

## Dissertation

Verstärkung elektrisch ausgelöster Reizantworten des M. tibialis anterior durch temporale Summation nach ipsilateraler Stimulation des N. suralis beim Menschen

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie (Halle/Saale)

(Direktor Prof. Dr. med. Zierz)

**Verstärkung elektrisch ausgelöster Reizantworten des M. tibialis anterior durch temporale Summation nach ipsilateraler Stimulation des N. suralis beim Menschen**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Juliette, Maria, Bérénice Peytard

geboren am 22.12.1977 in Leipzig

Betreuer: PD Dr. med. Kornhuber

Gutachter: PD Dr. rer. nat. Rückschloss

Prof. Dr. med. Claus

Prof. Dr. med. Strauss

verteidigt am 16.05.2011

Diese Arbeit ist meinen Eltern und meinem Bruder Johannes gewidmet

## Referat

Lange Latenz Reflexe (Long Latency Reflex, LLR) sind eine Gruppe sensomotorisch evozierter Reflexantworten, die supraspinal und teilweise transkortikal vermittelt werden.

In der vorliegenden Studie wurden bei 9 freiwilligen gesunden Versuchsteilnehmern (5 w und 4 m, 25 bis 30 Jahre) nach supramaximaler elektrischer Reizung des N. suralis mit Oberflächenelektroden Reflexantworten über dem leicht angespannten M. tibialis anterior des rechten Beins untersucht. Dabei wurde die Anzahl elektrischer Stimuli im Zug als auch die Reizwiederholungsrate variiert (1/s, 0,5/s, 0,2/s). Es zeigten sich drei konstante Reflexantworten: Short Latency Reflex (SLR), Medium Latency Reflex (MLR) und Long Latency Reflex (LLR). Darüber hinaus zeigten sich zwei fakultative LLR.

Ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit war die deutliche Amplitudenzunahme aller 3 konstanten Reflexantworten nach Mehrfachstimuli im Zug. Bei einer Reizwiederholungsrate von 1 Hz beträgt die durchschnittliche Amplitude des SLR nach 5 Stimuli im Zug  $124,6 \pm 138,1 \mu\text{V}$  gegenüber  $6,6 \pm 9,4 \mu\text{V}$  nach Einfachstimuli. Die entsprechenden Werte für MLR betragen  $81,5 \pm 65,9 \mu\text{V}$  versus  $21,0 \pm 23,3 \mu\text{V}$  und für LLR  $104,3 \pm 114,4 \mu\text{V}$  versus  $17,2 \pm 13 \mu\text{V}$ . Mehrfachstimulation im Zug führte zu keiner signifikanten Zunahme der Peaklatenzen aller untersuchten Reizantworten. Die Reizwiederholungsrate hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Amplituden bzw. Latenzen der untersuchten Reflexe.

Die hier dargestellten Ergebnisse stützen die Auffassung, dass die beteiligten, durch Willküranspannung konditionierten Motoneurone nach zeitlicher Summation afferenter Stimuli vermehrt entladen. Die Amplitudenzunahme von SLR, MLR und LLR nach Mehrfachstimuli im Vergleich zu Einfachreizen entspricht also am ehesten einem Bahnungsphänomen. Dieses Bahnungsverhalten der LLR bietet evtl. die Möglichkeit, unabhängig von der absoluten Ausprägung der Reizantworten relative Veränderungen der Erregbarkeit von Neuronen im zentralen motorischen System zu charakterisieren. Dies könnte für Erkrankungen mit erhöhter zerebraler Erregbarkeit (Epilepsiesyndrome) ebenso Bedeutung erlangen wie für die Frühdiagnostik motorischer Systemerkrankungen oder zur Erfassung pharmakologischer Einflüsse auf extrapyramidal-motorische Erkrankungen.

Peytard, Juliette: Verstärkung elektrisch ausgelöster Reizantworten des M. tibialis anterior durch temporale Summation nach ipsilateraler Stimulation des N. suralis beim Menschen. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2010.

# Inhaltsverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Literaturübersicht	1
1.2	Vorstellungen zur Verschaltung im Nervensystem	5
1.2.1	Afferenzen	5
1.2.2	Spinale Generatoren	7
1.2.3	Kortikale Generatoren	8
1.3	Diagnostische Bedeutung der Langen Latenz Reflexe.	12
1.4	Fragestellung der Untersuchung	13
<b>2.</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>14</b>
2.1	Untersuchungsaufbau und Durchführung	14
2.2	Reizbedingungen	17
2.3	Beschreibung der Probandengruppe	18
2.4	Auswertung	19
2.4.1	Charakterisierung der Messpunkte	19
2.4.2	Statistische Analysen	1:

### **3. Ergebnisse** **3:**

---

3.1	Short Latency Reflex (SLR) am M. tibialis anterior	24
3.1.1	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des SLR	24
3.1.2	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des SLR	27
3.1.3	Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des SLR	28
3.1.4	Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Peak-Latenz des SLR	29
3.2	Medium Latency Reflex (MLR) am M. tibialis anterior	2:
3.2.1	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des MLR	2:
3.2.2	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des MLR	33
3.2.3	Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des MLR	33
3.2.4	Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Peak-Latenz des MLR	34
3.3	Long Latency Reflex (LLR) am M. tibialis anterior	35
3.3.1	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des LLR	35
3.3.2	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des LLR	38
3.3.3	Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des LLR	40
3.3.4	Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Peak-Latenz des LLR	41
3.4	Spätere Reizantworten	42

### **4. Diskussion** **44**

---

4.1	Methodik und Fehlerquellen	45
4.2	Peak-Latenzen: Vergleich mit Literaturwerten	47
4.3	Einfluss der Stimulationsparameter auf SLR; MLR und LLR	50
4.3.1	Mehrfachstimuli im Zug und Peak-Amplitude	50
4.3.2	Mehrfachstimuli im Zug und Peak-Latenz	53
4.3.3	Einfluss der Reizwiederholungsrate	54
4.4	Funktion der Langen Latenz Reflexe	56
4.5	Ausblick	57

<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>58</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>7.</b>	<b>Thesen</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf</b>	
<b>9.</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus	16
<b>Abbildung 2</b>	Repräsentative Kurve mit gesetzten Cursorsen für die drei Reflexantworten bei 5 Stimuli im Zug und einer Reizwiederholungsrate von 0,2/s am M. tibialis anterior	19
<b>Abbildung 3</b>	Darstellung der Reizantworten mit steigender Zahl der Stimuli im Zug bei 1,0/s	19
<b>Abbildung 4</b>	Darstellung der Reizantworten mit steigender Zahl der Stimuli bei 0,5/s und 0,2/s	20
<b>Abbildung 5</b>	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des SLR	24
<b>Abbildung 6</b>	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des MLR	30
<b>Abbildung 7</b>	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Latenz des LLR	37
<b>Abbildung 8</b>	Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des LLR	39
<b>Abbildung 9</b>	Repräsentative Kurve mit deutlicher vierter- sowie fünfter Reizantwort bei drei Stimuli im Zug bei 1,0/s	43
<b>Abbildung 10</b>	Darstellung der Neuronenaktivität in Ruhe, mit zufälliger Aktivierung sowie gezielter einfacher- und mehrfacher Stimulation	52

## Abkürzungsverzeichnis

E1	Durch elektrische Stimulation erste ausgelöste Reflexkomponente
E2	Durch elektrische Stimulation zweite ausgelöste Reflexkomponente
E3	Durch elektrische Stimulation dritte ausgelöste Reflexkomponente
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EPSP	Exzitatorisches Postsynaptisches Potential
Evtl.	eventuell
Ext. dig. min.	M. extensor digiti minimi
Ext. dig. brevis	M. extensor digitorum brevis
Hz	Hertz
H-Reflex	Hoffmann-Reflex
LLR	Langer Latenz Reflex oder Long Latency Reflex
LLR1	Erste elektrisch ausgelöste LLR-Reflexkomponente
LLR2	Zweite elektrisch ausgelöste LLR-Reflexkomponente
LLR3	Dritte elektrisch ausgelöste LLR-Reflexkomponente
M.	Musculus
M1	Erste durch mechanische Muskeldehnung ausgelöste Reizantwort
mA	Milliampere
Max	Maximum
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
Min	Minimum
MLR	Medium Latency Reflex
MLR1	Durch mechanische Muskeldehnung erste ausgelöste MLR-Komponente
MLR2	Durch mechanische Muskeldehnung zweite ausgelöste MLR-Komponente
MLR3	Durch mechanische Muskeldehnung dritte ausgelöste MLR-Komponente
Ms	Millisekunde
$\mu$ V	Mikrovolt

N.	Nervus
Nr.	Nummer
n.s.	nicht signifikant
OOR	Orbicularis Oculi Reflex
p-level	Signifikanzniveau
SD	Standardabweichung
SEP	Somatosensibel evoziertes Potenzial
SLR	Short Latency Reflex
TCS	Transkranielle Magnetstimulation
u.a.	unter anderem
x	arithmetischer Mittelwert
z	Median
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Einleitung

## 1.1 Literaturübersicht

Unter bestimmten Bedingungen lassen sich nach Reizung von afferenten Nerven elektromyographisch Reizantworten unterschiedlich langer Latenz auslösen. Diese werden hinsichtlich ihres Auftretens nach gesetztem Reiz in solche kurzer, mittlerer und langer Latenz eingeteilt (Marsden et al., 1976; Haas et al., 1986; Piepenbrock et al., 1987; Petersen et al., 1998).

Der Begriff Hoffmann- bzw. H-Reflex wird für die erste, frühe Antwort nach elektrischer Reizung gemischter Nerven gebraucht (Deuschl, 1988). Im Zusammenhang mit Muskeldehnungsreizen wird alternativ der Begriff Reflex kurzer Latenz (Short Latency Reflex, SLR) oder M1-Antwort verwendet (Noth et al., 1985). Reflexe kurzer Latenz gelten als monosynaptische, spinal auf Segmentebene verschaltete Reflexe zwischen Ia-Afferenzen (Muskelspindelafferenzen) und Alpha-Motoneuronen (Gillies et al., 1969; Hendrie und Lee, 1978; Baldissera et al., 1981; Hayashi et al., 1987).

Reflexe mittlerer Latenz lassen sich am Arm lediglich inkonstant (LLRI, s.u.), am Bein jedoch konstant auslösen (Haas et al., 1986; Grüneberg et al., 1987, Petersen et al., 1998, Mrachac-Kersting et al., 2006). Die zentrale Verschaltung des MLR ist weder bei Registrierung am Arm noch am Bein sicher bekannt (Gillies et al., 1969; Marsden, 1978; Hendrie und Lee, 1978; Noth et al., 1985; Deuschl, 1988).

Unter Reflexen langer Latenz (Long Latency Reflex, LLR) versteht man eine Gruppe polysynaptisch vermittelter Reizantworten, die am Bein nach dem MLR, am Arm nach dem spinalen SLR oder dem inkonstanten MLR (LLRI) auftritt. Für diese Gruppe von Reflexen wird sowohl bei Registrierung am Arm als auch am Bein ein transkortikaler Reflexweg angenommen. Tabelle 1 auf Seite 3 zeigt einen Vergleich der gebräuchlichen Bezeichnungen für die unterschiedlichen Reflexantworten mit kurzer, mittlerer und langer Latenz. Die nachfolgenden späten Reizantworten werden der Reihenfolge ihres Auftretens nach nummeriert. Dabei werden die Antworten nach Muskeldehnung als M2 - bzw. M3-Antwort bezeichnet, die Antworten nach elektrischer Reizung jedoch als LLR I-III.

Die heute als LLR bezeichneten Reflexe wurden erstmals von dem Physiologen P. Hoffmann (1922) registriert. Sein Interesse galt jedoch vielmehr den monosynaptischen spinalen Antworten (Hoffmann, 1948). Erst seit 1965 rückten LLR in das Blickfeld wissenschaftlichen Interesses. Hammond beschrieb späte elektromyographische Antworten unterschiedlich langer Latenz. Diese wurden nach schneller Muskeldehnung am *M. biceps brachii* abgeleitet. Hierbei handelt es sich um den sog. Stretch Reflex, also mechanisch ausgelöste LLR. Hammond ging damals davon aus, dass es sich um spinale Antworten handelt, die von supraspinalen Zentren reguliert werden.

Die erste Deutung von LLR als supraspinale Reflexe geht auf Untersuchungen an Katzen zurück (Gernandt und Shimamura, 1961; Shimamura, 1973). Hier konnte der Nachweis erbracht werden, dass es ausgehend von Hautafferenzen sowie Gruppe II- und III- Muskelafferenzen zu einer „transbulbären“ Reflexantwort kommt. Vergleichbare Reflexe wurden dann 1972 am Menschen identifiziert (Meier-Ewert et al., 1972). Die Hypothese, es könne sich um transkortikale Reflexe handeln, stammt von Phillips (Phillips, 1969). LLR konnten in verschiedenen Muskeln an Menschen und Tieren beobachtet werden. Das Reflexmuster ließ sich nach ganz unterschiedlichen Reizen an der Muskulatur der oberen Extremität (Deuschl et al., 1985; Noth et al., 1985; Logullo et al., 1995), der unteren Extremität (Berardelli, 1982; Dietz et al., 1984) sowie auch an der Kaumuskulatur (Lund et al., 1983) darstellen.

Die adäquaten Reize waren mechanische Muskeldehnung (Hammond, 1955; Marsden et al. 1973, 1976, 1978; Chan et al., 1979; Berardelli et al., 1982; Chan, 1982; Lund et al., 1983), Stolperreize beim Gehen (Dietz et al., 1984; Berger et al., 1984), Plattformkippen im Stehen (Nashner, 1977; Diener et al., 1983; Ackermann et al., 1986; Grüneberg et al., 2003) sowie elektrische Stimulation rein sensibler- (Caccia et al., 1973; Meinck et al., 1987; Piepenbrock et al., 1987) bzw. gemischter Nerven (Upton et al., 1971; Conrad und Aschoff, 1977; Meunier et al., 1996). Tarkka und Larsen berichteten, dass es sich bei mechanisch- und elektrisch ausgelösten LLR um das gleiche Phänomen handelt (Tarkka und Larsen, 1986).

Es wurde vermutet, dass LLR als Korrektur störender Impulse, im Hinblick auf kortikal intendierte Willkürbewegung, aufgefasst werden können. Diese „Servo-Assistenz-Hypothese“ wurde von zahlreichen Neurophysiologen aufgegriffen (Philipps, 1969; Conrad et al., 1975; Marsden et al., 1979, 1980; Rothwell, 1980).

**Tabelle 1:** Unterschiedliche Benennungen für Lange Latenz Reflexe: modifizierte Tabelle nach Deuschl 1988.

<b>Untersucher</b>	Conrad und Aschoff 1977	Marsden et al. 1978	Noth et al. 1985	Deuschl 1988
<b>Abgeleiteter Muskel</b>	M. abductor pollicis brevis	M. flexor pollicis longus	M. interosseus dorsalis I	Thenarmusku- latur
<b>Stimulationsart</b>	Elektrischer Reiz	Muskeldehnung	Muskeldehnung	Elektrischer Reiz
<b>Nomenklatur</b>	Spinaler Reflex	Spinaler Reflex	M1	H-Reflex
	-	A	-	LLRI
	Corticaler Reflex	B	M2	LLRII
	-	-	M3	LLRIII

## 1.2 Vorstellungen zur Verschaltung im Nervensystem

### 1.2.1 Afferenzen

Bis heute sind die für die Reflexe langer, mittlerer und kurzer Latenz zuständigen afferenten Bahnen Gegenstand der Forschung. Zunächst ging man davon aus, dass Long Latency Reflexe (LLR) sowie Short Latency Reflexe (SLR) und Medium Latency Reflexe (MLR) durch Gruppe I-Afferenzen und damit Muskelspindelrezeptoren (IA-Afferenzen) generiert werden, da sie nach Muskeldehnung auftraten (Hammond, 1955). In späteren Arbeiten zeigte sich jedoch, dass Reflexe mittlerer- und langer Latenz anders auf äußere Einflüsse wie Ischämie oder Vibration reagierten. In den Untersuchungen von Hendry und Lee, 1978 wurde eine Kombination von Reizen in Form von kontinuierlicher Vibration und Muskeldehnung an Unterarmflexoren verabreicht. Hier zeigte sich eine selektive Suppression der M1-Komponente bei gleichzeitig unbeeinflusster M2-Antwort (Hendry und Lee, 1978). Da durch Vibrationsreize die IA-Afferenzen gehemmt werden (Gillies et al., 1969; Baldissera et al., 1981) ging man davon aus, dass für die M2-Antwort andere afferente Bahnen zuständig sind.

Einige andere Untersuchungen hatten zum Ziel bei M1- bzw. M2-Antworten den Einfluss von Ischämie an verschiedenen Faserpopulationen unterschiedlichen Durchmessers näher zu beleuchten. So konnte 1987 in der Arbeit von Hayashi et al. eine durch eine Blutdruckmanschette herbeigeführte Ischämie eine Reduktion der M2-Amplitude noch vor der M1-Amplitude zeigen. Dies spricht dafür, dass Fasern mit dünnerem Kaliber als IA-Afferenzen die M2-Antwort auslösen. Gruppe II-Muskelafferenzen oder Haut- und Gelenkrezeptoren wären als dünnkalibrige Faserpopulationen möglich. Verschiedene Arbeiten diskutieren als Ursache für die Generierung Langer Latenz Reflexe die Gruppe II-Fasern der Muskelspindeln (Dietz et al., 1985, 1992, Grey et al., 2001; Nardone et al., 1996) und die oben erwähnten Gelenkrezeptoren, auch Ib-Fasern genannt (Pearson und Collins, 1993). In anderen Untersuchungen wurden Haut- und subkutane Rezeptoren verantwortlich gemacht (Marsden, 1979, Deuschl, 1985).

Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass Muskel- und Gelenkrezeptoren keine Rolle für die Generierung Langer Latenz Reflexe spielen (Corden et al., 2000).

Es bleibt also weiterhin ungeklärt, ob das unterschiedliche Verhalten der M1- bzw. M2- Antworten auf verschiedene afferente Bahnen der beiden Reflexe oder unterschiedliches Bahnungsverhalten zurückzuführen ist. Zudem ist auch noch nicht geklärt, ob verschiedene zentrale Organisationsprinzipien den unterschiedlichen Antworten der oberen und unteren Extremität auf gleichartige Einflüsse zugrunde liegen (Deuschl, 1988).

### 1.2.2 Spinale Generatoren

Bezüglich Reflexen kurzer Latenz (SLR) wird von einem spinalen, monosynaptischen Weg ausgegangen. Bei den Reflexen mittlerer Latenz (MLR) wird von einer polysynaptischen bzw. supraspinalen Verschaltung (siehe Text bzw. Tabelle 1 oben) ausgegangen. Die spinale Genese der Langen Latenz Reflexe (LLR) wird heute als sehr unwahrscheinlich angesehen (siehe Abschnitt 1.1).

Verschiedene Arbeiten versuchten anfangs die Hypothese einer spinalen Generierung zu stützen. So wurden Untersuchungen an Katzen (Ghez und Shinoda, 1978) bzw. Affen (Tracey et al., 1980) durchgeführt, deren Ergebnisse für eine spinale Genese ins Feld geführt wurden. Nach Spinalisierung der vorderen Extremität der Tiere blieb das Reflexmuster der Langen Latenz Reflexe im Vergleich zu vorher nahezu unverändert, was als Evidenz für eine Verschaltung auf spinaler Ebene genommen wurde.

Zudem stellten Hagbarth und Eklund fest, dass nach Muskeldehnung getrennt auftretende Entladungssalven von IA-Afferenzen ähnliche Latenzen wie M1- oder M2-Antworten (Hagbarth et al., 1981; Eklund et al., 1982) zeigten. Dieser Beobachtung legten sie die Resonanzhypothese zugrunde, der zufolge die mehrfache Erregung einer monosynaptischen Reflexschleife zur Aufspaltung in einzelne Reflexkomponenten erfolgt (Hagbarth et al., 1981, Eklund et al., 1982).

### 1.2.3 Kortikale Generatoren

Heute werden die Langen Latenz Reflexe ganz überwiegend als transkortikal verschaltete Reflexe angesehen (Lucier et al., 1975; Wiesendanger und Miles, 1982; Jones, 1983; Cheney und Fetz, 1984; Claus et al., 1985; Wiesendanger, 1986; Deuschl et al., 1989, 1991). Dieser Annahme gehen zahlreiche Untersuchungen an Menschen wie an Tieren voraus. Schon 1969 wurden von Phillips tierexperimentelle Untersuchungen an Affen durchgeführt, die eine transkortikale Entstehung der LLR nahe legten (Phillips, 1969). In Untersuchungen von Evarts (Evarts, 1973), Conrad (Conrad et al., 1975) Evarts und Granit (Evarts u. Granit, 1976) und Evarts und Tanji (Evarts u. Tanji, 1976) konnte nach Muskeldehnung an Armmuskeln von Primaten eine Aktivierung von Pyramidenzellen im Motorkortex nachgewiesen werden. Es wurde festgestellt, dass die Zeit zwischen der Aktivitätsänderung im Motorkortex bis zum Auftreten der M2-Komponente mit der kortikospinalen Überleitungszeit korreliert.

Ein wesentlicher Beleg für einen transkortikalen Reflexweg, der zur M2-Antwort an Handflexoren beim Primaten führt, wurde von Cheney und Fetz 1984 erbracht. Ihnen gelang unter Zuhilfenahme eines Mittelungsverfahrens der Nachweis synaptischer Verbindungen zwischen den aktivierten Pyramidenzellen und den Motoneuronen des abgeleiteten Muskels. Damit wurde der Reflexbogen weitgehend identifiziert, der, ausgehend von peripheren Afferenzen, via Nukleus cuneatus und Thalamus zum sensorischen- und motorischen Kortex reicht (Lucier et al., 1975; Jones, 1983). Diese Reflexschleife schließt sich, indem sie über die Pyramidenbahn auf spinale Ebene projiziert und die Erfolgsmuskulatur erreicht (Wiesendanger und Miles, 1982; Wiesendanger, 1986). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sichern einen transkortikalen Reflexweg für die Unterarmmuskulatur bei Affen.

Beim Menschen stützen zahlreiche Untersuchungen an Patienten mit umschriebenen Hirnläsionen oder begrenzten Systemdegenerationen ebenfalls die These einer transkortikalen Reflexbahn. So wurde ein Ausfall der M2-Komponente bei Patienten mit Hinterstrangläsion (Marsden et al., 1977) sowie auch bei Patienten mit Chorea Huntington (Noth et al., 1984) gefunden.

Wichtige Ergebnisse lieferten ferner die Untersuchungen von Oepen et al., 1981; Josiassen et al., 1982; Noth et al., 1984, die eine begleitende Verminderung der Amplitude des kortikal somatosensibel evozierten Potentials bei Patienten mit Chorea Huntington zeigten, welche für eine gestörte Afferenz zum somatosensiblen Kortex spricht.

In weiteren Untersuchungen wurden vergleichende Messungen von LLR, Somatosensiblen Potentialen (SEP) und transkranieller Stimulation (TCS) (Deuschl et al., 1989, 1991) durchgeführt, die ebenfalls die These eines transkortikalen Reflexweges stützten. 1985 bestätigten hirntopographische Untersuchungen den transkortikalen Reflexbogen auch beim Menschen (Claus et al., 1985).

Die distalen Unterarm- und Handmuskeln erhalten im Vergleich zur Oberarmmuskulatur ausgedehntere kortikospinale Zuflüsse (Evarts, 1967; Lawrence und Kuypers, 1968; Wiesendanger, 1986). Passend dazu sind die distalen Extremitätenabschnitte in den sensorischen Projektionsarealen auf der afferenten Seite größer abgebildet als die proximalen (vgl. Brodal, 1981). Rein aus anatomischen Gründen kann dies als möglicher Beleg dafür betrachtet werden, dass ein transkranieller Reflexweg für die distale Muskulatur, besonders der oberen Extremität, wahrscheinlicher ist als für die proximale Muskulatur (Deuschl, 1988).

Van Doornik et al. (2004) berichten erstmals über Belege, die die These einer transkortikalen Entstehung der LLR im Bereich der untere Extremität stützen. Bei dieser Studie wurde eine Unterdrückung des LLR nach Reizung mit unterschwelliger transkranieller magnetischer Stimulation hervorgerufen. Die Suppression konnte bei den ersten beiden Antworten M1 und M2 nicht beobachtet werden. Dies sprach unter Annahme der Aktivierung intrakortikaler hemmender Wege für den, zumindest zum Teil, (bei der Mehrzahl der Probanden blieb trotz Hemmung immer noch ein kleiner Teil der M3-Antwort) kortikal generierten LLR.

### **1.3 Diagnostische Bedeutung der Langen Latenz Reflexe**

Bezüglich Veränderungen der Langen Latenz Reflexe (LLR) bei neurologischen Erkrankungen wurde bereits eine Vielzahl von Arbeiten veröffentlicht. So konnte bei einem Teil der Patienten mit Multipler Sklerose ein Ausfall oder eine Latenzverlängerung der LLR-Komponente an den Händen nachgewiesen werden (Friedemann et al., 1987; Deuschl et al., 1988; Michels et al., 1993). Auch an der unteren Extremität wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose nach Muskeldehnung am M. tibialis anterior eine deutliche Latenzverlängerung der M3-Antwort (LLRIII) in 69% der Fälle nachgewiesen (Diener et al., 1984).

Bei Patienten mit Morbus Huntington konnte eine verminderte Amplitude oder gar ein Reflexausfall der zentral vermittelten M2-Antwort, im Gegensatz zur erhaltenen spinalen M1-Antwort, nachgewiesen werden (Noth et al., 1984, 1985). Im Gegensatz zum Morbus Huntington zeigten sich bei der symptomatischen Chorea keine Reflexauffälligkeiten (Deuschl et al., 1988), so dass LLR-Untersuchungen zur Abgrenzung der verschiedenen Chorea-Manifestationsformen beitragen können.

Weitere Patienten, die genauer untersucht wurden, waren solche mit Kleinhirnhemisphärenläsionen, die verzögerte Lange Latenz Reflexe und vergrößerte Amplituden zeigten (Noth et al., 1985) sowie Patienten mit Pyramidenbahnläsionen, bei denen es hingegen zur Abnahme bis zum Ausfall der Amplituden der LLR kam (Noth et al., 1984).

Die Hälfte der an Morbus Parkinson erkrankten Patienten zeigten vergrößerte Amplituden des LLRI (Berardelli et al., 1983; Deuschl et al., 1988). Eine Zunahme der LLR-Amplituden wurde auch bei anderen extrapyramidalen Störungen, z.B. beim essentiellen Tremor beobachtet (LLRI-Amplitude) (Deuschl et al., 1988).

## **1.4 Fragestellung der Untersuchung**

In einer zurückliegenden Dissertation wurde für Lange Latenz Reflexe am Arm gezeigt, dass deren Amplitude nach Summation von Stimuli im Zug signifikant zunimmt (Nieder, 2006). Mehrfach-Stimuli für die Untersuchung der LLR am Bein bzw. Fuß wurden bereits in einer Untersuchung eingesetzt, jedoch ohne Vergleich mit Einfachreizen (Aniss et al., 1992). In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob sich elektrisch ausgelöste Reflexe am Bein in ähnlicher Weise durch Zug-Stimuli im Vergleich zu Einfach-Stimuli beeinflussen lassen wie am Arm. Wenn man LLR am Bein in ähnlicher Weise auslöst wie am Arm (Nieder, 2006), nämlich Ableitung nach Stimulation eines rein sensiblen Nerven, finden sich an der unteren Extremität anders als am Arm nach elektrischen Einfachstimuli neben Reflexen kurzer und langer Latenz auch solche mittlerer Latenz (MLR) (vorliegende Arbeit in Übereinstimmung mit: Tarkka et al., 1985; Petersen et al., 1998). Die Situation am Bein erscheint daher komplizierter als am Arm, so dass sich die am Arm erhobenen Ergebnisse nicht zwanglos auf die Situation am Bein übertragen lassen. Ferner sollte untersucht werden, ob die Reizwiederholungsrate einen Einfluss auf die verschiedenen Reflexantworten hat.

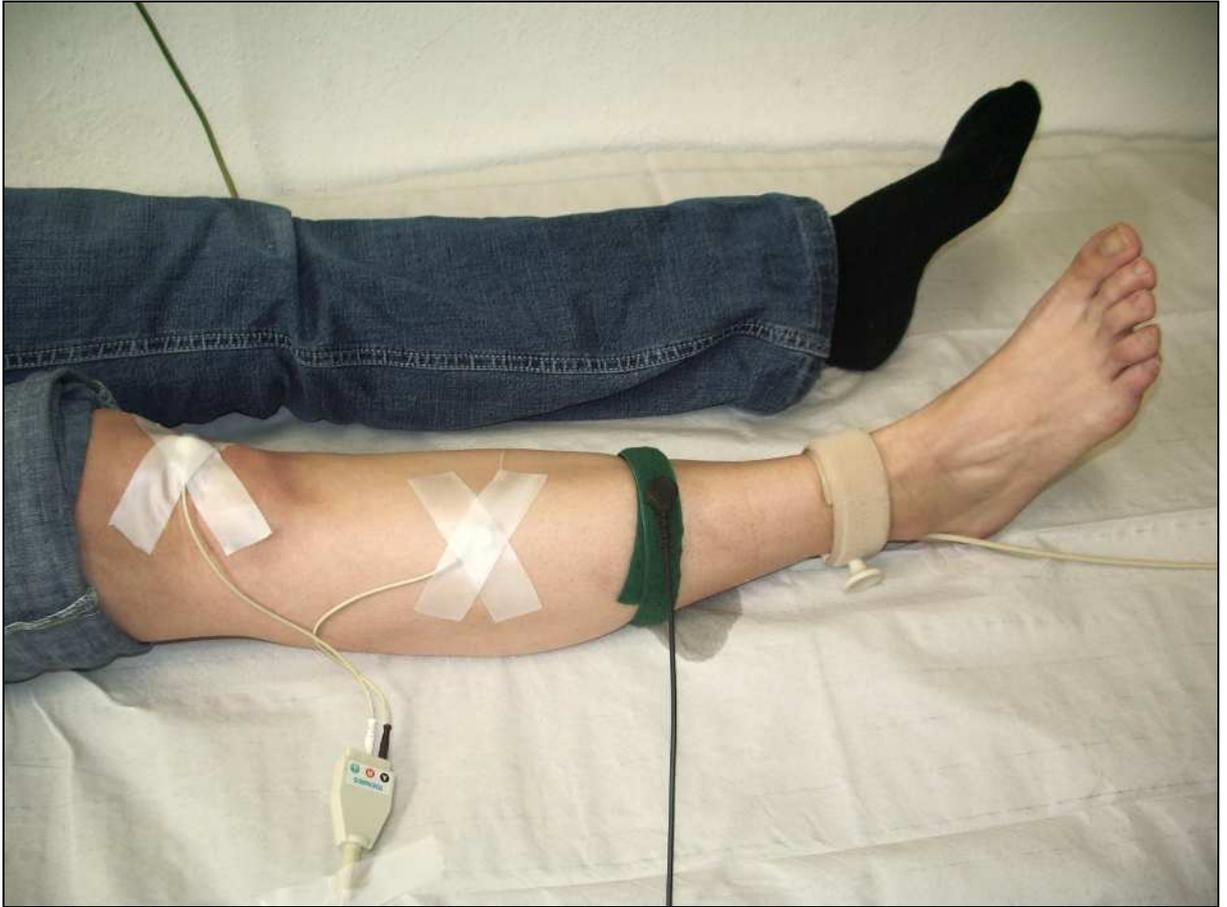
## 2. Material und Methodik

### 2.1 Untersuchungsaufbau und Durchführung

Zur Durchführung der Untersuchung wurde ein elektrischer Stimulator sowie ein Elektromyographiegerät, die mit einer Zentraleinheit (Pentium III-Rechner) verbunden waren (Firma Viasys, Höchberg, Deutschland), verwendet. Über die Zentraleinheit wurden die abgeleiteten Kurven dann unmittelbar gespeichert. Dieses Gerät bietet anders als Routine-Geräte die Möglichkeit der Zug-Stimulation mit kurzem Interstimulusintervall sowie die Selbsterstellung von Untersuchungsprogrammen. Zur Auswertung der Kurven wurde die Multilinear E Software eingesetzt (Firma Viasys, Höchberg, Deutschland). Es erfolgte eine elektrische Reizung des rein sensiblen N. suralis mittels Oberflächenelektroden (aus Filzmaterial) (Nr. 892070) am distalen Unterschenkel seitlich der Achillessehne, leicht oberhalb des Malleolus lateralis rechts. Der Abstand zwischen den Reizelektroden betrug 2 cm, wobei die Kathode proximal und die Anode distal platziert wurde. Zur Geringhaltung des Widerstandes wurde die Haut vor Anlegung der Elektroden gesäubert und mit Elektrodenpaste (Nr. 892095) angeraut. Die Erdungselektrode (Nr. 892139) wurde am rechten Unterschenkel zwischen der Ableitelektrode über dem M. tibialis anterior und den Elektroden zur Reizung des N. suralis angebracht. Zur Ableitung am M. tibialis anterior ipsilateral zum Stimulus wurde eine Ableitelektrode (sog. aktive Elektrode) auf der Haut über der Mitte des Muskelbauchs angebracht und die Bezugselektrode proximal davon über der Patella rechts. Der Anschluss der Ableitelektroden erfolgte über ein abgeschirmtes Kabel (Nr. 892095) an den Vorverstärker. Die Reizstärke wurde mit Hilfe zweier Plattenelektroden (Nr. 892066; aktive Elektrode zwischen Malleolus lateralis und Fußsohle, Referenzelektrode über dem Malleolus lateralis) bestimmt, indem die Stromstärke soweit erhöht wurde, dass sich die Reizantwort nach Stimulation des N. suralis nicht weiter erhöhte (maximale Reizstärke). Danach wurde die Reizintensität nochmals um 2 mA erhöht (sog. supramaximale Reizung). Der Wert für die supramaximale Reizstärke lag im Durchschnitt bei 11 mA (Reizbreite 0,2 ms). Da es sich bei den LLR um Fremdreflexe handelt, können diese auch von Muskeln, die nicht vom stimulierten Nerven innerviert werden abgeleitet werden (Tarkka et al., 1986, Deuschl, 1988).

Zur Ableitung am M. tibialis anterior wurden die Reizantworten der LLR unter Vorinnervation des M. tibialis anterior abgeleitet. Dazu wurde das rechte obere

Sprunggelenk dorsalflektiert um eine Anspannung im M. tibialis anterior zu erreichen. Eine leichte Anspannung, genauer gesagt eine Aufwendung von ca. 10% der Maximalkraft, reichten jedoch zur Ableitung der Reflexantworten aus. Die Mittelung der Kurven (Averaging) erfolgte nach jeweils 50 Stimuli. Es erfolgte immer mindestens eine Reproduktion der erhaltenen Kurve. Das Zeitfenster betrug 40 ms vor Reizung und 360 ms nach Reizung. Für die Filtereinstellungen wurde der Bereich zwischen 0,5 Hz und 1 kHz für den jeweiligen Reizwiederholungsbereich gewählt. Die Abtastrate lag bei 3333 Hz.



**Abbildung 1:** Versuchsaufbau mit Ableitelektrode über dem Muskelbauch des M. tibialis anterior sowie Referenzelektrode über der Patella am rechten Unterschenkel.

Die Oberflächenelektroden (Kathode proximal, Anode distal) sind oberhalb des Malleolus lateralis über dem sensiblen N. suralis angebracht. Die Erdungselektrode liegt zwischen der Ableitelektrode über dem M. tibialis anterior und den Reizelektroden.

## 2.2 Reizbedingungen

Zum besseren Verständnis der Langen Latenz Reflexe an der unteren Extremität sollen diese bei Mehrfachstimuli in Vergleich zu Einzelstimuli und variierenden Reizwiederholungsraten genauer betrachtet werden. Dazu wurde eine Abfolge von 0,2 ms breiten Rechteckreizen, bei einem Interstimulusintervall von 3 ms appliziert.

Folgende Stimuli und Reizwiederholungsraten wurden verwendet:

- Einzelreizung, 0,2/s
- Einzelreizung, 0,5/s
- Einzelreizung, 1,0/s
- Zwei Stimuli im Zug, 1,0/s
- Drei Stimuli im Zug, 0,2/s
- Drei Stimuli im Zug, 0,5/s
- Drei Stimuli im Zug, 1,0/s
- Vier Stimuli im Zug, 1,0/s
- Fünf Stimuli im Zug, 0,2/s
- Fünf Stimuli im Zug, 0,5/s
- Fünf Stimuli im Zug, 1,0/s

### **2.3 Beschreibung der Probandengruppe**

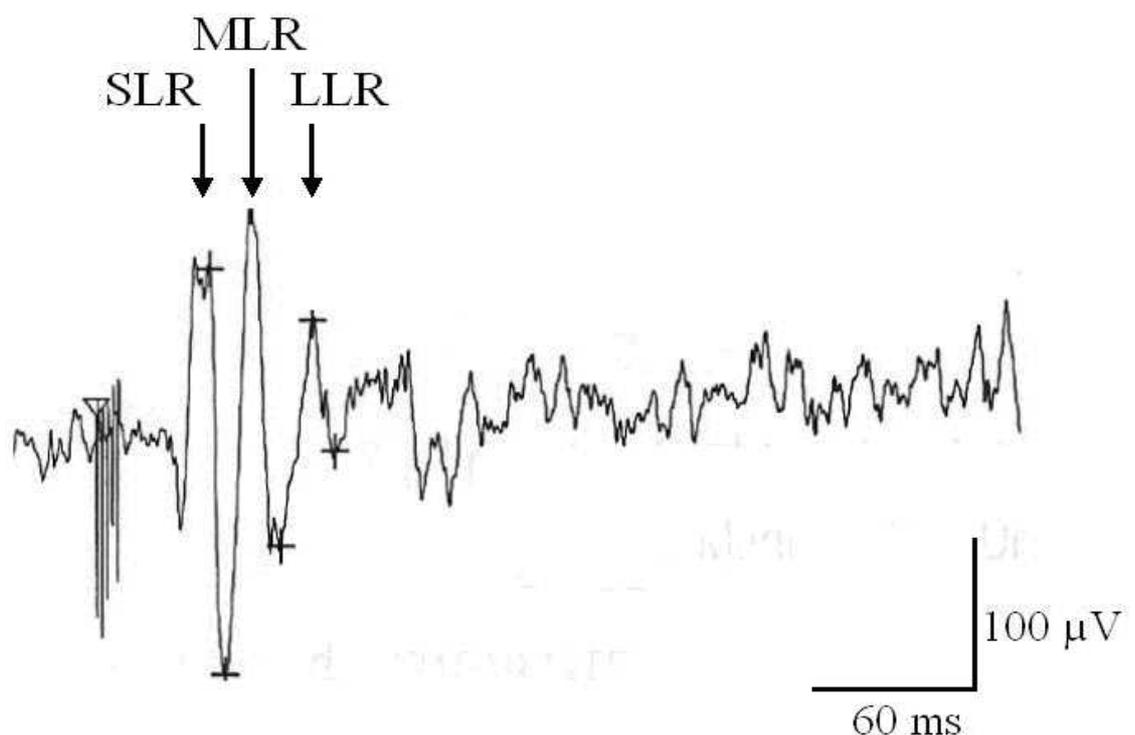
Die Untersuchung wurde an einer Gruppe von 4 weiblichen bzw. 5 männlichen Medizinstudenten im Alter von 23 bis 28 Jahren durchgeführt. Der Mittelwert  $\pm$  SD lag bei  $25 \pm 2$  Jahren. Die Teilnehmer willigten nach umfassender Aufklärung über den rein wissenschaftlichen Charakter der Untersuchung ein. Diese konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Von dieser Möglichkeit machte allerdings kein Teilnehmer Gebrauch.

## 2.4 Auswertung

### 2.4.1 Charakterisierung der Messpunkte

Die erhaltenen Reflexantworten in den gemittelten Kurven werden der Reihe ihres Auftretens nach als SLR, MLR sowie LLR bezeichnet.

Für jede Komponente wurden 2 Marker (Cursoren) zur Bestimmung der jeweiligen Latenz und Amplitude gesetzt. Die Werte für die in  $\mu\text{V}$  angegebenen Amplituden errechneten sich aus der Differenz des höchsten und tiefsten Punktes einer Reflexantwort. Für die Latenzen wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten deutlichen Komplexes in ms ermittelt. Hierbei wurde der Gipfel (Peak) des Komplexes als Messpunkt gewählt, da sich herausstellte, dass sich die Latenz am Gipfel der Kurve genauer bestimmen lässt, als am Beginn, dem vorderen Scheitelpunkt der Reflexantwort (vgl. auch Asawa et al., 2004).



**Abbildung 2:** repräsentative Kurve mit gesetzten Cursorsen für die drei Reflexantworten bei 5 Stimuli im Zug und einer Reizwiederholungsrate von 0,2/s am M. tibialis anterior.

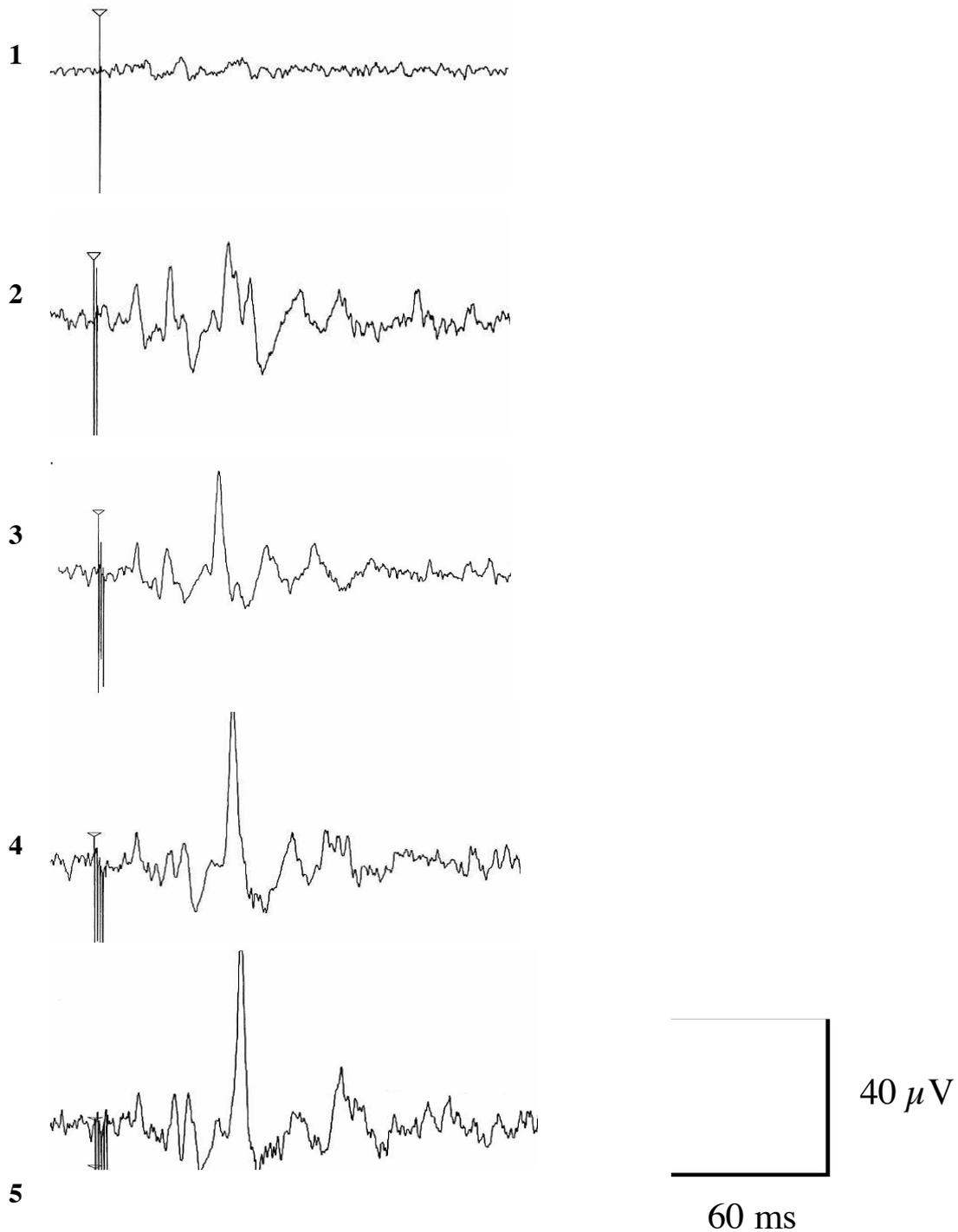
## 2.4.2 Statistische Analysen

Für die gewonnenen reproduzierbaren Messwerte der Probanden bei den jeweiligen Reizbedingungen wurde der arithmetische Mittelwert ( $\bar{x}$ ), der Median ( $z$ ), die Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) ermittelt. Die statistische Analyse erfolgte zunächst mit Hilfe des Friedman-Tests, einer nicht-parametrischen Varianzanalyse für verbundene Stichproben. Wenn in diesem Test statistisch signifikante Unterschiede beobachtet wurden erfolgte die post-hoc-Analyse mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben.

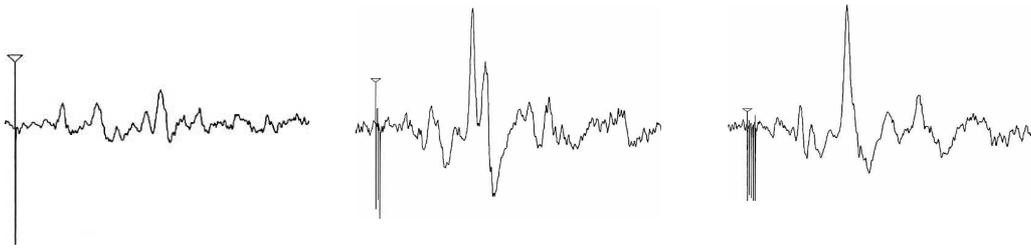
Im Rahmen der Planung der vorliegenden Studie wurde berücksichtigt, dass bei verbundenen Stichproben der Einfluss der interindividuellen Variabilität entfällt. Dementsprechend lassen sich statistische Unterschiede bereits ab einer Fallzahl von 6 Individuen erfassen. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Fallzahl von 9 gewählt, um eine bessere statistische Absicherung zu erzielen. Tatsächlich kann bei dieser Fallzahl nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden, so dass nichtparametrische Testverfahren zur Anwendung kommen mussten.

### 3. Ergebnisse

Einleitend werden auf den folgenden 2 Seiten die Reizantworten einer Probandin beispielhaft zur Veranschaulichung des Ergebnisteils zur Darstellung gebracht.



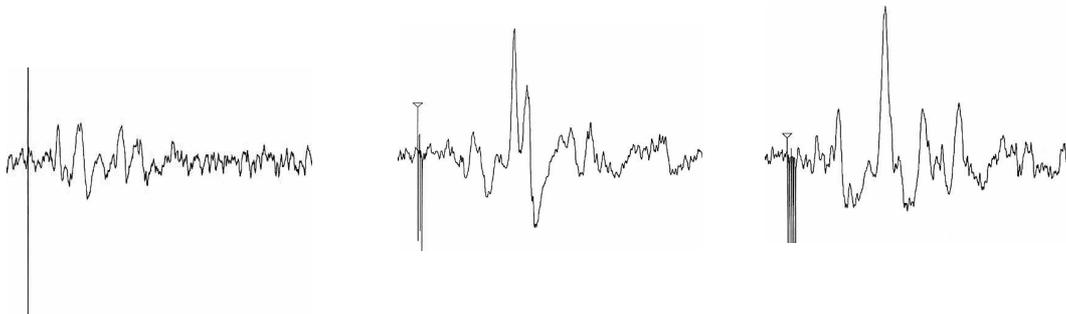
**Abbildung 3:** Darstellung der Reizantworten mit steigender Zahl der Stimuli im Zug bei  $1,0/\text{s}$   
**1** = 1 Stimulus im Zug, **2** = 2 Stimuli im Zug, **3** = 3 Stimuli im Zug, **4** = 4 Stimuli im Zug, **5** = 5 Stimuli im Zug.



**1** = 1 Stimulus im Zug  
bei 0,5/s

**3** = 3 Stimuli im Zug  
bei 0,5 /s

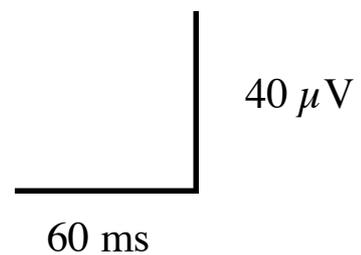
**5** = 5 Stimuli im Zug  
bei 0,5/s



**1** = 1 Stimulus im Zug  
bei 0,2/s

**2** = 3 Stimuli im Zug  
bei 0,2/s

**3** = 5 Stimuli im Zug  
bei 0,2 /s



**Abbildung 4:** Darstellung der Reizantworten mit steigender Zahl der Stimuli bei 0,5/s und 0,2/s  
**1** = 1 Stimulus im Zug, **3** = 3 Stimuli im Zug, **5** = 5 Stimuli im Zug

Nach Reizung eines rein sensiblen Nerven, des N. suralis, konnten bei allen 9 Probanden drei deutliche Reizantworten unterschieden werden. Bei vier der neun Probanden trat zusätzlich, jedoch nicht konstant bei jeder Reizbedingung, eine vierte und fünfte Reflexantwort auf. Trotz der interindividuellen Unterschiede kam bei allen Probanden nach elektrischer Reizung ein ähnliches Reflexmuster zur Darstellung. Dieses setzte sich folgendermaßen zusammen:

- Der SLR ließ sich bei Einfachreizung bei 1,0/s , 0,5/s sowie bei 0,2/s bei 5 von 9 Probanden darstellen.  
Bei Mehrfachreizung zeigte er sich bei 1,0/s und 0,5/s dann bei 8 von 9 Probanden und bei 0,2/s bei 6 von 9 Probanden ableiten.
  
- Der MLR war bei Einfachreizung bei 1,0/s bei 6 von 9 Probanden vorhanden, bei 0,5/s bei 7 von 9 Probanden und bei 0,2/s bei 9 von 9 Probanden ableiten.  
Bei Mehrfachreizung war der MLR bei 1,0/s und 0,5/s bei 8 von 9 Probanden zu finden.
  
- Der LLR trat bei einfacher Stimulation bei 1,0/s und 0,5/s bei 6 von 9 Probanden und bei 0,2/s bei 8 von 9 Probanden auf.  
Wurde mit Zugreizen stimuliert so wiesen die Kurven aller 9 Probanden die dritte Reflexantwort auf.

### **3.1 Short Latency Reflex (SLR)**

Die erste deutlich abgrenzbare Antwort, hier als SLR bezeichnet, ist eine bei allen 9 Probanden inkonstant auftretende Antwort.

Bei Einfachreizung war die erste Reflexantwort bei einer Reizwiederholungsrate von 1,0/s sowie 0,5/s nur bei 4 Probanden, bei 0,2/s nur bei 5 Probanden eindeutig abgrenzbar. Bei Mehrfachreizung ließ sich der SLR jedoch, mit Ausnahme von 2 Probanden, bei jeder der drei Reizwiederholungsraten deutlich darstellen.

Die statistische Auswertung der Latenzen betreffend, konnte aufgrund des geringen Auftretens des SLR bei Einfachreizung, hier nur ein Vergleich der zweifachen Stimulation mit der Dreifach-, Vierfach- bzw. Fünffachstimulation bei 1,0/s bzw. nur Dreifach- mit Fünffachreizung bei 0,5/s und 0,2/s vorgenommen werden.

#### **3.1.1 Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des SLR**

Die Amplitude des SLR betrug im Mittel bei Einfachreizung und einer Reizwiederholungsrate von 1,0/s  $6,6 \pm 9,4 \mu\text{V}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Bei Einfachreizung und der Reizwiederholungsrate 0,5/s bzw. 0,2/s betrug sie  $14,7 \pm 17,4 \mu\text{V}$  bzw.  $22,9 \pm 20,46 \mu\text{V}$ .

Die z.T. recht niedrigen Mittelwerte liegen wahrscheinlich durch das gegebene Signal-Rausch-Verhältnis unter der Nachweisgrenze.

Bei allen drei Reizwiederholungsraten war eine deutliche Zunahme der Amplituden bis zur fünffachen Reizung auf Werte von  $124,6 \pm 138,1 \mu\text{V}$  (1,0/s),  $82,6 \pm 74,4 \mu\text{V}$  (0,5/s) sowie  $100,6 \pm 96,7 \mu\text{V}$  (0,2/s) zu verzeichnen.

Die Zunahme der Amplituden war im Friedman-Test sowie im post hoc durchgeführten Wilcoxon-Test im Vergleich zur Einfachreizung signifikant ( $p < 0,05$ ).

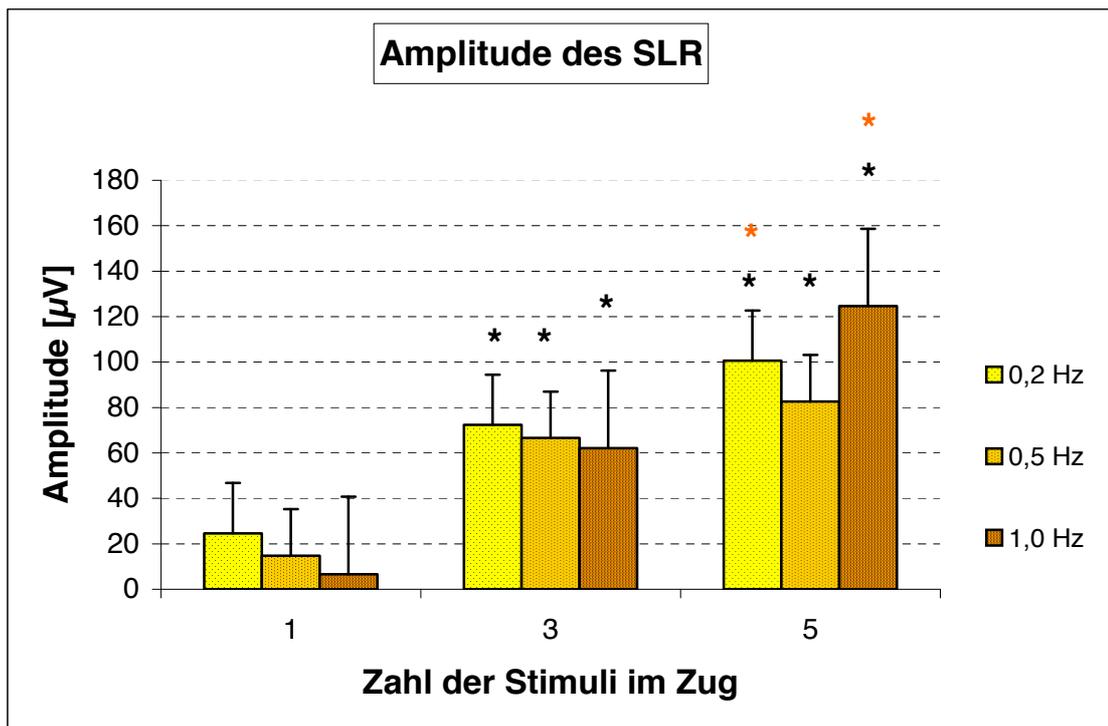
Die Ergebnisse werden im Einzelnen in der nachfolgenden Tabelle bzw. der Graphik auf der nächsten Seite zur Darstellung gebracht.

Die angegebenen Werte im Text sowie in den nachfolgenden Tabellen sind stets arithmetische Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung.

**Tabelle 2:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplituden des Short Latency Reflex (SLR) am M. tibialis anterior. Der Friedman-Test ergab für alle 3 Reizwiederholungsratebedingungen eine signifikante Zunahme der Amplitudenwerte.

Bei den Reizwiederholungsraten 0,5/s und 0,2/s konnten bei zwei bzw. einem Probanden keine auswertbaren Reizantworten abgeleitet werden, so dass die fehlenden Werte nicht eingeflossen sind.

Amplituden des SLR								
Reizwiederholungsrate	Stimuli im Zug	Mittelwert ( $\mu\text{V}$ )	Median ( $\mu\text{V}$ )	SD ( $\mu\text{V}$ )	Min ( $\mu\text{V}$ )	Max ( $\mu\text{V}$ )	gültige Anzahl	p-Wert
<i>1,0/s</i>	1	6,6	0,0	9,4	0,0	26,7	9	0,001
	2	49,0	36,0	44,9	14,4	153,7	9	
	3	62,1	44,8	63,5	0,0	222,7	9	
	4	79,1	61,1	79,6	0,0	280,9	9	
	5	124,6	109,7	138,1	0,0	469,1	9	
<i>0,5/s</i>	1	14,7	8,5	17,4	0,0	44,5	8	0,049
	3	66,6	45,0	65,3	22,5	217,9	8	
	5	82,6	74,4	74,4	0,0	228,9	8	
<i>0,2/s</i>	1	22,9	23,8	20,5	0,0	59,1	7	0,030
	3	72,3	53,4	87,6	0,0	263,7	7	
	5	100,6	76,6	96,7	0,0	296,4	7	



**Abbildung 5:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des SLR. Deutlicher Anstieg der Amplituden bei wachsender Zahl der Stimuli im Zug.

Der Vergleich mit Einfachreizung ist bei allen drei Reizwiederholungsraten signifikant:

\*  $p < 0,05$ .

Der Vergleich der Dreifachreizung mit der Fünffachreizung ist bei den Reizwiederholungsraten 0,2- und 1,0 Hz signifikant: \*  $p < 0,05$ .

### 3.1.2 Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des SLR

Die Peak-Latenz des SLR zeigte eine leichte Latenzzunahme bei Mehrfachreizung im Vergleich mit Einfachreizen (siehe Werte in der unten stehenden Tabelle).

Die statistische Analyse (Friedman-Test) ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 3:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des Short Latency Reflex (SLR) am M. tibialis anterior nach Stimulation über dem N. suralis.

Die statistische Analyse (Friedman-Test) ergab keine signifikanten Abweichungen:  $p < 0,33$  bei 1,0/s,  $p < 0,91$  bei 0,5/s,  $p < 0,17$  bei 0,2/s.

n.s.: nicht signifikant

Latenzen des SLR								
Reizwiederholungsrate	Stimuli im Zug	Mittelwert (ms)	Median (ms)	SD (ms)	Min (ms)	Max (ms)	gültige Anzahl	p-Wert
1,0/s	1	49,7	49,2	5,1	44,0	56,4	8	n.s.
	2	53,0	54,6	4,4	46,8	58,8	8	
	3	54,0	56,4	5,1	44,4	60,0	8	
	4	54,3	55,8	7,2	44,4	62,4	8	
	5	55,3	54,6	8,5	45,6	67,2	8	
0,5/s	1	47,7	47,4	3,0	44,4	51,6	6	n.s.
	3	54,3	55,2	5,9	46,0	61,2	6	
	5	64,8	66,6	12,4	44,4	82,8	6	
0,2/s	1	50,6	52,8	4,3	44,4	55,2	6	n.s.
	3	55,2	57,0	5,7	45,6	61,2	6	
	5	59,0	59,4	7,6	46,8	68,4	6	

### 3.1.3 Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des SLR

Auch bei den Amplituden kam der Friedman-Test zur Anwendung um eine mögliche Wirkung der Reizwiederholungsraten auf die Amplituden festzustellen.

In der Analyse zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die Ergebnisse des Reizwiederholungsratevergleichs kommen in der unten stehenden Tabelle zur Darstellung.

**Tabelle 4:** Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des Short Latency Reflex (SLR) am M. tibialis anterior. Der Friedman-Test ergab keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,37$  bei 1 Stimulus im Zug,  $p < 0,87$  bei 3 Stimuli im Zug,  $p < 0,053$  bei 5 Stimuli im Zug.  
n.s.: nicht signifikant

Einfluss der Reizwiederholungsrate						
Reizwiederholungsrate	Stimulus im Zug 1	p-Wert	Stimulus im Zug 3	p-Wert	Stimulus im Zug 5	p-Wert
<b>1,0/s</b>	7,5		73,3		124,6	
<b>0,5/s</b>	12,9	n.s.	64,6	n.s.	78,3	n.s.
<b>0,2/s</b>	22,9		72,3		100,6	

## Dissertation

Verstärkung elektrisch ausgelöster Reizantworten des M. tibialis anterior durch temporale Summation nach ipsilateraler Stimulation des N. suralis beim Menschen

## **3.2 Medium Latency Reflex (MLR)**

Der Medium Latency Reflex (MLR) trat bei jedem der 9 Probanden konstant auf. Bei 6 bzw. 4 Versuchsteilnehmern trat er bei 1,0/s bzw. 0,5/s und 0,2/s Reizwiederholungsrate teilweise verspätet auf (z.T. 90-100 ms). Die zweite Reflexantwort trat bei 3 Probanden erst bei Mehrfachreizung bei 1,0/s auf bzw. war bei einem Probanden wieder rückläufig, so dass hier nur 6 Probanden in die statistische Analyse einbezogen wurden. Bei 0,5/s kam es lediglich bei 2 Probanden erst bei Mehrfachreizung zu deutlich ableitbaren Antworten so dass hier diese anfangs noch nicht klar abgrenzbaren Antworten nicht in die Wertung miteinbezogen wurden.

### **3.2.1 Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des MLR**

Die Amplitude des MLR ergab bei einer Reizwiederholungsrate von 1,0/s bei Einfachreizung im Mittel eine Höhe von  $21,0 \pm 23,3 \mu\text{V}$ ,  $28,1 \pm 25,0 \mu\text{V}$  (0,5/s) sowie  $31,9 \pm 17,0 \mu\text{V}$  (0,2/s).

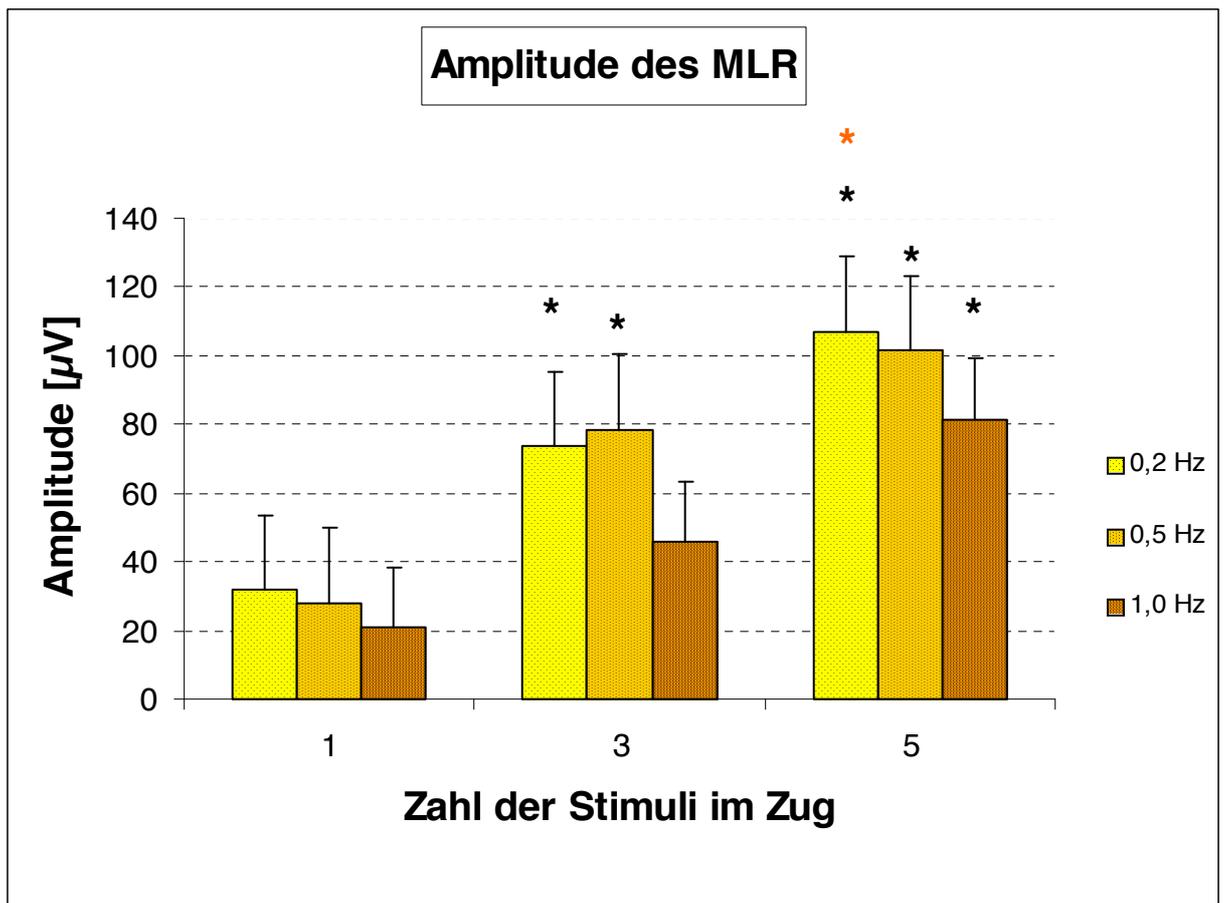
Bei Mehrfachreizung im Zug nahmen die Amplituden kontinuierlich bis zur fünffachen Reizung zu und zwar auf Werte von  $81,5 \pm 65,9 \mu\text{V}$  (1,0/s),  $81,6 \pm 63,6 \mu\text{V}$  (0,5/s) und  $107,1 \pm 61,6 \mu\text{V}$  bei 0,2/s.

Die Analyse mit dem Friedman-Test ergab bei allen drei Reizwiederholungsraten eine statistisch signifikante Zunahme der Amplituden. Tatsächlich waren bei 1,0/s Reizwiederholungsrate mit vier bzw. fünf Stimuli im Zug die MLR-Amplituden im Vergleich zum Einfachreiz signifikant größer ( $p < 0,05$ ; Wilcoxon-Test).

Die Tabelle sowie graphische Darstellung auf der folgenden Seite geben eine Übersicht über die oben genannten Veränderungen.

**Tabelle 6:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des Medium Latency Reflex (MLR) am M. tibialis anterior. Die Analyse mit dem Friedman-Test ergab für 1,0/s:  $p < 0,011$ ; für 0,5/s  $p < 0,011$ ; für 0,2/s:  $p < 0,0003$ .

Amplituden des MLR								
Reizwiederholungsrate	Stimuli im Zug	Mittelwert ( $\mu V$ )	Median ( $\mu V$ )	SD ( $\mu V$ )	Min ( $\mu V$ )	Max ( $\mu V$ )	gültige Anzahl	p-Wert
1,0/s	1	21,0	16,7	23,3	0,0	72,7	9	0,011
	2	34,7	41,1	19,6	0,0	63,7	9	
	3	45,6	46,6	25,3	0,0	88,7	9	
	4	60,9	71,0	34,4	0,0	100,6	9	
	5	81,5	75,6	65,9	0,0	223,2	9	
0,5/s	1	28,1	25,9	25,0	0,0	83,0	9	0,001
	3	59,5	51,0	23,1	36,5	107,7	9	
	5	81,6	70,7	63,6	0,0	229,3	9	
0,2/s	1	31,9	25,0	17,0	16,5	71,4	9	0,0003
	3	73,5	62,3	34,6	41,6	145,2	9	
	5	107,1	90,5	61,6	41,6	247,2	9	



**Abbildung 6:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des MLR.

Deutlicher Anstieg der Amplituden bei wachsender Zahl der Stimuli im Zug.

Der Vergleich mit Einfachreizung ist mit Ausnahme der Gegenüberstellung einfacher mit dreifacher Stimulation bei 1,0/s signifikant: \*  $p < 0,05$

Der Vergleich der Dreifachreizung mit der Fünffachreizung ist für die Reizwiederholungsrate 0,2/s signifikant: \*  $p < 0,04$ .

Bei den Reizwiederholungsraten 1,0/s u. 0,5/s kam es zu keinem signifikanten Ergebnis.

### **3.2.2 Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des MLR**

Im Mittel zeigte sich bei einer Reizwiederholungsrate von 1,0/s eine Peak-Latenz von  $85,4 \pm 12,6$  ms bei Einfachreizung sowie eine Peak-Latenz von  $82,9 \pm 8,8$  ms bzw.  $81,1 \pm 4,9$  ms bei 0,5/s bzw. 0,2/s.

Bei den Reizwiederholungsraten 0,5/s und 0,2/s war bei Mehrfachreizung eine leichte Peak-Latenzzunahme zu verzeichnen. Keine eindeutige Zunahme ließ sich jedoch bei der Reizwiederholungsrate 1,0/s beobachten.

Die statistische Berechnung (Friedman-Test) ergab bei keiner der drei Reizwiederholungsraten signifikante Resultate. Dies wird in der Tabelle auf der nachfolgenden Seite nochmals deutlich.

**Tabelle 7:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des Medium Latency Reflexe (MLR)

am M. tibialis anterior. Bei der nicht-parametrischen Varianzanalyse (Friedman-Test) wurde bei keiner der Reizbedingungen statistische Signifikanz erreicht :  $p < 0,57$  bei 1,0/s,  $p < 0,34$  bei 0,5/s,

$p < 0,14$  bei 0,2/s.

n.s.: nicht signifikant

Latenzen des MLR								
Reizwiederholungsrate	Stimuli im Zug	Mittelwert (ms)	Median (ms)	SD (ms)	Min (ms)	Max (ms)	gültige Anzahl	p-Wert
1,0/s	1	83,8	78,0	13,3	73,2	106,8	5	n.s.
	2	88,0	86,4	9,9	75,6	108,0	5	
	3	85,0	82,8	11,0	73,2	104,4	5	
	4	92,7	96,6	11,1	70,8	105,6	5	
	5	90,4	93,6	12,6	70,8	109,2	5	
0,5/s	1	83,0	80,4	8,8	70,8	97,2	7	n.s.
	3	86,8	86,4	4,3	81,6	93,6	7	
	5	87,4	86,4	5,8	81,6	96,0	7	
0,2/s	1	81,1	81,6	4,9	72,0	88,8	9	n.s.
	3	85,2	86,4	9,1	72,0	100,8	9	
	5	85,1	86,4	7,4	72,0	94,8	9	

### 3.2.3 Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des MLR

Auch die Wirkung der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude der zweiten Antwort bei jeweiliger Stimulationsform sollte wiederum untersucht werden. Stellte man die Reizwiederholungsrate 1,0/s jeweils mit 0,5/s sowie 0,2/s einander gegenüber, so ließ sich eine geringe Zunahme der Amplituden sowohl bei Einzelstimulus im Zug sowie 3- und 5 Stimuli im Zug erkennen. Dieser Zuwachs war in der statistischen Berechnung (Friedman-Test) jedoch bei keiner der drei Reizformen signifikant.

In der unten stehenden Tabelle können die Werte entnommen werden.

**Tabelle 8:** Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des Medium Latency Reflex (MLR) am M. tibialis anterior. Die statistische Analyse (Friedman-Test) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede, wenn Amplitudenwerte bei verschiedenen Reizwiederholungsrate bei gleicher Zahl der Stimuli im Zug analysiert wurden:  $p < 0,09$  bei 1 Stimulus im Zug,  $p < 0,60$  bei 3 Stimuli im Zug,  $p < 0,27$  bei 5 Stimuli im Zug. n.s.: nicht signifikant

Einfluss der Reizwiederholungsrate						
Reizwiederholungsrate	Stimulus im Zug 1	p-Wert	Stimulus im Zug 3	p-Wert	Stimulus im Zug 5	p-Wert
<b>1,0/s</b>	21,0		47,1		81,5	
<b>0,5/s</b>	28,1	n.s.	78,60	n.s.	81,6	n.s.
<b>0,2/s</b>	31,9		73,5		107,1	

### 3.2.4 Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Peak-Latenz des MLR

Bei der einfachen Reizung war zur geringeren Reizwiederholungsrate hin eine Abnahme der Peak-Latenz zu verzeichnen, wobei jedoch bedacht werden muss, dass bei 1,0/s nur 6 Probanden gewertet werden konnten. Bei dreifacher sowie fünffacher Stimulation war zunächst eine Zunahme der Latenz bei 0,5/s zu beobachten, bei 0,2/s kam es demgegenüber zur Abnahme, so dass kein deutlicher Zusammenhang erkennbar wird.

Das Ergebnis der statistischen Analyse (Friedman-Test) ergab keine signifikanten Resultate (vgl. unten stehende Tabelle).

**Tabelle 9:** Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Peak-Latenz des Medium Latency Reflex (MLR) am M. tibialis anterior. Der Friedman-Test ergab:  $p < 0,09$  bei 1 Stimulus im Zug,  $p < 0,60$  bei 2 Stimuli im Zug,  $p < 0,28$  bei 3 Stimuli im Zug.  
n.s.: nicht signifikant

Einfluss der Reizwiederholungsrate						
Reizwiederholungsrate	Stimulus im Zug 1	p-Wert	Stimulus im Zug 3	p-Wert	Stimulus im Zug 5	p-Wert
<b>1,0/s</b>	83,8		85,1		90,4	
<b>0,5/s</b>	80,9	n.s.	86,8	n.s.	87,3	n.s.
<b>0,2/s</b>	78,7		85,4		86,0	

### **3.3 Long Latency Reflex (LLR)**

Die dritte Reflexantwort, der LLR, ist eine konstant bei allen Probanden und bei nahezu allen Reizbedingungen auftretende Antwort. Lediglich zwei Probanden zeigten bei Einfachreizung mit 1,0/s keine dritte (mit den Kurven bei mehrfacher Stimulation, kongruente) Antwort. Bei den Reizwiederholungsraten 0,5/s und 0,2/s wurde jeweils ein Proband aus oben genannten Gründen bei einfacher Reizung ebenfalls nicht mit bewertet. Wie auch schon bei den zwei vorhergehenden Reflexantworten beschrieben, konnte bei den Reizwiederholungsraten 1,0/s und 0,5/s bei Einfachreizung bei einem- bzw. zwei Probanden die dritte Antwort und die dazugehörige Amplitude nicht klar abgegrenzt werden.

#### **3.3.1 Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des LLR**

Die Amplitude des LLR ergab bei Einfachreizung im Mittel einen Wert von  $17,2 \pm 13,0 \mu\text{V}$ .

Bei einer Reizwiederholungsrate von 0,5/s ergab sich ein Mittelwert von  $19,5 \pm 14,5 \mu\text{V}$  bzw.  $23,9 \pm 16,9 \mu\text{V}$  bei 0,2/s.

Die Amplitude zeigte jeweils bis hin zur fünffachen Stimulation einen kontinuierlichen Zuwachs.

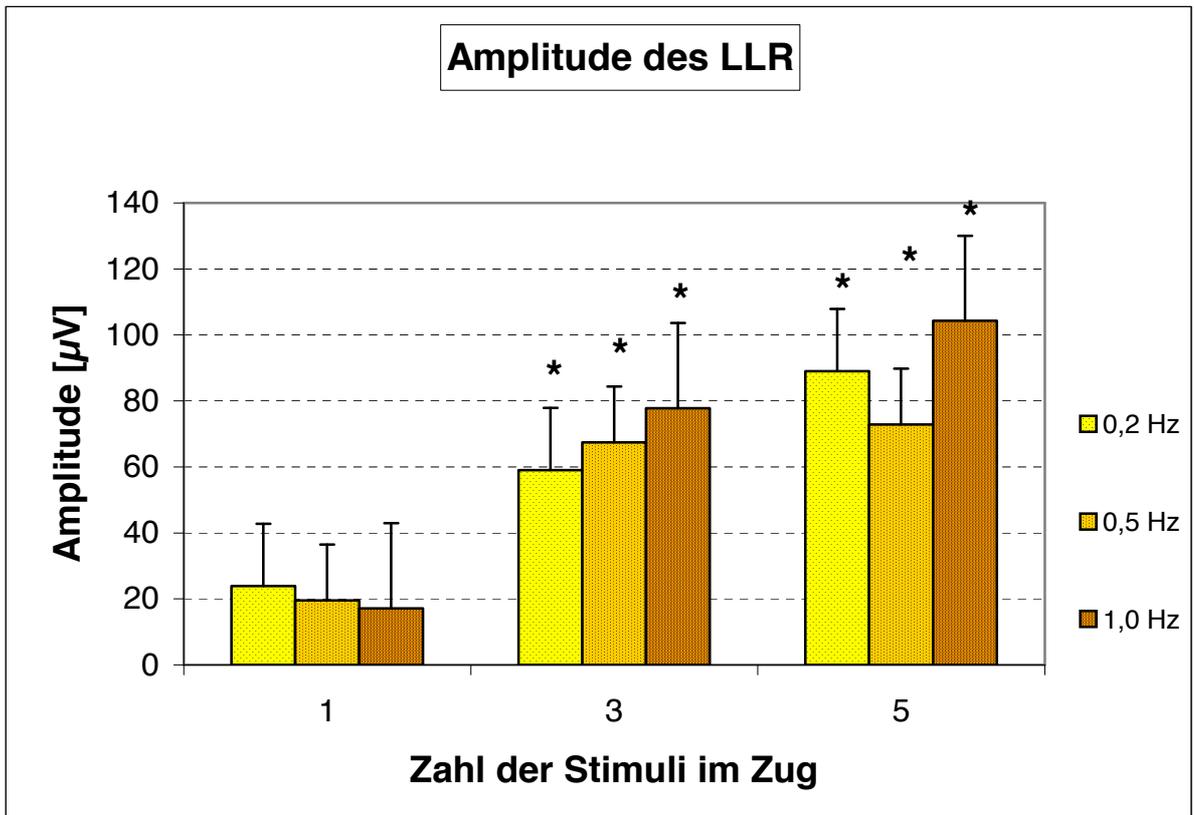
Im Mittel ergab sich bei Fünffachreizung ein Wert von  $104,3 \pm 114,4 \mu\text{V}$  (1,0/s) sowie  $90,2 \pm 71,8 \mu\text{V}$  (0,5/s) bzw.  $88,7 \pm 56,7 \mu\text{V}$  (0,2/s).

Die nichtparametrischen Tests (Friedman-Test bzw. post hoc Analyse mit Wilcoxon-Test) ergaben für alle Mehrfachreizungen bei jeder Reizwiederholungsrate ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ).

Die Resultate können der Tabelle und Graphik auf der folgenden Seite entnommen werden.

**Tabelle 10:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des Long Latency Reflex (LLR) am M. tibialis anterior. Die nichtparametrische Varianzanalyse mit dem Friedman-Test ergab folgende Ergebnisse: 1,0/s:  $p < 0,005$ ; 0,5/s:  $p < 0,002$ , 0,2/s:  $p < 0,004$

Amplituden des LLR								
Reizwiederholungsrate	Stimuli im Zug	Mittelwert ( $\mu V$ )	Median ( $\mu V$ )	SD ( $\mu V$ )	Min ( $\mu V$ )	Max ( $\mu V$ )	gültige Anzahl	p-Wert
1,0/s	1	17,2	13,6	13,0	0	38,6	7	0,005
	2	53,3	39,9	41,1	14,9	132,5	7	
	3	73,4	58,0	40,1	35,4	149,2	7	
	4	84,7	56,5	81,6	28,3	263,5	7	
	5	105,3	46,9	128,5	17,7	379,5	7	
0,5/s	1	19,5	23,6	14,5	0	34,9	8	0,002
	3	77,2	56,0	75,1	24,2	257,6	8	
	5	82,6	63,3	72,8	25,6	252,1	8	
0,2/s	1	23,9	18,2	16,9	10,9	61,5	8	0,004
	3	58,6	45,6	41,3	6,8	126,6	8	
	5	88,6	86,8	60,6	28,9	206,5	8	



**Abbildung 7:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Amplitude des LLR.

Deutlicher Anstieg der Amplituden mit wachsender Zahl der Stimuli im Zug.

Im Vergleich zur Einfachreizung sind alle Ergebnisse signifikant: \*  $p < 0,05$ .

Der Vergleich Dreifachreizung mit Fünffachreizung ergab für alle drei Reizwiederholungsraten kein signifikantes Ergebnis.

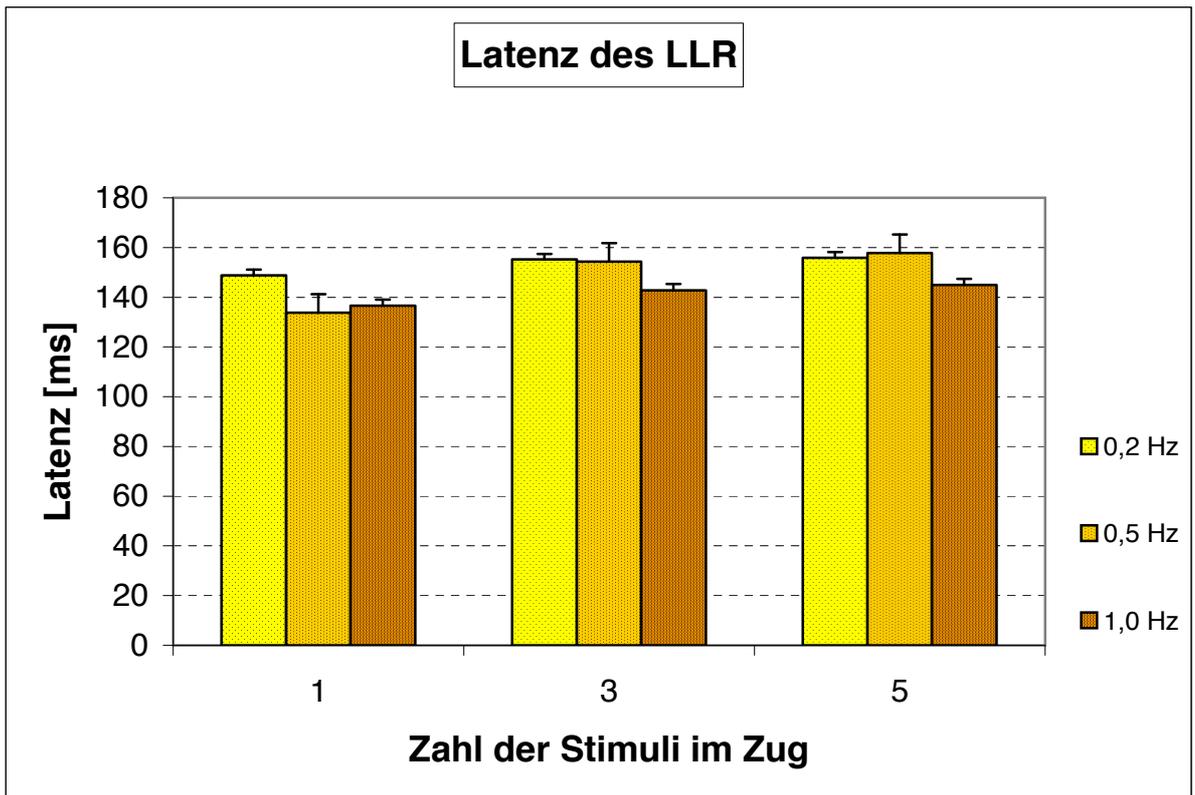
### 3.3.2 Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des LLR

Der Lange Latenz Reflex ließ sich bei Einfachreizung im Mittel mit einer Peak-Latenz von  $136,6 \pm 14,2$  ms bzw.  $133,8 \pm 18,7$  ms (0,5/s) und  $148,8 \pm 19,8$  ms (0,2/s) ableiten. Bei Mehrfachreizung kam es bis zur fünffachen Reizung zu einer Peak-Latenzzunahme. Die Werte lagen bei fünf Stimuli im Zug im Mittel dann bei  $144,9 \pm 21,1$  ms (1,0/s) sowie bei  $145,3 \pm 13,8$  ms (0,5/s) und  $155,9 \pm 18,5$  ms (0,2/s).

Bei allen drei Reizwiederholungsraten war eine Zunahme der Peak-Latenz zur Mehrfachstimulation hin zu erkennen, wobei sie bei der Reizwiederholungsrate 0,5/s am deutlichsten hervortrat. Der Friedman-Test ergab keine signifikanten Unterschiede. Auf der folgenden Seite sind die Ergebnisse in einer Tabelle und einer entsprechenden Abbildung zur Darstellung.

**Tabelle 11:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Peak-Latenz des Long Latency Reflex (LLR) am M. tibialis anterior. Der Friedman-Test ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede:  $p=0,19$  bei 1,0/s,  $p=0,06$  bei 0,5/s,  $p=0,74$  bei 0,2/s. n.s.: nicht signifikant

Latenzen des LLR								
Reizwiederholungsrate	Stimuli im Zug	Mittelwert (ms)	Median (ms)	SD (ms)	Min (ms)	Max (ms)	gültige Anzahl	p-Wert
1,0/s	1	136,6	141,6	14,2	116,4	153,6	6	n.s.
	2	149,5	150,0	19,9	120,0	177,6	6	
	3	142,8	147,6	18,9	116,4	171,6	6	
	4	143,6	142,8	19,9	121,2	168,0	6	
	5	144,9	153,6	21,1	114,0	166,8	6	
0,5/s	1	133,8	140,4	18,7	109,2	156,0	6	n.s.
	3	144,5	147,6	10,4	117,6	151,2	6	
	5	145,3	147,6	13,8	122,4	165,6	6	
0,2/s	1	148,8	147,0	19,8	116,4	187,2	8	n.s.
	3	148,0	150,0	7,60	133,2	158,0	8	
	5	155,9	151,2	18,5	126,0	187,2	8	



**Abbildung 8:** Einfluss der Mehrfachstimuli auf die Latenz des LLR.

Leichte Verlängerung der Latenz bei wachsender Zahl der Stimuli im Zug ohne statistische Signifikanz. Ferner ist eine geringfügige Abnahme der Latenz bei Zunahme der Reizwiederholungsrate zu erkennen.

Diese Abnahme erreichte ebenfalls keine statistische Signifikanz.

### 3.3.3 Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des LLR

Betrachtete man die Amplituden-Mittelwerte bei verschiedenen Reizwiederholungsraten, so war bei der Einfachreizung eine leichte Zunahme der Amplitude mit abnehmender Reizwiederholungsrate zu erkennen ( $p > 0,05$ ), bei Dreifach- und Fünffachreizung hingegen kam es tendenziell zur Abnahme der Amplitude bei langsamer Reizwiederholung ( $p > 0,05$  in der Friedman-Analyse, vgl. unten stehende Tabelle).

**Tabelle 12:** Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplitude des Long Latency Reflex (LLR) am M. tibialis anterior. Der Friedman-Test ergab keine signifikanten Ergebnisse:  $p < 0,60$  bei 1 Stimulus im Zug,  $p < 0,29$  bei 3 Stimuli im Zug,  $p < 0,89$  bei 5 Stimuli im Zug.  
n.s.: nicht signifikant  
(bei 1,0/s 7 Probanden, bei 0,5/s u. 0,2/s 8 Probanden).

Einfluss der Reizwiederholungsrate						
Reizwiederholungsrate	Stimulus im Zug 1	p-Wert	Stimulus im Zug 3	p-Wert	Stimulus im Zug 5	p-Wert
<b>1,0/s</b>	20,0		77,8		104,3	
<b>0,5/s</b>	21,1	n.s.	86,5	n.s.	90,2	n.s.
<b>0,2/s</b>	18,0		58,2		88,7	

### 3.3.4 Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Peak-Latenz des LLR

Um eine mögliche Wirkung der Reizwiederholungsrate auf die Latenzen des LLR zu ermitteln, wurden die Latenzmesswerte bei den Bedingungen 0,5/s und 0,2/s miteinander verglichen. Bei alleiniger Betrachtung der Mittelwerte in ms ließ sich eine leichte Latenzabnahme bei 0,5/s im Vergleich zu 1,0/s und darauffolgende Wiederzunahme bei der Reizwiederholungsrate 0,2/s bei Einfachreizung erkennen. Bei Dreifach- bzw. Fünffachstimulation ließ sich jeweils bei 0,5/s und 0,2/s eine Steigerung im Vergleich zu der Reizwiederholungsrate 1,0/s feststellen, so dass insgesamt eine leichte Zunahme der Latenzen zu verzeichnen war.

Der statistische Vergleich mittels Friedman-Test ergab jedoch bei keiner der drei Stimulationsarten ein signifikantes Resultat.

Die Ergebnisse sind der unten stehenden Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 13:** Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Peak-Latenz des Long Latency Reflex (LLR) am M. tibialis anterior.

Bei der statistischen Analyse (Friedman-Test) wurde keine Signifikanz erreicht:

$P < 0,58$  bei 1 Stimulus im Zug,  $p < 0,67$  bei 3 Stimuli im Zug,  $p < 0,16$  bei

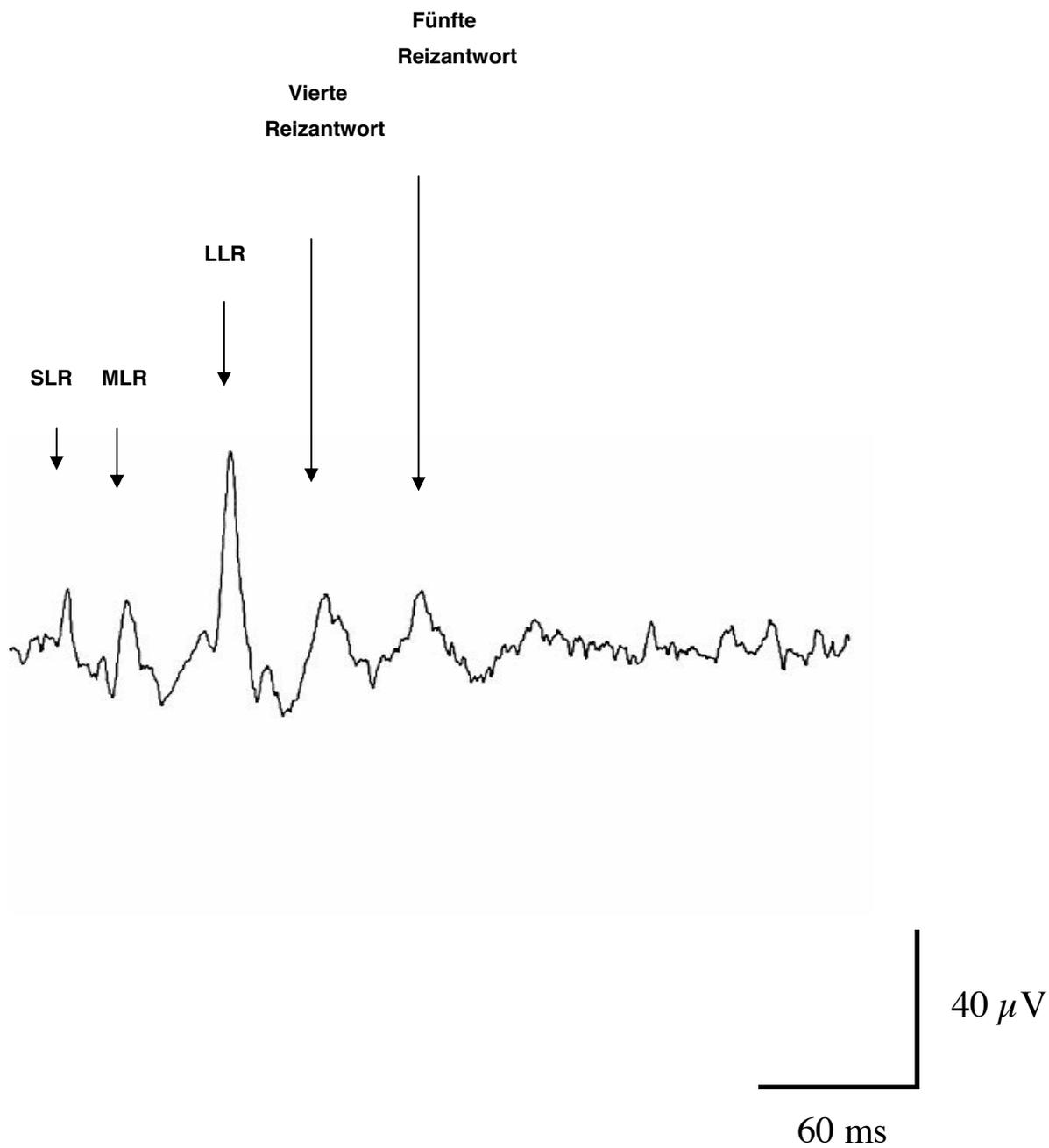
5 Stimuli im Zug.

n.s.: nicht signifikant

Einfluss der Reizwiederholungsrate						
Reizwiederholungsrate	Stimulus im Zug 1	p-Wert	Stimulus im Zug 3	p-Wert	Stimulus im Zug 5	p-Wert
<b>1,0/s</b>	139,4		142,8		144,9	
<b>0,5/s</b>	138,7	n.s.	144,5	n.s.	145,3	n.s.
<b>0,2/s</b>	139,9		148,1		153,7	

### **3.4 Spätere Reizantworten**

Bei 4 der 9 Probanden trat eine vierte sowie fünfte Reflexantwort auf (siehe unten stehende Abbildung). Diese Antworten traten jeweils inkonstant, wie z.B. nur bei Dreifach- und Vierfachreizung bei 1,0/s bzw. nur bei Dreifachreizung bei 0,5/s bei dem 1. Probanden auf. Der zweite der neun Probanden zeigte am häufigsten eine vierte und fünfte Antwort bei den Reizwiederholungsraten 1,0/s und 0,2/s. Bei dem dritten und vierten Probanden kam es jeweils nur zweimal bei drei und vier Stimuli im Zug bzw. ein und zwei Stimuli im Zug zu einer vierten und fünften Reflexantwort. Diese sporadisch auftretenden Antworten wurden daher nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.



**Abbildung 9:** Repräsentative Kurve mit deutlicher vierter sowie fünfter Reizantwort bei drei Stimuli im Zug bei 1,0 Hz

## 4. Diskussion

Unter Reflexen langer Latenz (Long Latency Reflex, LLR) versteht man eine Gruppe von Reflexantworten, die sehr wahrscheinlich einem transkortikalen Reflexbogen folgen. In zurückliegenden Untersuchungen wurde nach Messungen an gesunden Probanden bereits eine transkortikale Verschaltung sowie eine Verbindung der beiden Hirnhälften vermutet (Deuschl, 1989, 1991; Palmer et al., 1992). Reflexe mittlerer Latenz (Medium Latency Reflex, MLR) folgen vermutlich einem oligosynaptischen Reflexweg, über Gruppe II-Fasern. Die zentrale Verschaltung des MLR ist nicht sicher bekannt. Reflexe kurzer Latenz (Short Latency Reflex, SLR) gelten als monosynaptische Reflexe auf Rückenmarkssegmentebene, die über Ia-Fasern vermittelt werden. In der vorliegenden Arbeit konnten über dem M. tibialis anterior (Fußhebermuskel) nach ipsilateraler elektrischer Stimulation des rein sensiblen N. suralis die 3 oben genannten Reflexantworten klar voneinander abgegrenzt werden: SLR (Short Latency Reflex), MLR (Medium Latency Reflex) und LLR (Long Latency Reflex). Dieser Befund bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien, in denen die Reflexe mechanisch (Grüneberg et al., 2003; Van Doornik et al., 2004; Mrachacz-Kersting et al., 2006) oder elektrisch ausgelöst worden waren (Tarkka et al., 1985, 1987; Piepenbrock et al., 1987). Auf die unterschiedlichen Nomenklaturen und die mutmaßlichen anatomischen Grundlagen der nervalen Verschaltung der Reizantworten war bereits in der Einleitung hingewiesen worden.

## 4.1 Methodik und Fehlerquellen

LLR sind bislang nur bei aktiviertem Muskel darstellbar (Deuschl, 1988). Diese Art der Registrierung, bei leicht angespannter Muskulatur, bringt es mit sich, dass die zu messenden Reizantworten von einem Hintergrund von Muskelaktionspotenzialen separiert werden müssen. Dazu wurde in der vorliegenden Arbeit ähnlich wie von anderen Arbeitsgruppen auch ein Mittelungsverfahren (Averaging) eingesetzt. Um die Reizantworten weitgehend vom Rauschen zu trennen bedarf es einer möglichst großen Zahl an Reizantworten, die für den Mittelungsprozess zur Verfügung stehen. Tatsächlich kann man die Stimulation bei einer einzelnen Reizbedingung nicht beliebig oft wiederholen: (1) Der Reiz ist nicht immer ganz angenehm. (2) Die Vigilanz hat einen Einfluss auf die Messergebnisse und soll daher über alle Reizbedingungen möglichst gleich sein. (3) Mit zunehmender Versuchsdauer kann es zu Austrocknungseffekten an den Stimulationselektroden (feuchtes Filzmaterial) und an den Ableitelektroden (leitfähigkeitsverstärkende Creme) kommen. Aus diesen Gründen stellt die Zahl der Reizwiederholungen bei einer gegebenen Reizbedingung einen Kompromiss dar. In der vorliegenden Studie wurde mit 50 Stimuli bei jeder Reizbedingung gearbeitet. Mit diesem Vorgehen wurden relativ gute Ergebnisse erzielt, wenn man das Signal-Rausch-Verhältnis als Parameter zu Grunde legt. Bei dem Rauschen liegt der Bereich der Verstärkung bei ca.  $5-10\mu\text{V}$ ; die Schwelle zur Detektierung einer Reizantwort liegt in der Regel bei  $20\mu\text{V}$ . Hier ist jedoch zu beachten, dass bei Probanden mit einem Wert von „0“ der Schwellenwert unterhalb der oben genannten Schwelle liegen kann, da dieser den Mittelwert drückt.

Elektrische Stimuli haben den Vorzug gegenüber mechanischen Stimuli, dass sie sehr gut definiert sind und weitgehend beliebig variiert werden könne. Im vorliegenden Fall wurde ein sensibler Nerv vollständig (supramaximal) stimuliert. Das heißt, dass bei jedem Reiz alle Fasern des Nerven überschwellig erregt wurden. Dennoch sind interindividuelle Unterschiede dadurch möglich, dass bei verschiedenen Individuen prinzipiell unterschiedlich viele Nervenfasern im stimulierten N. suralis enthalten sein können.

Neben Einfachstimuli wurden Mehrfachstimuli im Zug eingesetzt. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein konstantes Intervall von 3 ms verwendet, und zwar aus folgenden Gründen: (1) Die Zeitspanne von 3 ms ist groß genug, die stimulierten Nerven nahezu vollständig wieder zu erregen. (2) Die Mehrfachstimuli im Zug sollen dem Zweck der zeitlichen Summation von synaptischen Potenzialen im Bereich der am Reflexbogen beteiligten Neuronen dienen. Um eine möglichst deutliche Summation zu gewährleisten, dürfen die Reize nicht zu weit auseinanderliegen. Sonst besteht die Möglichkeit, dass die elektrotonisch fortgeleiteten synaptischen Potenziale bei Eintreffen eines nächsten Stimulus im Zug bereits abgeklungen sind und zur Addition der Potenziale nicht zur Verfügung stehen. Tatsächlich hat sich ein Interstimulus-Intervall von 3 ms in einer vorausgehenden Arbeit zur LLR-Verstärkung am Arm bereits bewährt (Nieder, 2006).

Die verschiedenen gemessenen Reizantworten sind in ihrer zeitlichen Abfolge und der Ausprägung ihrer Amplituden variabel. Dies liegt einerseits an objektiven Unterschieden der Versuchspersonen wie etwa Körpertemperatur, Beinlänge, Körpergröße, Muskelmasse. Ferner ist zu erwarten, dass sich die Probanden in der Vigilanz, wie auch bei der tonischen Aktivierung des untersuchten Muskels unterscheiden. Darüber hinaus spiegeln die Reflexantworten individuell sehr variierende Erregungseigenschaften des Nervensystems in unterschiedlichen Individuen wider. Dies wird sofort klar, wenn man z.B. das Elektroenzephalogramm verschiedener Menschen in Erwägung zieht. Es gibt z.B. eine große Variationsbreite an Amplituden und Reizwiederholungsraten der EEG-Aktivität bei völlig gesunden Menschen (Schmidt et al., 1997; Poeck und Hacke, 2001).

Anders als bei zurückliegenden Studien standen die Ergebnisse in dieser Studie bei verschiedenen Reizbedingungen zur Verfügung. Dadurch wurde die Zuordnung der Reizantworten zu den unterschiedlichen zu erwartenden Reflexen erleichtert.

In der vorliegenden Studie wurde sehr darauf geachtet, die Ableitelektroden über dem M. tibialis anterior bzw. der Referenz über der Patella einheitlich zu setzen. Dennoch können sich unterschiedliche Potenzialkonfigurationen als Folge leicht unterschiedlicher Elektrodenpositionen oder auch aus anatomischen Unterschieden des Muskelbaus ergeben.

## 4.2 Peak-Latenzen: Vergleich mit Literaturwerten

Die in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Latenzen der drei ableitbaren Reflexe weichen im Vergleich zu den Reizantworten anderer Untersuchungen an der unteren Extremität nur gering ab. Ein Beispiel für eine elektrische Stimulation ist die Arbeit von Piepenbrock et al., 1987, in der kutaneomuskuläre Reflexe durch Reizung des N. „plantaris“ (vermutlich N. tibialis am malleolus medialis) am M. extensor digitorum brevis abgeleitet wurden. Die drei ableitbaren Antworten wurden mit der Abkürzung E1-E3 benannt. Die gemessenen Peak-Latenzen E1 lag (Mittelwert von 71,9 ms), E2 (102,9 ms) und E3 (133,1 ms) stimmen gut mit den in der vorliegenden Untersuchung gefundenen überein. Die „E1“ (Piepenbrock et al., 1987) dürfte angesichts der Peak-Latenz von 71,9 ms dem oligosynaptisch und evtl. spinal verschalteten MLR entsprechen. Messergebnisse zum SLR wurden in der Untersuchung von Piepenbrock und Mitarbeitern nicht mitgeteilt. Die nächste, mit E2 bezeichnete Antwort (Piepenbrock et al., 1987) ist zeitlich gesehen schon als LLR zu werten. Die entsprechende Reizantwort wurde in der vorliegenden Arbeit mit einer Peak - Latenz von 88 ms gemessen. Auch wenn der Latenzunterschied für E2 bzw. MLR zwischen den beiden Studien nicht groß erscheint, könnte eine Rolle spielen, dass die Zuordnung einer Reizantwort zu MLR oder LLR nicht immer ganz zwanglos möglich ist. Aus diesem Grund ist es denkbar, dass Latenzunterschiede zwischen verschiedenen Studien aus etwas unterschiedlicher Zuordnung von Reizantworten zu MLR bzw. LLR resultieren. Die dritte Reizantwort wurde in der Arbeit von Piepenbrock (1987) mit 133,1 ms ähnlich spät gemessen wie die dritte Reflexantwort der vorliegenden Arbeit mit 149,4 ms. Diese späte Reflexantwort ist eindeutig als LLR zu werten. Die dritte Antwort (149 ms Peak - Latenz, vorliegende Arbeit) tritt im Vergleich zur unten genannten Arbeit von van Doornik (2004) (M3 = 99 ms), Petersen et al. (1998) (M3 = 95ms) oder Grüneberg (2003) (LLR = 90 ms) später auf. In diesen Untersuchungen wurde jedoch mechanisch gereizt. Ferner sind die Werte auch deshalb nicht ganz zu vergleichen, weil in der vorliegenden Studie aus Gründen der besseren Abgrenzbarkeit Peak-Latenzen gemessen wurde, während andere Untersucher Onset-Latenzen gemessen haben oder aber nicht angegeben haben, ob es sich um Onset- bzw. Peak handelt. Zudem ist zu erwähnen, dass die Reizantworten in der Studie von Piepenbrock (1987) im Vergleich zu den anderen Studien eine längere Latenz haben, da hier weiter distal liegende Muskulatur gereizt wurde. Dies macht einen Unterschied von ca. 10 ms

aus. In einer weiteren Arbeit von Aniss et al. (1992), wurden durch elektrische Stimulation des N. suralis und des N. tibialis posterior verschiedene Reizantworten mittels EMG über dem M. tibialis anterior, M. peroneus longus, M. soleus, M. gastrocnemius medialis und lateralis abgeleitet. Die Latenzen (Onset-Latenzen) reichten von 40 ms bis 200 ms. Die erste Reizantwort bei Reizung des N. suralis und Ableitung am M. tibialis anterior lag im Mittel bei 54 ms (ähnlich wie bei der vorliegenden Arbeit) und nach Stimulation des N. tibialis posterior bei 49 ms. Auf die verschiedenen Reflexkomponenten nach unterschiedlich langer Latenz wurde bei dieser Arbeit nicht eingegangen. Der Focus lag hier bei der offensichtlich vorhandenen multisynaptischen Reflexverschaltung zwischen den Afferenzen der Mechanorezeptoren der Fußsohle mit den Motoneuronen, die die Muskulatur des Sprunggelenks innervieren. Die Autoren vermuten hier über eine Modulation der Motoneurone eine Beteiligung bei der Stabilisierung von Haltung (bzw. Stand) und Gang.

Petersen et al. (1998), sind der Überzeugung, dass die durch Dehnung ausgelöste M3-Antwort transkortikal vermittelt wird. Diese Einschätzung stützt sich auf die Latenzen der gleichzeitig gemessenen Reizantworten von der Peripherie zum Kortex (47 ms) und zurück (32 ms). Demgegenüber schien die Latenz der ersten zwei Antworten (M1= 44 ms, M2= 69 ms; Petersen et al., 1998) zu kurz zu sein, um einen kortikalen Generator anzunehmen. Addierte man die Latenzen des SEP und MEP (47 + 32 + polysynaptische Verzögerung von ca. 10 ms) so kam man auf minimal 79 ms aber eher 89 ms als genügend lange Latenz um einen LLR in der unteren Extremität zu generieren. Hier ist zu erwähnen, dass bei dieser Studie mechanisch gereizt wurde. Bei elektrischer Reizung ist bezüglich der gemessenen Reizantwort von der Peripherie zum Kortex von einer Latenz von 40 ms + 32 (Weg vom Kortex zurück zur Peripherie) + 10ms (polysynaptische Verzögerung) auszugehen.

Elektrische Stimuli haben den Vorzug gegenüber mechanischen Stimuli, dass sie sehr gut definiert sind und weitgehend beliebig variiert werden könne. Im vorliegenden Fall wurde ein sensibler Nerv komplett stimuliert. Das heißt, dass bei jedem Reiz alle Fasern des Nerven überschwellig erregt wurden. Dennoch sind interindividuelle Unterschiede dadurch möglich, dass bei verschiedenen Individuen prinzipiell unterschiedlich viele Nervenfasern im N. suralis enthalten sein können.

**Tabelle 14:** Reizantworten der oberen- und unteren Extremität im Vergleich.

\* Mittelwerte, der bei Zweifachreizung gewonnenen Reizantworten

	Obere Extremität			Untere Extremität			
<i>Untersucher</i>	Deuschl 1988		Nieder 2005		Piepenbrock 1987		Vorliegende Arbeit 2006
<i>Untersuchter Muskel</i>	Thenar		M. abd. dig. min.		M. ext. dig. brevis		M. tibialis anterior
<i>Reizung</i>	elektrisch		elektrisch		elektrisch		elektrisch
<i>Reflexantwort In ms</i>							
<b>HR</b>	28,6						
<b>LLR I</b>	40,7	<b>LLR I</b>	-	<b>E1</b>	71,9	<b>SLR</b>	52,1*
<b>LLR II</b>	50,3	<b>LLR II</b>	59,0	<b>E2</b>	102,9	<b>MLR</b>	88,0*
<b>LLR III</b>	75,1	<b>LLR III</b>	98,0	<b>E3</b>	133,1	<b>LLR</b>	149,4*

## **4.3 Einfluss der Stimulationsparameter auf SLR, MLR und LLR**

### **4.3.1 Mehrfachstimuli im Zug und Peak-Amplitude**

Alle drei Reflexantworten lassen sich sowohl durch die Anzahl der Stimuli im Zug als auch durch die Reizreizwiederholungsrate beeinflussen. Dies trifft insbesondere für die Amplituden der Reflexantworten zu.

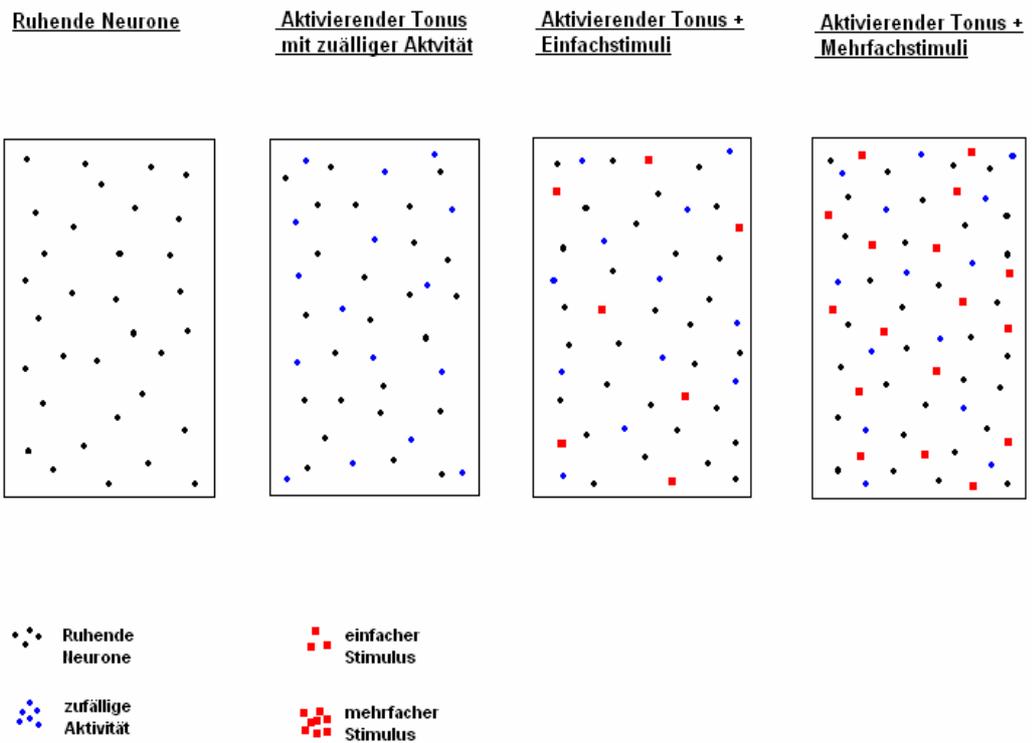
Bei fast allen Reizwiederholungsraten nahm die Amplitude von SLR, MLR und LLR mit der Zahl der Mehrfachstimuli im Zug im Vergleich zu Einfachstimuli signifikant zu. Das Ausmaß der Amplituden-Fazilitierung war mit bloßem Auge in jedem Einzelfall gut zu erkennen und betrug z.T. mehr als das 5-fache im Vergleich mit Einzelstimuli bei den SLR und LLR (vgl. Abb.). Die MLR-Amplitude nahm in der Regel bis zum 3-fachen des Ausgangswertes bei Einfachstimuli zu. Da SLR auf spinaler Ebene generiert werden, LLR und MLR dagegen supraspinal ist von einem prinzipiellen physiologischen Mechanismus auszugehen, der auf allen Ebenen des zentralen Nervensystems wirksam ist.

Zum Phänomen der Bahnung durch Reiz-Summation ist zu sagen, dass die Mehrzahl der Untersucher, die LLR studieren mechanische Stimuli anwendet (Stretch-Reflex). Mechanische Stimuli lassen sich aber nicht in derselben Weise summieren wie elektrische Reize. Evtl. ist die Verstärkung von LLR (als auch SLR u. MLR) durch temporale Summation deshalb noch nicht aufgefallen (Ausnahme: Nieder, 2006).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Mehrfachstimuli führen zu einer temporalen Summation der eingehenden synaptischen Potenziale. Durch diese Summation depolarisierender EPSPs wird das Erreichen der Reizschwelle für das Aktionspotenzial am Axonhügel begünstigt. Somit werden mit zunehmender Zahl an Stimuli im Zug mehr motorische Neurone für die Generierung der Reflexantwort rekrutiert (Bahnung bzw. Fazilitierung). Es resultiert eine Amplitudenzunahme des jeweiligen Muskelsummenaktionspotenzials. Zur zeitlichen Summation kann eine räumliche Summation hinzukommen: Zum Zeitpunkt des elektrischen Stimulus über dem sensiblen Nerven liegt z.B. bereits eine Konditionierung der kortikalen Nervenzelle über präfrontale Afferenzen vor.

Ein ähnliches, in der Klinik bekanntes Phänomen der Bahnung stellt der Jendrassik - Handgriff dar (ein kraftvolles Verhaken und Auseinanderziehen der Hände), der zur Bahnung der Reflexantwort im Bereich der Beine häufig angewendet wird.

Für die Fortleitung eines Aktionspotenzials ist entscheidend, ob die eingehenden Signale groß genug sind, die nötige Reizschwelle zur Entfesselung des Potenzials, zu überschreiten. Hat das Neuron ein bestimmtes Ausmaß an schwellennaher Depolarisation erreicht, so reicht ein einzelner zusätzlicher Reiz aus, um das Aktionspotenzial auszulösen. Es ist interessanterweise festzuhalten, dass in der vorliegenden Arbeit am Bein offensichtlich nur die erregenden Impulse verstärkt werden, nicht aber die hemmenden. Solch eine Verstärkung der Hemmung ist in Form einer Amplitudenreduktion bei Mehrfachstimuli und silent periods am Arm gesehen worden (Nieder, 2006). Dieses Phänomen wurde unter anderem durch inhibitorische Regelwerke auf spinaler und supraspinaler Ebene (z.B. hemmende Interneurone) erklärt. Diese Hemmprozesse konnten jedoch in der vorliegenden Arbeit in keiner Weise beobachtet werden. Neben der Summation und der Verrechnung der eingehenden erregenden und hemmenden Potentiale muss der gesamte Vorgang der Aktionspotenzialweiterleitung an der Nervenzelle auch stochastisch betrachtet werden. Insgesamt sind bei jeder Reizantwort auf verschiedenen Ebenen eine Reihe von Neuronen beteiligt. Für das Ausmaß der Erregung ist also wichtig, wie viele Nervenzellen zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Aktionspotenzial generieren und weiterleiten. Es folgt auf der nächsten Seite eine Abbildung zur Aktivierung von Neuronen in Ruhe, nach Einzel- sowie Mehrfachstimuli zur Veranschaulichung der beschriebenen Ereignisse.



**Abbildung 10:** Darstellung der Neuronenaktivität in Ruhe, mit zufälliger Aktivierung sowie gezielter einfacher und mehrfacher Stimulation.

### **4.3.2 Mehrfachstimuli im Zug und Peak-Latenz**

Tendenziell kam es zu verlängerten Peak-Latenzen bei Mehrfachstimuli im Vergleich zu Einfachstimuli. Diese Peak-Latenzzunahme war jedoch nur in zwei Einzelfällen im Vergleich zur zweifachen sowie fünffachen Reizung bei der dritten Reizantwort (LLR) bei den Reizwiederholungsraten 1,0/s und 0,5/s signifikant. Diese Zunahme der Peak-Latenz geht mutmaßlich auf die mit den Mehrfachstimuli im Zug zeitlich gestaffelte zusätzliche Rekrutierung motorischer Neurone zurück. Daher wäre es zu erwarten, dass die Peak-Latenz mit jedem zusätzlichen Stimulus im Zugreiz um etwa 3 ms zunimmt. Für den SLR trifft dies annähernd zu. Für den MLR und LLR ist jedoch keine solche Übereinstimmung fassbar. Evtl. summieren sich bei den längeren Laufzeiten kleine Laufzeitunterschiede und beeinflussen auf diese Weise die Streuung der Messwerte.

### 4.3.3 Einfluss der Reizwiederholungsrate

SLR, MLR und LLR wurden mit drei unterschiedlichen Reizwiederholungsraten bei einfacher-, dreifacher- und fünffacher Stimulation untersucht. Es konnte jedoch bei keiner der drei Reflexantworten ein eindeutiger Einfluss der Reizwiederholungsrate auf Amplitude oder Latenz nachgewiesen werden. Die Ergebnisse fielen, wie nachfolgend dargestellt, uneinheitlich aus:

Der SLR zeigte keine Veränderung der Peak-Latenzen bei 0,5/s und 0,2/s im Vergleich zu 1,0/s. Bei Betrachtung des MLR zeigte sich bei Einfachreizung eine signifikante Verkürzung der Latenz bei Testung mit geringerer Reizwiederholungsrate, bei dreifacher Reizung keine eindeutige Veränderung und bei Fünffachreizung eine nicht signifikante Verkürzung bei geringerer Reizwiederholungsrate. Der LLR zeigte bei allen Mehrfachreizungen eine nicht signifikante Verlängerung der Peak-Latenz, insbesondere bei niedriger Reizwiederholungsrate. Die Stimulationshäufigkeit hatte keinen wesentlichen oder gar einheitlichen Einfluss auf die Amplituden der verschiedenen Reflexkomponenten. Die SLR-Amplituden waren bei niedriger Reizwiederholungsrate (0,5/s und 0,2/s) tendenziell größer als bei höherer Reizwiederholungsrate (1,0/s). Dieser Effekt zeigte sich sowohl bei Einfachstimuli als auch bei Dreifachstimuli im Zug. Demgegenüber nahmen die Amplituden des SLR bei fünf Stimuli im Zug bei 0,5/s sowie bei 0,2/s im Vergleich zu 1,0/s jedoch signifikant ab. Die MLR-Amplitude nahm bei geringeren Reizwiederholungsraten durchweg tendenziell zu. Der LLR hingegen zeigte lediglich bei Einfachreizung eine Tendenz zum Anstieg der Amplitude bei niedriger Reizwiederholungsrate. Demgegenüber zeigte sich bei Mehrfachstimuli im Zug eine nicht signifikante Erniedrigung der Amplituden bei 0,5/s und 0,2/s im Vergleich zu 1,0/s. Es ist nicht einfach, den Einfluss der Reizwiederholungsrate auf die Amplituden der verschiedenen Reflexkomponenten zu deuten. U.a. könnte es sein, dass sich beim LLR Laufzeitunterschiede bei langsamerer Reizwiederholung stärker bemerkbar machen und es dadurch zu einem vermehrten Einfluss von Phasenauslöschung auf die Amplitude kommt. Letztlich spielt die Reizwiederholungsrate im Vergleich zum Einfluss der Zahl der Stimuli im Zug evtl. eine eher untergeordnete Rolle. Der Einfluss der Reizwiederholungsrate bei gleicher Zahl von Stimuli im Zug lässt am ehesten auf Habituationseffekte bei rascherer Reizung schließen. Diese Habituationseffekte stellen evtl. Erklärung für die teilweise auftretende Verkürzung der Latenzen und Abnahme der

Amplituden bei hoher Reizwiederholungsrate dar. Das Phänomen der Habituation beschreibt die Gewöhnung an einen konstant verabreichten Reiz. Wird ein Stimulus häufig appliziert, so tritt die Habituation allgemein schneller ein (Boelhouver und Brunia, 1979). Diese Beobachtung würde gut zur geringeren Amplitude und Latenz bei hoher Reizwiederholungsrate passen. Um diese Interpretation zu untermauern, sind weitergehende Untersuchungen zum Einfluss des Habituationsverhaltens nötig. Dafür wäre es sinnvoll, Reizantworten der auf ein Erholungszeitintervall folgenden Antworten nach einem jeweils ersten, zweiten usw. Stimulus selektiv zu averagen. Aus den daraus resultierenden Ergebnissen zum Verhalten der Amplituden der verschiedenen LLR-Komponenten könnte ein direkterer Schluss zum Habituationsverhalten gezogen werden.

Das Phänomen der Habituation wurde in verschiedenen Arbeiten im Zusammenhang mit Schreckreflexen (startle reflex) (Weber et al., 2002), dem elektrisch ausgelösten Orbicularis oculi Reflex (OOR) (Malin, 1980) oder auch Fremdreflexen, wie dem Bauchhautreflex (Satomi et al., 1993) genauer untersucht. Hierbei ist wichtig festzuhalten, dass Habituation nur bei Fremdreflexen, nicht aber bei Eigenreflexen auftritt. Aus diesem Grund können supraspinale Einflüsse auf spinale Reflexwege für das Phänomen der Habituation verantwortlich gemacht werden (Hagbarth, 1967).

Insgesamt kann aufgrund der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse konstatiert werden, dass Habituationseinflüsse bei der Untersuchung elektrisch ausgelöster zentraler Reflexe am Bein eine eher untergeordnete Rolle spielen, sofern sie bei LLR überhaupt vorkommen. Dies trifft für die spinalen SLR ebenso zu wie für die vermutlich kortikal generierten LLR.

#### **4.4 Funktion der Langen Latenz Reflexe**

Die funktionelle Bedeutung der LLR betreffend wurden zwei Hypothesen aufgestellt. Phillips ging 1969 davon aus, dass es zur automatischen Korrektur willkürlicher Bewegungen kommt, die als „Servo-Assistenz“ bezeichnet wurde. Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, dass sich die M2-Antwort (LLR2) bei Ablenkung entgegen ihrer Richtung vergrößert, hingegen bei Störung in Verlaufsrichtung der Willkürbewegung jedoch verkleinert (Rothwell et al., 1980; Marsden et al., 1983). Die 1975 von Conrad et al. durchgeführten Versuche an Affen zeigten ein gleichartiges Verhalten kortikaler Pyramidenzellen, was wiederum als guter Hinweis für den Zusammenhang des Verhaltens kortikaler Neurone und der Reflexe gedeutet werden kann. Die zweite Hypothese wurde 1976 von Evarts und Granit aufgestellt. Aufgrund der Beobachtung, dass die M2-Antwort (LLR2) im M. biceps brachii unabhängig von der ausgeführten Bewegungsstörung auftrat, ging man davon aus, dass es sich um eine vorprogrammierte Antwort auf unterschiedliche Störungen von Haltungen und Bewegungen handelt. Diese These wurde auch durch Befunde an der Unterschenkelmuskulatur gestützt, wo die Reflexgröße ebenfalls keine signifikante Änderung nach gleichartiger Muskeldehnung in Abhängigkeit von unterschiedlichen motorischen Aufgaben erfuhr (Chan und Kearney, 1982; Chan, 1983; Dietz et al., 1987).

## 4.5 Ausblick

Es ist bekannt, dass Lange Latenz Reflexe durch Muskelanspannung vermehrt auslösbar werden. Es wäre daher interessant zu untersuchen, ob eine stärkere Muskelanspannung, z.B. durch Gewichtsbelastung zu höheren SLR-, MLR- und LLR-Amplituden führt. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Amplituden von SLR, MLR und LLR mit der Zahl der Stimuli im Zug zunehmen, und zwar bei konstantem Interstimulusintervall. In zukünftigen Arbeiten wäre es interessant zu beobachten, welchen Einfluss die Variation des Interstimulusintervalls auf SLR-, MLR- und LLR-Parameter hat.

Weiterhin wäre es wichtig, die Frage nach zerebralen Korrelaten (z.B. Somatosensibel evozierte Potenziale, funktionelles MRT), der Signalverstärkung durch Mehrfachstimuli zur Auslösung Langer Latenzreflexe näher zu klären, u.a. um der Annahme einer transkortikalen Entstehung Aufmerksamkeit zu widmen.

Zudem sollte in weiterführenden Studien die Veränderung des Summationsverhaltens (Mehrfachstimuli) der verschiedenen Reflexkomponenten bei ZNS-Erkrankungen gegenüber gesunden Probanden näher untersucht werden. Beispiele wären neurodegenerative Erkrankungen wie M. Parkinson, ALS, Alzheimer-Demenz oder auch verschiedene Tremorerkrankungen. Bisher gibt es nur einzelne Arbeiten zu Langer Latenz Reflexen bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. bei zerebellären Erkrankungen (zerebellärer Infarkt, zerebelläre Atrophie und M. Friedreich). Beispiele hierfür sind eine Studie von Claus et al. (1986) in der vor allem eine Zunahme der Latenz der am N. medianus elektrisch ausgelösten M3-Antwort zu verzeichnen ist oder eine Studie von Friedemann et al. (1987) in der ebenfalls bei zerebellären Erkrankungen durch mechanisch ausgelöste elektromyographische Antworten mittels EMG eine Verlängerung der Latenz des Langer Latenz Reflexes beobachtet wurde.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnten bei 9 freiwilligen gesunden Versuchsteilnehmern (5 weibliche und 4 männliche Studenten zwischen 25 und 30 Jahren) nach supramaximaler elektrischer Reizung des rein sensiblen N. suralis mit Oberflächenelektroden deutliche Reflexantworten am leicht angespannten M. tibialis anterior (N. peroneus) des rechten Beins nach Mittelung von jeweils 50 Kurven dargestellt werden. Nach Einzelstimuli (0,2 ms Rechteckstimpulse) zeigten sich drei konstant auftretende exzitatorische Reizantworten sowie zwei fakultative ebenfalls exzitatorische Reflexantworten mit noch längerer Latenz. Inhibitorische Reizantworten wurden nicht deutlich. Die drei konstant auftretenden Muskelaktionspotenziale wurden in Übereinstimmung mit früher mitgeteilten Beobachtungen an der unteren Extremität nach mechanischer Reizung der Reihenfolge nach als sog. Short Latency Reflex (SLR), Medium Latency Reflex (MLR) und Long Latency Reflex (LLR) bezeichnet.

Der stimulierte afferente N. suralis hat keine anatomische Verbindung mit dem N. peroneus, über dessen Efferenzen der abgeleitete M. tibialis anterior innerviert wird. Aus diesem Grunde muss davon ausgegangen werden, dass die über dem M. tibialis anterior evozierten Reizantworten sämtlich aus dem zentralen Nervensystem stammen. Die erste Reizantwort (SLR) ist wohl ein monosynaptisch über Ia-Fasern vermittelter spinaler Reflex. Der MLR folgt sehr wahrscheinlich einem, über langsamer leitende Gruppe II-Fasern, oligosynaptisch verschalteten Reflexbogen. Der LLR, als dritte Reizantwort ist vermutlich transkortikal verschaltet.

SLR, MLR und LLR ließen sich reproduzierbar durch Mehrfachstimuli im Zug verstärken (Interstimulusintervall 3 ms). Die beobachtete Amplitudenzunahme war für jede der Reizantworten bei 3 Stimuli im Zug sowie bei 5 Stimuli im Zug verglichen mit Einfachreizung unabhängig von der verwendeten Reizreizwiederholungsrate (0,2/s, 0,5/s, 1,0/s ) nahezu ausnahmslos statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; Friedmann-Test u. Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben). Tendenziell kam es bei 5 Stimuli im Zug mehr als bei 3 Stimuli im Zug verglichen mit Einfachreizen zu einer Latenzzunahme aller untersuchten Reflexe. Demgegenüber hatte die Reizreizwiederholungsrate per se kaum einen signifikanten Einfluss auf Amplituden oder Latenzen der verschiedenen Reflexkomponenten.

Alle Reflexantworten sind Ausdruck der Aktivität von Neuronen im zentralen Nervensystem. Da die verschiedenen Reflexe auf unterschiedlichen Ebenen im zentralen Nervensystem generiert werden, scheint die Amplitudenzunahme nach Mehrfachstimuli im Vergleich zu Einfachreizen ein allgemeines Phänomen bei der Verarbeitung exzitatorischer Signale zu sein. Es handelt sich vermutlich um ein Bahnungssphänomen als Folge der Summation exzitatorischer postsynaptischer Potentiale: Die hier dargestellten Ergebnisse stützen die Auffassung, dass die beteiligten Motoneurone nach zeitlicher Summation afferenter Stimuli vermehrt entladen.

Diese Ergebnisse bei gesunden Personen stellen eine wichtige Grundlage für Vergleiche mit Patienten, die an Erkrankungen des zentral nervösen Systems leiden, dar.

LLR sind in der Vergangenheit wiederholt bei verschiedenen Erkrankungen des zentralen Nervensystems untersucht worden. Tatsächlich wurden bei Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems Veränderungen insbesondere der LLR beschrieben. Allerdings sind die Reizantworten so interindividuell variabel, dass sie im Einzelfall kaum diagnostisch verwertbar sind und daher nicht Eingang in die klinische Routine gefunden haben. Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Verstärkungsverhalten der LLR bietet evtl. die Möglichkeit, unabhängig von der absoluten Ausprägung der Reizantworten relative Veränderungen der Erregbarkeit von Neuronen im zentralen motorischen System zu charakterisieren. Dies könnte für Erkrankungen mit erhöhter zerebraler Erregbarkeit (z.B. Epilepsiesyndrome) ebenso Bedeutung erlangen wie für die Frühdiagnostik motorischer Systemerkrankungen oder die Erfassung pharmakologischer Einflüsse auf extrapyramidal-motorische Erkrankungen.

## 6. Literaturverzeichnis

- **Ackermann H**, Diener HC, Dichgans J (1986) Function-oriented neurophysiologic diagnosis: long loop reflexes in spinal and cerebral lesions. EEG-EMG Z Elektroencephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.17(2): 88-96.
- **Aniss AM**, Gandevia SC, Burke D (1992) Reflex responses in active muscles elicited by stimulation of low-threshold afferents from the human foot. J Neurophys 67(5):1375-1384.
- **Ashby P**, Zilm D (1978) Synaptic connections to individual tibialis anterior motoneurons in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 41(8): 684-689.
- **Asawa T**, Shindo M, Momoi, H (2004) Compound muscle action potential during repetitive nerve stimulation. Muscle Nerve 29(5): 724-728.
- **Baldissera F**, Hultborn H, Illert M: Integration in spinal neural systems. In: Brooks, VB (Hrsg): Handbook of Physiology. The nervous system Motor control. Sec. 1, Vol 2, American Physiological Society, Bethesda, 1981, S. 505-593.
- **Berardelli H**, Hallett M, Kaufmann C et al. (1982) Stretch reflexes of triceps surae in normal man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46: 513-525.
- **Berardelli H**, Sabra AF, Hallet M (1983) Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46 (1): 45-53.
- **Berger W**, Dietz V, Quintern J (1984) Corrective reactions to stumbling in man: Neuronal coordination of bilateral leg muscle activity during gait. J Physiol 357: 109-125.

- **Berkefeld J**, Morich J, Meinck HM (1986) Kutaneo-muskuläre Reflexe der menschlichen Hand. I Methodische Grundlagen. Z EEG-EMG 17:189-196.
- **Bloom JS**, Hynd GW (2005) The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? Neuropsychol Rev 15(2): 59-71.
- **Boelhouwer AJ**, Brunia CH (1979) Effects of stimulus frequency on the blink reflex during rest and a task. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 47(6): 711- 716.
- **Brodal P**: The central nervous system; structure and function. 3 Aufl.Oxford, University Press, Oxford, 2004.
- **Bui TV**, Dewey DE, Fyffe RE, Rose PK (2005) Comparison of the inhibition of Renshaw cells during subthreshold and suprathreshold conditions using anatomically and physiologically realistic models. J Neurophysiol 94 (3): 1688-1698.
- **Buller NP**, Garnett R, Stephens JA(1980): The reflex responses of single motor units in hand muscles following muscle afferent stimulation. J Physiol 303: 337-349.
- **Burke D**, Gandevia SC, Mckeon B (1983) The afferent volley responsible for spinal reflexes in man. J Physiol 339: 535-552.
- **Byrne JH** (1980) Identification of neurons contributing to presynaptic inhibition in Aplysia californica. Brain res 199 (1): 235-239.
- **Caccia MR**, McComas AJ, Upton AR, Blogg T (1973) Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. J Neurol Neurosurg Psychiatry 36 (6): 960-997.

- **Chan CW**, Melvill Jones G, Catchlove RFH (1979) The “late” electromyographic response to limb displacement in man. II Sensory origin. *Electroenc Clin Neurophysiol* 46:182-188.
- **Chan CW**, Kearney RE (1982) Is the functional stretch response servo controlled or preprogrammed? *Electroenc Clin Neurophysiol* 53: 320-324.
- **Chan CW** (1983) Segmental versus suprasegmental contributions to long-latency stretch responses in man. *Adv Neurol* 39: 467-487.
- **Cheney PD**, Fetz E E (1984) Corticomotoneuronal cells contribute to long-latency stretch reflexes in the rhesus monkey. *J Physiol* 349: 249-272.
- **Claus D**, Lang C, Kotzian J (1985) Relation between long loop reflex findings and the topography of cerebral infarcts. *EEG-EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr* 16 (4): 191-195.
- **Claus D** (1986) Long loop-Reflexe - eine klinisch relevante Methode. *Fortschr Neurol Psychiat* 54: 35-41.
- **Claus D**, Schöcklmann HO, Dietrich HJ (1986) Long latency muscle responses in cerebellar diseases. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 235: 355-360.
- **Conrad B**, Meyer-Lohmann J, Matsunami K, Brooks VB (1975) Precentral unit activity following torque pulse injections into elbow movements. *Brain Res* 94 (2): 219-236.
- **Conrad B**, Aschoff JC (1977) Effects of voluntary isometric and isotonic activity on late transcortical reflex components in normal subjects and hemiparetic patients. *Electroenc Clin Neurophysiol* 42(1) : 107-116.
- **Conrad B**: The motor cortex as a primary device for fast adjustment of programmed motor patterns to afferent signals. In: Desmedt. JE (Hrsg): *Progress in clinical neurophysiology*. Vol. 4: “Cerebral motor control in man: long loop mechanisms”. Karger, Basel, 1978, S.123-140.

- **Conrad B**, Meyer-Lohmann J (1980) The long-loop transcortical load compensation reflex. *Trends in Neurosc* 3: 269-272.
- **Corden DM**, Lippold OC, Buchanan K, Norrington C (2000) Long-Latency-reflex in human muscle is not mediated by intramuscular stretch receptors. *J Neurophysiol* 84(1): 184-188.
- **Corna S**, Grasso M, Nardone A, Schieppati M (1995) Selective depression of medium-latency leg and foot muscle responses to stretch by an  $\alpha_2$ -agonist in humans. *J Physiol* 484 : 803-809.
- **Darton K**, Lippold OCJ, Shahani M, Shahani U (1985) Long-latency spinal reflexes in humans. *J Neurophysiol* 53: 1604-1618.
- **Deuschl G**, Schenck E, Lucking CH (1985) Long-latency responses in human thenar muscles mediated by fast conducting muscle and cutaneous afferents. *Neurosci Lett* 55(3): 361-366.
- **Deuschl G**: Elektrisch ausgelöste Long Latency Reflexe an der Hand: physiologische Grundlagen und diagnostische Wertigkeit. Habilitationsschrift, 1988.
- **Deuschl G**, Ludolph A, Schenck E, Lucking CH (1989) The relations between long-latency reflexes in hand muscles, somatosensory evoked potentials and transcranial stimulation of motor tracts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74(6): 425-430.
- **Deuschl G**, Michels R, Beradelli A, Schenck E, Inghilleri M, Lucking CH (1991) Effects of electric and magnetic transcranial stimulation on long latency reflexes. *Exp Brain Res* 83(2) : 403-410.
- **Dick JP**, Rothwell JC, Day BL, Wise RJ, Benecke R, Marsden CD (1987) Modulation of the long-latency-reflex to stretch by the supplementary motor area in humans. *Neurosci Lett* 75(3): 349-354.

- **Diener HC**, Bootz F, Dichgans J, Bruzek W (1983) Variability of postural „reflexes“ in humans. *Exp Brain Res* 52(3): 423-428.
  
- **Diener HC**, Dichgans J, Hülser PJ, Buettner UW, Bachner M, Guschlbauer B (1984) The significance of delayed long-loop responses to ankle displacement for the diagnosis of multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57 (4): 336-342.
  
- **Dietz V**, Quintern J, Berger W (1984) Corrective reactions to stumbling in man: functional significance of spinal and transcortical reflexes. *Neurosci Lett* 44(2): 131-135.
  
- **Dietz V**, Quintern J, Berger W (1985) Afferent control of human stance and gait: evidence for blocking of group I afferents during gait. *Exp Brain Res* 61 (1): 153-163.
  
- **Dietz V**, Quintern J, Sillem M (1987) Stumbling reactions in man: Significance of proprioceptive and preprogrammed mechanisms. *J Physiol* 386: 149-163.
  
- **Dietz V** (1992) Human neuronal control of automatic functional movements: interaction between central programs and afferent input. *Physiol Rev* 72 (1): 33-69.
  
- **Edward V**, Evarts EV (1973) Motor Cortex reflexes associated with learned movement. *Science* 17: 501-503.
  
- **Eisen A**, Burton K, Larsen A, Hoirsch M, Calne D (1984) A new indirect method for measuring spinal conduction velocity in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59: 204-213.
  
- **Eklund G**, Hagbarth K-E, Hägglund JV, Wallin EU (1982) The “late” reflex response to muscle stretch: the “resonance hypothesis” versus the “long-loop hypothesis”. *J Physiol* 326: 79-90.

- **Evarts EV** (1968) Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 31: 14-27.
- **Evarts EV** (1973) Motor cortex reflexes associated with learned movement. *Science* 179: 501-503.
- **Evarts EV, Granit R** (1976) Relations of reflexes and intended movements. *Progr Brain Res* 44: 1-14.
- **Evarts EV, Tanji J** (1976) Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey. *J Neurophysiol* 39(5): 1069-1080.
- **Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD** (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453: 525-546
- **Fox JL, Kenmore PI** (1967) The effect of ischemia on nerve conduction. *Exp Neurol* 17 (4): 403-419.
- **Friedemann HH, Noth J, Diener HC, Bacher M** (1987) Long latency EMG responses in hand and leg muscles: cerebellar disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50 (1): 71-77.
- **Gandevia S, Burke D, McKeon J** (1982) The relationship between the size of muscle afferent volley and the cere. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45: 705-710.
- **Gernandt BE, Shimamura Y** (1961): Mechanisms of interlimb reflexes in cat. *J Neurophysiol* 24: 665-676.
- **Ghez C, Shinoda Y** (1978) Spinal mechanisms of the functional stretch reflex. *Exp Brain Res* 32(1): 55-68.

- **Ghezzi A**, Baldini S (1998) A simple method for recording motor evoked potentials of lingual muscles to transcranial magnetic and peripheral electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109(2): 114-118.
- **Gielen CC**, Raemaekers L, Van Zuylen EJ (1988) Long-latency stretch reflex as a coordinated functional responses in man. *J Physiol* 407: 275-292.
- **Gillies JD**, Lance JW, Neilson PD, Tassinari CA (1969) Presynaptic inhibition of the monosynaptic reflex by vibration. *J Physiol* 205(2): 329-339.
- **Grey MJ**, Ladouceur M, Anderson JB, Nielsen JB, Sinkjaer T (2001) Group II muscle afferents probably contribute to the medium latency soleus stretch reflex during walking in humans. *J Physiol* 534: 925-933.
- **Grüneberg C**, Nieuwenhuijzen PH, Duysens J (2003) Reflex responses in the lower leg following landing impact on an inverting and non-inverting platform. *J Physiol* 550: 985-993.
- **Haas G**, Diener HC, Bacher M, Dichgans J (1986) Development of postural control in children: short-, medium-, and long latency EMG responses of leg muscles after perturbation of stance. *Exp Brain Res* 64: 127-132.
- **Hagbarth KE** (1967) EMG studies of stretch reflexes in man. *Electroenc Clin Neurophysiol* 25: 74-79.
- **Hagbarth KE**, Hägglund JV, Wallin EU, Young RR (1981) Grouped spindle and electromyographic responses to abrupt wrist extension movements in man. *J Physiol* 312: 81-96.
- **Hallet M**, Marsden CD (1979) Ballistic flexion movements of the human thumb. *J Physiol* 294: 33-50.

- **Hamdy S**, Aziz Q, Rothwell JC, Hobson A, Thompson DG (1998) Sensorimotormodulation of human cortical swallowing pathways. *J Physiol* 506(3): 857-866.
- **Hammond PH** (1955) Involuntary activity in biceps following the sudden application of velocity to the abducted forearm. *J Physiol* 127 (2): 23-25.
- **Hayashi R**, Becker WJ, White DG, Lee RG (1987) Effects of ischemic nerve block on the early and late components of the stretch reflex in the human forearm. *Brain Res* 403: 341-344.
- **Hendrie A**, Lee RG (1978) Selective effects of vibration on human spinal and long-loop reflexes. *Brain Res* 157 (2) : 369-375.
- **Hoffmann P**, Schenck E, Tönnies JF (1948) Über den Beugereflex des normalen Menschen. *Pflügers Arch Physiol* 250: 724-732.
- **Hortobagyi T**, Taylor JL, Petersen NT, Russell G, Gandevia SC (2003) Changes in segmental and motor cortical output with contralateral muscle contractions and altered sensory inputs in humans. *J Neurophysiol* 90 (4): 2451-2459.
- **Hoshiyama M**, Kakigi R (2001) Correspondence between short-latency somatosensory evoked brain potentials and cortical magnetic fields following median nerve stimulation. *Brain Res* 908(2): 140-148.
- **Iles JF** (1977) Responses in human pretebial muscles to sudden stretch and to nerve stimulation. *Exp Brain Res* 30: 451-470.
- **Jaeger RJ**, Gottlieb GL, Tahmoush AJ, Agarwal GC (1984) Muscle spindle contributions to the stretch-evoked electromyogram: nerve block studies. *Exp Neurol* 84: 409-419.

- **Jenner JR**, Stephens JA (1982) Cutaneous reflex responses and their central nervous pathways studied in man. *J Physiol* 333: 405-419.
- **Jergelova M**, Podvinsky F (1993) Muscle reflex responses to paired electrical stimulation of peripheral nerves. *Bratisl Lek Listy* 94(6): 321-325.
- **Jones EG** (1983) The nature of the afferent pathways conveying short-latency inputs to primate motor cortex. *Adv Neurol* 39: 263-285.
- **Jossiasen, RC**, Shagass C, Mancall EL, Roemer RA (1982) Somatosensory evoked potentials in Huntington's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 54: 483-493.
- **Kessler KR**, Ruge D, Ilic TV, Ziemann U (2005) Short latency afferent inhibition and facilitation in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 20 (2): 238-242.
- **Khasani S**, Becker K, Meinck HM (2004) Hyperekplexia and stiff man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (9): 1265-1269.
- **Kimura J** (1993) Consequences of peripheral nerve demyelination : basic and clinical aspects. *Can J Neurol Sci* 20 (4): 263-270.
- **Kofler M** (2003) Functional organization of exteroceptive inhibition following nociceptive electrical fingertip stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 114 (6): 973-980.
- **Kofler M** (2006) Levitiracetam suppresses long-loop reflexes at the cortical level. *Muscle Nerve* 33: 785-791.
- **Kurusu K**, Kitamura J (1999) Long-latency reflexes in contracted hand and foot muscles and their relations to somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 110: 2014-2019.

- **Lawrence DG**, Kuypers HG (1968) The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain* 91: 15-36.
- **Leaton RN**, Supple WF Jr (1986) Cerebellar vermis: essential for long-term habituation of the acoustic startle response. *Science* 232: 513-515.
- **Lee RG**, Tatton WG (1982) Long latency reflexes to imposed displacements of the human wrist: dependence on duration of movement. *Exp Brain Res* 45: 207-216.
- **Lloyd DPC** (1946) Integrative pattern of excitation and inhibition in two-neuron reflex arcs. *J Neurophysiol* 9: 421-444.
- **Logigian EL**, Plotkin GM, Shefner JM (1999) The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve* 22(4): 467-472.
- **Logullo F**, Di Bella P, Filipponi L, Danni M, Lagalla G, Provinciali L, Angeleri F (1995) Electrically evoked long-latency responses in human forearm, arm and shoulder muscles. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 35(5): 273-280.
- **Lucier GE**, Rugg DC, Wiesendanger M (1975) Responses of neurones in motor cortex and in area 3a to controlled stretches of forelimb muscles in cebus monkeys. *J Physiol* 251: 833-853.
- **Lund JP**, Lamatre Y, Lavigne G, Duquet G (1983) Human jaw reflexes. *Adv Neurol* 39: 739-755.
- **Macefield VG**, Rothwell JC, Day BL (1996) The contribution of transcortical pathways to long-latency stretch and tactile reflexes in human hand muscles. *Exp Brain Res* 108(1): 147-154
- **Malin JP** (1980) The orbicularis oculi reflex. Electrophysiological results and Habituation. *Fortschr Med* 98 (33): 1252-1256.

- **Marsden CD**, Merton PA, Morton HB (1973) Is the human stretch reflex cortical rather than spinal? *Lancet* 1: 759-761.
- **Marsden CD**, Merton PA, Morton HB (1976) Stretch reflex and servo action in a variety of human muscles. *J Physiol* 259: 531-560.
- **Marsden CD**, Merton PA, Morton HB (1977) The sensory mechanism of servo action in human muscle. *J Physiol* 265: 521-535.
- **Marsden CD**, Merton PA, Morton HB, Adam JER, Hallett M: Automatic and voluntary Responses to Muscle Stretch in man. In: JE Desmedt (Ed): *Progress in Clinical Neurophysiology*, Vol. 4. Cerebral motor control in man: Long Loop Mechanisms. Karger, Basel, 1978, pp. 167-177.
- **Marsden CD**, Rothwell JC, Traub MM (1979) Effect of thumb anaesthesia on weight perception, muscle activity and the stretch reflex in man. *J Physiol* 294: 303-315.
- **Marsden CD**, Rothwell JC, Day BL: Long-latency automatic Responses to Muscle Stretch: Origin and Function. In: Desmedt JE (Eds): *Motor Control Mechanisms in Health and Disease*. Raven Press, New York, 1983, pp. 509-539.
- **Matthews PB** (1991) The human stretch reflex and the motor cortex. *Trends Neurosci* 14(3): 87-91.
- **Meier-Ewert K**, Hümme U, Dahm J (1972) New evidence favouring long loop reflexes in man. *Arch Psychiat Nervenkr* 215: 121-128
- **Meinck HM**, Piesiur-Strehlow B, Koehler W (1981) Some principles of flexor reflex generation in human leg muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52: 140-150.

- **Meinck HM**, Berkefeld J, Conrad B (1987) Kutaneo-muskuläre Reflexe der menschlichen Hand-II. Neurophysiologische Aspekte der Reflex-Organisation und -Koordination. Z EEG-EMG 18: 101-107.
  
- **Meunier S**, MD, PhD, Mogyoros I, MD, Kiernan MC, MB, BS, Burke D, MD, DSc (1996) Effects of femoral nerve stimulation on the electromyogram and reflex excitability of tibialis anterior and soleus. Muscle Nerve 19: 1110-1115.
  
- **Michels R**, Wessel K, Klöhn S, Kömpf D (1993) Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 89 (4): 235-241.
  
- **Milner-Brown HS**, Stein RB, Lee RG (1975) Synchronization of human motor units: possible roles of exercise and supraspinal reflexes. Electroenc Clin Neurophysiol 38: 245-254.
  
- **Mrachacz-Kersting N**, Grey MJ, Sinkjær T (2006) Evidence for a supraspinal contribution to the human quadriceps long-latency stretch reflex. Exp Brain Res 168: 529-540.
  
- **Nardone, A.**, Grasso, M, Giordano, A, Schiepatti, M (1996) Different effect of height on latency of leg and foot short-and medium-latency EMG responses to perturbation of stance in humans. Neurosci Lett 206(2-3): 89-92.
  
- **Nashner LM** (1977) Fixed patterns of rapid postural responses among leg muscles during stance. Exp Brain Res 30: 13-24.
  
- **Nieder C**: Summations- und Habitationsverhalten elektrisch ausgelöster Langer Latenzreflexe der menschlichen Hand- und Oberarmmuskulatur. Dissertation an der Klinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2006, S. 1-75.

- **Nielsen J**, Petersen N, Fedirchuk B (1997) Evidence suggesting a transcortical pathway from cutaneous foot afferents to tibialis anterior motoneurons in man. *J Physiol* 501: 473-484.
- **Noth J**, Engel L, Friedemann HH, Lange HW (1984) Evoked potentials in patients with Huntington's disease and their offspring. I Somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59(2): 134-141.
- **Noth J**, Podoll K, Friedemann HH (1985) Long-loop reflexes in small hand muscles studied in normal subjects and in patients with Huntington's disease. *Brain* 108 (Pt 1): 65-80.
- **Noth J**, Schwarz M, Podoll K, Motamedi F (1991) Evidence that low-threshold muscle afferents evoke long-latency stretch reflexes in human hand muscles. *J Neurophysiol* 65: 1089-1097.
- **Oepen G**, Doerr N, Thoden U (1981) Visual (VEP) and somatosensory (SSEP) evoked potentials in Huntington's chorea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51: 666-670.
- **Ornitz EM**, Guthrie D (1989) Long-term habituation and sensitization of the acoustic startle response in the normal adult human. *Psychophysiology* 26 (2): 166-173.
- **Palmer E**, Ashby P (1992) The transcortical nature of the late reflex responses in human small hand muscle to digital nerve stimulation. *Exp Brain Res* 91(2): 320-326
- **Palmer E**, Ashby P (1992) Evidence that a long latency stretch reflex in humans is transcortical. *J Physiol* 449: 429-440.
- **Pearson KG**, Collins DF (1993) Reversal of the influence of group Ib afferents from plantaris on activity in medial gastrocnemius muscle during locomotor activity. *J Neurophys* 70(3): 1009-1017.

- **Petersen N**, Christensen LO, Morita H, Sinkjaer T, Nielsen J (1998)  
Evidence that a transcortical pathway contributes to stretch reflexes in the tibialis anterior muscle in man. *J Physiol* 512 67-276.
- **Philips CG** (1969) Motor apparatus of the baboon`s hand. *Proc R Soc B Biol Sci* 73(31): 141-174.
- **Piepenbrock N**, Hess CW, Ludin HP, Mumenthaler M (1987)  
Elektrisch ausgelöste kutaneomuskuläre Reflexe vom M. extensor digitorum brevis. *Z EEG-EMG* 18: 76-81.
- **Pinniger GJ**, Nordlund MM, Steele JR, Cresswell AG (2001)  
H-Reflex modulation during passive lengthening and shortening of the human triceps surae. *J Physiol* 534(3): 913-923.
- **Podvinsky F** (1989) Does a “transcortical” loop of the long-latency muscle reflex exist? *Cesk Neurol Neurochir* 52(6) : 371-378.
- **Poeck K**, Hacke W: *Neurologie*. 11. Aufl. Springer, Aachen, Heidelberg, 2001, S. 55-60.
- **Robinson DL** (1972) Electrophysiological analysis of interhemispheric relations in the second somatosensory cortex of the cat. *Exp Brain Res* 18: 131-144.
- **Rothwell JC**, Traub MM, Marsden CD (1980) Influence of voluntary intend on the human long-latency stretch reflexes. *Nature* Vol 286: 496-498.
- **Rothwell JC**, Day BL, Berardelli A, Marsden CD (1986) Habituation and conditioning of the human long latency stretch reflex . *Exp Brain Res* 63(1): 197-204.
- **Sanes JN**, Ison JR (1983) Habituation and sensitization of components of the human eyeblink reflex. *Behav Neurosc* 97 (5): 833-836.

- **Satomi K**, Horai T, Hirakawa S (1993) Electrophysiological study of superficial abdominal reflexes in normal men. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89 (2): 113-119.
  
- **Schenck E**, Lauck-Koehler B (1950) Fremdrelektorische Beeinflussung der Erregbarkeit des menschlichen Rückenmarks für Eigenreflexe. *Pflügers Arch* 252: 423-444.
  
- **Schenck E** (1951) Untersuchungen über die Hemmungsphase nach einem Zweineuronen (Eigen-)reflex beim Menschen. *Pflügers Arch Physiol* 253: 286-300.
  
- **Schiepatti M**, Nardone A, Siliotto R, Grasso M (1995) Early and late stretch responses of human foot muscles induced by perturbation of stance. *Exp Brain Res* 105: 411-422.
  
- **Schiepatti M**, Nardone A (1997) Medium-latency stretch reflexes of foot and leg muscles analysed by cooling the lower limb in standing humans. *J Physiol* 503: 691-698.
  
- **Schmidt RF**, Thews G, Lang F: *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1997, S. 50-54, S. 132-136.
  
- **Shimamura M** (1973) Spino-bulbo-spinal and propriospinal reflexes in various vertebrates. *Brain Res* 64: 141-165.
  
- **Sinkjær T**, Andersen JB, Nielsen JF, Hansen HJ (1999) Soleus long-latency stretch reflexes during walking in healthy and spastic humans. *Clin Neurophysiol* 110: 951-959.
  
- **Tarkka IM**, Larsen TA (1985) Electromyographic responses elicited by cutaneous and mixed nerve stimulation in human tibialis anterior muscle. *Experientia* 41: 1037-1039.

- **Tarkka IM**, Larsen TA (1986): Short and long latency reflex responses elicited by electrical and mechanical stimulation in human hand muscle. *Acta Physiol Scand* 128(1): 71-76.
  
- **Tarkka IM**, Larsen TA, Salmi T (1987) Short and long latency cutaneo-muscular reflexes: a normative study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 27: 155-161.
  
- **Toft E**, Sinkjaer T, Andreassen S, Larsen K (1991) Mechanical and electromyographic responses to stretch of the human ankle extensors. *J Neurophysiol* 65: 1402-1410.
  
- **Torebjörk HE**, Hallin HG (1973) Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp Brain Res* 16: 321-332.
  
- **Tracey DJ**, Walmsley B, Brinkmann J (1980b) Long loop reflexes can be obtained in spinal monkeys. *Neurosci Lett* 18: 59-65.
  
- **Upton ARM**, McComas AJ, Sicca REP (1971) Potentiation of “late” responses evoked in muscle during effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34: 699-711.
  
- **Vaughan HG**, Gross EG, Ritter W (1968) Topography of the human motor potential. *Electroenc Clin Neurophysiol* 25: 1-10.
  
- **Van Doornik J**, Masakado Y, Sinkjaer T, Nielsen JB (2004) The suppression of the long-latency stretch reflex in the human tibialis anterior muscle by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 157: 403-406.
  
- **Vilis T**, Cooke JD (1976) Modulation of the functional stretch reflex by the segmental reflex pathway. *Exp Brain Res* 25: 247-254.

- **Weber M**, Schnitzler HU, Schmid S (2002) Synaptic plasticity in the acoustic startle pathway: the neuronal basis for short-term habituation? *Eur J Neurosci* 16(7): 1325-1332.
- **Wiesendanger M**, Miles, TS (1982) Ascending pathway of low-threshold muscle afferents to the cerebral cortex and its possible role in motor control. *Physiol Rev* 62 (4 Pt 1): 1234-1270.
- **Wiesendanger M** (1986) Experimental evidence for the existence of a proprioceptive transcortical loop. *Prog Brain Res* 64: 67-74.
- **Yang JF**, Stein RB, James, KB (1991) Contribution of peripheral afferents to the activation of the soleus muscle during walking in humans. *Exp Brain Res* 87: 679-687.
- **Zehr EP**, Collins DF, Chua R (2001) Human interlimb reflexes evoked by electrical stimulation of cutaneous nerves innervating hand and foot. *Exp Brain Res* 140(4): 495-504.

## 7. Thesen

1. Nach Reizung peripherer Nerven am Bein lassen sich über Beinmuskeln 3 verschiedene Reizantworten darstellen: Eine frühe Reizantwort (Short Latency Reflex, SLR), die einem monosynaptisch über Ia-Fasern vermittelten spinalen Reflex entspricht. Eine zweite Reizantwort (Medium Latency Reflex, MLR) folgt wahrscheinlich einem über langsamer leitende Gruppe II-Fasern, oligosynaptisch verschalteten Reflexbogen. Eine späte Reizantwort (Long Latency Reflex, LLR) ist transkortikal verschaltet. Die Darstellung der verschiedenen Reflexe erfordert eine aktive Anspannung der Skelettmuskulatur und Einsatz der Averagingtechnik.
2. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob sich elektrisch ausgelöste Reflexe am Bein ähnlich wie am Arm durch Zug-Stimuli im Vergleich zu Einfach-Stimuli beeinflussen lassen. Hierzu wurden 1, 3 bzw. 5 Stimuli pro Zug verwendet.
3. Darüber hinaus sollte untersucht werden ob die Reizwiederholungsrate einen Einfluss auf SLR, MLR oder LLR hat. Hierfür wurden die drei Reizwiederholungsraten, 1,0/s, 0,5/s und 0,2/s bei einfacher, dreifacher und fünffacher Stimulation im Zug untersucht.
4. Nach Reizung eines rein sensiblen Nerven (N. suralis) mit Einzelstimuli konnten bei 9 Probanden (25 bis 30 Jahre alt) am ipsilateralen M. tibialis anterior Short-Latency-Reflex (SLR), Medium-Latency-Reflex (MLR) und Long-Latency-Reflex (LLR) mittels Oberflächenelektroden abgeleitet werden.

5. Bei Reizung mit Mehrfachstimuli im Zug kommt es im Vergleich mit den Einzelreizen zu einer signifikanten Zunahme der Reflexamplitude. Bei SLR zeigte sich nach 5 Stimuli im Zug eine Amplitude von  $124,6 \pm 138,1 \mu\text{V}$  gegenüber  $6,6 \pm 9,4 \mu\text{V}$  nach Einfachstimuli. Die entsprechenden Werte für MLR betragen  $81,5 \pm 65,9 \mu\text{V}$  versus  $21,0 \pm 23,3 \mu\text{V}$  und für LLR  $104,3 \pm 114,4 \mu\text{V}$  versus  $17,2 \pm 13 \mu\text{V}$ . Auf die Peak-Latenz, des SLR, MLR und LLR hat die Mehrfachstimulation keinen signifikanten Einfluss.
6. Es konnte bei keiner der drei Reizantworten ein wesentlicher Einfluss der Reizwiederholungsrate nachgewiesen werden.
7. Die verwendeten Mehrfachstimuli führen zu einer temporalen Summation der eingehenden synaptischen Potenziale. Hier handelt es sich um ein Bahnungsphänomen, das auf allen Ebenen des ZNS auftritt. Da SLR auf spinaler Ebene generiert werden, LLR (und evtl. MLR) dagegen transkortikal, ist von einem prinzipiellen physiologischen Mechanismus auszugehen, der auf allen Ebenen des zentralen Nervensystems wirksam ist.
8. In der vorliegenden Untersuchung wurden keine Hinweise für Verstärkung hemmender Phänomene durch Mehrfachreize im Zug beobachtet. An der unteren Extremität werden offensichtlich nur bzw. überwiegend die erregenden Impulse verstärkt, nicht aber die hemmenden Impulse.
9. Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Verstärkungsverhalten der LLR bietet evtl. die Möglichkeit, Veränderungen der Erregbarkeit von Neuronen im zentralen motorischen System zu charakterisieren. Dies könnte für Erkrankungen mit erhöhter zerebraler Erregbarkeit (z.B. Epilepsiesyndrome) wie für die Frühdiagnostik motorischer Systemerkrankungen oder die Erfassung pharmakologischer Einflüsse auf extrapyramidal-motorische Erkrankungen Bedeutung erlangen.

# Lebenslauf

## **Persönliche Daten**

<b>Name</b>	Juliette Peytard
Anschrift:	Henßstr. 12 99423 Weimar
Tel.:	03643/490411
E-Mail-Adresse:	<a href="mailto:juliette_berenice@yahoo.de">juliette_berenice@yahoo.de</a>
<b>Familienstand</b>	ledig
Staatsangehörigkeit:	Französisch
Geburtsdatum:	22.12.1977
Geburtsort:	Leipzig

## **Schulbildung**

1984-1988	Grundschule Hohe Wacht in Saarbrücken
1988-1997	Gymnasium am Schloß in Saarbrücken
1997	Allgemeine Hochschulreife

## **Studium**

Ab 01.11.1998	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
11.04.2005-12.03.2005	Praktisches Jahr
• 11.04.2005-31.07.2005	Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle- Dölau, Innere Medizin
• 08.08.2005-20.11.2005	Hôpital Laval de l'Université Laval Québec (Kanada), Chirurgie
• 28.11.2005-12.03.2006	Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Neurologie
20.06.2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Promotion**

2003 Beginn der Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Betreuung durch PD Dr. med. M. Kornhuber.

**Praktische Tätigkeiten**

03.11.1997-31.12.1997

Pflegepraktikum in der Klinik für Neurologie an den Kliniken der Stadt Saarbrücken Winterberg

01.02.1998-31.10.1998

Beginn der Ausbildung als Arzthelferin (Chirurgische Arztpraxis)

01.07.2002-30.06.2004

Nachtwachen an der Klinik für HNO der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Beruflicher Werdegang**

01.01.2007/"53040232

Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie und Klinischer Neurophysiologie im Sophien - u. Hufeland-Klinikum Weimar

ugk'230304233".....V@ki ngk'cu'Cuukvpp| @| vk"  
....."kp'f gt'MkpknhÄ'Ru{ej kvlg"  
....."wpf 'Ru{ej qj gter lg'ko "  
....."Dgl kt mumpknwo 'Tgi gpudwti "

## **Eidesstattliche Erklärung**

### **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Juliette Peytard  
Weimar, den 14. Juni 2010

## **Erklärung über Promotionsversuche**

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

---

Juliette Peytard  
Weimar, den 14. Juni 2010

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Kornhuber für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für die sehr hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit während der Durchführung der Studie und der Fertigstellung der Arbeit.

Zudem möchte ich natürlich all den Personen, die sich freiwillig als Probanden für diese Studie zur Verfügung gestellt haben, danken.

Abschließend gilt meiner Familie, hier insbesondere meiner Mutter und meinem Bruder sowie allen Freunden großer Dank, die durch ihr Verständnis die Arbeit erleichterten und unterstützten.