Statistik	25
2.3.2 Beurteilende Statistik.....	25
2.3.2.1 Chi-Quadrat-Testung	25
2.3.2.2 t-Test	26
2.3.2.3 Pearson – Korrelation	26
2.3.2.4 Regressionsanalyse – GLS mit robuster Standarddeviation	26
2.3.2.5 Bootstrapping	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Teilnehmerkollektiv.....	28
3.2 Ganganalyse und Energieeffizienz.....	31
3.2.1 Absolutwertanalyse	31
3.2.1.1 Vergleich der Geschwindigkeiten.....	31
3.2.1.2 20% der maximalen Geschwindigkeit	31
3.2.1.3 40% der maximalen Geschwindigkeit	32
3.2.1.4 70% der maximalen Geschwindigkeit	33
3.2.1.5 80% der maximalen Geschwindigkeit	34
3.2.1.6. selbstgewählte/bevorzugte Geschwindigkeit	35
3.2.1.7 Zusammenfassung der Absolutwertanalyse	36
3.2.2 Korrelationen des Sauerstoffverbrauches mit den Gangparametern	37
3.2.2.1 Gesunde Probanden	37
3.2.2.2 Patienten mit zerebellärer Ataxie	38
3.2.2.3 Zusammenfassung der Korrelationen	39
3.3 Die Auswahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit unter Berücksichtigung der Stabilität und Energieeffizienz.....	39
3.3.1 Abhängigkeit des Variationskoeffizienten der Schrittdauer von der Geschwindigkeit.....	39
3.3.1.1 Darstellen der Absolutwerte.....	40
3.3.1.2 Regressionsanalyse zur Bestimmung der optimalen Stabilität	41
3.3.2 Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauches von der Geschwindigkeit.....	44

3.3.2.1 Darstellen der Absolutwerte	45
3.3.2.2 Regressionsanalyse zur Bestimmung der optimalen Energieeffizienz	46
4. Diskussion	49
4.1 Diskussion Material und Methoden.....	50
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	52
4.2.1 Verhalten der Gangparameter und der Energieeffizienz	52
4.2.2 Korrelation der Gangparameter mit der Energieeffizienz	55
4.2.3 Die Auswahl des habituellen Gehtempos	56
5. Zusammenfassung	58
6. Ausblick:.....	59
Tabellenverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Literaturverzeichnis	vi
Danksagung	x
Eidesstattliche Versicherung	xi

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
<i>95%-KI</i>	95%-Konfidenzintervall
<i>ADP</i>	Adenosindiphosphat
<i>ATP</i>	Adenosintriphosphat
<i>BMI</i>	Body-Mass-Index
<i>CA</i>	Zerebelläre Ataxie (engl. Cerebellar Ataxia)
<i>CV</i>	Variationskoeffizienz (engl. Coefficient of Variation)
<i>DSGZ</i>	Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München
<i>FGA</i>	Functional Gait Assessment
<i>GLS</i>	generalized least squares
<i>H₂O</i>	Wasser
<i>HS</i>	Gesunde Personen (engl. healthy subjects)
<i>KP</i>	Kreatinphosphat
<i>LMU</i>	Ludwig-Maximilians-Universität München
<i>MW</i>	Mittelwert (engl. mean)
<i>O₂</i>	Sauerstoff (engl. oxygen)
<i>pref</i>	bevorzugt (engl. preferred)
<i>pred</i>	vorhergesagt (engl. predicted)
<i>r</i>	Korrelationskoeffizient nach Pearson
<i>R²</i>	Bestimmtheitsmaß, erklärter Varianzanteil
<i>SARA</i>	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
<i>SD</i>	Standardabweichung (engl. Standard Deviation)
<i>ST</i>	Schrittdauer (engl. stride time)
<i>TUG</i>	Time Up and Go Test
<i>v</i>	Geschwindigkeit (engl. velocity)

1. Einleitung

Der aufrechte, bipedale Gang ist einer der zentralen evolutionären Merkmale des heutigen Menschen. Erste Nachweise hierfür lieferte die Anatomie von Mittelfußknochen menschlicher Vorfahren, die auf ein Alter von circa 3,2 Millionen Jahre datiert werden können [1].

Für die menschliche Lokomotion auf zwei Beinen ist das Zusammenspiel mehrerer Funktionssysteme notwendig: Für die Steuerung des Gehens spielen die neuronalen Netzwerkstrukturen des Gehirns und des Rückenmarks die wichtigste Rolle. Primäre pyramidale und extrapyramidale motorische Strukturen interagieren mit dem Kleinhirn und weiteren lokomotionsspezifischen Arealen im Gehirn. Das Kleinhirn selbst ist wichtig für die Koordination von Mehrsegmentbewegungen während des Gehens und für die Integration sensorischer Eingänge.

Damit kann über die gesammelten Informationen der Sinnesorgane eine permanente Anpassung des Ganges an äußere Gegebenheiten stattfinden. Für die Exekution des Gehens ist das muskuloskelettale System notwendig [2]. Im Bereich der Kraftentwicklung während des Gehens ist sowohl die Biomechanik des Bewegungsapparates, das Bewegungsmuster an sich (als Folge der neuronalen Steuerung) als auch die kardiozirkulatorische Effizienz relevant.

Diese Arbeit untersucht, inwieweit ein gestörtes Bewegungsmuster während des Gehens die Stabilität sowie die Energieeffizienz beeinflusst und ob eine gegenseitige Interaktion dieser beiden Subsysteme besteht. Als Modellerkrankung wurde die Gangstörung bei zerebellärer Ataxie gewählt [3]. Schädigungen im Bereich des Kleinhirns können zu Einschränkungen der posturalen Kontrolle mit daraus resultierender unsicherer Fortbewegung führen [4, 5].

Neben der Untersuchung, wie sich die notwendigen Qualitätsmerkmale gegenseitig beeinflussen, wird auf die individuelle Auswahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit bei Patienten mit zerebellärer Ataxie und gesunden Personen eingegangen. Hierbei wird eine Analyse der Gangstabilität und Effizienz der Fortbewegung durchgeführt.

Im Folgenden wird zunächst die Anatomie und Funktionsweise des Kleinhirns sowie die Physiologie der Energiegewinnung beim Gehen erläutert.

1.1 Das Kleinhirn

Das Kleinhirn ist durch sein Aussehen und seine vielfältige Funktion seit langer Zeit Gegenstand intensiver Forschung. In frühen Aufzeichnungen des griechischen Arztes Galen wurde das Kleinhirn als Ursprungsort des Rückenmarkes und motorischer Neuronen gesehen [6]. Über die Jahre veränderten sich die Ansichten, welche Funktionen das Kleinhirn übernimmt. Im 17. Jahrhundert ging Willis davon aus, dass es maßgeblich für den Intellekt und an unterbewussten Aktivitäten zum Erhalt des Kreislaufes wie Herzschlag und Atmung beteiligt sei. Seit dem 19. und 20. Jahrhundert präzisierten sich die Aufgabenbereiche, die man dem Kleinhirn als Teil des supraspinalen zentralen Nervensystems zuschreibt. Verschiedenste Tierexperimente und Untersuchungen an Menschen mit umschriebenen Schädigungen an Bereichen des Kleinhirns zeigten, dass es eine tragende Funktion bei der Regulation von Bewegungsabläufen und motorischem Lernen hat. Der Einfluss des Kleinhirns auf Lokomotion, Okulomotorik und Gleichgewicht kann auch anhand seiner Anatomie und Physiologie beschrieben werden [7].

1.1.1 Makroskopischer und mikroskopischer Aufbau

Das Kleinhirn liegt mit seinen 130 bis 140 Gramm Gewicht in der hinteren Schädelgrube. Kranial wird es vom Tentorium cerebelli bedeckt. Dies ist eine Duraduplikatur, die es vom Großhirn abgrenzt. Ventral liegt es dem Hirnstamm an, der über drei Kleinhirnstiele direkte Verbindung zum Zerebellum hat. Diese Kleinhirnstiele sind topographisch gegliedert in einen superioren, medialen und inferioren Teil und beinhalten die afferenten und efferenten Bahnen des Kleinhirns.

Aus anatomischer Sicht lässt sich das Kleinhirn in zwei Hemisphären gliedern. Zwischen den Hemisphären liegt der Vermis. Von ventral betrachtet fallen kaudal noch die Flocculi auf. Dies ist eine paarige Struktur, welche über den Nodus Verbindung zum Vermis hat und auch als Lobus flocculonodularis zusammengefasst wird. Kaudal finden sich in nächster Nähe zum Foramen Magnum noch die zwei Kleinhirntonsillen. Makroskopisch dominiert vor allem die annähernd parallele Furchung der beiden Hemisphären. Diese Oberflächenvergrößerung auf circa 2000 cm² trägt maßgeblich dazu bei, dass die Zelldichte der in der Rinde liegenden Neurone wesentlich höher ist als im Vergleich zum Rest des zentralen Nervensystem [8].

Funktionell und orientierend an afferenten Faserverbindungen lässt sich das Kleinhirn in drei Teile untergliedern. Das Vestibulocerebellum steht in enger Verbindung mit dem Vestibularorgan des Innenohrs [9]. Morphologisch betrachtet entspricht diese funktionelle Untereinheit dem Lobus flocculonodularis [10]. Das Spinozerebellum bezieht seine Afferenzen vornehmlich aus dem Bereich des Rückenmarks und besteht aus dem Vermis

und der paravermalen Zone. Der dritte und größte Teil des Kleinhirns ist das in den beiden Hemisphären liegende Pontozerebellum. Mit seinen afferenten Fasern aus dem Pons, einem Teil des Hirnstamms, steht es in Kontakt mit dem Großhirn [8]. Das weißliche Mark besteht aus den Axonen, die von den in der Rinde befindlichen Neuronen entsendet werden. Innerhalb dieses Marklagers finden sich einige Ansammlungen grauer Substanz, die als Kleinhirnkerne bezeichnet werden. Diese paarigen Gebilde lassen sich den funktionellen Strukturen des Kleinhirns zuordnen [8]. Die graue Substanz des Kleinhirns kann man in drei Schichten unterteilen, die von apikal nach basal aus einer Körnerschicht (Stratum granulosum), einer Purkinje-Zellschicht (Stratum purkinjense) und einer Molekularschicht (Stratum molekulare) bestehen [8, 11].

1.1.2 Verschaltung und Physiologie des Kleinhirns

Um die hauptsächliche Aufgabe, die Integration und Feinabstimmung von Bewegungen erfüllen zu können, finden sich im Kleinhirn bestimmte Regelkreise und Verschaltungen von Afferenzen und Efferenzen.

Der Informationszufluss erfolgt über zwei verschiedene Wege: Das Moosfasersystem und das Kletterfasersystem [8]. Die Moosfasern finden ihren Ursprung an verschiedenen Orten des zentralen Nervensystems. Sie liefern Informationen aus der Peripherie über die Stellung der Gelenke und Dehnung der Muskelspindeln sowie Signale aus der Großhirnrinde und Feedback vestibulärer, visueller und akustischer Art [12, 13]. Die zweite Afferenz stellen die Kletterfasern dar, die ihren Ursprung an der unteren Olive haben und Anschluss an die Dendriten der Purkinje-Zellen finden.

Der Regelkreislauf lässt sich folgendermaßen beschreiben: Afferente Informationen gelangen auf zwei Wegen in das Kleinhirn: Die erste Afferenz entspringt der inferioren Olive, die selbst einerseits aus dem cerebralen Kortex, andererseits über Kletterfasern aus dem Nucleus ruber Afferenzen erhält [14]. Die zweite Afferenz verläuft in den Moosfasern des Tractus spinocerebellaris und endet im Stratum granulosum des cerebellaren Kortex. Die dort befindlichen Körnerzellen senden ihre Axone als Parallelfasern zu den Purkinje Zellen, die die Afferenzen aus den Kletter- und den Moosfasern vereinen. Als einzig efferente Axone der Kleinhirnrinde entsenden die Purkinje Zellen ihre Aktionspotentiale mit den nun integrierten afferenten Signalen an die oben beschriebenen Kleinhirnkerne [14].

1.1.3 Die Funktion des Kleinhirns bei der Stand- und Gangregulation

Die Funktion des Kleinhirns beim Gehen lässt sich am besten mit einem Blick auf die Afferenzen erklären. Funktionell ist es dadurch möglich, das Kleinhirn in drei Bereiche zu untergliedern: Das Vestibulocerebellum oder die mediale Zone, das Pontocerebellum oder die intermediäre Zone und das Cerebrocerebellum oder die laterale Zone.

1.1.3.1 Mediale Zone

Läsionen im medialen Bereich des Kleinhirns oder des Nucleus fastigii wirken sich beim Menschen vor allem auf das Gleichgewicht und das Gangbild aus [15]. Ilg et al konnten bei Untersuchungen an Menschen mit umschriebenen Schädigungen der medialen Zone vornehmlich Beeinträchtigungen der dynamischen Balance feststellen [16]. Der medialen Zone mit dem Lobus flocculonodularis und dem Nucleus fastigii kommt durch Regulation des Gleichgewichts und der Fortbewegung eine bedeutende Rolle bei der Kontrolle der posturalen Stabilität zu. Dies ermöglicht vor allem über Aktivierung und Modulation der Extensoren und Flexoren den sicheren Stand [17, 18]. Neben den allgemeinen Fortbewegungsmustern, die der Mensch bei der ungestörten Lokomotion generiert, werden laut Udo et al ebenfalls Informationen über aufsteigende sensomotorische Bahnen aus den Extremitäten integriert, um diese Bewegungsgeneratoren an Umwelteinflüsse beziehungsweise Hindernisse anzupassen [19].

1.1.3.2 Intermediäre Zone

Die intermediäre Zone bezieht ihre Afferenzen aus verschiedenen Regionen des zentralen Nervensystems. Studien ergaben, dass unter anderem ein Teil der cerebro-cerebellaren Kreisläufe über die intermediäre Zone des Kleinhirns laufen [20]. Außerdem werden aufsteigende spinocerebelläre Bahnen in der intermediären Zone integriert [21]. Den dritten Teil der Afferenzen stellt die Verbindung des Kleinhirns zu den retikulären Kernen dar [22]. Schwartz et al stellten in ihrer Studie an Katzen fest, dass Neurone des Nucleus globosus und emboliformis während des Gehens auf einem Laufband eine Modulation der Entladungsfrequenz zeigten. Diese stand vor allem im Zusammenhang mit der Muskelaktivität der Trizeps- und Bizepsmuskulatur der untersuchten Seite [23]. Beobachtungen an Patienten und Tieren mit Schädigungen im Zerebellum zeigten, dass die intermediäre Zone besonders an der intermuskulären Kontrolle und korrekten Platzierung der Gliedmaßen beteiligt ist [24-26]. Zudem trägt sie zur Balancekontrolle und Ausführung präziser Bewegungen bei [7, 16].

1.1.3.3 Laterale Zone

Auch bei der lateralen Zone und dem zugehörigen Nucleus dentatus wurde der Einfluss auf die Lokomotion durch Tierversuche an Katzen mit Schädigungen in diesem Bereich untersucht. Gemessen wurden auch Änderungen der Aktivität der Neuronen während des normalen Ganges und während anspruchsvoller Aufgaben beziehungsweise sich ändernden Gegebenheiten. Hierbei zeigte sich, dass die normale Lokomotion weiterhin beinahe ohne Einschränkungen möglich ist. Diese Beobachtungen lassen sich gut mit den Erkenntnissen der elektrophysiologischen Untersuchungen an Katzen von Schwartz et al und entsprechenden Beobachtungen am Menschen von Ilg et al vereinbaren. Sie schrieben der lateralen Zone eine Rolle in der Modulation der Fortbewegung auf unbekanntem und anspruchsvollerem Untergrund zu, besonders wenn der visuelle Input eine große Rolle spielt, um die Schritte korrekt zu platzieren. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die laterale Zone eine entscheidende Rolle beim korrekten Platzieren der Gliedmaßen bei willkürlich und vornehmlich visuell gesteuerten Bewegungen einnimmt [7, 16].

1.2 Lokomotion beim Menschen

Für die aufrechte, bipedale Lokomotion beim Menschen sind eine Reihe supraspinaler und spinaler Zentren notwendig. Hierbei werden im Bereich des Rückenmarks automatisierte Programme generiert, die unter dem Einfluss der supraspinalen Zentren im Hirnstamm und Cerebellum für die adäquate Schreitbewegung zuständig sind [27-29]. Große Teile des aktuellen Forschungsstandes gehen auf die Untersuchung von Vierbeinern, vor allem Katzen zurück [28]. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Organisation der supraspinalen Zentren, die an der Fortbewegung beteiligt sind, beim Wechsel vom Vierbeingang auf den Zweibeingang nicht verändert haben [29].

Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Lokomotion muss das zentrale Nervensystem drei wesentliche Aufgaben erfüllen: Generierung eines Grundrhythmus reziproker Flexoren- und Extensorenaktivität, Sicherstellung des Gleichgewichts sowie eine jederzeit flexibel anpassbare Fortbewegung [30].

1.3 Pathologien des Kleinhirns – Die Kleinhirnataxie

Nach der Beschreibung der Funktionen des Kleinhirns beim Menschen wird im Folgenden auf das klinische Bild bei Schädigungen im Bereich des Zerebellums eingegangen. Dem Aufgabenbereich des Kleinhirns in der Feinabstimmung von Bewegungsabläufen, Koordination der Augenmuskulbewegungen (Okulomotorik), sowie Halte- und Stützmotorik entsprechend, kommt es bei Menschen mit Schädigungen im Kleinhirn zu Einschränkungen dieser Funktionen. Bei gestörter Koordination spricht man im klinischen Alltag von einer Ataxie (griechisch: Unordnung). Je nach Lokalisation der Schädigung kommt es vornehmlich zu einer Beeinträchtigung des Gehens (Gangataxie), einer verminderten Rumpfstabilität (Rumpfataxie), einer Gliedmaßenataxie oder einer zerebellären Okulomotorikstörung. Die motorische Einschränkung der Sprachproduktion nennt man Dysarthrie [4, 5].

Die Ätiologie der Kleinhirnataxie ist heterogen. Schädigungen des Zerebellums können degenerativer zerebrovaskulärer Genese sein, oder aber im Rahmen metabolischer Störungen, Autoimmunreaktionen, Tumorerkrankungen oder Schädel-Hirn Traumata auftreten. Auch genetische Formen der Kleinhirnataxie spielen bei der Ätiologie eine Rolle [31].

Der Gang ataktischer Patienten ist unsicher und gekennzeichnet durch eine erhöhte Variabilität verschiedener Gangparameter wie Schrittdauer, Schrittlänge und der Spurweite, was in einem deutlich erhöhten Sturzrisiko resultiert [4, 5]. Das klinische Erscheinungsbild der zerebellär-ataktischen Gangstörung wird im Folgenden erläutert.

1.4 Die zerebellär-ataktische Gangstörung

Der bipedale Gang des Menschen erfordert ein hohes Maß an posturaler Stabilität. Zudem ist eine Adaptation des Gangs an sich ändernde Gegebenheiten unerlässlich, um Stürze zu vermeiden. Das Kleinhirn stellt hierfür das zentrale Kontrollorgan des Nervensystems dar. Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie kommt es zu Veränderungen der Gang- und Bewegungsmuster, die für das klinische Erscheinungsbild der betroffenen Personen charakterisierend sind und im Folgenden dargestellt werden.

1.4.1 Veränderungen der Gangmuster

Geschwindigkeit

Klinische Studien zeigen, dass die habituelle Fortbewegungsgeschwindigkeit bei Patienten mit zerebellärer Ataxie im Vergleich zu Gesunden signifikant reduziert ist [32-34].

Kadenz

Die Anzahl der Schritte pro Minute ist bei zerebellären Patienten herabgesetzt [32-34].

Spatiale Parameter

Bei Analyse der räumlichen Gangparameter fallen bei Patienten mit zerebellärer Ataxie im Vergleich zu gesunden Probanden typische Veränderungen auf. Die Schritt- und die Doppelschrittlänge der Erkrankten ist signifikant kürzer [16, 34, 35]. Die Spurweite der Patienten ist beim Gehen jedoch wesentlich breitbasiger, als es bei Gesunden der Fall ist [34, 36].

Temporale Parameter

Die Schritt- und Doppelschrittdauer sind ebenfalls in mehreren Studien analysiert worden. Hier findet sich beim ataktischen Gang der zerebellär erkrankten Patienten für beide zeitlichen Parameter eine signifikante Verlängerung [32, 34].

Gangzyklus

Auch der Gangzyklus ist bei der zerebellären Ataxie verändert. In verschiedenen Studien zeigten die Ganganalysen, dass sich die Schwungphasen der zerebellären Patienten verkürzen, während die Stand- und Doppelstandphasen von längerer Dauer sind [34, 35].

Variabilität

Eine weitere zentrale Eigenschaft bei Patienten mit zerebellärer Ataxie ist die deutliche Zunahme der Variabilität einiger Gangparameter. Verschiedene Studien fokussierten sich hierbei vor allem auf die Schrittlänge, die Doppelschrittlänge und die Schrittdauer. Hier konnte bei Patienten eine, im Vergleich zu gesunden Personen, signifikante Erhöhung der Variabilität im Gangbild nachgewiesen werden [32, 34, 37].

1.4.2 Veränderungen der Bewegungsmuster

Neben der Instabilität des Körperstamms stellt die gestörte Kontrolle der Gliedmaßen eine weitere Ursache für die deutlich erhöhte Variabilität des Gangs bei Patienten mit zerebellärer Ataxie dar. Dies betrifft zum einen die Funktionalität der Dynamik innerhalb einer Gliedmaße, zum anderen die Koordination zwischen den Gliedmaßen. Ilg et al führten bei Patienten mit zerebellärer Ataxie eine videobasierte Analyse der Gelenkstellungen in Hüfte, Knie und Sprunggelenk während des Gehens durch. Hierbei konnte, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, eine deutliche erhöhte Variabilität der Schwingungsweite in den untersuchten Gelenken nachgewiesen werden [16]. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass neben der Instabilität des Körperstamms auch die fehlerhafte Koordination der Gliedmaßen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des zerebellär-ataktischen Gangs spielt.

1.4.3 Anpassungsfähigkeit des zerebellär-ataktischen Gangs

Bei gesunden Personen konnte gezeigt werden, dass die Wahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit in einen Bereich fällt, in dem eine hohe Anpassungsfähigkeit an äußere Einflüsse herrscht [38]. Diese Anpassungsfähigkeit wird bei Gesunden durch die adäquate Integration sensomotorischen Feedbacks im Kleinhirn gewährleistet. Hierdurch können zügige, situationsbedingte Veränderungen der räumlichen und zeitlichen Gangparameter stattfinden. Die eingeschränkte Funktion dieser Integrationsfähigkeit des Kleinhirns bei zerebellär-ataktischen Patienten resultiert in einer erhöhten Sturzgefahr. Würh et al untersuchten den Gang ataktischer Patienten über ihr individuelles Geschwindigkeitsspektrum. Hierbei zeigte sich, dass die Wahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit in den Bereich fällt, in dem die Variabilität der Gangparameter am geringsten ist [39]. Die Forschungsgruppe um Schniepp et al konnte zudem einen Zusammenhang zwischen dem Sturzrisiko zerebellär-ataktischer Patienten und der Gangvariabilität nachweisen [5]. Die gestörte Anpassungsfähigkeit der Lokomotion scheint bei zerebellären Patienten somit vor allem über die Regulation der Fortbewegungsgeschwindigkeit kompensiert zu werden. In der Literatur wird das menschliche Gehen mitunter als dynamisches Modell auf Basis verschiedener Attraktoren beschrieben. Diese Theorie besagt, angewandt auf den Prozess des Gehens, dass der Körper auf verschiedene Variablen zugreift, die es als Untereinheiten zu einem großen Konstrukt zusammenführt. Beim Gehen mit bevorzugter Geschwindigkeit gilt dieses System als in sich stabil. Alle Attraktoren sind als Untermengen des Systems in ihrer notwendigen Ausprägung vorhanden und abrufbar. Hierdurch wird der Gang so stabil und effizient wie möglich gestaltet. Kommt es durch Veränderungen der Attraktoren zu Perturbationen dieses Systems, resultiert dies in einer erhöhten Variabilität der anderen

Parameter und somit auch instabilerem Gangbild. Betroffen sind hierbei zum Beispiel die Anpassung der Schrittdauer und Kadenz. Ein Beispiel einer solchen Perturbation ist zum Beispiel der Wechsel des Gangs von flacher Ebene in einen Gang mit Steigung [3]. Angewendet auf Patienten mit zerebellärer Ataxie dient das Attraktorenmodell als Optimierungsstrategie, um den ataktischen Gang so stabil wie möglich zu gestalten. Dadurch kann eine multimodale Auswahl von optimalen Zuständen beschrieben werden. Diese optimalen Zustände müssen sich jedoch nicht zwangsläufig in einem Geschwindigkeitsbereich überlappen. Es ist also möglich, dass sich Attraktoren zu unterschiedlichen Zeitpunkten im individuellen Geschwindigkeitsspektrum einer Person in ihrem Optimum befinden.

1.4.4 Die Rolle der Energieeffizienz des ataktischen Gangs

Einige Gruppen haben den Gang ataktischer Patienten hinsichtlich ihrer Energieeffizienz untersucht. Der aktuelle Stand der Forschung beschreibt den zerebellär-ataktischen Gang als ineffizient und fokussiert sich auf die Ursache hierfür. Serrao et al zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen der oben beschriebenen unharmonischen Koordination der Gliedmaßen und dem Sauerstoffverbrauch besteht [40]. Die Hyperkinetik der zerebellären Gangstörung scheint die Lokomotion von Patienten mit zerebellärer Ataxie somit ineffizienter zu machen. Bisher existieren keine Daten darüber, ob die Energieeffizienz einen Einfluss auf die Auswahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit bei erkrankten Personen hat.

1.5 Physiologie der Energiegewinnung beim Gehen

Der Skelettmuskel des menschlichen Körpers kann während der Fortbewegung auf verschiedene Energiespeicher und Methoden der Energiegewinnung zurückgreifen. Auf molekularer Ebene benötigt eine Skelettmuskelzelle Adenosintri-phosphat (ATP), um eine Kontraktion durchzuführen und somit, hier am Beispiel der Lokomotion, das Gehen zu ermöglichen. Der muskelinterne ATP-Speicher reicht jedoch nur für circa 3-4 maximale Muskelkontraktionen aus. Daher ist es notwendig, über verschiedene Wege diese energiereiche Phosphatverbindung zu synthetisieren. Alle Möglichkeiten ATP zu synthetisieren, starten dabei unmittelbar bei Beginn der Bewegung gleichzeitig, erreichen ihre Plateauphase jedoch mit unterschiedlichen Latenzen [41]. Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Ablauf der Energiebereitstellung beim Menschen. Im Folgenden wird auf diese verschiedenen Möglichkeiten eingegangen.

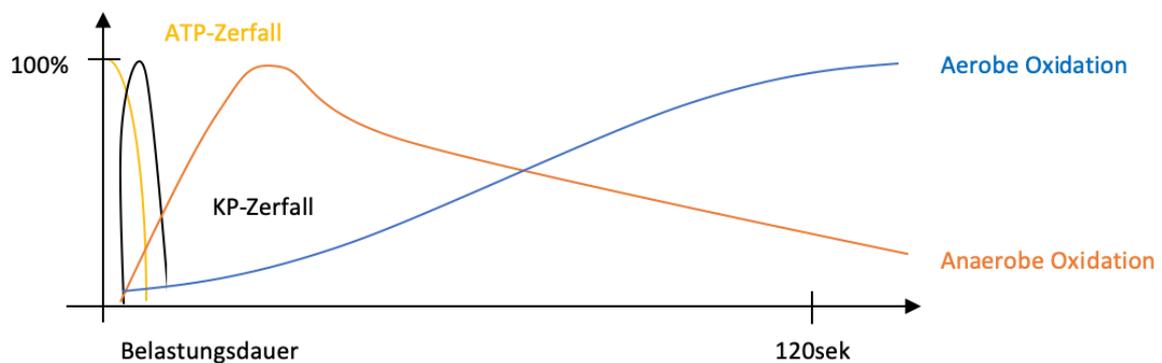
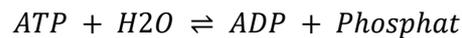


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Energiebereitstellung.

1.5.1 Direkte Energiespeicher

Bei Beginn eines Bewegungsprozesses erreichen zunächst die direkten Energiespeicher ihre Plateauphase und spielen dadurch innerhalb der ersten Sekunden die maßgebliche Rolle bei der Energiegewinnung. Wie bereits eingangs erwähnt, befindet sich im Muskel ein ATP-Speicher. Dieser kann durch Aufspaltung in ADP und Phosphat für 3-4 maximale Muskelkontraktionen ausreichend Energie liefern.



Um einer zu raschen Entleerung des ATP-Speichers vorzubeugen, befindet sich mit dem Kreatinphosphat eine weitere energiereiche Phosphatverbindung in der Muskelzelle. Hierüber ist eine Re-Synthese des ATP aus ADP möglich.



Diese Energiespeicher können für die ersten 20 Sekunden körperlicher Betätigung ausreichend Energie liefern [41, 42].

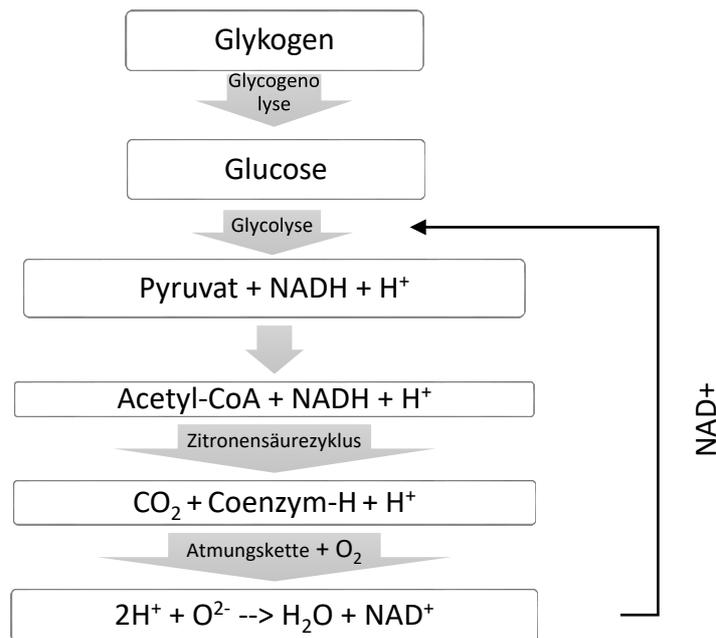
1.5.2 Energiegewinnung durch Oxidation von Nährstoffen

Bei körperlicher Betätigung wie dem normalen Gehen ist eine längerfristige Art der Energiegewinnung notwendig. Diese kann der Körper durch die Oxidation von Nährstoffen und damit verbundenen Synthese von ATP ermöglichen. Je nach Bedarf und Intensität der Belastung überwiegt hierbei die aerobe/sauerstoffabhängige, oder die anaerobe/sauerstoffunabhängige Oxidation von Nährstoffen [41, 43].

1.5.2.1 Aerobe Oxidation der Nährstoffe

Bei der aeroben Oxidation der Nährstoffe werden vor allem Kohlenhydrate und Fette in mehreren Schritten zu den Stoffwechselprodukten Wasser (H₂O) und Kohlenstoffdioxid (CO₂) abgebaut, um das notwendige ATP für die Muskelarbeit zu produzieren.

Aerobe Oxidation



Veranschaulicht werden hier die einzelnen Stoffwechselprozesse, die an der aeroben Oxidation beteiligt sind. Die Glycogenolyse und die Glycolyse finden im Zytoplasma der Muskelzelle statt. Im Mitochondrium läuft der Zitronensäurezyklus sowie die Atmungskette ab. Dabei wird das bei körperlicher Arbeit vermehrt aufgenommene O₂ schließlich verstoffwechselt. Im Schaubild nicht inbegriffen ist die aerobe Oxidation mit Fettsäuren als ursprünglichem Energielieferanten. Fettsäuren werden an der Membran des Mitochondriums zu Acetyl-CoA gespalten und anschließend in den Zitronensäurezyklus eingespeist [41, 43].

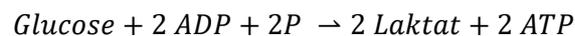
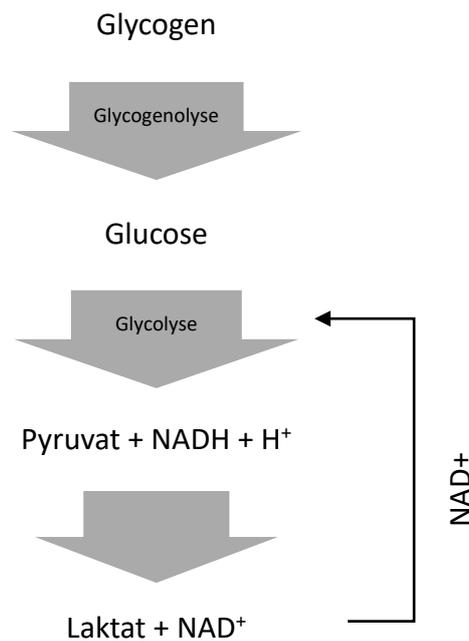


Die Gesamtsummenformel dieser Prozesse zeigt, dass unter Standardbedingungen aus einem Glucosemolekül 36 ATP synthetisiert werden können [41].

1.5.2.2 Anaerobe Oxidation der Nährstoffe

Die anaerobe Oxidation von Nährstoffen spielt vor allem während kurzer, intensiver Belastungen eine tragende Rolle bei der Energiegewinnung. Die ersten Prozesse sind, wie man dem unten aufgeführten Schaubild entnehmen kann, auch hier die Glycogenolyse und Glycolyse. Bei intensiver Belastung kommt es zu einer Aktivierung dieser Prozesse, es fällt folglich viel Pyruvat und NADH + H⁺ an. Gerade das NADH spielt jedoch in seiner oxidierten Form NAD⁺ eine relevante Funktion, um die bei der Glycolyse entstehenden Protonen (H⁺) puffern zu können. Dies gelingt mittels der Synthese des Laktats, dem Stoffwechselprodukt

der anaeroben Oxidation [43].



Die Gesamtsummenformel dieser Reaktion zeigt, dass aus einem Glucosemolekül zwei ATP synthetisiert werden. Dies geschieht jedoch mit einer schnelleren Flussrate, als es bei der aeroben Oxidation möglich ist. Über eine gewisse Zeitspanne gesehen kann also mehr ATP gebildet werden. Daher ist die anaerobe Oxidation bei kürzeren, intensiveren Belastungen eine gute Ergänzung der Energieproduktion [41, 43].

1.5.3 Die Sauerstoffaufnahme bei körperlicher Belastung

Bei moderater körperlicher Belastung wie dem Gehen wird der Energiebedarf fast ausschließlich durch die aerobe Energiegewinnung gedeckt. Dadurch ist es möglich, über das Verhalten der Sauerstoffaufnahme auf die Stärke der Belastung zu schließen. Wie der Abbildung 1 zu entnehmen ist, starten alle Wege der Energiegewinnung gleichzeitig, um die notwendige Menge an ATP zu synthetisieren. Sie erreichen jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihre maximale Ausprägung [41]. Die aerobe Energiegewinnung, respektive die Sauerstoffaufnahme, ist nach Start der Belastung noch nicht in der Lage, den wegen der erhöhten Muskelaktivität anfallenden Mehrverbrauch des Sauerstoffs durch Mehraufnahme zu decken. Wie man der unten aufgeführten Abbildung entnehmen kann, entsteht daher eine gewisse Sauerstoffschuld (grüner Kurvenabschnitt, O₂-Schuld), die nach Beenden der Aktivität kompensiert werden muss. Entsprechend benötigt das Herz-Kreislauf System je

nach Stärke der Belastung einige Zeit (roter Kurvenabschnitt, O₂-Defizit), bis sich eine Plateauphase der Sauerstoffaufnahme bildet. Bei leichterer Anstrengung, wie beim Gehen, handelt es sich um 60-120 Sekunden [41, 43].

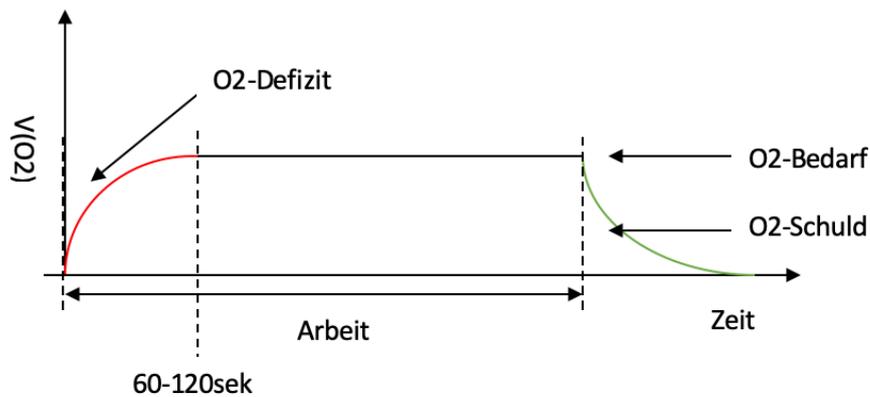


Abbildung 2: Sauerstoffaufnahme (VO_2) des Körpers bei Beginn einer körperlichen Aktivität über Zeit. Rot gekennzeichnet ist der Abschnitt des Sauerstoffdefizites (O₂-Defizit) bis zum Erreichen des O₂-Steadystates, der hier als schwarze Linie dargestellt wird. Der abflachende grüne Bereich stellt die Sauerstoffschuld (O₂-Schuld) nach Beenden der Aktivität dar.

1.6 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit dient der Zusammenführung zweier Themenkomplexe: Dem Verhalten der Gangstabilität sowie der Energieeffizienz während des Gehens bei verschiedenen Geschwindigkeiten gesunder Probanden und Patienten mit zerebellärer Ataxie.

Hierdurch lässt sich eine Abhängigkeit dieser beiden Qualitätssysteme des Gehens über das individuelle Geschwindigkeitsspektrum ableiten. Unter weiterer Berücksichtigung der Auswahl des habituellen Gehetempos sollen Rückschlüsse gezogen werden, inwieweit in einem Attraktormodell energetische oder möglichst stabile Optimumszustände von Patienten mit zerebellärer Ataxie angestrebt werden.

Die Fragestellung der Arbeit ist so zu formulieren:

(1) Wie verhalten sich verschiedene Gangparameter und die Energieeffizienz im Vergleich zwischen gesunden Probanden und Patienten mit zerebellärer Ataxie innerhalb des individuellen Geschwindigkeitsspektrums?

(2) Gibt es Korrelationen zwischen den einzelnen Gangparametern und der Energieeffizienz bei gesunden Probanden und Patienten mit zerebellärer Ataxie? Sind diese Korrelationen zwischen Probanden und Patienten gleich? Gibt es Variablen, über die Patienten mit zerebellärer Ataxie ihre Energieeffizienz modulieren können?

(3) Wie verhält sich das habituelle Gehen in Relation zur Stabilität beziehungsweise Energieeffizienz? Kann man auf Basis dieser zwei Systeme ein Attraktormodell beschreiben?

2. Material und Methoden

2.1 Teilnehmerkollektiv

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Einschluss in die Studie wurde ein Mindestalter von 18 Jahren festgelegt. Alle Teilnehmer mussten einwilligungsfähig sein, gaben ihr schriftliches Einverständnis und wurden über den Ablauf der Versuche aufgeklärt. Die Studie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) durchgeführt.

Damit eine adäquate Verwertung der Daten möglich ist, durften sowohl bei Probanden als auch bei den Patienten mit zerebellärer Ataxie keine weiteren Vorerkrankungen bestehen, die Einfluss auf das Gangbild haben könnten. Zusätzlich durften bei allen Teilnehmern keine orthopädischen und kardiovaskulären Erkrankungen bestehen. Die Ätiologie der zerebellären Schädigung bei den untersuchten Patienten spielte für den Einschluss in die Studie keine Rolle.

2.1.2 Rekrutierung der Teilnehmer

Die Auswahl der Patienten, welche in die klinische Studie aufgenommen wurden, erfolgte aus dem Patientenkollektiv des deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums (DSGZ) der LMU. Die Patienten erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20 Euro zur Teilnahme an der Studie.

Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgte überwiegend durch die Mitarbeiter des DGSZ und der LMU sowie des Freundes- und Angehörigenkreises der Patienten. An die Probanden der Studie wurde keine Aufwandsentschädigung gezahlt.

2.1.3 Beschreibung des Kollektivs

An der Studie nahmen insgesamt 33 Personen teil. Diese teilten sich auf in Patienten mit zerebellärer Ataxie (n=17, 21-73 Jahre, 9 weiblich, 8 männlich) sowie gesunde Kontrollpersonen (n=16, 26-72 Jahre, 6 weiblich, 10 männlich). Das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre.

2.2. Methodik

2.2.1 Klinische Parameter und Skalen

Nach Rekrutierung der Patienten wurde eine standardisierte Anamnese erhoben. Besonderes berücksichtigt wurden zusätzliche Erkrankungen, Medikamenten-einnahme und die aktuelle Gehfähigkeit.

Zur genaueren Quantifizierung der Ausprägung der Ataxie wurde bei den Patienten der Scale of assessment and rating of ataxie (SARA) verwendet. Der von Schmitz-Hubsch et al. im Jahr 2006 entworfene Score teilt sich auf in insgesamt acht verschiedenen Aufgaben und reicht von Null (= keine Ataxie) bis 40 (= schwerste Ataxie). Die acht Untereinheiten des Testes beurteilen den Gang, den Stand, das Sitzen, die Sprachproduktion, die Feinmotorik sowie Diadochokinese des zu Untersuchenden [44]. Dadurch erlaubt dieser Test eine gute Aussage über die Ausprägung der gegebenenfalls vorliegenden Ataxie und ermöglicht im klinischen Alltag eine Verlaufsbeurteilung der untersuchten Personen [45].

Mit Hilfe des Functional Gait Assessment-Tests (FGA) kann die posturale Stabilität, also die aufrechte Körperhaltung während des Gehens, beurteilt werden. Dieser Test besteht aus insgesamt 10 Items, welche auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet werden können. Addiert ergeben diese Untereinheiten den FGA. Eine Gesamtpunktzahl von 0 ist die schwerste Beeinträchtigung des Gangbildes, während 30 Punkte einem normalen Gangbild entsprechen. Die durchzuführenden Aufgaben beinhalten Gehen in der Ebene, Wechsel der Geschwindigkeit, Gang mit vertikaler sowie horizontaler Kopfdrehung, Gang mit Drehung, Übersteigen eines Hindernisses, Gang mit schmalerer Unterstützungsfläche, Gang mit geschlossenen Augen, Rückwärtsgang und Treppensteigen. Entwickelt wurde der Test durch Wrisley et al. und dient der klinischen Beurteilung von Gang, Gleichgewicht und Sturzrisiko [46].

Während der klinischen Untersuchung der Patienten wurde zudem der einfach durchzuführende Time Up and Go Test (TUG) durchgeführt. Gemessen wird hierbei die Zeit, welche die zu untersuchende Person benötigt, um von einem im Raum stehenden Stuhl aufzustehen, eine Strecke von drei Metern geradeaus zurückzulegen, auf der Stelle umzudrehen und dieselbe Strecke wieder zurückzugehen, um sich wieder auf den Stuhl zu setzen [47]. Anhand der benötigten Zeit kann eine Einschätzung von Sturzwahrscheinlichkeit, Beweglichkeit sowie des Gleichgewichtes der zu testenden Person und bei Patienten mit zerebellärer Ataxie erfolgen [48-50].

2.2.2 Ablauf der Messungen

2.2.2.1 Versuchsaufbau und Studiendesign

Nach Erheben der Scores zur klinischen Einschätzung der Ataxie sowie der Anamnese erfolgte zunächst die Messung der individuell bevorzugten, sowie maximalen Gehgeschwindigkeit auf einem 6,7m langen, drucksensitiven Teppich mit GAITRite® System (hergestellt von SMS Technologies Ltd unter der Lizenz von CIR Systems Inc.). Die so gemessenen maximalen und habituellen Gehgeschwindigkeiten wurden sowohl für die eigentliche Messung der Gangparameter der Testperson als auch der Energieeffizienz während des Gehens benötigt. Die Messpunkte waren 20%, 40%, 70% und 80% der maximalen sowie die ermittelte habituelle Geschwindigkeit. Der Versuchsaufbau hierfür bestand aus zwei simultan ablaufenden Messungen: Ein mit einer Zebris® FDM Messplatte ausgestattetes Laufband von h/p/cosmos® ermöglichte die Ganganalyse während der jeweiligen Geschwindigkeit. Während der Messung auf dem Laufband wurde zudem mit einem mobilen Spirometer, dem COSMED Fitmate Pro®, die Sauerstoffaufnahme gemessen. Die Datenerhebung erfolgte von Februar 2015 bis September 2016.

2.2.2.2 Ganganalyse

Festlegen der zu messenden Geschwindigkeiten mittels GAITRite®, CIR System:

Wie bereits beschrieben, wurden zunächst bei allen Probanden und Patienten die zu messenden Geschwindigkeiten mittels GAITRite® System auf dem drucksensitiven, 6,7m langen Teppich festgelegt. Das genutzte System wurde bezüglich seiner Validität und Reabilität in früheren Studien getestet [51, 52]. Der drucksensitive Teppich verfügt über insgesamt sechs Sensorplatten (61x61cm) mit jeweils 2304 Sensoren, die in einem Raster von 48x48 angeordnet sind. Die in diesem elektronisch sensiblen Areal aufgenommenen Messwerte werden an einen Computer weitergegeben.

Ablauf des Gehversuchs: Die Messung der individuellen Geschwindigkeiten wurde in zwei Kategorien eingeteilt.

- (1) Selbstgewählte, habituelle Geschwindigkeit: die Teilnehmer der Studie sollten mit ihrer bevorzugten Geschwindigkeit über den Teppich gehen. Die Anweisung lautete: „Gehen Sie in Ihrem normalen Tempo über den Teppich, so als würden Sie durch die Stadt gehen.“

- (2) Maximale Geschwindigkeit: die Teilnehmer der Studie sollten mit ihrer persönlichen, maximal möglichen Geschwindigkeit über den Teppich gehen. Es wurde explizit darauf hingewiesen, dabei nicht ins Laufen/Rennen überzugehen. Die Anweisung lautete: „Gehen Sie in Ihrem maximal möglichen Tempo über den Teppich, Sie dürfen dabei jedoch nicht rennen!“

Für alle teilnehmenden Patienten und Kontrollpersonen wurden die oben aufgeführten Anweisungen gleich formuliert. Jede der Messbedingungen wurde zwei Mal durchgeführt. Die Testpersonen wurden gebeten, 1,5m vor der Matte mit dem Gehen zu beginnen und erst 1,5m hinter dem Teppich anzuhalten, um eine gleichmäßige Fortbewegung zu gewährleisten. Bei allen Bedingungen sollten die Arme entspannt seitlich am Körper hängen, die Teilnehmer mussten ihre Schuhe zuvor ausziehen. Zur Vermeidung von Stürzen war es auf Grund der Unsicherheit einiger Patienten notwendig, dass der Patient während der Messung begleitet wurde. Natürlich wurde in solchen Situationen darauf geachtet, dass der Untersucher sich dem Gang des Patienten anpasste, um Beeinflussungen auf dessen Tempo zu vermeiden. Während der Untersuchungen wurden externe Störfaktoren, wie z.B. schlechte Lichtverhältnisse, laute Störgeräusche und Bewegungen durch andere Personen im Sichtfeld minimiert, um eine möglichst ruhige, standardisierte Untersuchungsatmosphäre zu schaffen.

Durchführung der Ganganalyse/Messsystem:

Die eigentliche Ganganalyse erfolgte in den Räumlichkeiten des Forschungshauses am Universitätsklinikum Großhadern. Verwendet wurde hierfür ein 1,6m langes, drucksensitives Laufbandsystem (Zebris®, Isny, Deutschland; h/p/cosmos®, Nussdorf-Traunstein, Deutschland) mit einer Aufzeichnungsrate von 100 Hz.

Das benutzte Setup gilt als geeignete Methode zur Bestimmung temporaler und spatialer Gangparameter. Die Validität und Reabilität der zebris® FDM Messplatte ist in Studien getestet und bereits in verschiedenen Bereichen zur Ganganalyse angewendet [53, 54].

Die 155x54cm große Messplatte ist in das h/p/cosmos® Laufband integriert und verfügt über 1,4 Sensoren/cm². Diese kapazitiven Drucksensoren sind in einer Messmatrix aus Zeilen und Spalten angeordnet und generieren zur Bestimmung der Druckverteilung eine Anzahl von Messsignalen. Diese sind proportional zu deren Kapazität, werden an die Ansteuer- und Signalelektronik weitergeleitet und am PC mittels Software visualisiert. Gemessen wurde jeweils 20%, 40%, 70% und 80% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit der Testperson sowie deren habituelle Fortbewegungsgeschwindigkeit.

Die Datenerhebung erfolgte jeweils in einem Zeitintervall von drei Minuten mit drei Minuten Pause zwischen den einzelnen Messungen. Vor Beginn der Aufzeichnung hatten die Teilnehmer eine Minute Zeit, ihren Gang an das Laufband zu adaptieren. Auch bei dieser

Messung wurden die Teilnehmenden gebeten, ihre Schuhe zuvor auszuziehen. Nach Anlegen der unten beschriebenen Maske zur Messung des Sauerstoffverbrauches begann die Versuchsaufzeichnung. Hierbei wurden die Daten der einzelnen Messpunkte bzw. Geschwindigkeiten in zufälliger Reihenfolge hintereinander erhoben.

Wie oben beschrieben, erfolgte die Ganganalyse über die in das Laufband h/p/cosmos® integrierte zebris® FDM Messplatte. Die Bewegung des Laufbandes wird hierbei kompensiert, sodass stabile Parameter erhoben werden können. Hierdurch konnten sowohl räumliche (spatiale), also auch zeitliche (temporale) Gangparameter bestimmt werden, welche im Folgenden einzeln dargestellt sind.

Spatiale Parameter:

- **Stride length (cm)**

Die stride length (Doppelschrittlänge) stellt die Fortbewegungslinie zwischen dem vom Laufband gemessenen Fersenmittelpunkt zweier aufeinanderfolgender Schritte des gleichen Fußes dar.

- **Step length (cm)**

Die step length (Schrittlänge) ist die Entfernung vom Fersenmittelpunkt des aktuellen Schrittes bis zum Fersenmittelpunkt des letzten Schrittes des anderen Fußes. Wenn es der zu messenden Person im aktuellen Gangzyklus nicht gelingt, den Fersenmittelpunkt des landenden Fußes vor dem des ruhenden Fußes zu platzieren, kann die step length negativ ausfallen.

- **Base of support (cm)**

Die Base of support oder auch Base width stellt die Distanz zwischen dem Fersenkontaktpunkt eines Fußes und der Fortbewegungslinie des anderen Fußes dar.

- **Step width (cm)**

Dieser Parameter stellt die Distanz vom Mittelpunkt der Mittellinie des aktuellen Schrittes bis zum Mittelpunkt der Mittellinie des vorherigen Schrittes des jeweils anderen Beines dar.

Temporale Parameter:**- Step time (s)**

Dieser Parameter misst die Zeit zwischen dem ersten durch die Sensorplatte registrierten Bodenkontakt eines Fußes bis zum ersten Bodenkontakt des anderen Fußes.

- Stance phase (% des Gangzyklus)

Die Standphase ist die Zeit zwischen dem ersten und letzten Bodenkontakt zweier aufeinander folgender Schritte desselben Fußes, gemessen im prozentualen Anteil am kompletten Gangzyklus.

- Single support/Swing phase (s, oder % des Gangzyklus)

Dieser Parameter beschreibt die Einbeinphase, also die Zeit zwischen dem letzten Bodenkontakt des aktuellen Schrittes und dem Bodenkontakt des nächsten Schrittes für den gleichen Fuß. Diese Zeit entspricht der Schwungphase des anderen Fußes.

- Double support (s oder % des Gangzyklus)

Die gemessene Zeit, in der sich beide Füße am Boden befinden, ist die Summe der Zeit zwischen dem ersten Bodenkontakt des gegenwärtigen Fußes und dem letzten Bodenkontakt des vorherigen Fußes, sowie zwischen dem ersten Kontakt des anderen Fußes und dem letzten Kontakt des gegenwärtigen Fußes.

- Stride time (s)

Dieser Parameter stellt die Zeit zwischen den ersten Bodenkontakten zweier aufeinander folgender Schritte des gleichen Fußes dar.

- Kadenz (Schritte/min)

Die Kadenz stellt die Anzahl der vom Probanden pro Minute durchgeführten Schritte dar.

- Velocity (m/s)

Die Fortbewegungsgeschwindigkeit der Testperson errechnet sich aus dem Quotienten der zurückgelegten Gesamtstrecke durch die verstrichene Zeit des jeweiligen Messzyklus.

2.2.2.3 Energieeffizienz

Zur Bestimmung des Energiebedarfes beim Laufen ergänzten wir das Setup mit dem Cosmed® (Rom, Italien) Fitmate PRO. Dieses mobile Gerät misst über eine Mund-Nasenmaske die Sauerstoffaufnahme in Ruhe sowie unter Belastung. Die Validität des verwendeten Setups bezüglich korrekter Messung des Sauerstoffverbrauches wurde in Studien belegt [55]. Um eine Messung der aus- sowie eingeatmeten Luft möglich zu machen, wurde der Testperson vor Beginn der Messungen eine Mund und Nase bedeckende Silikonmaske angelegt. Diese wurde an vier Verbindungsstellen mit einem an die Kopfform des Probanden individuell anpassbaren Gurt befestigt. Vor Beginn des Versuchs wurde die Maske auf eine mögliche Leckage überprüft und gegebenenfalls Anpassungen durchgeführt. Zusätzlich wurde jedem Probanden ein Brustgurt angelegt, über den die Herzfrequenz gemessen und auf das Fitmate PRO übertragen wurde.

Die Konsole befand sich während der Messungen neben dem Laufband. Das Verbindungskabel zwischen Maske und Konsole wurde, um einen störenden Einfluss auf den Gang zu verhindern, an einer Querstrebe am Kopfende des Laufbandes fixiert.

Aufbau/Funktionsweise des Gerätes:

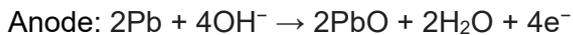
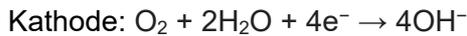
Das Cosmed® Fitmate PRO verfügt über ein LCD-Display, auf dem verschiedene Modi auswählbar sind und die Daten der zu testenden Person eingegeben werden können. Um Rückschlüsse auf den Sauerstoffverbrauch beim Gehen schließen zu können, wurde für die Studie das Testprogramm „Submaximal VO₂max“ ausgewählt. Am Ende des Versuches wurden sämtliche im Folgenden näher beschriebene Messdaten mittels des integrierten Druckers auf Thermopapier ausgedruckt. Vor dem Test wurden das Gewicht, die Größe, das Geschlecht, sowie das Alter der Testperson eingegeben.

Die über den Gurt am Kopf der Probanden fixierte Silikonmaske wurde mit dem Flowmeter verbunden. Hierüber konnte das Volumen der ein- und ausgeatmeten Luft über eine 28mm große, bidirektionale Turbine gemessen werden. Der Messbereich liegt bei 5-300l/min, die Messgenauigkeit bei +/- 2%.

Das Kernstück des Cosmed® Fitmate PRO ist der Galvanische Sauerstoffsensor für die Messung von Gasgemischen. Diese Methode ist in der Tauch- und Medizintechnik etabliert, um den Sauerstoffanteil eines vorherrschenden Gasgemisches, in diesem Fall der ein- und ausgeatmeten Luft, zu messen [56].

Der Sauerstoffsensor ist nach dem Prinzip einer Brennstoffzelle aufgebaut: Das Reduktionsmittel der chemischen Reaktion ist der in der Luft enthaltene Sauerstoff, das Oxidationsmittel ist Blei. An der Kathode wird Sauerstoff zu Hydroxy-Ionen reduziert, an

der Anode wird Blei oxidiert. Der hierbei entstehende Elektronenfluss ist proportional zum Sauerstoffanteil.



Natürlich wird während dieser Reaktion das in der Brennstoffzelle enthaltene Blei sukzessive oxidiert. Die Lebensdauer ist dadurch, je nach Benutzung, beschränkt auf circa 12-18 Monate [56]. Über die Differenz des Sauerstoffanteiles zwischen eingeatmeter und ausgeatmeter Luft, sowie dem durch das Flowmeter gemessenen umgesetzten Atemvolumen, kann der Sauerstoffverbrauch der Probanden in Echtzeit analysiert werden. Folgende Parameter konnten somit während der Drei-Minuten-Intervalle mit verschiedenen Geschwindigkeiten erhoben, beziehungsweise im Anschluss berechnet werden:

- **VO₂Kg (Volume oxygen, ml/Kg*min)**

Dieser Wert stellt das Volumen des vom Probanden durch die Atemluft aufgenommenen Sauerstoffes in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute dar. Errechnet wird dieser Wert durch das zuvor eingetragene Körpergewicht des Patienten sowie der durch den galvanischen Sauerstoffsensor gemessenen Differenz des Sauerstoffgehaltes aus ein- und ausgeatmeter Luft.

- **Ve (Ventilation, l/min)**

Durch die an der Maske angebrachte bidirektional betriebene 28mm Turbine wird das Atemminutenvolumen in Litern pro Minute errechnet.

- **Rf (Respiratory frequency, 1/min)**

Die Atemfrequenz kann ebenfalls durch das Flowmeter errechnet werden. Sie wird in Atemzügen pro Minute angegeben.

- **HR (Heart rate, 1/min)**

Der angebrachte Brustgurt überträgt die aktuelle Herzfrequenz in Schlägen pro Minute auf die Konsole.

- **FeO₂ (O₂ concentration during expiration, %)**

Ebenfalls angegeben wird der prozentuale Anteil des Sauerstoffs an der ausgeatmeten Luft.

- **VO2KgKm (Volume oxygen per Kilometer, ml/Kg*km)**

Mit dem durch das Cosmed® Fitmate PRO erhobenen Sauerstoffverbrauch in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht und Minute sowie der jeweiligen Geschwindigkeit beim Gehen der Testperson kann der notwendige Sauerstoff für einen zurückgelegten Kilometer pro Kilogramm Körpergewicht errechnet werden. Hierdurch ist eine bessere Vergleichbarkeit der Testpersonen und Geschwindigkeiten möglich.

$$VO2KgKm \left(\frac{ml}{Kg * km} \right) = \frac{VO2kg \left(\frac{ml}{Kg * min} \right) * 60min}{v \left(\frac{km}{h} \right)}$$

Da die Sauerstoffaufnahme, wie in der Einleitung beschrieben, beim Gehen nach circa 60-120 Sekunden eine Plateauphase erreicht, wurde der Sauerstoffverbrauch der letzten 60 Sekunden des jeweils dreiminütigen Testintervalls gemittelt. Für die Beurteilung der Energieeffizienz wird demnach die Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht und zurückgelegter Strecke (Meter oder Kilometer) benötigt. Die Ventilation, Atemfrequenz und der prozentuale Anteil des Sauerstoffs an der Expirationsluft dienen lediglich zur Berechnung dieses Parameters.

2.3 Statistische Methoden und Analysen

Für die Auswertung der Daten wie auch der Erstellung einzelner Graphen wurde das Statistikprogramm IBM SPSS® Statistics Version 27.0 für IOS® verwendet. Das Signifikanzniveau wurde entsprechend des Fehlers erster Art auf $\alpha = 5\%$ festgelegt. Im Folgenden wird ein Ergebnis mit $p \leq 0.05$ als statistisch signifikant gesehen.

2.3.1 Beschreibende Statistik

Zur näheren Beschreibung metrischer Parameter wurden Kennwerte wie Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angeführt. Die Häufigkeit nominalskalierten Variablen bei deskriptiver Statistik wurde mit n bezeichnet, Anteilswerte in % angegeben.

Zusätzlich kann zur Lageschätzung eines Parameters die Angabe des 95%-Konfidenzintervalles erfolgen. Dieser gibt den Bereich an, der mit 95% Wahrscheinlichkeit den Parameter einer Verteilung, zum Beispiel den Mittelwert einer Zufallsvariablen einschließt.

Der Variationskoeffizient (CV) beschreibt als Teil der deskriptiven Statistik das relative Streuungsmaß einer statistischen Variable, um die Variation der Werte unabhängig von deren Größenordnungen beurteilen zu können. Als Normierung der Varianz wird er im Folgenden in Prozent angegeben [57].

$$CV(\%) = \frac{SD * 100}{MW}$$

Der Variationskoeffizient stellt den Quotienten aus Standardabweichung und Mittelwert dar. Um eine Angabe in Prozent zu ermöglichen, wird das Ergebnis mit 100 multipliziert.

2.3.2 Beurteilende Statistik

2.3.2.1 Chi-Quadrat-Testung

Der Chi-Quadrat Test ermöglicht die Überprüfung, ob eine statistische Abhängigkeit zweier Merkmale signifikant ist. Es erfolgt hierdurch die Testung auf stochastische Unabhängigkeit der getesteten Merkmale. Auf Basis von Kreuztabellen können Verteilungsunterschiede der zu testenden Variablen analysiert werden. Der Verdacht, dass beide getesteten Variablen statistisch unabhängig sind ergibt sich, wenn die gemeinsame absolute Häufigkeitsverteilung kaum von der per Definition errechneten statistischen Unabhängigkeit abweicht. Die Prüfgröße χ^2 weist im gegebenen Fall auf einen signifikanten Verteilungsunterschied hin [57, 58].

2.3.2.2 t-Test

Der t-Test ist für die Überprüfung systematischer Unterschiede zweier empirischer gefundener Mittelwerte geeignet. Somit kann festgestellt werden, ob sich zwei getestete Gruppen in einem zu untersuchenden Merkmal unterscheiden, oder ob sich der gefundene Unterschied zufällig ergeben hat. Hierbei wird mit Hilfe eines standardisierten Maßes, dem t-Wert, die Wahrscheinlichkeit der Differenz der zu testenden Mittelwerte bestimmt. Zeigt sich die Wahrscheinlichkeit kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, kann von einer signifikanten Mittelwertdifferenz ausgegangen werden. Die Nullhypothese geht demnach von einem nicht signifikanten Unterschied aus [59].

2.3.2.3 Pearson – Korrelation

Bei der bivariaten Korrelation nach Pearson betrachtet man den Zusammenhang zweier mindestens intervallskalierter und nominalverteilten Variablen miteinander. Der Korrelationskoeffizient r kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Ein negatives Vorzeichen deutet auf eine negative Korrelation der Merkmale miteinander hin, ein positives Vorzeichen auf eine positive Korrelation. Zeigt sich ein Signifikanzniveau $p \leq 0.05$, ist von einer statistischen Signifikanz auszugehen. Die Grundlage dieser Korrelationsform ist eine Schätzung des Zusammenhangs mittels linearer Regression. Voraussetzung ist demnach, dass die Annahme eines linearen Zusammenhangs möglich ist [60].

2.3.2.4 Regressionsanalyse – GLS mit robuster Standarddeviation

Die Regressionsanalyse ist eine statistische Methode, den Zusammenhang einer unabhängigen mit einer abhängigen Variable zu beschreiben. Durch die Regression wird es möglich, Werte der abhängigen Variable zu schätzen. Dies spielt vor allem eine Rolle, wenn ein Zusammenhang durch mehrere Messpunkte beschrieben wird und man hierdurch Werte zwischen diesen Punkten schätzen möchte [61]. Bei einigen Daten kann es auf Grund der Zusammengehörigkeit mehrerer Messwerte zu einer übergeordneten Struktur zur Ausbildung von hierarchisch aufgebauten, bzw. genesteten Daten kommen. Bei Betrachtung des kompletten Datensatzes kann mittels der generalized least squares (GLS) Technik und robuster Standarddeviation eine Anpassung hinsichtlich der hierarchischen Struktur erfolgen [62].

2.3.2.5 Bootstrapping

Die Idee des Bootstrappings ist, für bestimmte Stichprobenkennwerte ein Konfidenzintervall zu errechnen. Das Konfidenzintervall wird hierbei für weitere statistische Analysen benötigt. Aus einer Stichprobe mit n Datenpunkten wird eine ähnliche Stichprobe mit der Größe n gezogen. Hierbei können jedoch einzelne Datenpunkte doppelt, andere gar nicht vertreten sein. Dieses Verfahren wird mehrfach wiederholt. Aus diesem vergrößerten Datensatz mit den jeweils errechneten Mittelwerten der gezogenen Stichprobe n können nun die Kennwerte von Interesse, wie zum Beispiel das 95%-Konfidenzintervall, berechnet werden [63].

3. Ergebnisse

3.1 Teilnehmerkollektiv

Für die Studie wurden insgesamt 33 Probanden eingeschlossen. Diese teilten sich in zwei Gruppen auf: 17 (51,5%) Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA), sowie 16 (48,5%) gesunde Probanden (HS). Mittels einer Chi-Quadrat-Testung konnte anhand des nicht signifikanten Ergebnisses ($\chi^2(1)=0.793$, $p=0.373$) gezeigt werden, dass die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen ausgeglichen war. Einen Überblick über die Verteilung der Geschlechter der teilnehmenden Personen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 1: Verteilung und Spaltenprozente der teilnehmenden Personen hinsichtlich ihres Geschlechtes.

Geschlecht	HS	CA	Gesamt
Weiblich	6 (37,5%)	9 (52,9%)	15 (45,5%)
Männlich	10 (62,5%)	8 (47,1%)	18 (54,5%)
Gesamt	16 (100%)	17 (100%)	33 (100%)

Tabelle 2 befasst sich mit der Altersverteilung der Teilnehmenden und der jeweiligen Gruppe (HS, CA). Das mittlere Alter aller Teilnehmenden betrug $48,1 \pm 15,3$ Jahre.

Tabelle 2: Altersverteilung der Teilnehmenden und der jeweiligen Gruppe (HS, CA). *N* = Anzahl, *MW* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung.

Proband	N	MW Alter	SD Alter
CA	17 (51,5%)	51,9	15,6
HS	16 (48,5%)	43,9	14,3
Gesamt	33 (100%)	48,1	15,3

Hierbei zeigte sich mittels t-Test, dass es zwischen den zwei Gruppen (HS, CA) keinen signifikanten Altersunterschied gibt. ($t(df=31)=1.532$, $p=0.136$).

Um die Ausprägung der Ataxie zu evaluieren, wurden bei allen Patienten die oben

erwähnten Tests durchgeführt. Die folgende Tabelle stellt das Ergebnis dieser Scores dar.

Table 3: Beurteilung der Ataxie mittels SARA, FGA und TUG bei Patienten mit zerebellärer Ataxie. Angegeben wurden Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD), sowie der minimale und maximale Wert.

Score	MW \pm SD	(min;max)
SARA	11,4 \pm 2,8	(6,5;17,5)
FGA	18,4 \pm 5,0	(8;27)
TUG	8,9 \pm 2,0	(5,5;12,3)

Zusätzlich wurden bei jedem Teilnehmenden die Körpergröße und das Gewicht erhoben. In der folgenden Tabelle sind diese sowie der BMI aufgelistet.

Table 4: Auflistung des BMI, der Größe und des Gewichtes der gesunden Probanden (HS) und der Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA). Angegeben sind der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), sowie der minimale und maximale Wert (min;max).

Messwert	HS		CA	
	MW \pm SD	(min;max)	MW \pm SD	(min;max)
BMI	24,7 \pm 3,9	(19;33)	26,3 \pm 5,3	(19;39)
Gewicht (kg)	75,7 \pm 12,9	(53;94)	80,9 \pm 18,3	(59;117)
Größe (cm)	175 \pm 11	(156;193)	175 \pm 11	(157;200)

Hinsichtlich des BMI, der Größe und des Gewichtes gab es nach Überprüfung mittels t-Test für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden. (BMI ($t(df=31)=1,391$, $p=0.237$); Gewicht ($t(df=31)=3,677$, $p=0.064$); Größe ($t(df=31)=0,191$, $p=0.145$))

Bei jedem Teilnehmenden wurden fünf Messdurchgänge von jeweils drei Minuten Dauer durchgeführt. Diese Datenerhebung fand bei der bevorzugten/habituellen Geschwindigkeit (V_{pref}) sowie 20%, 40%, 70% und 80% der maximal gemessenen Geschwindigkeit in einer zufälligen Reihenfolge hintereinander statt. Bei 33 Probanden ergab sich eine Gesamtmenge von $n=165$ Messdurchgängen. Die Messungen bestanden aus den Daten der Ganganalyse, die das oben beschriebene Laufband lieferte, sowie aus den Daten zum Energieverbrauch, gemessen durch das Spirometer. Tabelle 5 zeigt zunächst die Auflistung aller Messdurchgänge der Gangdaten.

Tabelle 5: Anzahl und Anteilswerte der Messdurchgänge. Hier aufgeteilt in Gruppen HS = Healthy subjects und CA = cerebelläre Ataxie, sowie den jeweiligen Geschwindigkeiten.

Geschwindigkeit	HS	CA	Gesamt
20%	16	17	33 (100%)
40%	16	17	33 (100%)
70%	16	15	31 (93,9%)
80%	16	15	31 (93,9%)
Vpref	16	16	32 (97%)
Gesamt	80 (100%)	80 (94%)	160 (97%)

In Tabelle 6 sind die Messprotokolle des Sauerstoffverbrauches in Abhängigkeit der Messdurchgänge und Gruppenzugehörigkeit aufgelistet.

Tabelle 6: Messprotokolle des Sauerstoffverbrauches. Aufgeteilt in Gruppenzugehörigkeit und jeweilige Messdurchgänge.

Geschwindigkeit	HS	CA	Gesamt
20%	16	17	33 (100%)
40%	16	17	33 (100%)
70%	16	14	31 (91%)
80%	16	15	31 (93,9%)
Vpref	16	16	32 (97%)
Gesamt	80 (100%)	80 (94%)	160 (97%)

3.2 Ganganalyse und Energieeffizienz

3.2.1 Absolutwertanalyse

3.2.1.1 Vergleich der Geschwindigkeiten

Im Vergleich zu gesunden Probanden (HS)($V_{\max} = 2,1 \pm 0,2$ m/s) war die maximale Geschwindigkeit beim Gehen bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA)($V_{\max} = 1,6 \pm 0,3$ m/s; $p < 0,001$) signifikant reduziert. Auch die habituelle/selbstgewählte Geschwindigkeit war bei der CA Gruppe signifikant langsamer. (CA $V_{\text{pref}} = 1,1 \pm 0,2$ m/s; HS $V_{\text{pref}} = 1,4 \pm 0,2$ m/s; $p < 0,05$). Beim Betrachten des Verhältnisses aus der bevorzugten zur maximalen Gehgeschwindigkeit zeigte sich, dass bei Patienten mit zerebellärer Ataxie die selbstgewählte Geschwindigkeit weiter im Bereich der maximalen liegt (CA $V_{\text{pref}}/V_{\max} = 0,71 \pm 0,11$; HS $V_{\text{pref}}/V_{\max} = 0,63 \pm 0,09$; $p < 0,05$).

Im folgenden Absatz werden die während der Ganganalyse erhobenen Parameter sowie die spirometrischen Daten der gesunden Probanden mit denen der Patienten verglichen. Aufgelistet sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung. Mittels t-Test für unabhängige Stichproben wurden signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede zwischen den Gruppen berechnet und im Folgenden rot markiert.

3.2.1.2 20% der maximalen Geschwindigkeit

Table 7: 20% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Unterschiede. $p \leq 0,05$

Parameter (Einheit)	HS (MW \pm SD)	CA (MW \pm SD)
Geschwindigkeit (m/s; km/h)	0,42 \pm 0,03; 1,52 \pm 0,12	0,31 \pm 0,06; 1,13 \pm 0,22
Cadence (Schritte/min)	64,73 \pm 8, 67	70,40 \pm 23,49
Base of support mean (cm)	12,31 \pm 3,71	15,49 \pm 4,53
Base of support CV (%)	18,56 \pm 7,12	19,26 \pm 10,60
Stride length mean (cm)	79,65 \pm 10,45	58,62 \pm 14,75
Stride length CV (%)	5,52 \pm 4,98	12,82 \pm 7,90
Double support (%)	41,83 \pm 4,10	47,09 \pm 6,71
Swing phase left (%)	29,69 \pm 3,57	26,44 \pm 3,35

Parameter (Einheit)	HS (MW ± SD)	CA (MW ± SD)
Swing phase right (%)	29,12 ± 2,27	25,82 ± 4,08
Stance phase left (%)	71,01 ± 1,93	73,06 ± 3,36
Stance phase right (%)	70,90 ± 2,27	73,98 ± 3,94
Stride time mean(sek)	1,89 ± 0,24	1,89 ± 0,52
Stride time CV (%)	5,20 ± 5,03	10,25 ± 7,16
O2 consumption (ml/kg*m; ml/kg*km)	0,369 ± 0,069; 363,86 ± 68,52	0,533 ± 0,116; 533,10 ± 116,07

Die Geschwindigkeit zeigte sich bei Patienten mit zerebellärer Ataxie signifikant reduziert. Da sich die zu messende Geschwindigkeit hier und bei 40%, 70%, 80% jeweils an der zuvor gemessenen individuellen maximalen Geschwindigkeit orientiert, ist auch bei den weiteren Messungen von einem signifikant reduzierten Gehtempo auszugehen.

Zusätzlich konnte bei dem Messdurchlauf eine signifikant erhöhte Spurweite, vermehrter Sauerstoffverbrauch, längere Doppelstandphasen, längere Standphasen, sowie ein erhöhter Variationskoeffizient der Schrittlänge und der Schrittdauer festgestellt werden. Die Schwungphasen und Schrittlänge waren hierbei signifikant reduziert im Vergleich zu den gesunden Probanden.

3.2.1.3 40% der maximalen Geschwindigkeit

Tabelle 8: 40% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Unterschiede. $p \leq 0.05$

Parameter (Einheit)	HS (MW ± SD)	CA (MW ± SD)
Geschwindigkeit (m/s; km/h)	0,84 ± 0,07; 3,03 ± 0,26	0,64 ± 0,12; 2,31 ± 0,42
Cadence (Schritte/min)	97,65 ± 9,68	97,73 ± 18,08
Base of support mean (cm)	11,07 ± 2,86	15,98 ± 4,61
Base of support CV (%)	23,28 ± 7,46	17,10 ± 7,24
Stride length mean (cm)	104,33 ± 12,11	80,36 ± 16,35
Stride length CV (%)	3,27 ± 1,90	6,34 ± 2,29
Double support (%)	30,47 ± 3,63	35,25 ± 8,10

<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>HS (MW ± SD)</i>	<i>CA (MW ± SD)</i>
Swing phase left (%)	34,90 ± 1,79	32,11 ± 3,06
Swing phase right (%)	34,63 ± 1,90	31,42 ± 3,42
Stance phase left (%)	65,10 ± 1,79	67,89 ± 3,06
Stance phase right (%)	65,35 ± 1,92	68,58 ± 3,42
Stride time mean(sek)	1,24 ± 0,11	1,27 ± 0,23
Stride time CV (%)	2,94 ± 1,77	5,07 ± 1,97
O2 consumption (ml/kg*m; ml/kg*km)	0,218 ± 0,032; 217,77 ± 32,31	0,0349±0,062; 349,13 ± 61,60

Ein ähnliches Bild wie bei 20% der maximalen Geschwindigkeit beim Vergleich der Absolutwerte zwischen Gesunden und Patienten mit zerebellärer Ataxie zeigte sich auch bei 40% der maximalen Geschwindigkeit. Bei der CA Gruppe sind die Spurweite, die Doppelstandphasen, die Standphasen, der Sauerstoffverbrauch sowie der Variationskoeffizient von Schrittdauer und Schrittlänge signifikant erhöht. Ferner konnte bei Patienten eine signifikante Reduzierung der Schwungphasen, der Geschwindigkeit und des Variationskoeffizienten der Spurweite festgestellt werden.

3.2.1.4 70% der maximalen Geschwindigkeit

Tabelle 9: 70% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Unterschiede. $p \leq 0.05$

<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>HS (MW ± SD)</i>	<i>CA (MW ± SD)</i>
Geschwindigkeit (m/s; km/h)	1,62± 0,14; 5,28 ± 0,49	1,09 ± 0,20; 3,92 ± 0,72
Cadence (Schritte/min)	122,57 ± 7,47	110,86 ± 9,37
Base of support mean (cm)	9,95 ± 2,40	13,89 ± 3,70
Base of support CV (%)	24,02 ± 9,91	19,81 ± 6,82
Stride length mean (cm)	144,02 ± 14,53	118,18 ± 21,00
Stride length CV (%)	1,81 ± 0,79	3,69 ± 1,53
Double support (%)	22,52 ± 2,75	28,87 ± 5,40

<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>HS (MW ± SD)</i>	<i>CA (MW ± SD)</i>
Swing phase left (%)	38,86 ± 1,53	36,03 ± 2,90
Swing phase right (%)	38,62 ± 1,34	35,09 ± 2,91
Stance phase left (%)	61,14 ± 1,53	63,97 ± 2,90
Stance phase right (%)	61,38 ± 1,34	64,91 ± 2,91
Stride time mean(sek)	0,98 ± 0,06	1,09 ± 0,09
Stride time CV (%)	1,60 ± 0,67	3,01 ± 1,08
O2 consumption (ml/kg*m; ml/kg*km)	0,177 ± 0,025; 176,65 ± 24,52	0,248 ± 0,050; 248,13 ± 49,73

Auch bei 70% der maximalen Geschwindigkeit zeigte sich bei den Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der Geschwindigkeit, der Schwungphasen, der Kadenz und der Schrittlänge. Die Spurweite, die Doppelstandphasen, die Standphasen, die Schrittdauer, der Sauerstoffverbrauch sowie der Variationskoeffizient von Schrittlänge und Schrittdauer waren bei der Patientengruppe signifikant erhöht.

3.2.1.5 80% der maximalen Geschwindigkeit

Table 10: 80% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Unterschiede. $p \leq 0.05$

<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>HS (MW ± SD)</i>	<i>CA (MW ± SD)</i>
Geschwindigkeit (m/s; km/h)	1,68 ± 0,15; 6,05 ± 0,54	1,29 ± 0,25; 4,65 ± 0,90
Cadence (Schritte/min)	129,86 ± 6,84	120,17 ± 9,48
Base of support mean (cm)	10,11 ± 2,09	14,14 ± 4,16
Base of support CV (%)	25,32 ± 8,23	21,22 ± 9,09
Stride length mean (cm)	155,54 ± 14.39	128,97 ± 22,80
Stride length CV (%)	1,61 ± 1,10	3,87 ± 1,71
Double support (%)	20,09 ± 2,97	26,71 ± 5,20
Swing phase left (%)	40,01 ± 1,60	36,91 ± 2,71
Swing phase right (%)	39,90 ± 1,45	36,37 ± 2,96

<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>HS (MW ± SD)</i>	<i>CA (MW ± SD)</i>
Stance phase left (%)	59,99 ± 1,60	63,09 ± 2,71
Stance phase right (%)	60,66 ± 2,74	63,63 ± 2,96
Stride time mean(sek)	0,93 ± 0,05	1,01 ± 0,08
Stride time CV (%)	1,47 ± 1,16	3,32 ± 1,55
O2 consumption (ml/kg*m; ml/kg*km)	0,181 ± 0,024; 181,44 ± 23,65	0,234 ± 0,046; 234,43 ± 46,01

Entsprechend der bereits aufgeführten signifikanten Unterschiede bei Gangparametern und Sauerstoffverbrauch zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen, konnte auch bei 80% der maximalen Geschwindigkeit eine signifikante Reduzierung dieser Parameter bei Patienten festgestellt werden. Die Spurweite, die Doppelstandphasen, die Standphasen, die Schrittdauer, der Sauerstoffverbrauch sowie die Variationskoeffizienten der Schrittdauer und der Schrittlänge zeigten sich bei Patienten signifikant erhöht. Die Kadenz, die Schrittlänge und die Schwungphasen waren hingegen signifikant reduziert.

3.2.1.6. selbstgewählte/bevorzugte Geschwindigkeit

Table 11: selbstgewählte Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Werte. $p \leq 0.05$

<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>HS (MW ± SD)</i>	<i>CA (MW ± SD)</i>
Geschwindigkeit (m/s; km/h)	1,36 ± 0,21; 4,88 ± 0,76	1,11 ± 0,19; 4,00 ± 0,69
Cadence (Schritte/min)	119,22 ± 9,70	112,04 ± 13,52
Base of support mean (cm)	10,26 ± 2,63	21,33 ± 24,84
Base of support CV (%)	23,82 ± 8,91	19,54 ± 8,74
Stride length mean (cm)	136,5 ± 17,27	120,04 ± 20,68
Stride length CV (%)	1,81 ± 1,17	3,61 ± 1,37
Double support (%)	23,39 ± 3,31	28,25 ± 6,14
Swing phase left (%)	38,45 ± 1,86	36,11 ± 3,12
Swing phase right (%)	38,06 ± 1,54	35,63 ± 3,13
Stance phase left (%)	61,55 ± 1,86	63,89 ± 3,12
Stance phase right (%)	61,94 ± 1,54	64,37 ± 3,13

<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>HS (MW ± SD)</i>	<i>CA (MW ± SD)</i>
Stride time mean(sek)	1,01 ± 0,08	1,07 ± 0,11
Stride time CV (%)	1,54 ± 0,81	2,97 ± 1,22
O2 consumption (ml/kg*m; ml/kg*km)	0,172 ± 0,021; 172,14 ± 21,28	0,249 ± 0,039; 249,39 ± 39,37

Beim Betrachten der Ergebnisse im Bereich der selbstgewählten Geschwindigkeit zeigte sich diese beim Patientenkollektiv im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert. Ebenso konnte dies bei der Schrittlänge und den Schwungphasen festgestellt werden.

Die Doppelstandphasen, die Standphasen, der Sauerstoffverbrauch und der Variationskoeffizient der Schrittlänge und Schrittdauer waren bei der Patientengruppe hingegen signifikant höher als bei den gesunden Kontrollpersonen.

3.2.1.7 Zusammenfassung der Absolutwertanalyse

Bei Beurteilung der Absolutwerte ist zunächst bemerkenswert, dass die Patienten trotz ihrer insgesamt verlangsamten Fortbewegungsgeschwindigkeit dazu neigten, innerhalb ihres Geschwindigkeitsspektrums schneller zu gehen.

Auch bei den temporalen und spatialen Gangparametern sowie dem Sauerstoffverbrauch gab es Auffälligkeiten, die alle gemessenen Geschwindigkeiten betrifft. Beim Betrachten der temporalen Gangparameter fiel bei Patienten eine Verkürzung der Schwungphasen zu Gunsten der Standphasen und der Doppelstandphasen auf. Der Variationskoeffizient der Schrittdauer und der Schrittlänge ist bei der CA-Gruppe signifikant erhöht.

Bei der Aufnahme des Sauerstoffes, gemittelt auf Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht und Kilometer, ist über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum ein signifikant erhöhter Verbrauch bei der Patientengruppe aufgetreten.

3.2.2 Korrelationen des Sauerstoffverbrauches mit den Gangparametern

Um zu überprüfen, ob es bei den untersuchten Probandengruppen (CA, HS) Zusammenhänge zwischen den spatialen und temporalen Gangparametern mit dem Sauerstoffverbrauch gibt, wurde eine bivariate Korrelation nach Pearson durchgeführt. In den folgenden zwei Tabellen finden sich, aufgeteilt auf gesunde Probanden (HS) und Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA), die Korrelationskoeffizienten der Gangparameter mit dem Sauerstoffverbrauch der jeweiligen Geschwindigkeit. Rot markiert sind statistisch signifikante Werte. ($p \leq 0.05$)

3.2.2.1 Gesunde Probanden

Table 12: Korrelationen des Sauerstoffverbrauches bei gesunden Probanden mit den erhobenen Gangparametern. Angegeben werden die Pearson-Korrelationen. In Rot wurden die signifikanten Ergebnisse markiert. $p \leq 0.05$

	O2 20%	O2 40%	O2 70%	O2 80%	O2 pref
Velocity	-,457	-,408	-,148	,016	-,288
Cadence	,369	,430	,300	,184	,174
Base of support mean	,418	,541	,134	,061	,152
Base of support CV	,141	-,379	-,055	,223	,221
Stride length mean	-,557	-,593	-,282	-,070	-,431
Stride length CV	-,721	-,680	,692	,771	,870
Double support	-,013	,137	-,060	-,144	-,057
Swing phase left	,158	-,215	,042	,063	,052
Swing phase right	,126	-,056	,071	,226	,059
Stance phase left	,089	,215	-,042	-,063	-,052
Stance phase right	-,129	,054	-,071	-,237	-,060
Stride time mean	-,288	-,361	-,282	-,194	-,150
Stride time CV	,680	,673	,662	,755	,856

Der Sauerstoffverbrauch zeigt bei der gesunden Kontrollgruppe durch das gesamte gemessene Geschwindigkeitsspektrum eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Variationskoeffizienten der Schrittlänge. Bei den langsameren Geschwindigkeiten, also 20% und 40% der maximal gemessenen Gehgeschwindigkeit, scheint eine geringere mittlere Schrittlänge zu einem geringeren Sauerstoffverbrauch zu führen. Es ergab sich hierbei eine statistisch signifikante, negative Korrelation. Bei den schnelleren

Geschwindigkeiten kann eine positive Korrelation zwischen Schrittlänge und Sauerstoffverbrauch nachgewiesen werden.

Der Variationskoeffizient der Schrittdauer steht bei allen Messpunkten in positiver Korrelation zur Sauerstoffaufnahme.

3.2.2.2 Patienten mit zerebellärer Ataxie

Table 13: Korrelationen des Sauerstoffverbrauches bei Patienten mit zerebellärer Ataxie mit den erhobenen Gangparametern. Angegeben werden die Pearson-Korrelationen. In Rot wurden die signifikanten Ergebnisse markiert. $p \leq 0.05$

	O2 20%	O2 40%	O2 70%	O2 80%	O2 pref
Velocity	-,516	-,760	-,588	-,439	-,632
Cadence	,134	-,239	-,314	-,303	-,472
Base of support mean	,097	,187	-,080	,096	-,246
Base of support CV	-,349	-,513	-,142	-,332	-,293
Stride length mean	-,529	-,452	-,438	-,370	-,345
Stride length CV	,300	,137	,425	,536	,757
Double support	,085	,574	,528	,716	,737
Swing phase left	-,006	-,607	-,486	,739	-,750
Swing phase right	-,317	-,682	-,478	,585	-,699
Stance phase left	-,156	,607	,486	,739	,750
Stance phase right	,272	,682	,478	,585	,699
Stride time mean	-,046	,276	,319	,331	,597
Stride time CV	,217	,128	,399	,479	,617

Die Korrelationen nach Pearson zwischen dem Sauerstoffverbrauch und den spatialen bzw. temporalen Gangparametern bei Patienten mit zerebellärer Ataxie bieten ein wesentlich inhomogeneres Feld als bei der gesunden Kontrollgruppe. Auffällig ist jedoch, dass sich, bis auf den Messpunkt 80% der maximalen Geschwindigkeit, bei allen anderen Messpunkten eine statistisch signifikante, negative Korrelation aus Sauerstoffaufnahme und der gelaufenen Geschwindigkeit ergibt.

Bei der bevorzugten Gehgeschwindigkeit zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Sauerstoffverbrauch und dem Variationskoeffizienten der Schrittdauer und der Schrittlänge.

3.2.2.3 Zusammenfassung der Korrelationen

Im direkten Vergleich scheint bei gesunden Probanden eine Perturbation, bzw. Abweichungen des Gangzyklus im Sinne einer Zunahme des Variabilitätskoeffizienten der Schrittdauer und der Schrittlänge, zu einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches zu führen. Bei an zerebellärer Ataxie erkrankten Patienten ergibt sich ein ähnliches Bild bei der selbstgewählten, habituellen Ganggeschwindigkeit: Hier konnte auch bei Zunahme des Variationskoeffizienten der Schrittdauer und Schrittzeit ein erhöhter Sauerstoffbedarf nachgewiesen werden. Zudem zeigt sich bei Patienten eine Abnahme des Sauerstoffverbrauches mit steigender Geschwindigkeit innerhalb des jeweiligen Messpunktes.

3.3 Die Auswahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit unter Berücksichtigung der Stabilität und Energieeffizienz

Im Folgenden wird auf die Fragestellung eingegangen, unter welchen Bedingungen die Auswahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit stattfindet. Untersucht wurde hierbei der Variationskoeffizient der Schrittdauer als Parameter der Stabilität sowie der Sauerstoffverbrauch sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Personen mit zerebellärer Ataxie.

3.3.1 Abhängigkeit des Variationskoeffizienten der Schrittdauer von der Geschwindigkeit

Betrachtet man die Absolutwerte der fünf verschiedenen Messpunkte bzw. Geschwindigkeiten, so zeigt sich bei der Patientengruppe (CA), dass der Mittelwert des Variationskoeffizienten (CV) der Schrittdauer (Stride time CV) im Bereich der selbstgewählten Geschwindigkeit (V_{pref}) am niedrigsten ist.

Zum Vergleich liegt der minimale Mittelwert bei der gesunden Kontrollgruppe (HS) bei 80% der maximalen Geschwindigkeit ($V_{80\%}$). In Tabelle 14 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen Messpunkte und Gruppen aufgetragen. Zur besseren Veranschaulichung wurde der minimale Wert rot markiert.

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichung (MW \pm SD) des Variationskoeffizienten der Schrittdauer (Stride time CV) bei den verschiedenen Geschwindigkeiten. Unterteilt in Patienten (CA) und gesunde Probanden (HS). Der minimale Wert ist rot markiert.

Parameter (Einheit) / Velocity	CA	HS
	MW \pm SD	MW \pm SD
Stride time CV (%) / V20%	10,25 \pm 7,16	5,20 \pm 5,03
Stride time CV (%) / V40%	5,07 \pm 1,97	2,94 \pm 1,77
Stride time CV (%) / V70%	3,01 \pm 1,08	1,60 \pm 0,67
Stride time CV (%) / V80%	3,32 \pm 1,55	1,47 \pm 1,16
Stride time CV (%) / Vpref	2,97 \pm 1,22	1,54 \pm 0,81

3.3.1.1 Darstellen der Absolutwerte

In einigen Studien wurde bereits der Zusammenhang des Variationskoeffizienten der Schrittdauer und der Geschwindigkeit in Form einer Polynomfunktion 2. Grades beschrieben [3]. Das Prinzip berücksichtigt mittels Interpolation die Limitierung, welche die fünf Messpunkte zur Beurteilung des gesamten individuellen Geschwindigkeitsspektrums mit sich bringen.

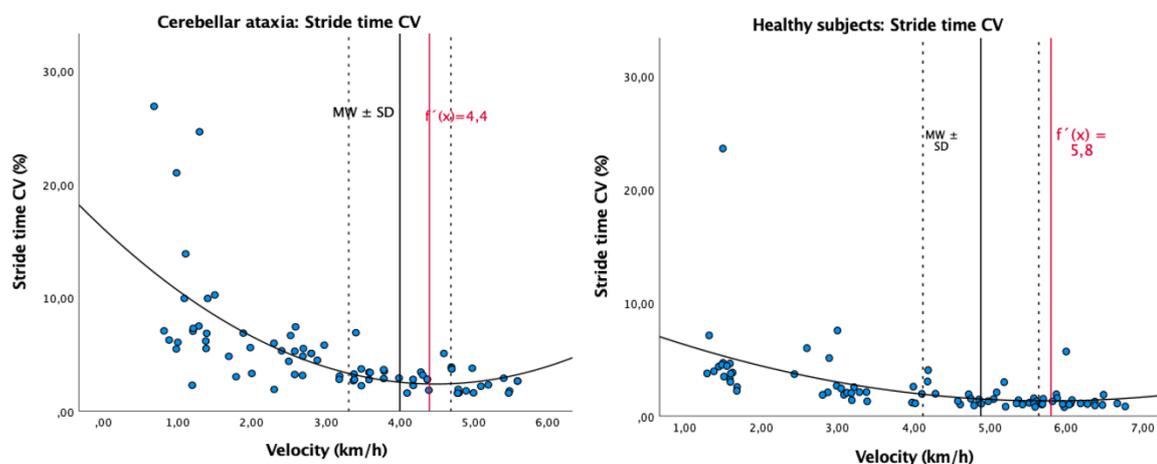


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der Stride time CV in % und der Geschwindigkeit bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (links) und gesunden Probanden (rechts). Die blauen Punkte veranschaulichen die individuellen Messwerte bei 20%, 40%, 70%, 80% der maximalen, sowie der bevorzugten Geschwindigkeit. Eine Polynomfunktion zweiten Grades $y(x)=ax^2+bx+c$ wurde auf Basis der Messpunkte berechnet. Die rote Linie $f'(x)$ veranschaulicht das errechnete Minimum der Funktion. Die schwarze Linie visualisiert den Mittelwert der bevorzugten Fortbewegungsgeschwindigkeit der jeweiligen Gruppe (CA $4,00 \pm 0,69$ km/h; HS $4,88 \pm 0,76$ km/h), die gestrichelten schwarzen Linien die Standardabweichung.

Die Graphen in Abbildung 3 dienen der Visualisierung der erhobenen Messungen. Auf Boden der Polynomfunktion 2. Grades $y(x)=ax^2+bx+c$ kann für die untersuchte Gruppe (HS; CA) das jeweilige Minimum der Stride time CV auf Basis aller Messpunkte dargestellt werden. Vergleicht man diese oben in rot markierten Werte, so liegt der Wert bei Patienten

mit zerebellärer Ataxie (CA: $f'(x) = 4,4\text{km/h}$) nahe am Mittelwert der gemessenen bevorzugten Geschwindigkeit (CA $4,00 \pm 0,69\text{km/h}$). Bei der gesunden Kontrollgruppe liegt der Minimalwert des Variationskoeffizienten der Schrittdauer (HS: $f'(x) = 5,8\text{km/h}$) deutlich über der bevorzugten Laufgeschwindigkeit (HS $4,88 \pm 0,76\text{km/h}$).

3.3.1.2 Regressionsanalyse zur Bestimmung der optimalen Stabilität

Nachfolgend wird mittels Regressionsanalyse ein Prädiktorenmodell erstellt. Das Ziel ist, auf dessen Basis die Geschwindigkeit abschätzen zu können, bei der sich das jeweilige Minimum des Variationskoeffizienten der Schrittdauer (Stride time CV) befindet. Hierbei wird jedoch berücksichtigt, dass es sich um hierarchisch strukturierte, bzw. genestete Daten handelt. Es können immer fünf Messpunkte einer Person zugeordnet werden. Bei den in Abbildung 4 und 5 gezeigten Graphen wird der Zusammenhang zwischen dem Variationskoeffizienten der Schrittdauer und der Geschwindigkeit anhand eines Regressionsmodells für Paneldaten dargestellt. Für den Variationskoeffizienten der Schrittdauer wurden bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA) im Schnitt 4,7 Messpunkte (min. 4, max. 5), für die gesunde Kontrollgruppe 5 Messpunkte erhoben. Die Anpassung der Daten hinsichtlich der oben erwähnten hierarchischen Struktur erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse und GLS (generalized least squares) mit robuster Standarddeviation. Die Messpunkte wurden alle bei 20%, 40%, 70% und 80% der maximalen, sowie bei der bevorzugten Geschwindigkeit erhoben. Die abgebildeten Graphen zeigen nun den geschätzten Variationskoeffizienten der Schrittdauer für Geschwindigkeiten zwischen 0 und 7 km/h auf Basis einer Polynomfunktion 2. Grades. Auf Basis des Datensatzes wurde ein bootstrapping durchgeführt. Diese Methode erlaubt eine Abschätzung signifikanter Unterschiede zwischen der tatsächlich gemessenen, grün dargestellten, bevorzugten Geschwindigkeit ($V_{\text{pref mean}}$) und der durch die Regressionsanalyse geschätzten Geschwindigkeit mit minimalem Variationskoeffizienten der Schrittdauer ($\text{pred } V(\text{STCV})_{\text{min}}$). Hierdurch ist es möglich, ein Konfidenzintervall um die errechnete Geschwindigkeit zu generieren, bei der der Variationskoeffizient der Schrittdauer am kleinsten ist. Das errechnete 95%-Konfidenzintervall wird mittels rot gestrichelter Linien dargestellt.

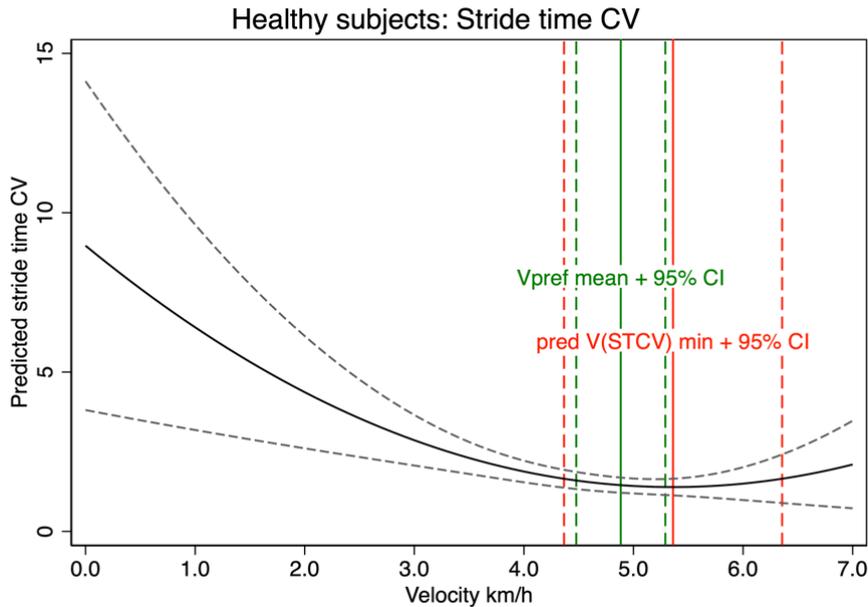


Abbildung 4: Zusammenhang der Stride time CV und der Geschwindigkeit bei gesunden Probanden. Der Graph zeigt die anhand einer Regressionsanalyse für Paneldaten mittels GLS mit robusten Standardabweichungen berechneten, vorhergesagten Stride time CV Werte zwischen 0 und 7 km/h. Die gestrichelten schwarzen Linien geben die 95% Konfidenzintervalle an. Der grüne Strich parallel der y-Achse symbolisiert den erhobenen Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit, die getrichelten grünen Linien dessen 95%-CI. (HS $V_{prefmean} = 4,88 \text{ km/h}$). Der rote Strich parallel zur y-Achse stellt das errechnete Minimum der Stride time CV mit dem jeweiligen 95%-CI in Rot gestrichelt dar (HS $\text{pred } V(\text{STCV}) = 5,4 \text{ km/h}$).

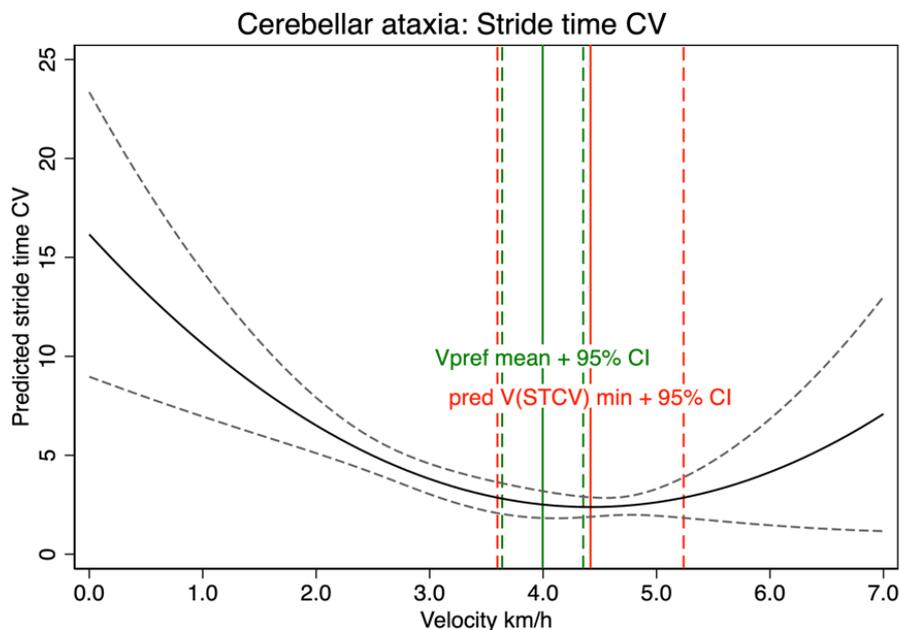


Abbildung 5: Zusammenhang der Stride time CV und der Geschwindigkeit bei Patienten mit zerebellärer Ataxie. Der Graph zeigt die anhand einer Regressionsanalyse für Paneldaten mittels GLS mit robusten Standardabweichungen errechneten, vorhergesagten Stride time CV Werte zwischen 0 und 7 km/h. Die gestrichelten schwarzen Linien geben die 95% Konfidenzintervalle an. Der grüne Strich parallel der y-Achse symbolisiert den Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit, die getrichelten grünen Linien dessen 95%-CI. (CA $V_{prefmean} = 4,00 \text{ km/h}$). Der rote Strich parallel zur y-Achse stellt das errechnete Minimum der Stride time CV mit den 95%-CI in Rot gestrichelt dar (CA: $\text{pred } V(\text{STCV}) = 4,3 \text{ km/h}$).

Wie den Abbildungen zu entnehmen ist, liegt das anhand der Regressionsanalyse vorhergesagte Minimum des Variationskoeffizienten der Schrittdauer bei der gesunden Kontrollgruppe bei 5,4km/h. Der geschätzte Bereich des minimalen Variationskoeffizienten der Schrittdauer bei Patienten mit zerebellärer Ataxie liegt dahingegen bei 4,3km/h und somit sehr nahe an dem Mittelwert der tatsächlich gewählten bevorzugten Fortbewegungsgeschwindigkeit (CA Vpref $4,00 \pm 0,69$ km/h).

In folgender Tabelle sind die nach linearer Regression mit GLS errechneten Koeffizienten des x-Wertes aufgelistet. Sie beschreiben in der Quadratischen Funktion die Abhängigkeit der Geschwindigkeit (Velocity) von der Stride time CV der jeweiligen Gruppe (HS; CA).

Tabelle 15: Ergebnis der linearen Regression mit GLS und robuster Standardabweichung. Gezeigt werden die errechneten Koeffizienten der Polynomfunktion 2. Grades, die den Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit (Velocity) und des Variationskoeffizienten der Schrittdauer (Stride time CV) bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA) und gesunden Probanden (HS) beschreiben. Zusätzlich erfolgt die Angabe der jeweiligen Standardabweichung (SD), des 95% Konfidenzintervalles (95%-CI) und der Signifikanz.

Stride time CV	Coefficient	SD	95%-CI	p-Wert
HS				
Velocity (x)	b = -2,826	1,114	[-5,009; -0,644]	0.011
Velocity ² (x ²)	a = 0,264	0,120	[0,029; 0,499]	0.028
Constant	c = 8,967	2,632	[3,807; 14,126]	0.001
CA				
Velocity (x)	b = -6,239	2,127	[-10,407; 2,070]	0.003
Velocity ² (x ²)	a = 0,706	0,290	[0,138; 1,274]	0.015
Constant	c = 16,162	3,670	[8,969; 23,355]	0.000

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, ergeben sich für alle Koeffizienten, auf welche die Polynomfunktion 2. Grades aufgebaut ist, in der Regressionsanalyse signifikante p-Werte $p \leq 0.05$. Somit ist davon auszugehen, dass dies eine geeignete Methode darstellt, den Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit und Variationskoeffizienten der Schrittdauer zu beschreiben.

3.3.2 Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauches von der Geschwindigkeit

Ein weiteres Ziel der Arbeit ist es, neben den Gangparametern auch den Sauerstoffverbrauch als Bedingung zu untersuchen, unter der die Auswahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit getroffen wird. Bereits beschrieben wurde der Einfluss der minimalen Variabilität verschiedener Gangparameter auf den ataktischen Gang. Ziel ist es, diesen damit so stabil wie möglich zu gestalten. Wird die Gewichtung eines bestimmten Einflussparameters auf das dynamische System des Gehens erhöht, so kann dies einen negativen Einfluss auf andere bestimmende Parameter haben. So kann die Fokussierung auf die Stabilität zum Beispiel einen negativen Einfluss auf die Effizienz der Fortbewegung haben. In Tabelle 16 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen Messpunkte und Gruppen aufgetragen. Zur besseren Veranschaulichung wurde der minimale Wert rot markiert.

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichung (MW \pm SD) des Sauerstoffverbrauches (Oxygen uptake) bei den verschiedenen Geschwindigkeiten. Unterteilt in Patienten (CA) und gesunde Probanden (HS). Der minimale Wert ist rot markiert.

Parameter (Einheit) / Velocity	CA	HS
	MW \pm SD	MW \pm SD
Oxygen uptake (ml/Kg*m; ml/Kg*km) / V20%	0,533 \pm 0,116; 533,10 \pm 116,07	0,364 \pm 0,069; 363,86 \pm 68,52
Oxygen uptake (ml/Kg*m; ml/Kg*km) / V40%	0,349 \pm 0,062; 349,13 \pm 61,60	0,218 \pm 0,032; 217,77 \pm 32,31
Oxygen uptake (ml/Kg*m; ml/Kg*km) / V70%	0,248 \pm 0,050; 248,13 \pm 49,73	0,177 \pm 0,025; 176,65 \pm 24,52
Oxygen uptake (ml/Kg*m; ml/Kg*km) / V80%	0,234 \pm 0,046; 234,43 \pm 46,01	0,181 \pm 0,024; 181,44 \pm 23,65
Oxygen uptake (ml/Kg*m; ml/Kg*km) / Vpref	0,249 \pm 0,039; 249,39 \pm 39,37	0,172 \pm 0,021; 172,14 \pm 21,28

Wie bereits in der Absolutwertanalyse der einzelnen Geschwindigkeiten erwähnt, konnte bei allen fünf Messpunkten an Patienten mit zerebellärer Ataxie eine signifikant erhöhte Sauerstoffaufnahme während des Gehens im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gemessen werden. Der geringste Verbrauch innerhalb der Patientengruppe (CA) liegt bei 80% der maximalen Geschwindigkeit. Bei den gesunden Probanden (HS) fällt der minimale Mittelwert in den Bereich der bevorzugten Fortbewegungsgeschwindigkeit (Vpref).

3.3.2.1 Darstellen der Absolutwerte

In folgender Abbildung wird der Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme und der Geschwindigkeit bei Patienten (CA) und gesunden Probanden (HS) visualisiert. Dieser wurde auf Basis der Absolutwerte erhoben, die bei den jeweiligen Messpunkten 20%, 40%, 70%, 80% der maximalen Geschwindigkeit und der bevorzugten Gehgeschwindigkeit gemessen wurden.

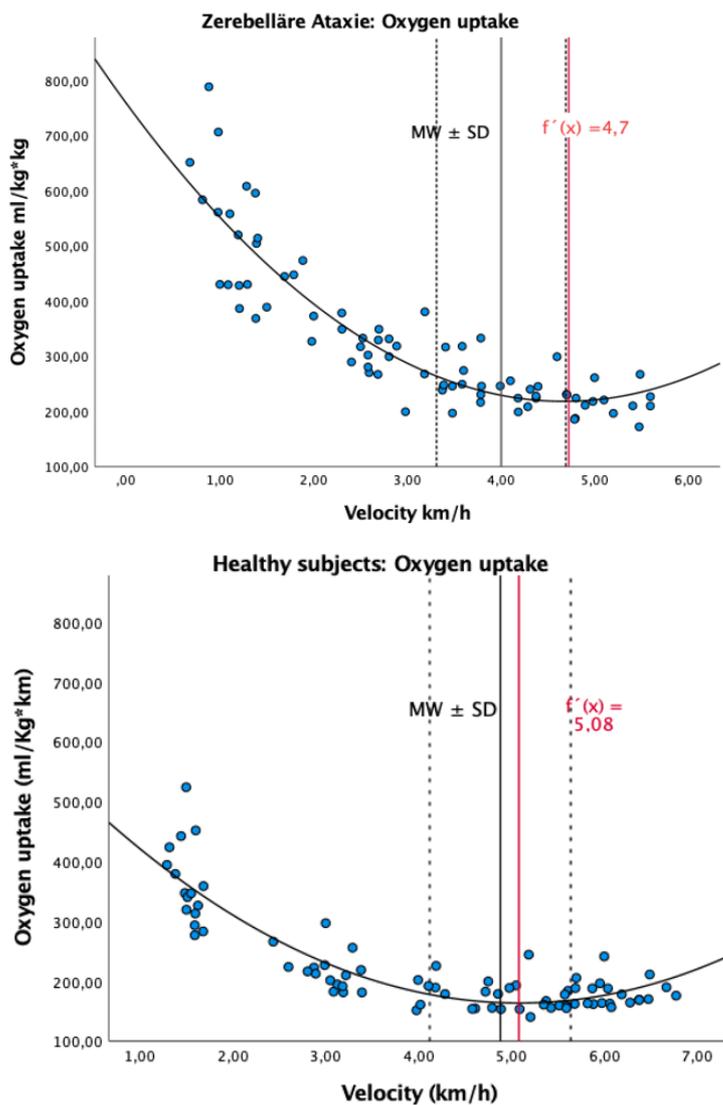


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme und der Geschwindigkeit bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (oben) und gesunden Probanden (unten). Die blauen Punkte veranschaulichen die individuellen Messwerte bei 20%, 40%, 70%, 80% der maximalen, sowie der bevorzugten Geschwindigkeit. Eine Polynomfunktion zweiten Grades $y(x)=ax^2+bx+c$ wurde auf Basis der Messpunkte berechnet. Die rote Linie $f'(x)$ veranschaulicht das errechnete Minimum der Funktion. Die schwarze Linie visualisiert den Mittelwert der bevorzugten Fortbewegungsgeschwindigkeit der jeweiligen Gruppe (CA $4,00 \pm 0,69\text{km/h}$; HS $4,88 \pm 0,76\text{km/h}$), die gestrichelten schwarzen Linien die Standardabweichung.

Anhand einer Polynomfunktion 2. Grades, $y(x)=ax^2+bx+c$ kann unter Berücksichtigung aller Messpunkte die Geschwindigkeit errechnet werden, bei der die Sauerstoffaufnahme pro

Kilogramm Körpergewicht und gelaufenem Kilometer am geringsten ist. Für die gesunde Kontrollgruppe liegt das errechnete Minimum ($f'(x)$) bei 1,41m/s; 5,08km/h, also sehr nahe am tatsächlichen Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit (HS $1,36 \pm 0,21$ m/s; $4,88 \pm 0,76$ km/h). Bei den Patienten mit zerebellärer Ataxie liegt der minimale Sauerstoffverbrauch ($f'(x)$) bei 1,31m/s; 4,7km/h), der Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit ist deutlich niedriger (CA $1,11 \pm 0,19$ m/s; $4,00 \pm 0,69$ km/h).

3.3.2.2 Regressionsanalyse zur Bestimmung der optimalen Energieeffizienz

Auch auf Basis der erhobenen Daten bezüglich des Sauerstoffverbrauches wurde mittels Regressionsanalyse ein Prädiktionsmodell errechnet. Ziel ist, die Geschwindigkeit abschätzen zu können, bei der sich das jeweilige Minimum des Sauerstoffverbrauches (oxygen uptake in ml/kg*km) befindet. Bei den folgenden Abbildungen handelt es sich ebenfalls um eine lineare Regressionsanalyse mittels GLS (generalized least squares) mit robuster Standarddeviation, um die genesteten Daten zu berücksichtigen. Für den Sauerstoffverbrauch wurden bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA) im Schnitt 4,6 Messpunkte (min. 4, max. 5), für die gesunde Kontrollgruppe 5 Messpunkte erhoben. Die Messpunkte wurden alle bei 20%, 40%, 70% und 80% der maximalen sowie der bevorzugten Geschwindigkeit gemessen. Die abgebildeten Graphen zeigen die geschätzte Sauerstoffaufnahme für Geschwindigkeiten zwischen 0 und 7 km/h auf Basis einer Polynomfunktion 2. Grades. Die vorhergesagten Werte des Sauerstoffverbrauches finden sich auf der schwarzen Regressionskurve, die gepunkteten Linien bilden die 95% Konfidenzintervalle um die geschätzten Werte ab. Um eine Abschätzung signifikanter Unterschiede zwischen der tatsächlich gemessenen, grün dargestellten, bevorzugten Geschwindigkeit ($V_{pref\ mean}$) und der durch die Regressionsanalyse geschätzten Geschwindigkeit mit minimalem Sauerstoffverbrauch ($pred\ V(O_2)_{min}$) zu ermöglichen, wurde auch hier auf Basis des Datensatzes ein bootstrapping durchgeführt. Das errechnete 95%-Konfidenzintervall wird mittels rot gestrichelter Linien dargestellt.

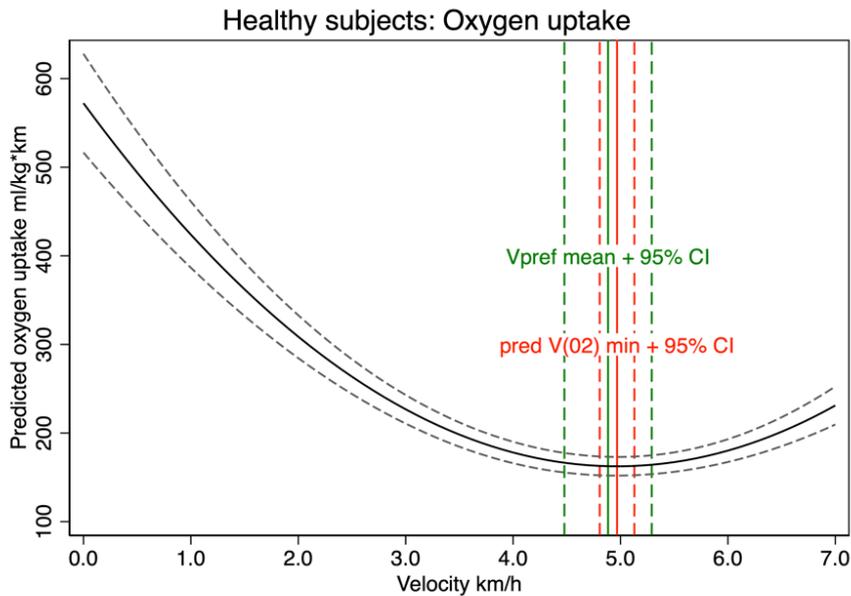


Abbildung 7: Zusammenhang der Sauerstoffaufnahme (Oxygen uptake) und der Geschwindigkeit (Velocity) bei gesunden Probanden. Der Graph zeigt die anhand einer Regressionsanalyse für Paneldaten mittels GLS mit robusten Standardabweichungen berechnete, vorhergesagte Werte für die Sauerstoffaufnahme zwischen 0 und 7 km/h. Die gestrichelten schwarzen Linien geben die 95% Konfidenzintervalle an. Der grüne Strich parallel der y-Achse symbolisiert den Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit, die gestrichelten grünen Linien dessen 95%-CI. (HS $V_{prefmean} = 4,88$ km/h). Der rote Strich parallel zur y-Achse stellt das errechnete Minimum der Sauerstoffaufnahme mit den jeweiligen 95%-CI in rot gestrichelt dar (HS $pred V(O_2) = 4,9$ km/h).

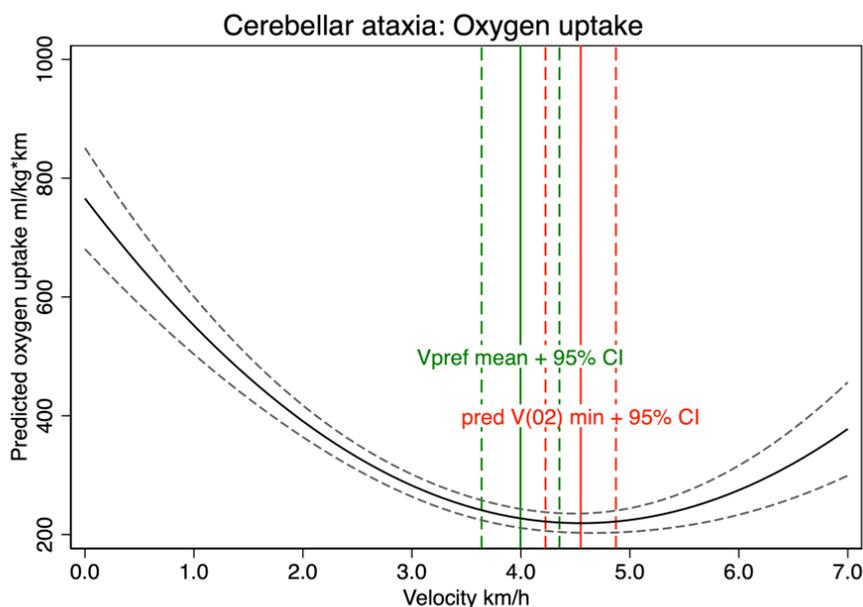


Abbildung 8: Zusammenhang der Sauerstoffaufnahme (Oxygen uptake) und der Geschwindigkeit (Velocity) bei Patienten mit zerebellärer Ataxie. Der Graph zeigt die anhand einer Regressionsanalyse für Paneldaten mittels GLS mit robusten Standardabweichungen berechnete, vorhergesagte Werte für die Sauerstoffaufnahme zwischen 0 und 7 km/h. Die gestrichelten schwarzen Linien geben die 95% Konfidenzintervalle an. Der grüne Strich parallel der y-Achse symbolisiert den Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit, die gestrichelten grünen Linien dessen 95%-CI. (CA $V_{prefmean} = 4,00$ km/h). Der rote Strich parallel zur y-Achse stellt das errechnete Minimum der Stride time CV mit dem jeweiligen 95%-CI in Rot gestrichelt dar (CA $pred V(O_2) = 4,6$ km/h).

Das anhand der Regressionsanalyse geschätzte Minimum der Sauerstoffaufnahme liegt bei der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen bei 1,36m/s bzw. 4,9km/h und somit fast exakt bei dem tatsächlichen Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit (HS $V_{pref} = 1,36 \pm 0,21\text{m/s}$; $4,88 \pm 0,76\text{km/h}$). Bei den Patienten mit zerebellärer Ataxie liegt dieser Wert bei 1,28m/s bzw. 4,6km/h und somit deutlich oberhalb der tatsächlich gewählten bevorzugten Geschwindigkeit (CA $V_{pref} = 1,11 \pm 0,19\text{m/s}$; $4,00 \pm 0,69\text{km/h}$).

In folgender Tabelle sind die nach linearer Regression mit GLS errechneten Koeffizienten des x-Wertes aufgelistet, die in der Quadratischen Funktion die Abhängigkeit der Geschwindigkeit (Velocity) von der Sauerstoffaufnahme (Oxygen uptake) der jeweiligen Gruppe (HS; CA) beschreiben.

Tabelle 17: Ergebnis der linearen Regression mit GLS und robuster Standardabweichung. Gezeigt werden die errechneten Koeffizienten der Polynomfunktion 2. Grades, die den Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit (Velocity) und der Sauerstoffaufnahme (Oxygen uptake) bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA) und gesunden Probanden (HS) beschreiben. Zusätzlich erfolgt die Angabe der jeweiligen Standardabweichung (SD), des 95% Konfidenzintervalles (95%-CI) und der Signifikanz

Oxygen uptake HS	Coefficient	SD	95%-CI	Sign.
Velocity (x)	b = -164,987	11,094	[-186,7; -143,2]	0.000
Velocity ² (x ²)	a = 16,606	1,239	[14,177; 19,035]	0.000
Constant	c = 572,293	28,416	[516,6; 628,0]	0.000
Oxygen uptake CA				
Velocity (x)	b = -240,454	23,433	[-286,4; -194,5]	0.000
Velocity ² (x ²)	a = 26,430	3,263	[20,036; 32,825]	0.000
Constant	c = 765,991	43,400	[680,9; 851,1]	0.000

Auch der Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit und Sauerstoffaufnahme lässt sich anhand einer quadratischen Funktion sehr gut beschreiben, was den hochsignifikanten p-Werten $p \leq 0.001$ in Tabelle 17 zu entnehmen ist.

4. Diskussion

Diese Arbeit untersucht mittels experimenteller Ganganalyse- und Spirometriedaten die Abhängigkeit der Stabilität und Energieeffizienz von der Fortbewegungsgeschwindigkeit. Es wurde zudem erarbeitet, in welcher Ausprägung die Domänen Stabilität und Effizienz bei der ausgewählten habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit vorliegen. Verglichen wurde hierbei zwischen Patienten mit zerebellärer Ataxie und gesunden Kontrollpersonen. Die Ergebnisse wurden zudem auf ein Attraktormodell übertragen. Dieses Modell soll veranschaulichen, welche Systemzustände beim Gehen besonders attraktiv sind. Hierbei wird beleuchtet, welchen Einfluss die oben genannten Domänen auf das habituelle Gehen haben und in welcher Ausprägung sie optimaler Weise vorliegen. Untersucht wurde hier ebenso, ob es bei Patienten mit zerebellärer Ataxie, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, zu einer Veränderung in der Auswahl dieser Systemzustände kommt. Hierbei ergaben sich in Bezug auf die Fragestellungen folgende Ergebnisse:

- (1) Im Vergleich zu Gesunden wurde bei Patienten mit zerebellärer Ataxie über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum ein erhöhter Energiebedarf festgestellt.
- (2) Die Energieeffizienz des Gehens von gesunden Personen korreliert in hohem Maße mit der Variabilität der Gangparameter. Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie scheint im Rahmen der ohnehin sehr hohen Variabilität ein Deckeneffekt einzutreten. Diese Studie könnte zudem darauf hinweisen, dass eine Modulation der Energieeffizienz des ataktischen Gangs lediglich durch Anpassung der gelaufenen Geschwindigkeit möglich ist.
- (3) Die individuelle habituelle Geschwindigkeit korreliert bei Gesunden mit dem Bereich der optimalen Energieeffizienz. Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie liegt die habituelle Geschwindigkeit eher im Bereich, in dem eine optimale Ausprägung der Stabilität vorliegt.

Im Folgenden werden angewandten Methoden, sowie die Ergebnisse in die vorhandene Literatur eingeordnet und diskutiert.

An der Studie nahmen insgesamt 33 Probanden teil, die sich aufteilten in die Gruppe der 17 Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA) sowie 16 gesunder Probanden (HS). Bei der Auswahl der Probanden wurde auf eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter innerhalb der Gruppen geachtet. Infolgedessen konnte kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung festgestellt werden. Das mittlere Alter der CA betrug 51,9 Jahre, das der HS war mit 44 Jahren etwas geringer. Diese Altersdifferenz stellte sich jedoch als statistisch nicht signifikant dar.

Bei der Beurteilung des Schweregrades der Ataxie wurde der SARA Score verwendet. Die Patienten mit zerebellärer Ataxie kamen auf einen Mittelwert von 11,4 [6,5;17,5]. Der Mittelwert dieses Scores entspricht dem anderer Studien, die mit Probanden des selben Krankheitsbildes durchgeführt wurden. Schniepp et al kamen bei den Probanden ihrer Studie zur Untersuchung der Sturzgefährdung zerebellär-ataktischer Patienten auf einen SARA Score von 10 [3;20] [5].

Die Messprotokolle der gesunden Probanden zeigten eine Vollständigkeit von 100%, die der Patienten mit zerebellärer Ataxie wurden auch mit sehr guten 91%-100% durchgeführt. Insgesamt konnten die Daten somit mit einer zufriedenstellenden Teilnehmeranzahl und guter Vollständigkeit erhoben werden. Eine höhere Anzahl an Probanden würde die Aussagekraft der Studie dennoch erhöhen. Die Untersuchungen wurden alle in den gleichen Räumlichkeiten der Universitätsklinik Großhadern von derselben Person durchgeführt, um möglichst konstante Bedingungen herzustellen.

4.1 Diskussion Material und Methoden

Für die Erhebung der notwendigen Daten war die Kombination zweier zentraler Messaufbauten notwendig. Zum einen wurde eine Ganganalyse auf dem drucksensitiven Laufbandsystem von Zebris® und h/p/cosmos® durchgeführt. Parallel dazu fanden Messungen zur Bestimmung der Sauerstoffaufnahme mittels des Cosmed® Fitmate PRO statt.

Die Ganganalyse auf dem Laufband mit Drucksensorplatte ist ein Standardverfahren und wird in Studien und klinischen Schwerpunktzentren angewendet [39, 64, 65]. Eine kontinuierliche Datenerhebung auf dem Laufband ermöglicht die Analyse von Gangmustern über einen längeren Zeitraum. Die Retest-Reliabilität der gemessenen temporalen und spatialen Gangparameter wird in Studien hierbei als exzellent beschrieben. [53, 66]. Das Erheben verschiedener Gangparameter ermöglicht es, im klinischen Alltag bei ataktischem Gang bzw. Patienten mit Einschränkungen der Lokomotion, Rückschlüsse auf die Stabilität des jeweiligen Ganges und das Sturzrisiko zu ziehen. Daher wurden auch in dieser Studie diese Vergleiche aufgestellt [5, 67, 68]. Nachteilig kann dagegen die Ganganalyse auf einem Laufband für Personen mit ataktischem Gangbild sein. Auf einem Laufband wird der Testperson eine feste Geschwindigkeit vorgegeben, kurzfristige Anpassungen des Tempos wie beim Gehen in freier Ebene sind somit nicht möglich. Gerade ältere Personen bzw. Patienten mit Beeinträchtigungen in der Lokomotion können daher Schwierigkeiten beim Gehen auf einem Laufband haben [69]. Hierbei sind auch Unterschiede hinsichtlich der Gangparameter wie der Kadenz und Stellung der Gelenke möglich [70]. Wühr et al, sowie Schniepp et al führten in ihrer Studie eine Datenerhebung bei Patienten mit zerebellärer Ataxie sowohl auf dem drucksensitiven Laufbandsystem von Zebris® und h/p/cosmos® ,

als auch auf einem 6,7m langen, drucksensitiven Teppich mit GAITRite® System durch. Für die temporalen und spatialen Gangparameter der getesteten Personen ergaben sich dabei bei freiem Gehen ohne fest vorgeschriebene Geschwindigkeit auf dem Teppich vergleichbare Werte zu dem starren Geschwindigkeitsprofil auf dem Laufband [3, 39]. Das in der Studie benutzte Laufbandsystem bietet somit auch für ein ataktisches Gangbild eine gute Möglichkeit, eine Ganganalyse über mehrere Minuten aufzuzeichnen.

Das Messen der Sauerstoffaufnahme stellte den zweiten Teil des simultan ablaufenden Versuchsaufbaus dar. Wie einleitend beschrieben, wird der Energiebedarf während moderater Belastungsintensitäten, wie zum Beispiel Gehen, überwiegend durch die aerobe, also sauerstoffabhängige Oxidation gedeckt. Der Zusammenhang zwischen der Menge des aufgenommenen Sauerstoffs und dem Energieverbrauch ist demnach gegeben. Somit wird diese Methodik zur Beurteilung der Energieeffizienz bei Belastung standardmäßig durchgeführt. Bei Belastungen wie dem Gehen erreicht der Körper nach 60-120 Sekunden seinen steady state bezüglich der Sauerstoffaufnahme [41, 71, 72]. Die Sauerstoffaufnahme wurde in dieser Studie durch das Cosmed® Fitmate PRO und dessen galvanischen Sauerstoffsensor gemessen. Die Validität und Reliabilität dieses Gerätes hinsichtlich der korrekten Messung der Sauerstoffaufnahme wurde in Studien überprüft und als exzellent gesehen [55].

Um die Gangparameter und den Sauerstoffverbrauch innerhalb der gesamten Bandbreite der Ganggeschwindigkeiten eines Probanden zu messen, wurden die Messdaten bei 20%, 40%, 70% und 80% der maximalen sowie bei der bevorzugten Geschwindigkeit erhoben. Die Messpunkte orientierten sich bewusst an dem prozentualen Anteil der individuellen Spannweite, um eine möglichst hohe Datenqualität zu erzielen. Studien haben gezeigt, dass vor allem Patienten mit Einschränkungen in der Lokomotion signifikant mehr Energie bei vorgegebenen Geschwindigkeiten verbrauchen, als bei jenen, die innerhalb ihres Spektrums selbstgewählt sind [73]. Das Verfahren, sich bei den Messungen der Ganganalyse am individuellen Geschwindigkeitsspektrum zu orientieren, entspricht ebenfalls dem anderer Studien [3, 38, 39].

Zusammenfassend kann mit dem verwendeten Setup sowohl über die Sauerstoffaufnahme und den Energieverbrauch als auch über die Gangparameter eine adäquate Aussage getroffen werden. Zu diskutieren ist jedoch, ob das Gehen auf dem Laufband trotz der möglichen Adaptationsdauer zu einem höheren Sauerstoffverbrauch führt. Dies hätte vor allem für die Patienten mit zerebellärer Ataxie einen Einfluss, da das Gehen über alle Messpunkte bereits signifikant mehr Sauerstoff, respektive Energie, verbraucht hat. Auf Grund der Messdauer von drei Minuten pro Geschwindigkeit und fünf verschiedenen Messpunkten kann es hierdurch vor allem zum Ende der Messungen zu einer höheren Erschöpfung als bei den gesunden Kontrollpersonen kommen. In der Literatur gibt es

Anhalte dafür, dass das Laufen auf dem Laufband ineffizienter ist als bei gleicher Geschwindigkeit auf dem Boden [74]. Da in der hier durchgeführten Studie beide Probandengruppen auf dem Laufband gemessen wurden, ist ein Vergleich möglich. Dennoch wäre eine Studie, die den Sauerstoffverbrauch beim Gehen auf dem Boden vergleicht, ein weiterer interessanter Aspekt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Verhalten der Gangparameter und der Energieeffizienz

(1) Wie verhalten sich verschiedene Gangparameter und die Energieeffizienz im Vergleich zwischen gesunden Probanden und Patienten mit zerebellärer Ataxie innerhalb des individuellen Geschwindigkeitsspektrums?

In der Studie zeigte sich bei der Patientengruppe über das komplette Spektrum eine, im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikant reduzierte Geschwindigkeit. In der vorherrschenden Literatur gibt es sowohl Studien, in denen für Patienten mit zerebellären Defiziten eine reduzierte bevorzugte Ganggeschwindigkeit nachgewiesen werden konnte [32], als auch widersprechende Daten, die keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden Personen feststellen konnten [3]. Die maximale Geschwindigkeit, an der sich das Geschwindigkeitsspektrum dieser Studie orientiert, ist entsprechend dem Konsens der Literatur signifikant reduziert [3]. Ein zu diskutierender Einflussfaktor ist der Zusammenhang zwischen Alter und maximaler Ganggeschwindigkeit. Hierbei konnte bereits gezeigt werden, dass es bei älteren Menschen zu einer physiologischen Reduktion des Geh tempos kommt. Diese Reduktion ist im Bereich des maximalen Tempos am stärksten ausgeprägt [75, 76]. Die Gruppe der Patienten zeigt zwar keinen statistisch signifikanten Altersunterschied, dennoch liegt der Mittelwert des Alters höher als bei der Probandengruppe und könnte somit zumindest einen kleinen Einfluss auf das reduzierte Tempo der Patientengruppe darstellen.

Das Erheben einzelner Gangparameter ermöglicht im klinischen Alltag die Objektivierung und die Verlaufsbeurteilung von Störungen des Gangbildes und folglich auch der zerebellären Ataxie. Bei den erhobenen Daten konnte bei Patienten eine signifikante Reduktion der mittleren Schrittlänge sowie im Bereich der etwas zügigeren Geschwindigkeiten, auch der Kadenz festgestellt werden. Dies ergibt sich auf Grund des Zusammenhangs, der zwischen Geschwindigkeit (bei Patienten signifikant langsamer), Schrittlänge und Kadenz besteht [77].

In einer großen Metaanalyse zeigte sich, dass bei Patienten mit zerebellärer Ataxie der

Bodenkontakt beim Gehen signifikant verlängert ist. Dieses Phänomen ist das Ergebnis der reduzierten Kadenz und erhöhten Schrittzeit. In der Literatur werden die Stand- und Doppelstandphasen als verlängert beschrieben, die Schwungphasen verkürzen sich konsekutiv [4]. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie. Über das komplette Geschwindigkeitsspektrum kam es zu einer Verlängerung der Stand- und Doppelstandphasen und zu verkürzten Schwungphasen. Neben einer verkürzten Schrittlänge fiel auch bei den zügigeren Geschwindigkeiten eine reduzierte Kadenz auf.

Ein weiterer Parameter, der bei der Beschreibung des ataktischen Ganges eine Rolle spielt, ist die Spurbreite der Schritte. Patienten mit zerebellärer Ataxie zeigen hierbei laut Literatur im Rahmen ihrer Gangunsicherheit einen breitbasigen Gang [34, 37, 78]. In der hier durchgeführten Studie konnte dementsprechend eine signifikante Verbreiterung der Spurweite bei der Patientengruppe festgestellt werden. Lediglich bei der bevorzugten Geschwindigkeit stellte sich der zahlenmäßig deutliche Unterschied (HS: 10,26cm; CA:21,33cm) wegen der großen Standardabweichung des Mittelwertes bei den Patienten als nicht signifikant dar.

Sehr wichtig bei der Beurteilung und Einschätzung des Schweregrades einer Ataxie ist schließlich die Variabilität der Gangparameter. Das Verhalten der Variabilität der Gangparameter wurde bereits mehrfach an Gesunden und Patienten mit Einschränkungen im Gangbild untersucht. So zeigt sich bei gesunden Personen ein physiologischer Zusammenhang zwischen Variabilität und Geschwindigkeit: Bei Zunahme der Ganggeschwindigkeit kommt es zu einer Reduktion der Variabilität der Schrittdauer und Schrittlänge, der Schrittzyklus wird folglich gleichmäßiger [38]. Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie wurde in der Literatur eine deutliche Erhöhung der Variabilität der Gangparameter und folglich ein ungleichmäßigeres Gangbild über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum beschrieben. Die gesteigerte Variabilität zeigte sich besonders im langsameren und schnelleren Geschwindigkeitsbereiche [32-34]. Dementsprechend gestalteten sich auch die Ergebnisse in der hier durchgeführten Ganganalyse, bei der an allen Messpunkten eine signifikant erhöhte Variabilität der Schrittlänge sowie der Schrittdauer festgestellt werden konnte. Sieht man diese Ergebnisse in Verbindung mit der Pathogenese der Ataxie bei betroffenen Patienten, kann die Inhomogenität des Gangbildes durch die fehlerhafte Integration sensorischer Afferenzen erklärt werden. Der sensorische Input ist jedoch, wie Studien zeigten, gerade bei den langsameren Geschwindigkeiten enorm wichtig, um das Gleichgewicht für einen stabilen Gang zu sicherzustellen. Bei schnelleren Geschwindigkeiten nimmt der Einfluss des sensorischen Inputs ab [29]. Studien an Katzen haben ergeben, dass der Gang bei Erhöhung des Gehtempo vor allem durch automatisierte Prozesse auf Rückenmarksebene kontrolliert wird [79]. Diese spinalen

Zentren stehen ebenfalls unter regulatorischem Einfluss des Kleinhirns, sodass auch hier die fehlerhafte Kleinhirnfunktion zu Tragen kommt. Auf Grund der ohnehin erhöhten Variabilität der Gangparameter wird vermutet, dass bei Patienten mit zerebellärer Ataxie das bevorzugte Tempo in einen Bereich liegt, in dem die bestmögliche Gleichmäßigkeit erreicht werden kann. Die fehlerhafte Integration sensorischer Inputs und die fehlerhafte Kontrolle spinaler Zentren werden somit möglichst gut kompensiert [3].

Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten der hier durchgeführten Studie. Beim Betrachten der Variationskoeffizienten der Schrittdauer und der Schrittlänge fallen im Bereich der selbstgewählten Geschwindigkeit die niedrigsten Mittelwerte mit geringer Standardabweichung auf.

Wie eingangs erwähnt, beinhaltet die Arbeit auch den Vergleich der Energieeffizienz beim Gehen mit verschiedenen Geschwindigkeiten zwischen Gesunden und Patienten mit zerebellärer Ataxie. Durch das Messen der Sauerstoffaufnahme kann auf den Energieverbrauch der jeweiligen Testperson geschlossen werden. Dieser Zusammenhang besteht auf Grund der aeroben Oxidation von Nährstoffen, respektive Glucose und Fetten, die im Bereich des normalen Gehens die dominierende Form der Energiegewinnung darstellt [41]. Bei einem Vergleich der gemessenen Sauerstoffaufnahme zwischen Gesunden und ataktischen Personen fällt auf, dass bei Patienten über das gesamte individuelle Geschwindigkeitsspektrum ein erhöhter Energiebedarf beim Gehen notwendig ist. Besonders im Bereich der langsamen Geschwindigkeiten zeigte sich bei der Patientengruppe ein wesentlich höherer Energieverbrauch als bei der Kontrollgruppe. Nachgewiesen ist, dass Personen mit erhöhtem Körpergewicht einen Energiemehrverbrauch im Vergleich zu Normalgewichtigen haben [80]. Wie bereits erwähnt, konnten jedoch zwischen Patienten und Probanden keine signifikanten Unterschiede des Körpergewichtes, beziehungsweise des BMI nachgewiesen werden.

4.2.2 Korrelation der Gangparameter mit der Energieeffizienz

(2) Gibt es Korrelationen zwischen den einzelnen Gangparametern und der Energieeffizienz bei gesunden Probanden und Patienten mit zerebellärer Ataxie? Sind diese Korrelationen zwischen Probanden und Patienten gleich? Gibt es Variablen, über die Patienten mit zerebellärer Ataxie ihre Energieeffizienz modulieren können?

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen einem harmonischen Gangbild und der Energieeffizienz beschrieben. Der Begriff harmonisch impliziert dabei die minimale Variabilität der Gangparameter sowie die Koordination der Gliedmaßen [40]. Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie ist dieser harmonische Zusammenhang zwischen Stand- und Schwungphasen sowie die Variabilität der Schrittdauer und Schrittlänge beeinträchtigt. Es wird beschrieben, dass diese Beeinträchtigung bzw. ein unharmonischeres Gangbild zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch führt [81]. Diese Hypothese kann in dieser Studie in zweierlei Hinsicht bestätigt werden: Zum einen zeigten Patienten mit ataktischem Gangbild und signifikant erhöhtem Variationskoeffizienten der Schrittdauer und Schrittlänge über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum auch eine signifikant erhöhte Sauerstoffaufnahme. Zum anderen wurde bei Gesunden eine deutliche, positive Korrelation zwischen Gangvariabilität und Sauerstoffverbrauch gefunden.

Störungen in der Gleichmäßigkeit des Gehens korrelieren in den hier erhobenen Daten bei gesunden Probanden mit einer erhöhten Sauerstoffaufnahme, respektive höherem Energieverbrauch. Dieses Ergebnis entspricht einer ähnlichen Studie, in der bei gesunden Probanden ein Zusammenhang zwischen dem Variationskoeffizienten der Schrittlänge und dem Sauerstoffverbrauch aufgestellt werden konnte [82].

Patienten mit zerebellärer Ataxie charakterisieren sich durch ihr unharmonisches und auch wesentlich ineffizienteres Gehen. In der vorherrschenden Literatur existieren bisher keine Daten, die die Energieeffizienz und Gangparameter zerebellärer Patienten in Kontext setzen. Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Variabilität der Schrittdauer und Schrittlänge mit der Energieeffizienz erhoben werden. Der Gang der ataktischen Patienten zeichnet sich aber durch eine ohnehin deutlich erhöhte Gangvariabilität und vermehrten Sauerstoffverbrauch aus. Die hier erhobenen Daten deuten möglicherweise auf einen Deckeneffekt hin. Zudem kann bei zerebellär-ataktischen Patienten eine signifikante, negative Korrelation zwischen der Geschwindigkeit und dem Energieverbrauch festgestellt werden. Diese Studie könnte darauf hinweisen, dass die Modulation der Effizienz des ataktischen Gangs lediglich über die gelaufene Geschwindigkeit möglich ist. Um diese Hypothese zu unterstützen, sind weiterführende Untersuchungen notwendig. Wie einleitend erwähnt, ist bei Patienten mit zerebellärer

Ataxie die Integration sensorischen Inputs im Kleinhirn gestört [83]. Daher erfolgt die Adaptation des Gangs betroffener Personen maßgeblich durch Veränderung der Geschwindigkeit [5, 39]. Diese Anpassung ist bei vorgegebenem Tempo auf einem Laufband nicht möglich. Weitere Untersuchungen im Freien oder nach wiederholtem Laufbandtraining könnten hier eine wertvolle Ergänzung bieten.

4.2.3 Die Auswahl des habituellen Geh tempos

(3) Wie verhält sich das habituelle Gehen in Relation zur Stabilität beziehungsweise Energieeffizienz? Kann man auf Basis dieser zwei Systeme ein Attraktormodell beschreiben?

Anhand Regressionsanalyse wurde errechnet, in welchem Bereich das Minimum der Sauerstoffaufnahme und das des Variationskoeffizienten der Schrittdauer liegen. Diese Werte wurden anschließend mit dem jeweils gemessenen Wert bei der bevorzugten Geschwindigkeit verglichen. In der Regressionsanalyse, die der Abschätzung der errechneten Datenpunkte auf dem Graphen dient, konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Somit ist davon auszugehen, dass dies eine geeignete Methode darstellt, die Daten zu beschreiben. Dieses Verfahren ist auch in vergleichbaren Studien durchgeführt worden [3, 82].

Das Regressionsmodell ermöglicht eine Interpolation der Daten mittels der 5 erhobenen Messpunkte. Die Formen der Kurven stellen sich jeweils U-förmig dar. Auf das Geschwindigkeitsspektrum angewandt bedeutet das für Patienten und Probanden beim langsamen und schnellen Gehen eine Zunahme des Energieverbrauches und der Gangvariabilität. Vergleicht man die in der Kurvendiskussion gewonnenen Minima mit den Werten, die bei der bevorzugten Geschwindigkeit erhoben wurden, so zeigt sich folgender Trend:

- Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie liegt das errechnete Minimum der Energieeffizienz nicht im Bereich der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit.
- Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie liegt das errechnete Minimum der Gangvariabilität nahe an der habituellen Geschwindigkeit.
- Bei gesunden Kontrollpersonen liegt das errechnete Minimum der Energieeffizienz nahezu auf der habituellen Geschwindigkeit.
- Bei gesunden Kontrollpersonen liegt das errechnete Minimum der Gangvariabilität nahe an der habituellen Geschwindigkeit.

Patienten mit zerebellärer Ataxie bevorzugen ein habituelles Geh tempo nahe am Minimum des Variationskoeffizienten der Schrittdauer. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen, die bereits in anderen Studien erhoben wurden [3]. Das Ziel der Betroffenen ist es, den ataktischen Gang so stabil als möglich zu gestalten. Das errechnete

Optimum der Sauerstoffaufnahme liegt jedoch in einem Bereich, der schneller als die bevorzugte Geschwindigkeit ist. Es existieren bisher keine weiteren Daten, die auf die Rolle der Energieeffizienz bei der Wahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit zerebellär-ataktischer Patienten eingehen. Wendet man die Ergebnisse dieser klinischen Studie auf das eingangs beschriebene Attraktormodell an, zeigen sich im Vergleich zwischen Gesunden und Erkrankten unterschiedliche Strategien. Für zerebelläre Patienten ist die optimale Stabilität der dominierende Faktor für die Auswahl der bevorzugten Fortbewegungsgeschwindigkeit. Hierbei wird eine energetische Ineffizienz des Gangs in Kauf genommen. Es lassen sich die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit denen der oben genannten Korrelationen und aktuellen Literatur verknüpfen. Bekannt ist, dass die Modulation der Stabilität bei ataktischen Patienten vor allem durch die Anpassung der Geschwindigkeit stattfindet [3]. Nun weisen die oben aufgeführten Korrelationen darauf hin, dass bei zerebellär-ataktischen Patienten auch die Modulation der Energieeffizienz möglicherweise über Veränderung der Fortbewegungsgeschwindigkeit stattfindet. Um diese Hypothese zu unterstützen, sind weitere Untersuchungen notwendig. Auch hierbei ist eine Ganganalyse in freier Ebene mit Möglichkeit der Anpassung der gelaufenen Geschwindigkeit von Interesse.

Bei gesunden Probanden liegt das errechnete Minimum der Sauerstoffaufnahme nahezu auf der selbstgewählten Geschwindigkeit. Auch das Minimum der Gangvariabilität ist in der Regressionsanalyse nah an der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit. Diese Beobachtungen lassen sich möglicherweise mit den oben erwähnten Korrelationen zwischen Energieeffizienz und Gangvariabilität bei Gesunden sowie dem Zusammenhang aus harmonischen Bewegungsabläufen und Effizienz erklären [81].

Um Aussagen über signifikante Unterschiede des geschätzten Minimums und der gewählten Geschwindigkeit treffen zu können, wurde in der Studie noch mittels Bootstrapping ein 95%-Konfidenzintervall für die ermittelte Geschwindigkeit errechnet. Auf Grund der Überschneidungen der Intervalle konnten keine Signifikanzen festgestellt werden, so dass von Trends gesprochen werden muss. Die sehr großen Konfidenzintervalle der geschätzten Minima deuten auf die Limitationen dieses Modells hin.

5. Zusammenfassung

Das Kleinhirn spielt eine entscheidende Rolle bei der supraspinalen Kontrolle der Lokomotion. Schädigungen im Bereich des Kleinhirns führen unter anderem zu einem pathologischen Gangbild und erhöhtem Sturzrisiko. Pathologische Gangmuster können zudem in einem erhöhten Energieverbrauch beim Gehen resultieren. Diese klinische Studie hat das Gehen zerebellär-ataktischer Patienten systematisch hinsichtlich ihrer Stabilität und Energieeffizienz über das komplette individuelle Geschwindigkeitsspektrum untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Diese Untersuchungen sind von hoher Relevanz, da die Energieeffizienz und Stabilität die Qualität der Fortbewegung determinieren.

Diese Studie hat gezeigt, dass die Effizienz des Gangs zerebellär-ataktischer Patienten über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum verschlechtert ist. Die Wahl der habituellen Fortbewegungsgeschwindigkeit fällt bei der Patientengruppe in den Bereich der bestmöglichen Stabilität, wohingegen bei der gesunden Kontrollgruppe vor allem die bestmögliche energetische Effizienz richtungsweisend ist. Zudem scheint bei Patienten mit zerebellärer Ataxie die Steuerung der Energieeffizienz hauptsächlich über Anpassung der Fortbewegungsgeschwindigkeit möglich zu sein. Bei gesunden Probanden steht die Effizienz des Gangs in enger Beziehung mit der Stabilität.

Diese Studie bekräftigt die Relevanz der physiotherapeutischen Behandlung betroffener Personen, um eine Verbesserung der Koordination und Gangmuster zu erzielen. Die Ergebnisse der Untersuchungen unterstreichen jedoch auch die Wichtigkeit kardiovaskulären Trainings, um einer Ermüdung auf Grund der Ineffizienz des zerebellär-ataktischen Gangs entgegenzuwirken.

6. Ausblick:

Die zerebelläre Ataxie ist auf Grund ihren vielfältigen Ätiologien und der zahlreichen Aufgaben des Kleinhirns kein einheitliches Krankheitsbild. Betroffene Personen stehen wegen der Beeinträchtigungen im Alltag unter großem Leidensdruck. Eine kausale Therapie der Erkrankung ist bis heute nicht möglich. Medikamentöse Ansätze richten sich vor allem an die Symptomkontrolle mit Verbesserung der Gangataxie [84]. Den höchsten Stellenwert bei Behandlung der zerebellären Ataxie haben ergo- und physiotherapeutische Trainings. Hierfür konnten kurz- und langfristige Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten nachgewiesen werden [85, 86].

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern die Bedeutung dieser Trainings aus zweierlei Sicht: Zum einen ist die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten von Nöten, um eine bessere Bewältigung des Alltags zu ermöglichen und das Sturzrisiko zu senken. Zum anderen ist es notwendig, den ineffizienten Gang der Patienten durch strukturierte Physiotherapie auf bestmögliche Gleichmäßigkeit zu trainieren und die Variabilität der temporalen und spatialen Gangparameter zu senken. In dieser Studie kann bei der Patientengruppe im Bereich der bevorzugten Geschwindigkeit eine Korrelation zwischen der Sauerstoffaufnahme mit dem Variationskoeffizienten der Schrittlänge und Schrittdauer gezeigt werden. Durch Reduktion dieser Variabilität mittels Physiotherapie könnte auch eine Verminderung des erhöhten Energiebedarfes möglich sein.

Um diese Hypothesen zu bekräftigen sind weitere Studien notwendig, die sich mit der Verlaufsbeurteilung der Energieeffizienz unter strukturierter Physiotherapie befassen. Ein weiterer Ansatzpunkt bei der Therapie betroffener Patienten sollte mildes Ausdauertraining sein. Wie in dieser Studie festgestellt wurde, kann bei Patienten mit zerebellärer Ataxie über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum ein deutlich erhöhter Energiebedarf nachgewiesen werden. Möglicherweise führt der erhöhte Energiebedarf über eine länger andauernde Belastung durch Ermüdung zu einem weiter erhöhten Sturzrisiko. Regelmäßiges kardiovaskuläres Training kann hier zu einer besseren Toleranz der schlechteren Energieeffizienz führen [73].

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung und Spaltenprozentage der teilnehmenden Personen hinsichtlich ihres Geschlechtes.	28
Tabelle 2: Altersverteilung der Teilnehmenden und der jeweiligen Gruppe (HS, CA). N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.	28
Tabelle 3: Beurteilung der Ataxie mittels SARA, FGA und TUG bei Patienten mit zerebellärer Ataxie. Angegeben wurden Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD), sowie der minimale und maximale Wert.	29
Tabelle 4: Auflistung des BMI, der Größe und des Gewichtes der gesunden Probanden (HS) und der Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA). Angegeben sind der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), sowie der minimale und maximale Wert (min;max).	29
Tabelle 5: Anzahl und Anteilswerte der Messdurchgänge. Hier aufgeteilt in Gruppen HS = Healthy subjects und CA = zerebelläre Ataxie, sowie den jeweiligen Geschwindigkeiten.	30
Tabelle 6: Messprotokolle des Sauerstoffverbrauches. Aufgeteilt in Gruppenzugehörigkeit und jeweilige Messdurchgänge.	30
Tabelle 7: 20% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Unterschiede. $p \leq 0.05$	31
Tabelle 8: 40% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Unterschiede. $p \leq 0.05$	32
Tabelle 9: 70% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Unterschiede. $p \leq 0.05$	33
Tabelle 10: 80% der zuvor bestimmten maximalen Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte	

(MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Unterschiede. $p \leq 0.05$	34
Tabelle 11: selbstgewählte Geschwindigkeit beim Gehen. HS = Healthy subjects, CA=zerebelläre Ataxie. Angegeben wurden die Mittelwerte (MW), sowie die Standardabweichung (SD). Rot markiert wurden die im t-Test für unabhängige Variablen berechneten signifikanten Werte. $p \leq 0.05$	35
Tabelle 12: Korrelationen des Sauerstoffverbrauches bei gesunden Probanden mit den erhobenen Gangparametern. Angegeben werden die Pearson-Korrelationen. In Rot wurden die signifikanten Ergebnisse markiert. $p \leq 0.05$	37
Tabelle 13: Korrelationen des Sauerstoffverbrauches bei Patienten mit zerebellärer Ataxie mit den erhobenen Gangparametern. Angegeben werden die Pearson-Korrelationen. In Rot wurden die signifikanten Ergebnisse markiert. $p \leq 0.05$	38
Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichung ($MW \pm SD$) des Variationskoeffizienten der Schrittdauer (Stride time CV) bei den verschiedenen Geschwindigkeiten. Unterteilt in Patienten (CA) und gesunde Probanden (HS). Der minimale Wert ist rot markiert.	40
Tabelle 15: Ergebnis der linearen Regression mit GLS und robuster Standardabweichung. Gezeigt werden die errechneten Koeffizienten der Polynomfunktion 2. Grades, die den Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit (Velocity) und des Variationskoeffizienten der Schrittdauer (Stride time CV) bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA) und gesunden Probanden (HS) beschreiben. Zusätzlich erfolgt die Angabe der jeweiligen Standardabweichung (SD), des 95% Konfidenzintervalles (95%-CI) und der Signifikanz.	43
Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichung ($MW \pm SD$) des Sauerstoffverbrauches (Oxygen uptake) bei den verschiedenen Geschwindigkeiten. Unterteilt in Patienten (CA) und gesunde Probanden (HS). Der minimale Wert ist rot markiert.	44
Tabelle 17: Ergebnis der linearen Regression mit GLS und robuster Standardabweichung. Gezeigt werden die errechneten Koeffizienten der Polynomfunktion 2. Grades, die den Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit (Velocity) und der Sauerstoffaufnahme (Oxygen uptake) bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA) und gesunden Probanden (HS) beschreiben. Zusätzlich	

erfolgt die Angabe der jeweiligen Standardabweichung (SD), des 95%
Konfidenzintervalles (95%-CI) und der Signifikanz 48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Energiebereitstellung.	10
Abbildung 2: Sauerstoffaufnahme (VO ₂) des Körpers bei Beginn einer körperlichen Aktivität über Zeit. Rot gekennzeichnet ist der Abschnitt des Sauerstoffdefizites (O ₂ -Defizit) bis zum Erreichen des O ₂ -Steadystates, der hier als schwarze Linie dargestellt wird. Der abflachende grüne Bereich stellt die Sauerstoffschuld (O ₂ -Schuld) nach Beenden der Aktivität dar.	14
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der Stride time CV in % und der Geschwindigkeit bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (links) und gesunden Probanden(rechts). Die blauen Punkte veranschaulichen die individuellen Messwerte bei 20%, 40%, 70%, 80% der maximalen, sowie der bevorzugten Geschwindigkeit. Eine Polynomfunktion zweiten Grades $y(x)=ax^2+bx+c$ wurde auf Basis der Messpunkte berechnet. Die rote Linie $f'(x)$ veranschaulicht das errechnete Minimum der Funktion. Die schwarze Linie visualisiert den Mittelwert der bevorzugten Fortbewegungs-geschwindigkeit der jeweiligen Gruppe (CA $4,00 \pm 0,69\text{km/h}$; HS $4,88 \pm 0,76\text{km/h}$), die gestrichelten schwarzen Linien die Standardabweichung.	40
Abbildung 4: Zusammenhang der Stride time CV und der Geschwindigkeit bei gesunden Probanden. Der Graph zeigt die anhand einer Regressionsanalyse für Paneldaten mittels GLS mit robusten Standarddeviationen berechneten, vorhergesagten Stride time CV Werte zwischen 0 und 7 km/h. Die gestrichelten schwarzen Linien geben die 95% Konfidenzintervalle an. Der grüne Strich parallel der y-Achse symbolisiert den erhobenen Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit, die getrichelten grünen Linien dessen 95%-CI. (HS $V_{\text{prefmean}}= 4,88\text{km/h}$). Der rote Strich parallel zur y-Achse stellt das errechnete Minimum der Stride time CV mit dem jeweiligen 95%-CI in Rot gestrichelt dar (HS $\text{pred } V(\text{STCV})=5,4\text{km/h}$).	42
Abbildung 5: Zusammenhang der Stride time CV und der Geschwindigkeit bei Patienten mit zerebellärer Ataxie. Der Graph zeigt die anhand einer Regressionsanalyse für Paneldaten mittels GLS mit robusten Standarddeviationen errechneten, vorhergesagten Stride time CV Werte zwischen 0 und 7 km/h. Die gestrichelten schwarzen Linien geben die 95% Konfidenzintervalle an. Der grüne Strich parallel der y-Achse symbolisiert den Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit, die getrichelten grünen Linien dessen 95%-CI. (CA $V_{\text{prefmean}} = 4,00 \text{ km/h}$). Der rote Strich parallel zur y-Achse stellt das errechnete Minimum der Stride time CV mit den 95%-CI in Rot gestrichelt dar (CA: $\text{pred } V(\text{STCV})=4,3\text{km/h}$).	42

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme und der Geschwindigkeit bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (oben) und gesunden Probanden (unten). Die blauen Punkte veranschaulichen die individuellen Messwerte bei 20%, 40%, 70%, 80% der maximalen, sowie der bevorzugten Geschwindigkeit. Eine Polynomfunktion zweiten Grades $y(x)=ax^2+bx+c$ wurde auf Basis der Messpunkte berechnet. Die rote Linie $f'(x)$ veranschaulicht das errechnete Minimum der Funktion. Die schwarze Linie visualisiert den Mittelwert der bevorzugten Fortbewegungsgeschwindigkeit der jeweiligen Gruppe (CA $4,00 \pm 0,69\text{km/h}$; HS $4,88 \pm 0,76\text{km/h}$), die gestrichelten schwarzen Linien die Standardabweichung..... 45

Abbildung 7: Zusammenhang der Sauerstoffaufnahme (Oxygen uptake) und der Geschwindigkeit (Velocity) bei gesunden Probanden. Der Graph zeigt die anhand einer Regressionsanalyse für Paneldaten mittels GLS mit robusten Standarddeviationen berechnete, vorhergesagte Werte für die Sauerstoffaufnahme zwischen 0 und 7 km/h. Die gestrichelten schwarzen Linien geben die 95% Konfidenzintervalle an. Der grüne Strich parallel der y-Achse symbolisiert den Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit, die gestrichelten grünen Linien dessen 95%-CI. (HS $V_{\text{prefmean}} = 4,88$ km/h). Der rote Strich parallel zur y-Achse stellt das errechnete Minimum der Sauerstoffaufnahme mit den jeweiligen 95%-CI in rot gestrichelt dar (HS $\text{pred } V(\text{O}_2) = 4,9$ km/h)..... 47

Abbildung 8: Zusammenhang der Sauerstoffaufnahme (Oxygen uptake) und der Geschwindigkeit (Velocity) bei Patienten mit zerebellärer Ataxie. Der Graph zeigt die anhand einer Regressionsanalyse für Paneldaten mittels GLS mit robusten Standarddeviationen berechnete, vorhergesagte Werte für die Sauerstoffaufnahme zwischen 0 und 7 km/h. Die gestrichelten schwarzen Linien geben die 95% Konfidenzintervalle an. Der grüne Strich parallel der y-Achse symbolisiert den Mittelwert der selbstgewählten Geschwindigkeit, die gestrichelten grünen Linien dessen 95%-CI. (CA $V_{\text{prefmean}} = 4,00$ km/h). Der rote Strich parallel zur y-Achse stellt das errechnete Minimum der Stride time CV mit dem jeweiligen 95%-CI in Rot gestrichelt dar (CA $\text{pred } V(\text{O}_2) = 4,6$ km/h). 47

Literaturverzeichnis

1. Ward, C.V., W.H. Kimbel, and D.C. Johanson, *Complete fourth metatarsal and arches in the foot of Australopithecus afarensis*. Science, 2011. **331**(6018): p. 750-3.
2. Ferrucci, L., et al., *Subsystems contributing to the decline in ability to walk: bridging the gap between epidemiology and geriatric practice in the InCHIANTI study*. J Am Geriatr Soc, 2000. **48**(12): p. 1618-25.
3. Schniepp, R., et al., *Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure*. Mov Disord, 2012. **27**(1): p. 125-31.
4. Buckley, E., C. Mazza, and A. McNeill, *A systematic review of the gait characteristics associated with Cerebellar Ataxia*. Gait Posture, 2018. **60**: p. 154-163.
5. Schniepp, R., et al., *Increased gait variability is associated with the history of falls in patients with cerebellar ataxia*. J Neurol, 2014. **261**(1): p. 213-23.
6. Edwin Clark, C.D.O.M., *The human brain and spinal cord. A historical study illustrated by writings from antiquity to the twentieth century*. Vol. 2. 1996: Norman Publishing.
7. Morton, S.M. and A.J. Bastian, *Cerebellar control of balance and locomotion*. Neuroscientist, 2004. **10**(3): p. 247-59.
8. Trepel, M., *Neuroanatomie*. Vol. 5. Auflage. 2011.
9. Kotchabhakdi, N. and F. Walberg, *Cerebellar afferent projections from the vestibular nuclei in the cat: an experimental study with the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase*. Exp Brain Res, 1978. **31**(4): p. 591-604.
10. Voogd, J., N.M. Gerrits, and T.J. Ruigrok, *Organization of the vestibulocerebellum*. Ann N Y Acad Sci, 1996. **781**: p. 553-79.
11. ALBUS, J.S., *A Theory of Cerebellar Function*. Mathematical Biosciences 10 (1971), 25-61, 1971.
12. Schmidt, R.F., *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Vol. 5. Auflage. 2005: Springer.
13. Zhang, X.Y., J.J. Wang, and J.N. Zhu, *Cerebellar fastigial nucleus: from anatomic construction to physiological functions*. Cerebellum Ataxias, 2016. **3**: p. 9.
14. Armstrong, D.M., *Functional significance of connections of the inferior olive*. Physiol Rev, 1974. **54**(2): p. 358-417.
15. Ivry, R.B., S.W. Keele, and H.C. Diener, *Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution*. Exp Brain Res, 1988. **73**(1): p. 167-80.
16. Ilg, W., et al., *Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait*. Brain, 2007. **130**(Pt 3): p. 786-98.
17. Orlovsky, G.N., *Activity of vestibulospinal neurons during locomotion*. Brain Res, 1972. **46**: p. 85-98.
18. Orlovsky, G.N., *The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion*. Brain Res, 1972. **40**(2): p. 359-71.
19. Udo, M., et al., *Interlimb coordination in cat locomotion investigated with perturbation. II. Correlates in neuronal activity of Deiter's cells of decerebrate walking cats*. Exp Brain Res, 1982. **46**(3): p. 438-47.
20. Allen, G.I. and N. Tsukahara, *Cerebrocerebellar communication systems*. Physiol Rev, 1974. **54**(4): p. 957-1006.
21. Grant, G., *Spinal course and somatotopically localized termination of the spinocerebellar tracts. An experimental study in the cat*. Acta Physiol Scand Suppl, 1962. **56**(193): p. 1-61.
22. Clendenin, M., et al., *Functional organization of two spinocerebellar paths relayed through the lateral reticular nucleus in the cat*. Brain Res, 1974. **69**(1): p. 140-3.

23. Schwartz, A.B., T.J. Ebner, and J.R. Bloedel, *Responses of interposed and dentate neurons to perturbations of the locomotor cycle*. Exp Brain Res, 1987. **67**(2): p. 323-38.
24. Yu, J. and E. Eidelberg, *Recovery of locomotor function in cats after localized cerebellar lesions*. Brain Res, 1983. **273**(1): p. 121-31.
25. Chambers, W.W. and J.M. Sprague, *Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal*. J Comp Neurol, 1955. **103**(1): p. 105-29.
26. Chambers, W.W. and J.M. Sprague, *Functional localization in the cerebellum. II. Somatotopic organization in cortex and nuclei*. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1955. **74**(6): p. 653-80.
27. Dimitrijevic, M.R., Y. Gerasimenko, and M.M. Pinter, *Evidence for a spinal central pattern generator in humans*. Ann N Y Acad Sci, 1998. **860**: p. 360-76.
28. Armstrong, D.M., *The supraspinal control of mammalian locomotion*. J Physiol, 1988. **405**: p. 1-37.
29. Jahn, K., et al., *Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum*. Neuroimage, 2008. **39**(2): p. 786-92.
30. Grillner, S. and P. Wallen, *Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates*. Annu Rev Neurosci, 1985. **8**: p. 233-61.
31. Salman, M.S., *Epidemiology of Cerebellar Diseases and Therapeutic Approaches*. Cerebellum, 2018. **17**(1): p. 4-11.
32. Palliyath, S., et al., *Gait in patients with cerebellar ataxia*. Mov Disord, 1998. **13**(6): p. 958-64.
33. Ebersbach, G., et al., *Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy*. Brain, 1999. **122 (Pt 7)**: p. 1349-55.
34. Gouelle, A., et al., *The gait variability index: a new way to quantify fluctuation magnitude of spatiotemporal parameters during gait*. Gait Posture, 2013. **38**(3): p. 461-5.
35. Stephenson, J., et al., *Gait and balance in adults with Friedreich's ataxia*. Gait Posture, 2015. **41**(2): p. 603-7.
36. Milne, S.C., et al., *Sensitivity of spatiotemporal gait parameters in measuring disease severity in Friedreich ataxia*. Cerebellum, 2014. **13**(6): p. 677-88.
37. Serrao, M., et al., *Gait pattern in inherited cerebellar ataxias*. Cerebellum, 2012. **11**(1): p. 194-211.
38. Jordan, K., J.H. Challis, and K.M. Newell, *Walking speed influences on gait cycle variability*. Gait Posture, 2007. **26**(1): p. 128-34.
39. Wuehr, M., et al., *Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia*. Gait Posture, 2013. **37**(2): p. 214-8.
40. Serrao, M., et al., *Corrigendum to "Harmony as a convergence attractor that minimizes the energy expenditure and variability in physiological gait and the loss of harmony in cerebellar ataxia."*[Clin. Biomech. 48 (2017) 15-23]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2017. **50**: p. 160.
41. Horst de Marées, J.M., *Sportphysiologie*. Vol. 2. Auflage. 1990.
42. Pette, D., *Energieliefernder Stoffwechsel des Muskels unter zellphysiologischem Aspekt*. Progressive Muskeldystrophie Myotonie · Myasthenie. 1966: Springer.
43. Jeremy M. Berg, J.L.T., Lubert Stryer, *Biochemie*. Vol. 7. Auflage. 2013: Springer Spektrum.
44. Schmitz-Hubsch, T., et al., *Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale*. Neurology, 2006. **66**(11): p. 1717-20.
45. Yabe, I., et al., *Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA)*. J Neurol Sci, 2008. **266**(1-2): p. 164-6.
46. Wrisley, D.M., et al., *Reliability, internal consistency, and validity of data obtained with the functional gait assessment*. Phys Ther, 2004. **84**(10): p. 906-18.

47. Podsiadlo, D. and S. Richardson, *The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons*. J Am Geriatr Soc, 1991. **39**(2): p. 142-8.
48. Whitney, S.L., et al., *The sensitivity and specificity of the Timed "Up & Go" and the Dynamic Gait Index for self-reported falls in persons with vestibular disorders*. J Vestib Res, 2004. **14**(5): p. 397-409.
49. Winser, S., et al., *Psychometric Properties of a Core Set of Measures of Balance for People With Cerebellar Ataxia Secondary to Multiple Sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil, 2017. **98**(2): p. 270-276.
50. Winser, S.J., et al., *Balance outcome measures in cerebellar ataxia: a Delphi survey*. Disabil Rehabil, 2015. **37**(2): p. 165-70.
51. van Uden, C.J. and M.P. Besser, *Test-retest reliability of temporal and spatial gait characteristics measured with an instrumented walkway system (GAITRite)*. BMC Musculoskelet Disord, 2004. **5**: p. 13.
52. McDonough, A.L., et al., *The validity and reliability of the GAITRite system's measurements: A preliminary evaluation*. Arch Phys Med Rehabil, 2001. **82**(3): p. 419-25.
53. Reed, L.F., S.R. Urry, and S.C. Wearing, *Reliability of spatiotemporal and kinetic gait parameters determined by a new instrumented treadmill system*. BMC Musculoskelet Disord, 2013. **14**: p. 249.
54. Suci, O., et al., *Gait analysis and functional outcomes after twelve-week rehabilitation in patients with surgically treated ankle fractures*. Gait Posture, 2016. **49**: p. 184-189.
55. Nieman, D.C., et al., *Validation of Cosmed's FitMate in measuring exercise metabolism*. Res Sports Med, 2007. **15**(1): p. 67-75.
56. Ogino, H. and K. Asakura, *Development of a highly sensitive galvanic cell oxygen sensor*. Talanta, 1995. **42**(2): p. 305-10.
57. Wolfgang Kohn, R.Ö., *Statistik für Ökonomen*. Vol. 2. Auflage. 2013: Springer Gabler.
58. Hellbrück, R., *Angewandte Statistik mit R*. Eine Einführung für Ökonomen und Sozialwissenschaftler. Vol. 3. Auflage. 2009: Springer Gabler.
59. B. Rasch, M.F., W. Hofmann, E. Naumann, *Quantitative Methoden 1*. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. Vol. 4. Auflage. 2014: Springer.
60. Tausenpfund, M., *Quantitative Datenanalyse*. Eine Einführung mit SPSS. 2010: Springer.
61. C., W., *Regressionsanalysen*. Basiswissen Medizinische Statistik. 2019: Springer.
62. Stano Pekár, M.B., *Marginal Models Via GLS: A Convenient Yet Neglected Tool for the Analysis of Correlated Data in the Behavioural Sciences*. Ethology, 2016. **122**(8): p. 621-631.
63. Carpenter, J. and J. Bithell, *Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians*. Stat Med, 2000. **19**(9): p. 1141-64.
64. Luessi, F., et al., *Influence of visual cues on gait in Parkinson's disease during treadmill walking at multiple velocities*. J Neurol Sci, 2012. **314**(1-2): p. 78-82.
65. Singh, A., et al., *Pattern of local field potential activity in the globus pallidus internum of dystonic patients during walking on a treadmill*. Exp Neurol, 2011. **232**(2): p. 162-7.
66. Donath, L., et al., *Validity and reliability of a portable gait analysis system for measuring spatiotemporal gait characteristics: comparison to an instrumented treadmill*. J Neuroeng Rehabil, 2016. **13**: p. 6.
67. Faude, O., et al., *Reliability of gait parameters during treadmill walking in community-dwelling healthy seniors*. Gait Posture, 2012. **36**(3): p. 444-8.
68. Bridenbaugh, S.A. and R.W. Kressig, *Laboratory review: the role of gait analysis in seniors' mobility and fall prevention*. Gerontology, 2011. **57**(3): p. 256-64.
69. Schache, A.G., et al., *A comparison of overground and treadmill running for measuring the three-dimensional kinematics of the lumbo-pelvic-hip complex*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2001. **16**(8): p. 667-80.

70. Alton, F., et al., *A kinematic comparison of overground and treadmill walking*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 1998. **13**(6): p. 434-440.
71. Speckmann, E.-J.H., Jürgen; Köhling, Rüdiger, *Physiologie*. Das Lehrbuch. Vol. 5. Auflage. 2008.
72. Beltrame, T., et al., *Estimating oxygen uptake and energy expenditure during treadmill walking by neural network analysis of easy-to-obtain inputs*. J Appl Physiol (1985), 2016. **121**(5): p. 1226-1233.
73. Waters, R.L. and S. Mulroy, *The energy expenditure of normal and pathologic gait*. Gait Posture, 1999. **9**(3): p. 207-31.
74. Dal, U., et al., *Determination of preferred walking speed on treadmill may lead to high oxygen cost on treadmill walking*. Gait Posture, 2010. **31**(3): p. 366-9.
75. Gallia, G.L., D. Rigamonti, and M.A. Williams, *The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus*. Nat Clin Pract Neurol, 2006. **2**(7): p. 375-81.
76. Jahn, K., A. Zwergal, and R. Schniepp, *Gait disturbances in old age: classification, diagnosis, and treatment from a neurological perspective*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(17): p. 306-15; quiz 316.
77. Morris, M.E., et al., *The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease*. Brain, 1994. **117** (Pt 5): p. 1169-81.
78. Ienaga, Y., et al., *Dynamic imbalance in gait ataxia. Characteristics of plantar pressure measurements*. J Neurol Sci, 2006. **246**(1-2): p. 53-7.
79. Mori, S., et al., *Cerebellar-induced locomotion: reticulospinal control of spinal rhythm generating mechanism in cats*. Ann N Y Acad Sci, 1998. **860**: p. 94-105.
80. Browning, R.C., et al., *Effects of obesity and sex on the energetic cost and preferred speed of walking*. J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(2): p. 390-8.
81. Serrao, M., et al., *Harmony as a convergence attractor that minimizes the energy expenditure and variability in physiological gait and the loss of harmony in cerebellar ataxia*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2017. **48**: p. 15-23.
82. Rock, C.G., et al., *Interaction between step-to-step variability and metabolic cost of transport during human walking*. J Exp Biol, 2018. **221**(Pt 22).
83. Schniepp, R., K. Mohwald, and M. Wuehr, *Gait ataxia in humans: vestibular and cerebellar control of dynamic stability*. J Neurol, 2017. **264**(Suppl 1): p. 87-92.
84. Schniepp, R., et al., *4-aminopyridine and cerebellar gait: a retrospective case series*. J Neurol, 2012. **259**(11): p. 2491-3.
85. Ilg, W., et al., *Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease*. Neurology, 2009. **73**(22): p. 1823-30.
86. Ilg, W., et al., *Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease*. Mov Disord, 2010. **25**(13): p. 2239-46.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir während meiner Promotionstätigkeit unterstützend zur Seite standen.

Zuerst danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Klaus Jahn für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, der Betreuung der Studie und der großartigen Unterstützung in allen weiteren Phasen dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Roman Schniepp für die vielen Treffen, E-Mails und Telefonate, in denen Du durch dein Wissen stets Struktur in meine Gedanken gebracht hast. Ich danke Dir für deine Kritik, deine Geduld und deine Ideen, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit zu dem geworden ist, was sie jetzt ist.

Mein Dank geht zudem auch an PD Dr. Max Wühr, der mir während der Durchführung der Studie bei allen Fragen zur Datenerhebung und Auswertung stets mit großer Hilfsbereitschaft zur Seite stand.

Ich danke zudem vielmals Fabian Schenkel und Dr. Cauchy Pradhan für die Hilfe bei der Organisation und Durchführung der Studie.

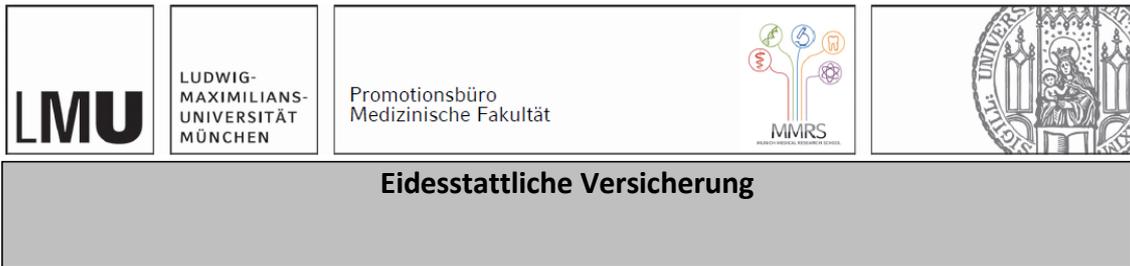
Natürlich geht mein Dank auch an alle weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums, sowie den zahlreichen Probandinnen und Probanden, die an meiner Studie teilgenommen haben und sie somit erst möglich gemacht haben.

Ich danke von ganzem Herzen meiner Familie. Liebe Eltern, auch nach 30 Jahren habt ihr für jedes Problem zunächst ein offenes Ohr und im Anschluss eine Lösung. Eure Selbstlosigkeit und eure Freude daran zu geben und zu helfen werden mir immer eine Inspiration und ein Vorbild sein.

Tausend Dank an meine großen Geschwister. Liebe Maria, ich danke dir für deine wissenschaftliche Expertise, die du geduldig mit mir geteilt hast. Ich freue mich über jede Minute gemeinsamer Zeit in Nürnberg und Rotterdam. Lieber Robert, unsere gemeinsamen Interessen, der gleiche Humor, die gemeinsamen Urlaube und deine Meinung machen dich zum besten Bruder. Trotz der räumlichen Entfernung zueinander weiß ich, dass ihr immer für mich da seid.

Ich danke Dir für alles Pamina. Für deine ansteckende Energie, deine Zielstrebigkeit, und deine Liebe.

Danke Papa. Danke Mama. Ihr seid die Besten.



Fleischmann, Jakob Ferdinand

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Stabilitätsmechanismen und Energieeffizienz beim Gang von Patienten mit zerebellärer Ataxie“ selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.04.2022

Jakob Ferdinand Fleischmann

Ort, Datum

Jakob Ferdinand Fleischmann