



Aus der Klinik für Neurologie
Sektion Medizin
Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas F. Münte

**Einfluss von Stimulusparametern und Untersuchungsbedingungen auf die
Quantifizierung der langsamen Augenfolgebewegung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Tino Rath
aus Demmin
Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Trillenberg

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. cur. Katrin Balzer

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 01.10.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

I	Inhaltsverzeichnis	Seite
I	Abkürzungsverzeichnis.....	V
II	Abbildungsverzeichnis	VII
III	Tabellenverzeichnis	VIII
IV	Anhangsverzeichnis	IX
1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Augenbewegungen	2
1.2	Messung von Augenbewegungen	6
1.3	Einflüsse auf die Aufrechterhaltung der langsamen Augenfolgebewegung.....	7
1.4	Dysfunktionen im neuronalen Netzwerk für langsame Augenfolgebewegung	9
1.5	Stimulation der langsamen Augenfolgebewegung	11
1.6	Interessierende Messparameter zur Beurteilung der Qualität der langsamen Augenfolgebewegung	12
1.7	Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT).....	13
1.8	Fragestellungen/Hypothesen.....	14
2	Material und Methoden	16
2.1	Beschreibung der StudienteilnehmerInnen.....	16
2.1.1	Ausschlusskriterien.....	17
2.1.2	Medikamentenstatus der StudienteilnehmerInnen.....	18
2.2	Betreuung der StudienteilnehmerInnen im Rahmen der Experimente	20
2.3	Eingesetzte okulografische Messinstrumente.....	22
2.4	Versuchsaufbauten.....	23
2.5	Augenbewegungsstimuli.....	29
2.6	Datenauswertung	32

3	Ergebnisse.....	38
3.1	Vergleich fMRT und Labor III	38
3.2	Vergleich Labor I, Labor II und Labor III	39
3.3	Vergleich fMRT und Labor I.....	40
3.4	Vergleich fMRT und Labor I (Restaugengeschwindigkeit)	42
3.5	Statistischer Vergleich der relevanten soziodemografischen Daten.....	42
4	Diskussion.....	44
4.1	Einflussfaktor Medikamente.....	53
4.2	Einflussfaktor Alter	54
4.3	Zusammenfassung	56
4.4	Offene bzw. weiterführende Frage	57
5	Literaturverzeichnis	58
6	Anhang.....	69
7	Danksagung.....	71
8	Lebenslauf	73
9	Eidesstattliche Erklärung	75

I Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	Anterior cingulärer Cortex
Anh.	Anhang
ANOVA	analysis of variance
AS	Antizipatorische <i>Sakkaden</i>
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
Co. KG	Compagnie Kommanditgesellschaft
d. h.	das heißt
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
em.	emeritiert
EOG	Elektrookulografie
et al.	und andere
FEF	frontal eye field/frontales Augenfeld
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest
Hz	Frequenz
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	International Classification of Diseases
IQ	Intelligenzquotient
IROG	Infrarot Reflex-Okulografie
K	(gesunde) Kontrollen
λ	Wellenlänge (Lambda)
m	männlich
min.	Minute
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunden
MST	medial superior temporal
MT	middle temporal
MVS	Magnetische vestibuläre Stimulation

MWT-B	Mehrfachauswahl Wortschatztest Intelligenztest B
o. ä.	oder ähnliches
p	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art
PANSS	Positive und Negative Syndrome Scala
PBI	Patienten mit bipolarer Störung
PC	Personal Computer
PCI	Peripheral Component Interconnect
PFC	Präfrontaler Cortex
PS	Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung
s	Sekunde
s.	siehe
S.	Seite
SEF	Supplementary eye field
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SPEM	Smooth pursuit eye movements
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (IBM)
Std.	Stunden
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TCP/IP	Transmission Control Protocol/Internet Protocol
u. a.	unter anderem
VOG	Video-Okulografie
VOR	Vestibulookulärer Reflex
vs.	versus
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

II	Abbildungsverzeichnis	Seite
Abb. 1	3-T-(f)MRT-Gerät der Philipps GmbH im Zentralklinikum der Universität zu Lübeck.....	23
Abb. 2	Position während der Messungen im MRT	24
Abb. 3	Darstellung der Laserprojektion vom Laserprojektor über den Wandspiegel bis auf die Marata-Projektionsscheibe	25
Abb. 4	Blick der StudienteilnehmerInnen auf den Stimulus während der Messungen im MRT	25
Abb. 5	Ausschnitt des Versuchsaufbaus zur Aufzeichnung der Augenbe- wegungen im MRT-Vorraum	26
Abb. 6	Position der StudienteilnehmerInnen während der Messungen im Augenlabor sitzend	27
Abb. 7	Versuchsaufbau und Position während der Messungen im Augenlabor liegend.....	29
Abb. 8	Darstellung der trapezoiden Rampen in Abhängigkeit der Position und der Zeit.....	30
Abb. 9	Schematische Darstellung der unterschiedlichen Ausblendintervalle	31
Abb. 10	Darstellung der fugalen Rampen in Abhängigkeit von Position und Zeit.....	32
Abb. 11	Augenspuren bei durchgehenden Rampen	34
Abb. 12	Augenspuren bei früher Ausblendung 0 – 500 ms	34
Abb. 13	Augenspuren bei mittiger Ausblendung 150 – 650 ms	35
Abb. 14	Augenspuren bei später Ausblendung 150 – Ende.....	35
Abb. 15	Vergleich fMRT und Labor III	38
Abb. 16	Vergleich Labor I, Labor II und Labor III.....	39
Abb. 17	Vergleich fMRT und Labor I.....	40
Abb. 18	Vergleich fMRT mit Labor I (Restaugengeschwindigkeit).....	42
Abb. 19	Mögliche Änderung von Eta-Quadrat η^2 beim Übergang von einer leichten zu einer schweren Aufgabe	50
Abb. 20	Zusammenhang von <i>Gain</i> und η^2 bei ausgewiesenen Studien	50

III	Tabellenverzeichnis	Seite
Tab. 1	Erweiterungen der Versuchsreihen fMRT und Labor I durch Labor II und Labor III.....	15
Tab. 2	Soziodemografische Daten der StudienteilnehmerInnen.....	17
Tab. 3	Medikamentenstatus der in der Auswertung berücksichtigten StudienteilnehmerInnen mit Schizophrenie-Spektrum Störung (PS), fMRT und Labor I	19
Tab. 4	Medikamentenzuordnung der in der Auswertung berücksichtigten StudienteilnehmerInnen mit Schizophrenie-Spektrum Störung (PS), fMRT und Labor I	19
Tab. 5	Medikamentenstatus der in der Auswertung berücksichtigten StudienteilnehmerInnen mit bipolarer Störung (PBI), fMRT und Labor I.....	20
Tab. 6	Medikamentenzuordnung der in der Auswertung berücksichtigten StudienteilnehmerInnen mit bipolarer Störung (PBI), fMRT und Labor I.....	20
Tab. 7	Übersicht über die präsentierten Stimuli nach Studiendesign	29
Tab. 8	Standardisierte Darstellung der Variablen.....	36
Tab. 9	Ausgewählte Studien mit nicht pendulierenden sowie pendulierenden Reizen	49

IV	Anhangsverzeichnis	Seite
Anhang 1	StudienteilnehmerInnen.....	69
Anhang 2	Hardwarekomponenten fMRT Studie.....	70

1 Einleitung und Fragestellung

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist das Konzept der Initiativgruppe „Neurobiomedizinische Forschung“ der Medizinischen Fakultäten der Universität zu Lübeck und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Klein et al., 2009). Die hier vorgelegte Arbeit ist Teil des Projektes „Charakterisierung von Endophänotypen für Schizophrenie und bipolare Störungen“ unter der Leitung von Prof. Dr. med Rebekka Lencer und Prof. Dr. rer. soc. Rolf Verleger. Auf der Grundlage des Konzeptes der Initiativgruppe wurde von Frau Prof. Dr. Lencer für das Projekt der Ethikantrag bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck eingereicht (Titel: „Charakterisierung von intermediären Phänotypen für Schizophrenie und bipolare Störungen“) und in der Sitzung der Ethikkommission am 02.10.2009 genehmigt. Der Vorgang ist unter dem Aktenzeichen AZ 09-145 dokumentiert. Dieses Projekt soll dazu beitragen, neurobiologische Mechanismen, die für die Genese psychotischer Erkrankungen eine Rolle spielen, besser zu verstehen. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang sowohl Dysfunktionen in der Reizwahrnehmung/-verarbeitung (*bottom-up*) als auch Defizite der kognitiven Kontrolle (*top-down*). Ein Modell, das es erlaubt, sowohl Anteile der *bottom-up* Reizverarbeitung als auch der *top-down* Kontrolle innerhalb eines neurophysiologischen Systems zu untersuchen, stellt das neuronale Netzwerk für die Steuerung von Augenfolgebewegungen dar. Neurophysiologische Veränderungen spezifischer Teilfunktionen der langsamen Augenfolgebewegung, wie deren Initiierung oder Fortführung ohne visuellen Stimulus auf der Basis prädiktiver Mechanismen, können als quantifizierbare, genetisch determinierte intermediäre Phänotypen aufgefasst werden, die Hinweise auf eine erhöhte Vulnerabilität für psychotische Erkrankungen liefern können. Ziel des Projektes war es, anhand von innovativen Verhaltensexperimenten zu Augenfolgebewegungen und mit Hilfe von funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) die Prozesse der visuellen Reizwahrnehmung/-verarbeitung (*bottom-up*), der kortikalen Kontrolle der Verhaltenssteuerung (*top-down*) sowie deren Interaktion bei Patienten mit einer psychotischen Erkrankung zu untersuchen. Um das Modell des neuronalen Netzwerkes für die Generierung und Steuerung von Augenfolgebewegungen zu plausibilisieren, reicht die Messung der Augenbewegungen allein nicht aus. Damit lassen sich zwar die kinematischen Aspekte und Defizite der Augenbewegungen gut darstellen, jedoch nur bedingt die möglichen Ursachen im neuronalen Netzwerk, was u. a. für einen späteren therapeutischen Ansatz von großem Interesse ist. Zur Erforschung des Modells des neuronalen Netzwerkes kommt daher dem fMRT eine große Bedeutung zu. Das fMRT erweitert die Möglichkeit der funktionellen

Ursachenforschung. Wenngleich auch Messungen im (f)MRT Einschränkungen unterliegen, gibt es insbesondere bezüglich der räumlichen Auflösung derzeit kein besseres Messinstrument zur Erforschung der Funktionsweise des Gehirns (Logothetis, 2008). Daher ist die Einbeziehung des fMRT in die Erforschung der Augenbewegungen konsequent. Zur Erforschung des Modells des neuronalen Netzwerkes für die Generierung und Steuerung von Augenfolgebewegungen sind allerdings das Wissen über Einflüsse und eine mögliche Vergleichbarkeit der im MRT gemessenen Augenbewegungsdaten mit denen im Labor von großer Relevanz.

Die hier als Dissertation vorgelegte Arbeit beschäftigt sich im Kern mit methodischen Fragestellungen zur Vergleichbarkeit von Augenbewegungsmessungen unter Laborbedingungen im Sitzen mit Messungen, die während der MRT-Aufzeichnungen im Liegen erfolgten. Darüber hinaus gab es weitere unterschiedliche mögliche Einflussfaktoren wie die verschiedenen Messinstrumente, Stimuli sowie unterschiedliche räumliche und technische Rahmenbedingungen. Aus dem Projekt „Charakterisierung von Endophänotypen für Schizophrenie und bipolare Störungen“ sind neben der vorgelegten Arbeit die Dissertationen von Dr. Kirsten Herold, Titel: „Charakterisierung von intermediären Phänotypen für Schizophrenie und bipolare Störungen: eine Untersuchung zu den Augenbewegungen“, die die Augenbewegungsaufzeichnungen unter Laborbedingungen ausgewertet hat (Trillenberget al., 2016) und Dr. Julia Simmer, Titel: "Grenzen der visuellen Aufmerksamkeit von Patienten mit psychotischen Erkrankungen" hervorgegangen.

1.1 Augenbewegungen

Augenbewegungen dienen dazu, ein Zielobjekt im Bereich der Fovea, dem Bereich des schärfsten Sehens, abzubilden und zu fixieren (Leigh und Zee, 2015a). Zu den wichtigsten Augenbewegungen im Alltag gehören auf der einen Seite die langsamen Augenfolgebewegungen und auf der anderen Seite die schnellen Blicksprünge, die sogenannten *Sakkaden*. Darüber hinaus gibt es noch weitere Augenbewegungen. Vergenzbewegungen ermöglichen die Fusion von unterschiedlich entfernten Zielen. Der Vestibulookuläre Reflex (VOR) ermöglicht die Kompensation von Kopf- und Körperbewegungen mittels seiner langsamen Augenbewegungskomponente, an die sich eine *Sakkade* zur Refixation eines neuen Zielobjektes anschließt, wenn eine extreme Stellung des Auges in der Orbita erreicht ist. Der optokinetische Nystagmus besteht ebenfalls aus einer langsamen Phase, die von einer *Sakkade* abgelöst wird, wenn das Auge eine maximale

Rotation in der Orbita erreicht hat, und ermöglicht somit beispielsweise die Betrachtung von Zielobjekten aus einem fahrenden Zug oder Auto (Ilg, 1997; Büttner-Ennever 2007; Leigh und Zee, 2015a). Aufgrund der Relevanz der langsamen Augenfolgebewegungen in dieser Arbeit soll auf diese im Folgenden näher eingegangen werden. Gleichzeitig wird die Abgrenzung zu den *Sakkaden* dargestellt.

Sind schnelle Augenbewegungen zur Ausrichtung auf ein Blickziel notwendig, werden diese von den *Sakkaden* übernommen. Diese Blickzielbewegungen können sowohl willkürlich als auch unwillkürlich ausgeführt werden (Leigh und Zee, 2015a). Dies ist beispielsweise der Fall, wenn ein interessierendes Zielobjekt von der Peripherie der Retina auf die Fovea, den Ort des schärfsten Sehens der Netzhaut, gebracht werden soll. Dabei erfolgen die *Sakkaden* mit einer Geschwindigkeit von ca. 400 - 500 °/s (Leigh und Zee, 2015a). Die *Sakkadendauer* beträgt zwischen 30 und 120 ms. Innerhalb dieses Zeitraumes ist keine Informationsaufnahme möglich. Während einer *Sakkade* kann die schnelle Bewegung nicht modifiziert werden, d. h. sie ist ballistisch. Die Zeit zwischen der Präsentation eines visuellen Reizes und der Ausführung der *Sakkade* wird als *Sakkadenlatenz* bezeichnet und beträgt ca. 200 bis 250 ms (Leigh und Zee, 2015a).

Langsame und sich gleichmäßig bewegende Zielobjekte mit einer Geschwindigkeit von bis zu 100 °/s werden hingegen mittels langsamer Augenfolgebewegungen verfolgt. Das Optimum für die langsame Augenfolgebewegung liegt zwischen 15 und 30 °/s (Ettinger et al., 2002; Lencer und Trillenber, 2008b).

Die Generierung von langsamen Augenfolgebewegungen lässt sich in zwei Phasen einteilen. Die erste Phase ist die Initiierungsphase, die mit einer *Latenz* von 100 bis 180 ms nach der Präsentation eines sich bewegenden Zielobjektes beginnt und auch *open loop* Phase genannt wird. Es schließt sich die Phase der Aufrechterhaltung an, auch *closed loop* Phase genannt. Die *open loop* Phase beschreibt die ersten 100 ms der Augenfolgebewegung, während der noch keine visuellen Rückkopplungen zur Korrektur einfließen (Carl und Gellman, 1987; Krauzlis und Lisberger, 1994; Lencer und Trillenber, 2008b; O'Driscoll und Callahan, 2008; Levy et al., 2010; Fukushima et al., 2013). Die *closed loop* Phase hingegen ist die Phase der Aufrechterhaltung der Augenfolgebewegung unter Einbeziehung visueller Rückkopplungen und weiterer extraretinaler Einflüsse (Behrens et al., 1985; Lisberger und Westbrook 1985; Tychsen und Lisberger, 1986; Barnes et al., 1987; Carl und Gellman, 1987; Sweeney et al., 1999; Churchland und Lisberger, 2002; Blohm et al., 2005; Barnes und

Collins, 2008b; Tavassoli und Ringach, 2009; Levy et al., 2010). Da es insbesondere während der Initiierungsphase dazu kommt, dass das retinale Abbild des Zielobjektes außerhalb der Fovea liegt und damit ein Positionsfehler entsteht, erfolgt eine *Sakkade*, die das Objektabbild wieder in den Fovealbereich zurückführt. Auch während der Aufrechterhaltung der langsamen Augenfolgebewegung, und zwar immer dann, wenn die Augengeschwindigkeit im Vergleich zur Zielobjektgeschwindigkeit zu langsam ist, treten unwillkürliche *Aufholsakkaden* („*Catch-up*“-*Sakkaden*) auf, um die foveale Refixation und damit die scharfe Wahrnehmung des Zielobjektes während der Bewegung zu gewährleisten (Abel et al., 1991; Radant und Hommer, 1992; Sweeney et al., 1994; Lencer und Trillenber, 2008b).

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts/Anfang des 20. Jahrhunderts erfolgten erste beschreibende Beobachtungen von Augenbewegungen. Auch wurden Apparate entwickelt, um mittels fotografischer Technik Augenbewegungen quantitativ aufzuzeichnen und zu messen (Delabarre, 1898; Huey, 1898; Dodge und Cline et al., 1901; Dodge, 1903; Judd et al., 1905). Aber erst Diefendorf und Dodge (1908) wendeten diese Beobachtungen auf Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen an. So untersuchten Diefendorf und Dodge mittels Photochronograf u. a. Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und Depression. Es zeigten sich Störungen der langsamen Augenfolgebewegung u. a. bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung. Die beobachteten Unregelmäßigkeiten der langsamen Augenfolgebewegungen waren für Diefendorf und Dodge nicht auf allgemeine Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit zurückzuführen, sondern Indikatoren eines fundamentalen kognitiven Defizits (Diefendorf und Dodge, 1908; O’Driscoll und Callahan, 2008; Harold und Stevenson, 2013). Nach Diefendorf und Dodge wurde es etwas ruhiger hinsichtlich der Erforschung der langsamen Augenfolgebewegung. Es schlossen sich lediglich zwei Replikationen an (Couch und Fox, 1934; White, 1938). Erst durch Holzmann und seine Kollegen bekam das Forschungsfeld der langsamen Augenbewegungsstörungen wieder neue Aufmerksamkeit (Holzman et al., 1973; Holzman et al., 1974; O’Driscoll und Callahan, 2008; Levy 2010). Holzmann und seine Kollegen hatten eine empirische Studie zur Erforschung des vestibulären Systems bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung durchgeführt, bei der die Wiederentdeckung der langsamen Augenbewegungsstörungen eher ein Zufall war (Holzman et al., 1973; Holzman et al., 1974). Innerhalb der nächsten zwanzig Jahre nach den beiden Veröffentlichungen von Holzmann und seinen Kollegen erschienen mehr als 100 Publikationen zu diesem Thema. Allein seit 1993 waren

es mehr als 120 weitere Artikel (O'Driscoll und Callahan, 2008). Die meisten dieser Publikationen stärkten die Erkenntnisse von Holzmann und seinen Kollegen bzw. deren Ergebnisse bezüglich der Auffälligkeiten der langsamen Augenfolgebewegung bei schizophrenen Patienten und einem Teil ihrer psychiatrisch gesunden Angehörigen (Holzman und O'Brain, 1989; Grove et al., 1991; Clementz und McDowell, 1994; Lencer et al., 1999; O'Driscoll und Callahan, 2008; Levy et al., 2010). Je nach Aufgabenstellung haben ca. 50 – 80 % der Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung Defizite in der Aufrechterhaltung der langsamen Augenfolgebewegung (Holzman et al., 1974; Chen et al., 2004; Nagel et al., 2012). Diese Defizite sind gekennzeichnet durch eine Erniedrigung der Augenfolgegeschwindigkeit mit gleichzeitig vermehrt auftretenden *Sakkaden*, bei denen es sich zumeist um *Aufholsakkaden* handelt (Abel und Ziegler, 1988; Levy et al., 2000). Die Störung der langsamen Augenfolgebewegung bei schizophrenen Patienten ist zeitlich stabil und weitgehend unabhängig vom aktuellen Krankheitsstatus, lässt sich also in akuten, chronischen und remittierten Phasen der Erkrankung beobachten (Kojima et al., 1986; Gooding et al., 1994).

Gegen Ende der 80er und 90er Jahre des letzten Jahrhunderts mehrte sich die Kritik an den bis dato durchgeführten Studien. Bei der Betrachtung sämtlicher Studien zeigte sich, dass der Vergleich der Ergebnisse nur schwer möglich war. Zu verschieden waren die jeweils eingesetzten Stimulusparameter wie auch die Aufzeichnungs- und Auswertungsverfahren. So überrascht es nicht, dass Ross et al. bereits 2002 die Anwendung einheitlicher Messtechniken und Auswertungsstandards forderten (Ross et al., 2002). Darüber hinaus machen insbesondere die zum Teil deutlichen Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Subtypen der Schizophrenie, des Krankheitsverlaufes und der Hospitalisierungsdauer sowie die bis dato unzureichend untersuchten Einflüsse antipsychotischer Therapien einen Vergleich äußerst schwierig. Auf der anderen Seite blieben die genauen Hintergründe der Anomalien unbeantwortet (Mussbach et al., 1988; Hutton und Kennard, 1998). Reilly und Kollegen kamen in ihrer Übersichtsarbeit 2008 zu einer differenzierten Einschätzung (Reilly et al., 2008). Sie gelangten zu der Erkenntnis, dass die meisten Medikamente, die zur Behandlung von psychiatrischen oder neurologischen Störungen eingesetzt werden, nicht als ursächlich für die Störung der langsamen Augenfolgebewegung bei schizophrenen Patienten betrachtet werden können, zumal sich Augenbewegungsstörungen auch bei unmedizierten Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung beobachten lassen (Campion et al., 1992; Lencer et al., 2008a; Reilly et al., 2008). Andererseits sei davon auszugehen, dass

Medikamente, insbesondere aus der Gruppe der Benzodiazepine, Auswirkungen auf die Steuerung von Augenbewegungen haben können (Reilly et al., 2008). Oft würden Erkenntnisse aus Patientenstudien (inkl. Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und Patienten mit bipolarer Störung), die im Zusammenhang mit Augenbewegungsmessungen erhoben werden, ohne ausreichende Berücksichtigung der potenziellen Medikamenteneinflüsse postuliert.

1.2 Messung von Augenbewegungen

Lichtmengenreflexionsmessprinzip

Die Grundlage für die spätere Entwicklung der heutigen Lichtmengenreflexionsmessgeräte verbunden mit Videoaufzeichnungen, wurde bereits 1901 von Dodge und Cline entwickelt und dargestellt (Dodge und Cline, 1901). Ihre Vorrichtung sah die Bestrahlung der Cornea mittels eines Lichtstrahls vor. Im Folgenden wurde das reflektierte Licht auf Foto-Platten aufgezeichnet. Um die Limitationen der Konstruktion waren sich Dodge und Cline damals bereits bewusst. Sie favorisierten eigentlich die Aufzeichnung auf einen Kymografen mittels Kollodiumfilm, allerdings fehlte ihnen eine entsprechende Apparatur (Dodge und Cline, 1901). Dennoch waren damit Grundlagen für die Weiterentwicklung bis zu den heutigen modernen videobasierten Messsystemen gelegt.

Beim Lichtmengenreflexionsmessprinzip beschränkt sich das Messfeld auf den Übergang zwischen der farbigen Iris und der weißen Sklera. Deren Detektion ist aufgrund der hohen Helligkeitsunterschiede als Untersuchungsmerkmal gut möglich. Das umgangssprachlich auch Limbustracker genannte Messsystem richtet, in der Nähe des Auges platziert, ein infrarotes Licht auf das Auge. In Folge dessen kommt es zu einer unterschiedlichen Reflektion zwischen der Iris und der Sklera (Sprenger et al., 2000; Eggert, 2007). Die in Augennähe platzierten und auf die Augen gerichteten Sensoren erfassen wiederum das reflektierte Licht mengenmäßig (Sprenger et al., 2000).

MR-Eyetracking

Ein besonderes Anwendungsgebiet der Infrarotreflex-Okulografie (IROG) ist innerhalb des fMRT (*MR-Eyetracking*). Kimmig et al. beschrieben 1999 erstmals den Einsatz als neue Methode zur Aufnahme von Augenbewegungen in der funktionellen Magnetresonanztomografie. Möglich wurde die Verwendung der IROG Methode unter Ausschluss aller nicht im fMRT verwendbaren Bauteile. Die Signalübermittlung in Form von Infrarotlicht zu den

Dioden des Messsystems an der MR-Kopfspule und damit bis an die Augen sowie die Signalführung erfolgten über ein Glasfaserkabel. Es zeigte sich unter Versuchsmessungen mittels Wasserphantomen bezüglich des Glasfaserkabels keine Auswirkungen auf die Feldhomogenität und den magnetischen Gradienten (Kimmig, 1999).

Video-Okulografie (VOG)

Der Begriff der „Video-Okulografie“ kann als Überschrift von sämtlichen videobasierten Methoden betrachtet werden, von denen folgende aufgrund ihrer Popularität (Eggert, 2007) näher vorgestellt werden sollen:

1. Das Filmen von einem oder beiden Augen mittels Kamera durch einen halbdurchlässigen Spiegel,
2. das direkte Filmen von einem oder beiden Augen mittels Kamera.

Bei allen Varianten kommt in der Regel die Beleuchtung der Augen mit Infrarotlicht zum Einsatz. Erfolgt die Beleuchtung durch einen halbdurchlässigen Spiegel, wird durch die retinale Reflexion des infraroten Lichts eine helle Pupille erzeugt. Befindet sich zwischen dem infraroten Licht und den Augen kein Spiegel, sind die Pupillen dunkel. Ziel der genannten Methoden ist die Erfassung der Pupille und deren Mittelpunkt (Sprenger et al., 2000).

1.3 Einflüsse auf die Aufrechterhaltung der langsamen Augenfolgebewegung

Es wird davon ausgegangen, dass die langsame Augenfolgebewegung von visuellen Komponenten initiiert bzw. beeinflusst wird (Fukushima et al., 2013). Das visuelle Signal für die Initiierung einer langsamen Folgebewegung wird durch die retinale Geschwindigkeit (*retinal slip velocity*), mit der das Abbild des Zielobjektes über die Retina gleitet, repräsentiert. Diese ist nahezu null, wenn die Augengeschwindigkeit der Objektgeschwindigkeit entspricht. Ist dies nicht der Fall, wird ein Fehlersignal zur Optimierung der Augengeschwindigkeit hervorgerufen (Robinson et al., 1986). Ferner wird davon ausgegangen, dass die optimale Aufrechterhaltung von langsamen Augenfolgebewegungen und damit die Aufrechterhaltung der Augenbewegungsgeschwindigkeit extraretinalen und kognitiven Einflüssen unterliegt (Lencer et al., 2004a, b; Barnes, 2008a; Trillenberg et al., 2016). Dazu gehört die Verarbeitung der Efferenzkopie, d. h. einer internen Kopie des motorischen Signals (Yasui und Young, 1975; Robinson et al., 1986; Haarmeier et al., 2001;

Turano und Massof, 2001; Leigh und Zee, 2015b). Weitere kognitive Komponenten betreffen prädiktive und antizipatorische Mechanismen, d. h. Vorhersagemechanismen. Die Vorhersage bezieht sich dabei auf die Extrapolierung der aktuellen zur zukünftigen Augengeschwindigkeit (Ilg und Thier, 2008b; Sprenger et al., 2011; Helmchen et al., 2012; Fukushima et al., 2013; Trillenbergl et al., 2016). Ohne den Einfluss prädiktiver Mechanismen würde eine Augenfolgebewegung abbrechen, sobald das retinale Fehlersignal null wird, also bei optimaler Folgeleistung. Prädiktive und antizipatorische Mechanismen sind auch notwendig, um die *Latenz* der Verarbeitung der visuellen Bewegungsinformation innerhalb des Systems zu überbrücken (Leigh und Zee 2015b).

Die Integrität der nicht-visuellen Komponente kann untersucht werden, indem der visuelle Stimulus während einer Augenfolgebewegung zeitweise ausgeblendet wird. Während des Ausblendintervalls wird die Augenfolgebewegung allein von top-down (d. h. prädiktiven) Mechanismen angetrieben (Becker und Fuchs, 1985; Bennett und Barnes, 2003; Lencer et al., 2004a; Burke und Barnes, 2007; Ilg, 2008a). Sprenger et al. kamen 2013 zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung prädiktive Komponenten als mögliche Kompensationsmechanismen von Störungen der sensorischen Bewegungswahrnehmung in Betracht gezogen werden können (Sprenger et al., 2013). Die mögliche Nutzung der top-down-Kompensation bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und Patienten mit bipolarer Störung beschrieben zuvor auch Nagel et al. (2007) und Lencer et al. (2011). Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse bieten sich für die differenzierte Untersuchung der visuellen und nicht-visuellen Einflüsse auf die langsame Augenfolgebewegung verschiedene Stimulus-Paradigmen an. Stimuli mit kontinuierlich sichtbaren bewegten Zielpunkten stellen Standardparadigmen zur Untersuchung der visuellen Komponente dar. Als Messgrößen dienen hier der *Geschwindigkeitsgain*, d. h. das Verhältnis der Augengeschwindigkeit zur Zielgeschwindigkeit und die initiale Augenbeschleunigung während der *open loop* Phase. Zur Untersuchung der nicht-visuellen Einflüsse und damit zur Bewertung der extraretinalen Informationsverarbeitung eignen sich Stimuli, bei denen während der Augenfolgebewegung zeitweise das Zielobjekt ausgeblendet und der Studienteilnehmer angewiesen wird, sich in diesem Intervall die Zielobjektbewegung vorzustellen und dieser mit den Augen zu folgen (Becker und Fuchs, 1985; Nagel et al., 2007; Nagel et al., 2008). Messgrößen sind hier u. a. die *Latenz* der Entschleunigung (*Latenz der Dezeleration*) nach der Ausblendung des visuellen Zielobjektes und die

Augengeschwindigkeit im Ausblendintervall nach Ende der *Dezelerationsphase* (Trillenberg et al., 2016).

1.4 Dysfunktionen im neuronalen Netzwerk für langsame Augenfolgebewegung

Zwei Regionen des extrastriären visuellen Cortex spielen eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung visueller Bewegungsinformationen. Diese Bereiche sind die mittlere temporale Area (MT) und das angrenzende mediale superiore temporale Areal (MST) (Lencer und Trillenberg 2008b). Diese Regionen spielen eine wichtige Rolle für die Bewegungswahrnehmung eines Stimulus während der Augenfolgebewegung (Zeki, 1974; van Essen und Maunsell, 1983). Wenn diese bewegungssensitiven Regionen des Gehirns beschädigt sind, führt dies zu einer reduzierten initialen Augenfolgegeschwindigkeit und einer verlängerten *Latenz* der Bewegungsinitiierung (Wurtz et al., 1990). In bildgebenden Studien zeigten sich bei den Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung Hinweise auf veränderte Aktivitäten in den Bereichen des mittleren temporalen Areals (MT) und des medialen superioren temporalen Areals (MST) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Hong et al., 2005; Lencer et al., 2005). Hinweise auf eine verminderte neuronale Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung sind auch beschrieben für das frontale Augenfeld (FEF) (Tregellas et al., 2004; Hong et al., 2005), den anterioren cingulären Cortex (ACC) sowie das supplementäre Augenfeld (SEF) (Hong et al., 2005). Gesteigerte Aktivitäten während der langsamen Augenfolgebewegung ließen sich bei Patienten in den Bereichen Hippocampus (Tregellas et al., 2004; Tanabe et al., 2002), im Thalamus (Tregellas et al., 2004; Nagel et al., 2007), im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und im Kleinhirn (Nagel et al., 2007) sowie im rechten Gyrus fusiforme (Tanabe et al., 2002; Tregellas et al., 2004) zeigen.

Das visuelle Areal V5 wird als die Kernregion für die Bewegungsverarbeitung betrachtet und erhält sowohl einen retinalen als auch einen extraretinalen Input. Nagel et al. kamen 2012 in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die Transformation des Bewegungssignals aus V5 in das sensomotorische System im parietalen Assoziationscortex bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung beeinträchtigt ist (Nagel et al., 2012). Lencer et al. (2011) schlussfolgerten bereits, dass bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung ebenso wie bei Patienten mit bipolarer Störung ein reduzierter bottom-up-Transfer visueller Bewegungsinformation von V5 im extrastriären Cortex zum parietalen Assoziationscortex vorliegt (Lencer et al., 2011). Lencer et al. fanden 2005 in ihrer fMRT-Studie eine weniger

starke Korrelation zwischen der gemessenen Augenfolgegeschwindigkeit und der neuronalen Aktivität im Areal V5 bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Lencer et al., 2005). Unklar ist, ob dieser Befund eher eine beeinträchtigte retinale Bewegungsverarbeitung oder eine veränderte extraretinale Informationsverarbeitung widerspiegelt (Thaker et al., 1998; Thaker et al., 1999; Hong et al., 2008; Hong et al., 2009; Silverstein und Rosen, 2015). Nagel et al. bestätigten 2012 frühere Studien, die die reduzierte Korrelation zwischen der Zielobjektgeschwindigkeit und der Aktivität im Areal V5 auf eine gestörte interne Darstellung der Zielgeschwindigkeit zurückführen, die nicht ausreichend ist für die Augenbewegungssteuerung bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung (Nagel et al., 2012). Die Beeinträchtigung der Bewegungswahrnehmung in V5 könnte zudem mit einer gestörten Kontrastwahrnehmung assoziiert sein (Chen et al., 2003).

Ein weiterer Einflussfaktor für ein SPEM-Defizit könnte im supplementären Augenfeld (SEF) liegen. Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung weisen während der Verfolgung eines permanent sichtbaren Stimulus eine reduzierte supplementäre Augenfeld (SEF) Aktivierung auf (Hong et al., 2005; Hong et al., 2008; Nagel et al., 2012). So vermuteten Nagel et al., (2012), dass die ursächlichen Störungen nicht auf eine bestimmte Region begrenzt sind, sondern neben dem Areal V5 und dem supplementären Augenfeld (SEF) auch andere Regionen wie das Kleinhirn betroffen sind (Nagel et al., 2012). Silverstein und Rosen (2015) erweiterten die Hypothese zum gestörten bottom-up Transfer visueller Information um die Netzhaut die, so vermuten die Autoren, eine wichtige Rolle bei der Störung der visuellen Verarbeitung bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung spielen könnte (Silverstein und Rosen, 2015).

Andere Studien lassen darauf schließen, dass die Ursache der Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit psychotischen Störungen eher als eine Folge von Defiziten in der sensomotorischen Transformation betrachtet werden sollte (Chen et al., 2006; Lencer et al., 2010; Sprenger et al., 2013; Trillenberget al., 2016). Dieser Befund deckt sich mit Ergebnissen anderer Autoren, die als Ursache sensomotorischer Verarbeitungsdefizite bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung sowohl einen Mangel an Bewegungserkennung als auch eine Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung herausgearbeitet haben (O'Donnell et al., 1996; Chen et al., 2004; Slaghuis, 2004; Butler und Javitt, 2005). Mehrere Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung zur Kompensation des Geschwindigkeitswahrnehmungsdefizits gegenüber den

gesunden Kontrollen kompensatorische extraretinale Mechanismen aktivieren (Nagel et al., 2007; Lencer und Trillenber, 2008b; Lencer et al., 2011; Nagel et al., 2012). Von zentraler Bedeutung scheinen dabei das frontale Augenfeld (FEF) und der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) zu sein, wie sich in mehreren Studien zeigte (Nagel et al., 2007; Lencer et al., 2011). Auch Levy et al. (2010) kommen in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass kognitive Verarbeitungsprozesse bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung helfen können, die mangelhafte sensorische Verarbeitung zu kompensieren. Dies zeigt sich in der gegenüber den gesunden Kontrollen erhöhten Aktivierung im präfrontalen Cortex (PFC) bei den Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung während der Bewegungsverarbeitung (Chen et al., 2008; Levy et al., 2010). Auch Moates et al. sehen in der Pathophysiologie bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung den präfrontalen Cortex in die Dysfunktion der SPEM involviert (Moates et al., 2012).

1.5 Stimulation der langsamen Augenfolgebewegung

Für die detaillierte Analyse von Augenbewegungen sowohl unter Laborbedingungen als auch in der MR-Scannerumgebung ist die Definition der Stimulusparameter von entscheidender Bedeutung. In der hier vorgelegten Arbeit wurden zwei unterschiedliche Stimulustypen für horizontale Augenbewegungen im Block-Design angewendet: Erstens die Stimulation mit Hilfe eines pendulierenden Reizes mit konstanter Geschwindigkeit von rechts nach links und vice versa. Für diese Art der Reizpräsentation wurde für die fMRT Studie die Bezeichnung trapezoide Rampen verwendet. Zweitens wurde ein nicht pendulierendes sogenanntes Rampen-Paradigma präsentiert, welches jeweils in der Primärposition bei Geradeausblick startete und sich mit einer konstanten Geschwindigkeit nach rechts oder links bewegte (Rashbass et al., 1961a; Rashbass und Westheimer, 1961b). Am Ende der Rampe erlosch der Zielpunkt und die folgende Bewegung startete erneut aus der Primärposition. Diese Präsentationsform wird im Folgenden als fugale Rampe bezeichnet.

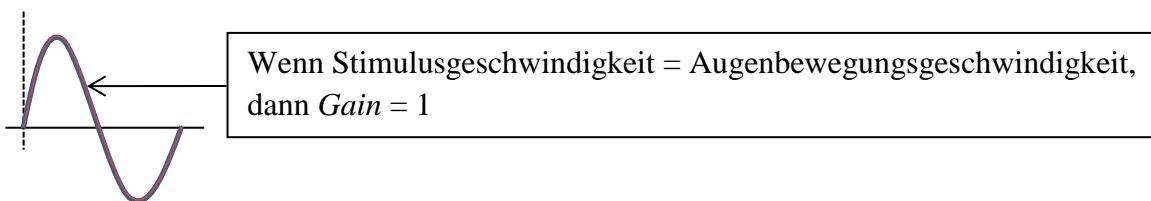
1.6 Interessierende Messparameter zur Beurteilung der Qualität der langsamen Augenfolgebewegung

Gain

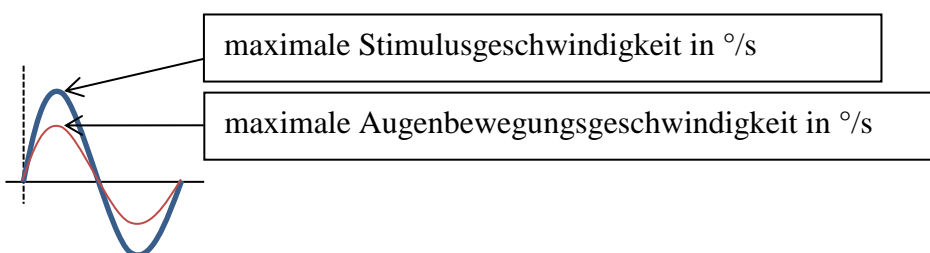
Ein *Gain* von eins bedeutet, dass die Augen dem Target optimal folgen bzw. die identische Geschwindigkeit von Stimulus und Augenfolgebewegung vorliegt und damit die optimale foveale Stabilisation des Stimulus-Abbildes (Lencer und Trillenberg, 2008b; O'Driscoll und Callahan, 2008; Levy et al., 2010). Ist der *Gain* größer eins und damit das Auge schneller als die Zielgeschwindigkeit, erfolgt eine rückwärtsgerichtete *Sakkade* (*back-up Sakkade*). Der *Gain* kann über verschieden lange Zeitintervalle registriert und anschließend gemittelt werden. Für die Interpretation ist es daher sinnvoll, die *Gains* aus Ableitungen mit ähnlichen Reizmustern zu vergleichen.

Als Formel und grafisch lässt sich der *Gain* wie folgt darstellen:

$$\text{Gain} = \frac{\text{Augengeschwindigkeit (°/s)}}{\text{Stimulusgeschwindigkeit (°/s)}}$$



Beispiel für $\text{Gain} < 1$



Restaugengeschwindigkeit (*residual Gain*)

Ein Maß der prädiktiven Leistung bei einem Stimulus mit Ausblendintervall ist die Restaugengeschwindigkeit. Diese errechnet sich aus dem Quotienten der Augengeschwindigkeit während der Ausblendphase und der rekonstruierten Stimulusgeschwindigkeit in dieser Zeit.

Becker und Fuchs (1985) zeigten, dass die Augenbewegungsgeschwindigkeit für ein Ausblendintervall von bis zu 200 ms aufrechterhalten werden kann. Für ein Ausblendintervall von bis zu vier Sekunden konnte die langsame Augenfolgebewegung mit ca. 40 - 60 % Ausgangsgeschwindigkeit aufrechterhalten werden (Becker und Fuchs, 1985). Lencer et al. zeigten 2004 während eines Ausblendintervalls von 1000 ms eine Restaugengeschwindigkeit von nur noch 30 % der Ausgangsgeschwindigkeit (Lencer et al., 2004a). Nagel et al. konnten dies in ihrer Studie bestätigen (Nagel et al., 2007). Der *Gain* während des Ausblendintervalls war trotz der zum Teil großen Unterschiede in den Studien eine Kenngröße für die Vorhersageleistung des Pursuitsystems, da der Pursuit ohne visuelle Stimulation lediglich durch endogene antizipatorische Fähigkeiten des Pursuitsystems gesteuert wird und dieser ausreicht, um langsame Augenfolgebewegungen zu generieren (Becker und Fuchs, 1985; van den Berg, 1988; Bennett und Barnes, 2003; Bennett und Barnes, 2004; Lencer et al., 2004a). Allerdings muss bei dem Vergleich der Studien bezüglich des *Gains* während des Ausblendintervalls berücksichtigt werden, welche Abschnitte der Augenbewegungsdaten in die Berechnung eingeflossen sind. So haben beispielsweise Thaker et al. (1998 und 1999) in die Berechnung des „*prädiktiven residual gain*“ den Bereich unmittelbar nach der Targetausblendung bis zum Wiedererscheinen des Targets berücksichtigt. Dieser Bereich schließt die Entschleunigung mit ein und muss beim Vergleich von Daten unterschiedlichen Berechnungsursprungs berücksichtigt werden (Thaker et al., 1998; Thaker et al., 1999).

1.7 Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT)

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) werden im Vergleich zur Anwendung anderer technischer Diagnoseverfahren, wie beispielsweise der Magnetresonanztomografie (MRT) oder Röntgenaufnahmen, keine Gewebestrukturen betrachtet. Die Methode zielt vielmehr auf die Erfassung neuronaler Aktivitäten im Gehirn. Allerdings wird diese nicht direkt gemessen, sondern indirekt über den Anteil des oxygenierten Hämoglobins im Blut (Bandettini et al., 1997). Diese Methode, die BOLD-Effekt genannt wird, ist eine Entdeckung von Seiji Ogawa (1990a) (Ogawa et al., 1990a; Ogawa et al., 1990b). Ihm gelang es in den Bell Laboratorien, sich den seit 1935 bekannten Unterschied in den magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut („BOLD-Kontrast“) zunutze und diesen Anstieg auf MRT-Bildern sichtbar zu machen (Ogawa et al., 1990a). Entwickelt wurde die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) Anfang der 90er Jahre am Massachusetts General Hospital Boston (Belliveau et al.,

1991; Kwong et al., 1992). Technisch basiert das fMRT auf der Magnetresonanztomografie MRT, das fMRT gilt somit als Weiterentwicklung der klassischen Magnetresonanztomografie. Der Anstieg des Blutflusses ist verbunden mit einer Erhöhung der Oxyhämoglobin-Konzentration im aktivierten Bereich des Gehirns (Ogawa et al., 1990a, b; Edson und Barker, 2006; Kalus et al., 2007).

1.8 Fragestellungen/Hypothesen

Ableitend aus dem bisherigen Kapitel und Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die Frage, inwieweit Messungen von Augenbewegungen, die unter Laborbedingungen im Sitzen erfolgen, die gleiche Aussagekraft besitzen bzw. zu vergleichbaren Ergebnissen führen wie Augenbewegungsmessungen, die im fMRT-Scanner im Liegen durchgeführt werden. Letztlich ging es um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von Augenfolgebewegungen bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung, Patienten mit bipolarer Störung und gesunden Kontrollpersonen in Folge veränderter Rahmenbedingungen. Zur Beantwortung der Fragestellung erfolgten die Messungen aus ein und demselben Kollektiv von StudienteilnehmerInnen.

I Hypothese:

Trotz unterschiedlicher Stimuli während der fMRT-Untersuchung und im Laborexperiment ist die individuelle Augenfolgeleistung der StudienteilnehmerInnen in beiden Untersuchungsbedingungen, bezogen auf die Diagnose, gleich.

Im Laborexperiment (Labor I) wurden Blöcke von prädiktiven fugalen Rampen-Stimuli präsentiert (Trillenberg et al., 2016). Dabei muss das Auge nach Erreichen des Endes einer Rampe eine *Sakkade* vollführen, um wieder in die Primärposition zu gelangen, bevor das nächste Trial beginnt. Wird ein derartiger Stimulus im fMRT präsentiert, führt dies zu *sakkadenassoziierter* Hirnaktivität, die die augenfolgebewegungsassoziierte Aktivität überdeckt. Um den Effekt der *Rücksprungsakkaden* zu vermeiden, wurde im fMRT ein pendulierender Stimulus, in diesem Fall ein trapezoider Stimulus mit einer Geschwindigkeit von 16 °/s, gewählt. Darüber hinaus empfahlen Spitzer et al. bereits 1998 den Einsatz von periodischer/kontinuierlicher Stimulation, um eine optimale Signaldifferenz zu ermöglichen (Spitzer et al., 1998). Zur Beantwortung der Hypothese wurden zwei weitere Versuchsreihen, Labor II und Labor III, durchgeführt (s. Tabelle 1).

Position Umgebung	sitzend	liegend
fMRT		trapezoide Rampen Dreiecksreiz
Labor I	fugale Rampen Dreiecksreiz oszillierender Reiz	
Labor II	trapezoide Rampen Dreiecksreiz	
Labor III		trapezoide Rampen fugale Rampen Dreiecksreiz

Tab. 1: Erweiterungen der Versuchsreihen fMRT und Labor I durch Labor II und Labor III

II Hypothese:

Unterschiedliche Körperpositionen (fMRT liegend versus Labor sitzend) führen zu Unterschieden in der Augenfolgeleistung.

Das fMRT lässt lediglich die Untersuchung im liegenden Zustand zu. Alle darauf beruhenden Einflüsse auf die StudienteilnehmerInnen und Messergebnisse sollen möglichst transparent gemacht und ggf. bei der Auswertung entsprechend gewürdigt werden. Ziel ist es, die Ergebnisse, soweit möglich, ohne Einflüsse der Körperposition interpretieren zu können.

III Hypothese:

Unterschiedliche Messsysteme (Lichtmengenreflexionsverfahren vs. Video-Okulografie) führen zu Unterschieden in den erhobenen Daten.

Technische Limitationen und eine über den Zeitverlauf divergierende Verfügbarkeit führten zum Einsatz unterschiedlicher Messsysteme. Gepaart mit technischen Weiterentwicklungen ist der Einsatz verschiedenartiger Messsysteme über einen gewissen Zeitverlauf fast zwangsläufig und wird auch aus der Literaturrecherche deutlich. Die fortlaufende Herausforderung besteht darin, vorhandene spezifische Einflussfaktoren den jeweiligen Messsystemen zuordnen zu können, um möglichst eine gewisse Vergleichbarkeit über die eingesetzten Messsysteme hinweg realisieren zu können. Dieser Herausforderung soll in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Beschreibung der StudienteilnehmerInnen

In die Experimente fMRT und Labor I (Trillenberg et al., 2016) wurden Patienten einbezogen mit psychiatrischen Erkrankungen nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation, Version 2016, mit Aktualisierung vom 21.12.2015 (ICD-10-GM-2016), (Bundesministeriums für Gesundheit 2016).

Kapitel V F00-F99 Psychische und Verhaltensstörungen:

- F20 - Schizophrenie oder
- F25 - Schizoaffektive Störungen

Da sich die Symptome in Episoden mit sehr unterschiedlicher Dauer, Häufigkeit und Intensität manifestieren, ist eine eindeutige Diagnosezuweisung nicht immer zufriedenstellend möglich. Daher wurden die beiden Klassifikationen F20 und F25 konzeptionell zu der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung zusammengeführt.

- F31 - Bipolare affektive Störung

Die Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung sowie die Patienten mit bipolarer Störung wurden über die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Lübeck rekrutiert. Die Kontrollen wurden über Aushänge und Zeitungsannoncen rekrutiert.

Charakterisierung der StudienteilnehmerInnen

Es erfolgte eine ausführliche Charakterisierung der StudienteilnehmerInnen nach einem standardisierten Protokoll. Dafür waren pro StudienteilnehmerIn zwei Stunden vorgesehen. Im Zuge der Abarbeitung des Protokolls wurden folgende Aspekte erfasst:

- Etablierung von ICD-10-Diagnosen mittels des strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV, SKID I und II (Wittchen, 1997),
- Anamnese mit Erfassung der frühkindlichen Entwicklung, Familienanamnese, somatische Anamnese, insbesondere bezüglich ZNS-Erkrankungen,
- positive und negative Syndrome Scale (PANSS) zur Erfassung der Ausprägung psychotischer Symptome (Kay et al., 1987),

- Mehrfachauswahl-Wortschatztest-Intelligenztest-B (MWT-B) zur Abschätzung des Intelligenzniveaus sowie der Wortschatztest des HAWIE (2006, seit 2013 WAIS-IV) (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest) (Wechsler, 1956),
- Edinburgh Handedness Scala (Oldfield, 1971),
- neurologische Untersuchung,
- Visusprüfung.

Die soziodemografischen Charakteristiken der StudienteilnehmerInnen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Studiendesign	fMRT und Labor I gesamt			Labor II	Labor III
	Gesunde Kontrollen	Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung	Patienten mit bipolarer Störung	Gesunde Kontrollen	Gesunde Kontrollen
StudienteilnehmerInnen, s. Anhang 1	20	16	16	7	6
Geschlecht (m/w)	11/9	8/8	7/9	5/2	4/2
finale Gruppengröße für die statistische Auswertung	18	16	12	7	6
Alter gesamt M/SD	35 (12)	34 (8)	41 (10)	41,5 (9.5)	42,6 (8.8)
Bildung M/SD	16.16 (2.63)	14.06 (3.37)	14.13 (1.23)	16.17 (1.47)	16.17 (1.47)
IQ MWTB M/SD	118.53 (11.82)	104.36 (8.44)	119.50 (11.98)	124.20 (2.22)	124.20 (2.22)
IQ Hawie WST M/SD	103.79 (12.64)	89.40 (7.95)	104.07 (11.06)	110.40 (3.01)	110.40 (3.01)
PANSS M/SD Positivskala		16 (3)	14 (5)		
PANSS M/SD Negativskala		21 (6)	13 (6)		
PANSS M/SD Global		38 (5)	34 (9)		
PANSS M/SD Gesamt		75 (13)	60 (17)		
PANSS M/SD Differenz Positiv/Negativ		-5.67 (5.34)	0.19 (7.81)		

Tab. 2: Soziodemografische Daten der StudienteilnehmerInnen (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

2.1.1 Ausschlusskriterien

Primärer Ausschluss von StudienteilnehmerInnen

Aufgrund eines möglichen Alterseffektes in Bezug auf Augenbewegungsmessungen (Ross et al., 1999) werden in diese Art von Studien in der Regel lediglich StudienteilnehmerInnen bis zum 60. Lebensjahr eingeschlossen. Es galten bezüglich unserer eigenen Studien folgende Ausschlusskriterien:

- Jünger als 18 Jahre oder älter als 60 Jahre,
- nicht-einwilligungsfähige Personen,
- für die Untersuchungen im Kernspintomografen erfolgte die Ablehnung, wenn gesundheitsgefährdende Folgen im Rahmen der Messungen nicht ausgeschlossen

werden konnten, u. a. durch im Körper der StudienteilnehmerInnen befindliche Metallteile,

- Medikation mit Substanzen, die mit Augenbewegungen interferieren, z. B. Benzodiazepine oder Carbamazepin,
- Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 oder Alkoholgenuß in den letzten 24 Stunden vor der Untersuchung,
- anamnestische Hinweise auf Schädel-Hirn-Verletzungen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems,
- (korrigierter) Visus < 0,8.

Sekundärer Ausschluss von StudienteilnehmerInnen

- Infolge eines Abbruchs während der Teilnahme auf Wunsch oder wenn erkennbar war, dass die Studienteilnahme eine zu große körperliche und/oder psychische Belastung darstellte,
- aufgrund sehr starker „Unruhe“ und Kopfbewegungen, z. B. Tremor.

In die gemeinsame Auswertung fMRT und Labor I gingen die Daten von 16 Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung, 12 Patienten mit bipolarer Störung sowie 18 gesunde Kontrollen Analyse ein. In die Versuchsreihen Labor II gingen 7 gesunde Kontrollen und im Labor III 6 gesunde Kontrollen in die Datenanalyse ein, s. Anhang 1 „StudienteilnehmerInnen“.

2.1.2 Medikamentenstatus der StudienteilnehmerInnen

Unter den gesunden Kontrollen war nach Selbstauskunft während des Messzeitraums kein(e) StudienteilnehmerIn unter medikamentöser Behandlung mit Antipsychotika, Antidepressiva oder Phasenprophylaktika.

Medikamentenstatus der StudienteilnehmerInnen mit Schizophrenie-Spektrum Störung

Therapeutika	Wirkstoff	StudienteilnehmerInnen fMRT	StudienteilnehmerInnen Labor I
Antipsychotika			
Zyprexa	Olanzapin	PS20	PS03, PS09, PS16, PS20
Abilify	Aripiprazol	PS07, PS10, PS17, PS30	PS02, PS07, PS10, PS16, PS30
Seroquel Prolong	Quetiapin	PS04, PS10, PS11	PS04, PS07, PS10, PS11, PS31
Solian	Amisulprid	PS14, PS17, PS22	PS02, PS05, PS14, PS16, PS17, PS22
Zeldox	Ziprasidon	PS06, PS19	PS06, PS08, PS19
Risperdal	Risperidon	PS10,	PS10, PS12
Fluanxol	Flupentixoldihydrochlorid	PS04, PS13	PS04, PS12, PS13
Dipiperon	Pipamperon	PS06, PS19	PS06, PS19
Dominal	Prothipendyl	PS13, PS30	PS13, PS30
Neurocil	Levomepromazin		PS09
Ciatyl	Zuclophenthixol		PS09
Tafil	Alprazolam		PS16
Antidepressiva			
Sertralin	Sertralinhydrochlorid		PS09
Fluoxetin	Flupentixoldihydrochlorid		PS05, PS31
Phasenprophylaktika			
Valproat	Valproat natrium und Valproinsäure	PS13	PS09, PS13
Quilonum	Lithiumcarbonat und Lithium-Ion	PS30	PS30

Tab. 3: Medikamentenstatus der in der Auswertung berücksichtigten StudienteilnehmerInnen mit Schizophrenie-Spektrum Störung (PS), fMRT und Labor I

Einnahme der StudienteilnehmerInnen mit Schizophrenie-Spektrum Störung	Anzahl der StudienteilnehmerInnen mit Medikamentenzuordnung fMRT	Anzahl der StudienteilnehmerInnen mit Medikamentenzuordnung Labor I
1 Antipsychotikum	6	6
2 Antipsychotika	3	7
3 Antipsychotika	1	2
1 Antipsychotikum 1 Antidepressivum		2
2 Antipsychotika 1 Phasenprophylaktikum	2	2
2 Antipsychotika 1 Antidepressivum 1 Phasenprophylaktikum	1	
3 Antipsychotika 1 Antidepressivum 1 Phasenprophylaktikum		1
0 Medikamente	4	

Tab. 4: Medikamentenzuordnung der in der Auswertung berücksichtigten StudienteilnehmerInnen mit Schizophrenie-Spektrum Störung (PS), fMRT und Labor I

Medikamentenstatus der StudienteilnehmerInnen mit bipolarer Störung

Therapeutika	Wirkstoff	StudienteilnehmerInnen fMRT	StudienteilnehmerInnen Labor I
Antipsychotika			
Zyprexa	Olanzapin	PBI16	PBI01, PBI09
Seroquel Prolong	Quetiapin	PBI03, PBI08, PBI14, PBI15, PBI17, PBI30	PBI03, PBI08, PBI11, PBI13, PBI14, PBI17, PBI30
Zeldox	Ziprasidon	PBI05	PBI05
Lithium	Lithium		PBI13
Antidepressiva			
Sertralin	Sertralinhydrochlorid	PBI03	PBI03
Elontril	Bupropionhydrochlorid	PBI04	PBI04
Trevilor	Venlafaxinhydrochlorid	PBI05	PBI05
Moclobemid	Moclobemid	PBI12	PBI12
Cipramil	Citalopramhydrochlorid	PBI17	PBI17
Fluoxetin	Flupentixoldihydrochlorid	PBI21	PBI21
Stangyl	Trimipramin mesilat	PBI04	PBI04
Phasenprophylaktika			
Valproat	Valproat natrium und Valproinsäure	PBI20, PBI21, PBI22	PBI20, PBI21, PBI22
Quilonum	Lithiumcarbonat und Lithium-Ion	PBI19	PBI10, PBI19
Lamotrigin	Lamotrigin	PBI02, PBI05, PBI06, PBI15	PBI02, PBI05, PBI07
Ergenyl Chrono	Valproat natrium und Valproinsäure	PBI07, PBI08	PBI06, PBI08, PBI09
Orfiril	Valproat natrium und Valproinsäure	PBI12	PBI12
Carbamazepin	Carbamazepin	PBI14, PBI16	PBI14

Tab. 5: Medikamentenstatus der in der Auswertung berücksichtigten StudienteilnehmerInnen mit bipolarer Störung (PBI), fMRT und Labor I

Einnahme StudienteilnehmerInnen mit bipolarer Störung	Anzahl der StudienteilnehmerInnen mit Medikamentenzuordnung fMRT	Anzahl der StudienteilnehmerInnen mit Medikamentenzuordnung Labor I
1 Antipsychotikum	1	3
2 Antipsychotika		1
2 Antidepressiva	1	1
1 Phasenprophylaktikum	6	7
1 Antipsychotikum 1 Antidepressivum	2	2
1 Antipsychotikum 1 Phasenprophylaktikum	4	4
1 Antidepressivum 1 Phasenprophylaktikum	2	1
1 Antipsychotikum 1 Antidepressivum 1 Phasenprophylaktikum	1	1
0 Medikamente	1	1

Tab. 6: Medikamentenzuordnung der in der Auswertung berücksichtigten StudienteilnehmerInnen mit bipolarer Störung (PBI), fMRT und Labor I

2.2 Betreuung der StudienteilnehmerInnen im Rahmen der Experimente

Die StudienteilnehmerInnen wurden mittels eines im Vorfeld festgelegten zeitlichen Ablaufprotokolls eingeladen. Die Daten der StudienteilnehmerInnen wurden pseudonymisiert. Nur einer der Studienleiter verfügte über eine Liste, mit der die Codes den jeweiligen Namen zugeordnet werden konnten. Die Daten für die Verschlüsselung wurden getrennt von den persönlichen Daten der StudienteilnehmerInnen in einem abschließbaren Schrank aufbewahrt.

Vor Studieneinschluss wurden die StudienteilnehmerInnen entsprechend der Deklaration von Helsinki (1964) durch die Studien- oder Versuchsleitung ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt. Während der Aufklärung hatten die StudienteilnehmerInnen die Möglichkeit zur Klärung aller offenen Fragen. Ergänzend wurden die StudienteilnehmerInnen vor jeder fMRT-Messung nach Tattoos, Metallteilen im oder am Körper und möglicherweise metallhaltigem Make-up befragt. Darüber hinaus wurden die StudienteilnehmerInnen vor Beginn der Messungen darüber in Kenntnis gesetzt, dass sie den Versuch zu jeder Zeit abbrechen können. Abschließend willigte jede(r) StudienteilnehmerIn schriftlich in die Studienteilnahme ein. Alle StudienteilnehmerInnen erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20 €.

Die ärztliche Betreuung erfolgte im Rahmen der entsprechenden stationären oder ambulanten Behandlung. Es wurden keine besonderen zusätzlichen Kontrollen, z. B. von Medikamenten und Blutspiegeln o. ä., durchgeführt. Während der Messung im fMRT waren zu jeder Zeit eine Ärztin (Frau Prof. Dr. med. Rebekka Lencer) oder ein Arzt (Herr PD. Dr. med. Peter Trillenbergl), der Versuchsleiter, Herr Dr. rer. hum. biol. Andreas Sprenger, der Ingenieur Dipl.-Ing. Christian Erdmann und ich anwesend. Zu meinen Tätigkeiten zählten der Auf- und Abbau des benötigten Equipments, die Einrichtung der Messinstrumente, die Protokollführung und die Aufklärung der StudienteilnehmerInnen sowie deren Betreuung in der Zusammenarbeit mit der Versuchs- und Studienleitung. Während der Messungen im Labor I waren der Versuchsleiter Herr Dr. rer. hum. biol. Andreas Sprenger, die Doktorandin Frau Dipl.-Psych. Silke Talamo sowie die Doktorandin Frau Kirsten Herold anwesend. Während der Messungen im Labor II und Labor III waren der Versuchsleiter Herr Dr. rer. hum. biol. Andreas Sprenger und ich anwesend. Neben den Tätigkeiten während der fMRT Messungen gehörte bezüglich der Messungen Labor II und Labor III der Einladungsprozess zu meinen Aufgaben. Darüber hinaus zählte die regelmäßige aktive Teilnahme an den Projektsitzungen der L4-Studie zu den Kernaufgaben. Die Versuchs- und Studienleiter sind erfahren im Umgang mit Patienten, die unter psychotischen Störungen leiden. Nach jeder Messung eines Studienteilnehmers wurde diesem Zeit für ein kurzes Gespräch gegeben. Alle Vorkommnisse sowie der Routineablauf wurden in dem dafür vorgesehenen Studienprotokoll dokumentiert.

2.3 Eingesetzte okulografische Messinstrumente

Messung von Augenbewegungen im fMRT

Für die Versuchsreihe im fMRT wurde ein (fest integriertes) Lichtmengenreflexionsmessgerät (Limbustracker) der Firma Cambridge Research, UK, verwendet. Dieses erfasste den Übergang zwischen der Iris und der weißen Sklera mit 500 Hz. Da keine MR-störenden Materialien wie beispielsweise Metall in dem eingesetzten Limbustracker verbaut wurden, war das Lichtmengenreflexionsmessgerät für Messungen im MR geeignet (Kimmig, 1999).

Messung von Augenbewegungen im Labor

Für die Laboruntersuchungen stand ein videobasiertes (Pupillen-)Messsystem mittels Hochleistungskamera (Eyelink I und II, SR Research, Ontario, Canada) zur Verfügung. Dieses zielt auf die Erfassung der Pupillen (Videobasiertes-Pupillen-Messsystem). Das Eye-Tracking-System EYELINK I (250 Hz) wurde in der Versuchsreihe Labor III benutzt und gleicht bezüglich der Eckdaten dem Eye-Tracking-System EYELINK II (500 Hz). Dieses System wurde in den Laborreihen I und II eingesetzt.

Die Eye-Link-Geräte besitzen jeweils eine Kamera und zwei Lichtquellen für jedes Auge, die Licht im Infrarotbereich ($\lambda = 925 \text{ nm}$) auf die Augen aussenden. Diese sind an einem eigens dafür konzipierten Gerüst befestigt, welches am Kopf der StudienteilnehmerInnen fixiert wird. Die Kameras registrieren die Position der Pupillen im jeweiligen Auge. Dabei nutzen die Kameras die Eigenschaft der Pupille als dunkelsten Fleck im Auge. Das videobasierte System erfasst die Pupillen in Pixeln und passt daran eine Ellipse an. So kann das System die Position der Pupille erfassen und verfolgen. Die Messapparatur ist gepolstert und im Radius verstellbar. Durch die Bauart, das relativ geringe Gewicht und insbesondere durch die Polsterung, ist das Tragen des Kopfgestells über eine Stunde möglich.

Weitere Eckpunkte/Besonderheiten des Eyelink I und des Eyelink II:

- Horizontaler Messbereich $\pm 30^\circ$,
- vertikaler Messbereich $\pm 20^\circ$,
- räumliche Auflösung $< 0,25^\circ$,
- Gewicht 600 Gramm,
- System erlaubt Messungen im Liegen und Sitzen.

2.4 Versuchsaufbauten

Versuchsaufbau für das Experiment im fMRT

Durchgeführt wurden die Messungen an einem 3-T-MRT-Gerät (Achieva 3T) der Firma Philips GmbH Market DACH (Health Systems, Hamburg) mit der Software Version 2.6.3\2.6.3.4. Sämtliche Lichtquellen im MRT-Raum wurden verdunkelt. Weiterhin wurde die Scheibe zum Vorraum mittels eines lichtundurchlässigen Vorhangs abgedunkelt. Infolge dieser Maßnahmen konnte der Versuch in völliger Dunkelheit durchgeführt werden (s. Abbildung 1).

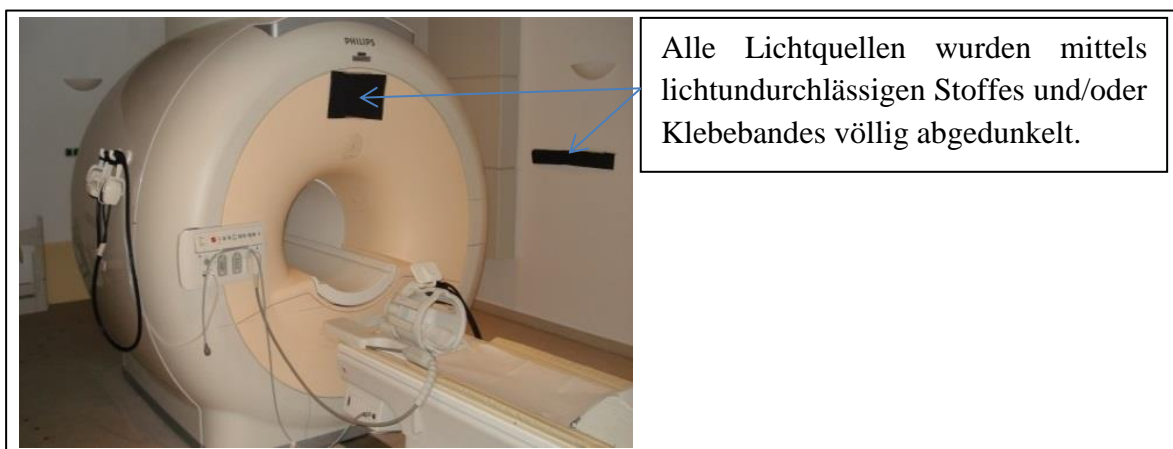


Abb. 1: 3-T-(f)MRT-Gerät der Philipps GmbH im Zentralklinikum der Universität zu Lübeck

Für die fMRT Messung wurden die StudienteilnehmerInnen gebeten, sich bequem auf den MRT-Tisch zu legen. Unter die Kniekehlen wurde ein Keilkissen für die bequeme Lagerung gelegt. Je nach Kopfumfang erfolgte die Polsterung des Kopfes mit speziellen Kissen. Die StudienteilnehmerInnen erhielten außerdem schalldämpfende Kopfhörer. Nach der Lagerung wurde die Kopfspule über den Kopf des Studienteilnehmers geschoben und fixiert. Durch die beschriebene Lagerung und insbesondere durch die platznehmenden Kopfhörer war es den StudienteilnehmerInnen kaum möglich, den Kopf innerhalb der Kopfspule zu bewegen bzw. die Position zu verändern. Anschließend bekamen die StudienteilnehmerInnen den geräteseitigen Alarmknopf in die Hand, um ggfs. mit den Versuchsleitern kommunizieren und um Hilfe rufen zu können. Der Limbustracker wurde an der Kopfspule über dem linken Auge angebracht. Ebenfalls auf der Kopfspule war ein Spiegel befestigt, auf dem die StudienteilnehmerInnen den Stimulus sehen konnten, s. Abbildung 2.

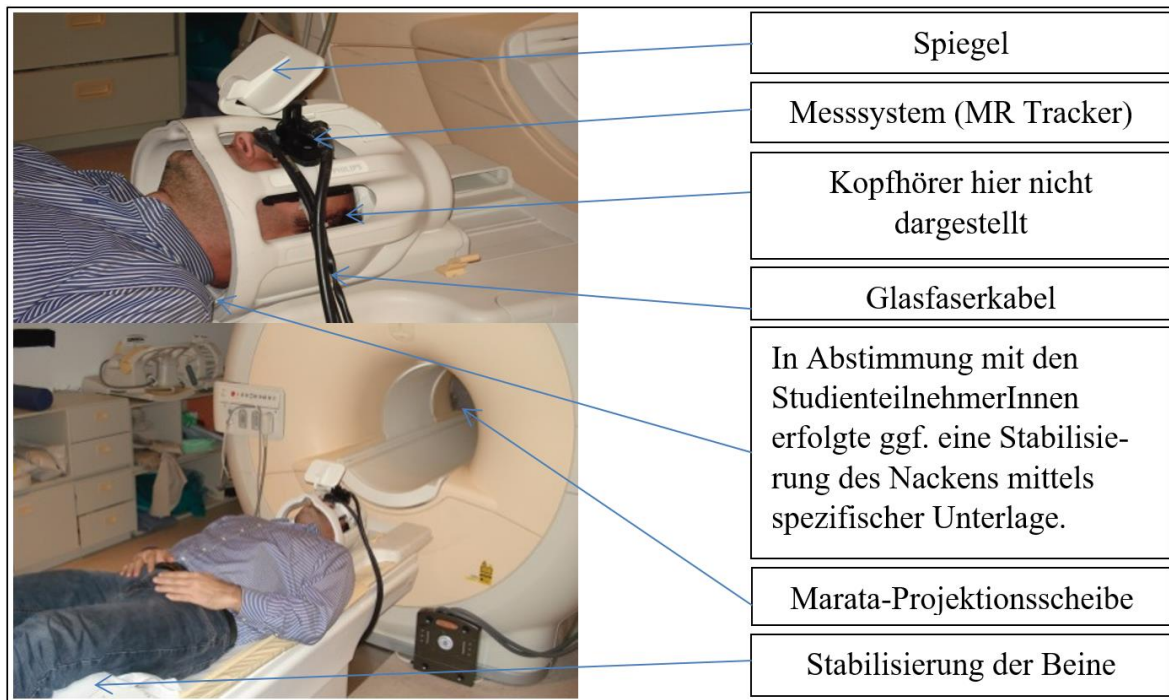


Abb. 2: Position während der Messungen im MRT

Die Kalibrierung erfolgte, nachdem das Messinstrument an dem jeweiligen Studienteilnehmer ausgerichtet worden war. Für die Stimuluspräsentation wurde ein durch ein Galvanometer bewegter Laser verwendet. Der Laserprojektor befand sich außerhalb des MRT-Raumes (s. Abbildung 3). Der abgegebene Laserstrahl wurde durch ein Kupferrohr mit einem Durchmesser von ca. 10 cm und einer Länge von ca. 30 cm auf einen Wandspiegel gerichtet. Das Kupferrohr stellte dabei die einzige Verbindung zwischen dem MRT und dem Nebenraum dar. Der Wandspiegel stand ca. 45° zur Wand hinter dem MRT (s. Abbildung 3). Vom Spiegel wurde der Laserpunkt auf eine halbdurchlässige Marata-Scheibe („bke media - Kommunikationssysteme GmbH & Co. KG“, 37318 Hohengandern) gelenkt. Eine Marata-Projektionsscheibe dieser Firma kam darüber hinaus im Versuchsdesign Labor I, Labor II und Labor III zur Anwendung. Die Eigenschaften der jeweils eingesetzten Projektionsscheiben wichen nicht voneinander ab. Der auf die Marata-Scheibe treffende Laserpunkt hatte einen Durchmesser von 0,1° (2,4 mm). Die Marata-Scheibe deckte die Rückseite der Bohrung des MRT ab. Aufgrund der ca. 45° Stellung des Wandspiegels traf der rote Laserpunkt die Marata-Scheibe sowie die Untersuchungsröhre in der Mitte. Über den Spiegel, der auf der Kopfspule angebracht war, konnten die StudienteilnehmerInnen den Laserpunkt somit in bequemer Lage sehen und verfolgen (s. Abbildungen 3 und 4).

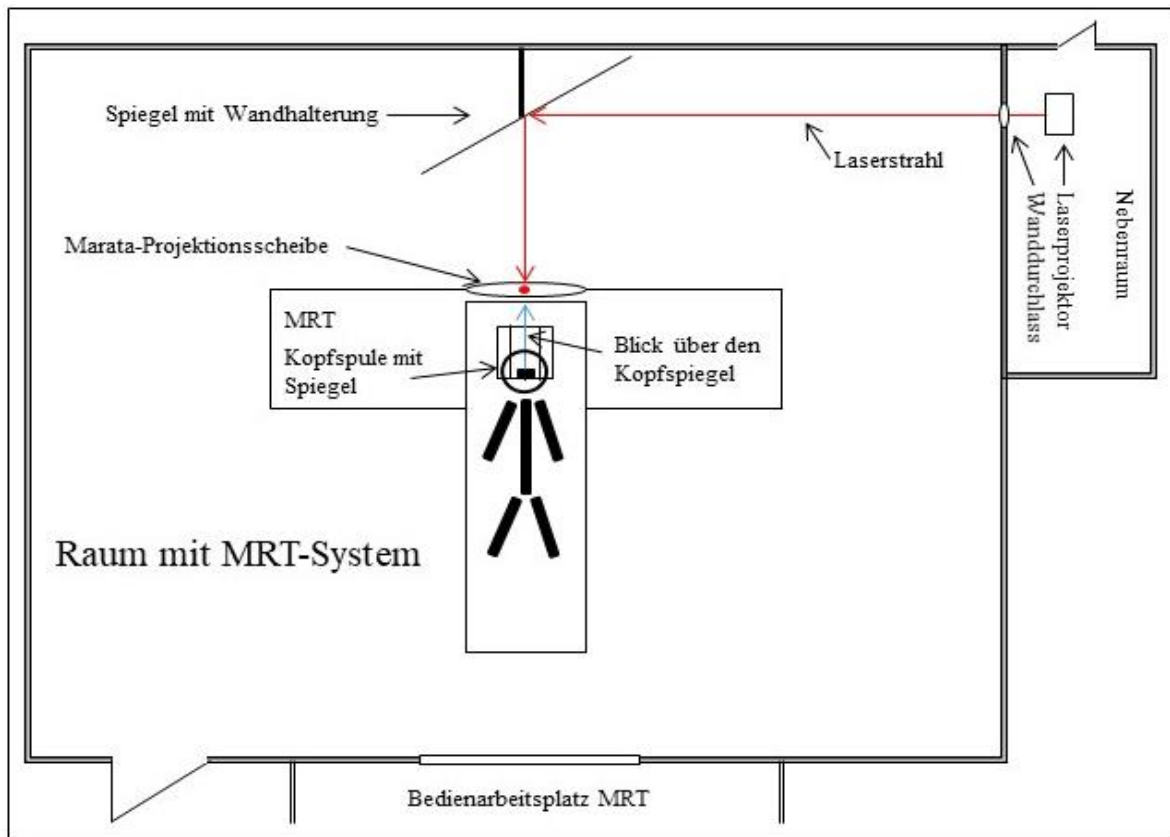


Abb. 3: Darstellung der Laserprojektion vom Laserprojektor über den Wandspiegel bis auf die Marata-Projektionsscheibe

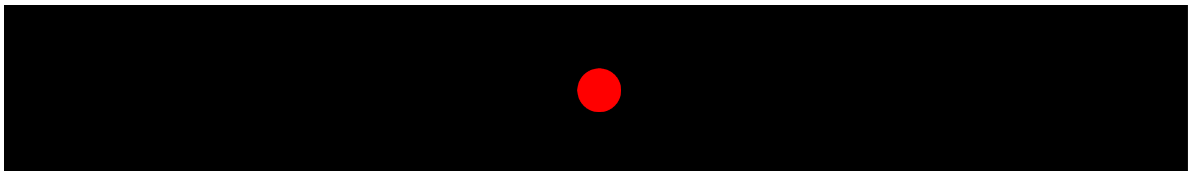


Abb. 4: Blick der StudienteilnehmerInnen auf den Stimulus während der Messungen im MRT (Dargestellt ist der Zeitpunkt der Fixation. Es zeigte sich ein sehr gut sichtbarer und klar umrissener Stimulus ohne weitere Einflüsse, z. B. von externen Lichtquellen.)

Auf das zu messende Auge wurde infrarotes Licht gerichtet. Die Signalübermittlung des Infrarotlichts zu den Dioden des Messsystems sowie die quantitative Erfassung des am Übergang von der Iris zur Sklera reflektierten Lichts mittels Sensoren und deren Signalarückführung erfolgte über ein Glasfaserkabel (s. Abbildung 2). Das Glasfaserkabel führte vom Limbustracker an der Kopfspule zur „MR Tracker Box“. Die „MR Tracker Box“ befand sich zusammen mit dem „Stimulus-PC“ und dem „Aufzeichnungs-PC“ im Kontrollraum (s. Abbildung 5). Der gesamte technische Aufbau mit Darstellung des Datenflusses ist als Schaltplan im Anhang 2 („Hardwarekomponenten fMRT Studie“) abgebildet.

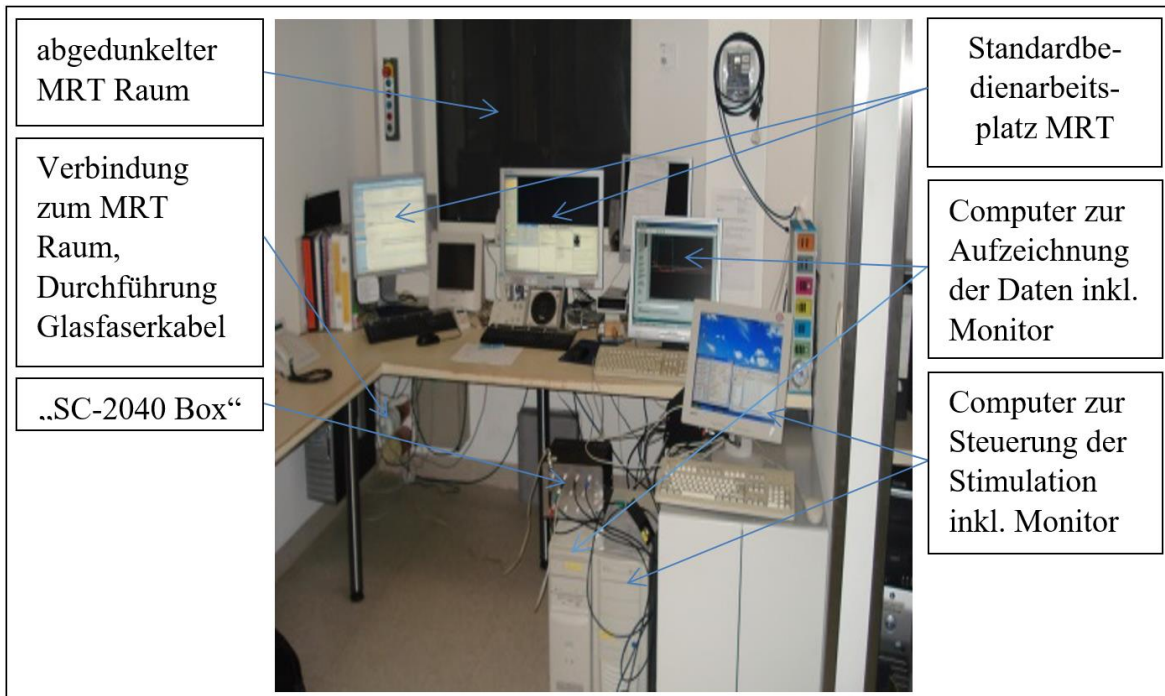


Abb. 5: Ausschnitt des Versuchsaufbaus zur Aufzeichnung der Augenbewegungen im MRT-Vorraum

Versuchsaufbau für die Experimente Labor I sitzend und Labor II sitzend

Die Messung der Augenbewegungen für die Versuchsteile Labor I und II erfolgte in einem separaten Raum ohne Fenster im Gebäude 25 auf dem Campus der Universität zu Lübeck. Dieser Raum wurde zum Vorraum, in dem sich die Steuerungs- und Aufzeichnungsrechner befanden, mittels eines lichtundurchlässigen Vorhangs abgetrennt. Infolgedessen konnten die Versuche in völliger Dunkelheit durchgeführt werden.

Die StudienteilnehmerInnen wurden gebeten, sich bequem auf den im Raum befindlichen gepolsterten Holzstuhl mit Armlehnen zu setzen. Nachdem sie positioniert waren, erfolgte die Befestigung der Kamera mittels einer dafür vorgesehenen Halterung auf deren Kopf. Die Kamera wurde im Anschluss im Abstand von 6 bis 10 cm so befestigt, dass sie die Pupille von schräg unten erfassen konnte. Den StudienteilnehmerInnen blieb somit ein uneingeschränktes Sichtfeld zur Fixierung des Stimulus. Für die Kalibrierung wurden die StudienteilnehmerInnen gebeten, einen roten Punkt zu verfolgen, der vordefinierte Sprünge zu Positionen mit Exzentrizitäten von -20° , -10° , 0 , 10° , 20° nach rechts und links ausführte.

Während des Versuches mussten die StudienteilnehmerInnen einen roten Laserpunkt fixieren. Dieser hatte einen Durchmesser von $0,1^\circ$ (2,4 mm). Der rote Laserpunkt wurde auf eine halbdurchlässige Marata-Scheibe projiziert. Diese befand sich in einem Abstand von 1,2 Meter zu den StudienteilnehmerInnen (s. Abbildung 6).

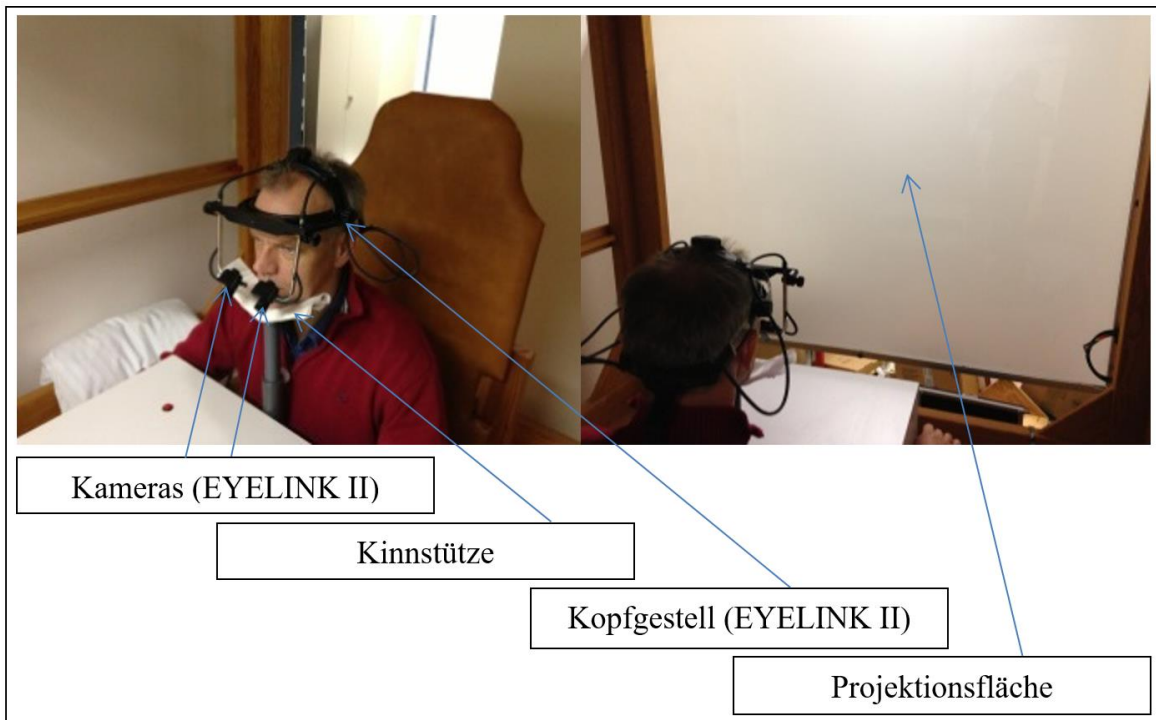


Abb. 6: Position der StudienteilnehmerInnen während der Messungen im Augenlabor sitzend

Die StudienteilnehmerInnen setzten sich, legten ihr Kinn auf die Kinnstütze und die Arme seitlich links bzw. rechts auf den Tisch der Teil des Versuchsaufbaus war. Ziel war es, dass die StudienteilnehmerInnen eine möglichst bequeme Haltung einnahmen, um spätere Bewegungen während der Messungen so weit wie möglich zu verhindern. In der Abbildung 6 sind die Position der StudienteilnehmerInnen während der Messung sowie der Versuchsaufbau dargestellt. Die StudienteilnehmerInnen erhielten die Instruktion, den roten Punkt so exakt wie möglich zu fixieren und seine Bewegung zu verfolgen. Um diese Aufgabe besser bewältigen zu können, wurde den StudienteilnehmerInnen, nachdem diese die finale Position eingenommen hatten, eine kurze Probestimulation von ca. 20 Sekunden gezeigt.

Von den Kameras wurde das digitale Positionssignal mit einer Abtastrate von 500 Hz an den sogenannten „Operator-PC“ gesendet und gespeichert. Als einen weiteren PC gab es den sogenannten „Stimulus-PC“. Dieser generierte die einzelnen Stimuli und gab deren Position über das TCP/IP-Protokoll an den „Operator-PC“ weiter, auf dem gleichzeitig die

Aufzeichnung erfolgte. Die Aufzeichnung erfolgte binär mit einer Abtastrate von 500 Hz über eine Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6170, National Instruments, München).

Versuchsaufbauten für das Experiment Paradigma Labor III liegend

Der Versuchsaufbau für Labor III befindet sich ebenfalls in einem separaten Raum ohne Fenster im Gebäude 25 auf dem Campus der Universität zu Lübeck, so dass die Messungen wie in den Versuchsteilen fMRT, Labor I und Labor II in nahezu völliger Dunkelheit durchgeführt werden konnten. Einzige Lichtquellen waren drei Monitore, deren Helligkeit so weit wie möglich reduziert wurde. In der Mitte dieses Raumes stand ein gepolsterter Tisch. Die StudienteilnehmerInnen wurden gebeten, sich bequem auf den Tisch zu legen. Unter die Kniekehlen wurde ein Keilkissen zur bequemen Lagerung und Ruhigstellung der unteren Extremitäten gelegt. Das Messsystem (Eye-Tracking-System, EYELINK I) wurde am Kopf des jeweiligen Studienteilnehmers fixiert. Um dies zu gewährleisten, ohne dass die Kopfhaltung des Messsystems einen zusätzlichen Lagerungsdruck auf den Kopf des Studienteilnehmers ausübte oder verrutschte, erfolgte hier eine zusätzliche Polsterung im Kopfbereich mit einer Höhe von ca. 5 - 6 cm. Unter dieser Polsterung war es ebenfalls möglich, die Spiegelhalterung stabil zu befestigen, ohne dass es zu einer Beeinträchtigung des Studienteilnehmers kam. Aufgrund der Konstruktion ergab sich eine stabile Mulde für den Kopf. Zusätzlich wurde der Kopf auf Wunsch durch eine Nackenrolle in eine bequemere Lage gebracht. Infolge der sich durch die Konstruktion ergebenden Fixation und durch die zusätzlichen Hilfsmittel konnte auf eine darüber hinausgehende Fixierung des Kopfes verzichtet werden. In der Abbildung 7 ist der Versuchsaufbau dargestellt.

Die Kameraausrichtung, Kalibrierung, Testphase sowie die Datenübertragung und -verarbeitung erfolgten wie bei dem Versuchsaufbau Labor I und Labor II. Der mit Hilfe eines Lasers generierte Stimulus war identisch mit dem im Labor I, Labor II und fMRT.

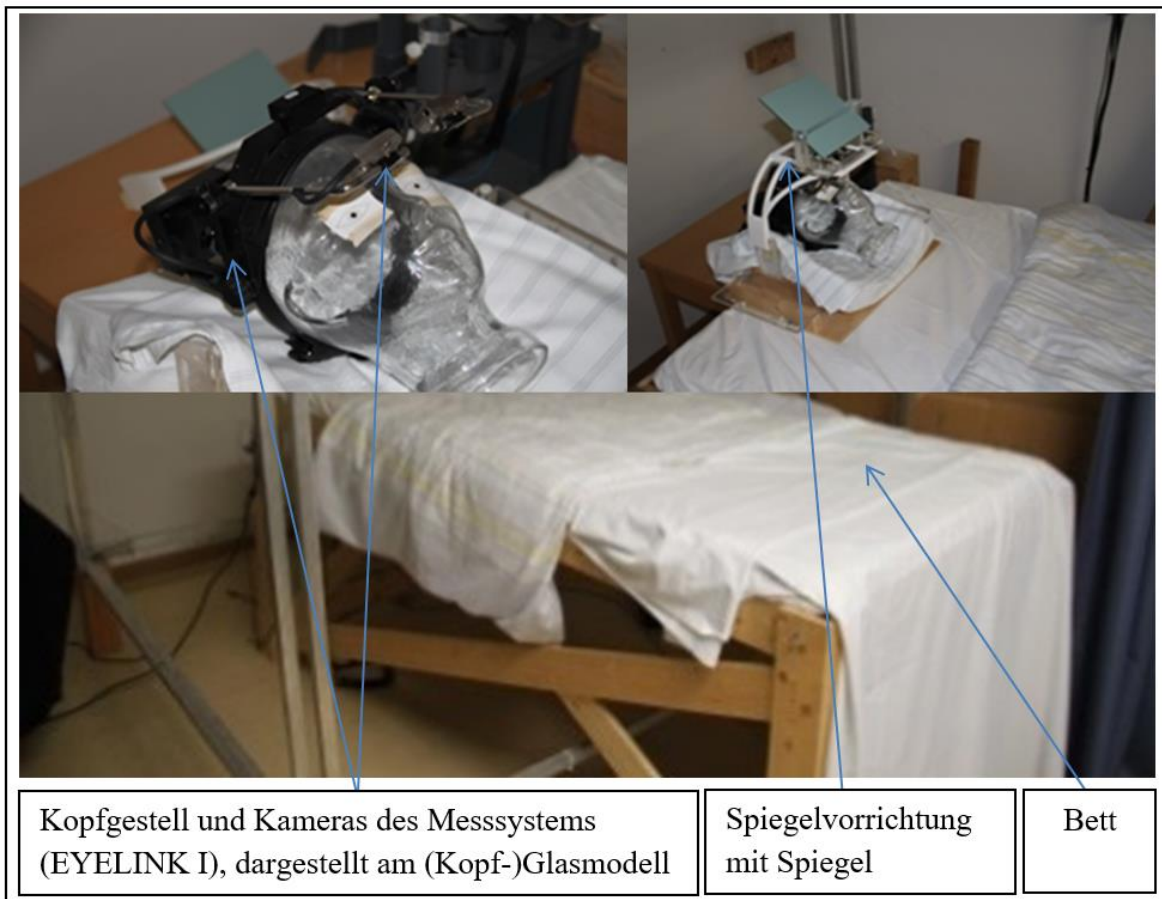


Abb. 7: Versuchsaufbau und Position während der Messungen im Augenlabor liegend

2.5 Augenbewegungsstimuli

Die folgende Übersichtstabelle fasst die Rahmenbedingungen und Paradigmen der einzelnen Experimente zusammen. Die mit einem x gekennzeichneten Kästchen markieren die jeweils eingesetzten Stimuli. Anschließend soll auf die einzelnen Stimuli näher eingegangen werden.

Versuchsreihe	fMRT	Labor I	Labor II	Labor III
Position während der Messung	liegend	sitzend	sitzend	liegend
Trapezoide Rampen ohne Ausblendung	x		x	x
Trapezoide Rampen mit einer Ausblendzeit von 0 - 500 ms	x		x	x
Trapezoide Rampen mit einer Ausblendzeit von 150 - 650 ms	x		x	x
Trapezoide Rampen mit einer Ausblendzeit von 150 ms - Ende	x		x	x
Fugale Rampen ohne Ausblendung nicht randomisiert		x		x
Fugale Rampen mit einer Ausblendzeit von 0 - 500 ms		x		x
Fugale Rampen mit einer Ausblendzeit von 150 - 650 ms		x		x
Fugale Rampen mit einer Ausblendzeit von 150 ms - Ende		x		x
Oszillierender Stimulus		x		x
Dreiecksstimulus (15 °/s, 30 °/s)		x	x	x

Tab. 7: Übersicht über die präsentierten Stimuli nach Studiendesign

Langsame Augenfolgebewegungen mit trapezoiden Rampen (fMRT)

Zunächst erschien ein Fixationspunkt in der Mitte des Sichtfeldes für 1200 ms. Anschließend bewegte sich der Stimulus mit einer konstanten Geschwindigkeit von $16^\circ/\text{s}$ in horizontaler Richtung $19,2^\circ$ nach rechts (Dauer 1200 ms). Dort war der Punkt für 700, 800, 900, 1000 oder 1100 ms Dauer randomisiert sichtbar, bevor sich der Stimulus mit $16^\circ/\text{s}$ nach links bewegte und dort bei $-19,2^\circ$ nach 2400 ms zum Stillstand kam, anschließend bewegte er sich dann wieder nach rechts. Ziel der Fixationen um den Umkehrpunkt in der Peripherie war es, die Zahl von *Sakkaden* zu minimieren. Allerdings ergab sich dadurch eine Abbremsphase von ca. 300 ms um die Umkehrpunkte herum, die später von der Auswertung ausgeschlossen wurde.

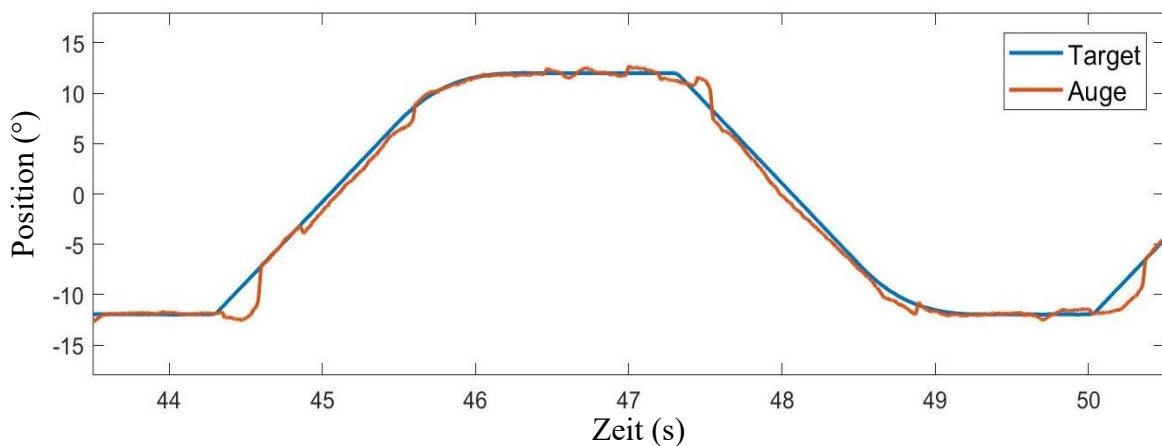


Abb. 8: Darstellung der trapezoiden Rampen in Abhängigkeit der Position und der Zeit

Es wurden vier Blöcke mit trapezoiden Rampen präsentiert, die sich wie folgt zusammensetzten:

1. Block Trapezoide Rampen ohne Ausblendung des Stimulus
2. Block Trapezoide Rampen mit einem Ausblendintervall von 0 - 500 ms
3. Block Trapezoide Rampen mit einem Ausblendintervall von 150 - 650 ms
4. Block Trapezoide Rampen, bei denen nur in den ersten 150 ms der visuelle Stimulus sichtbar war

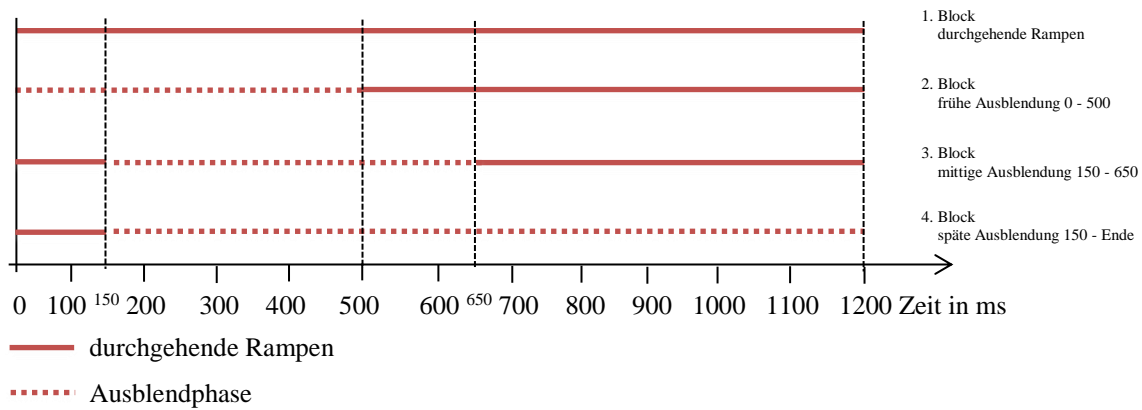


Abb. 9: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Ausblendintervalle

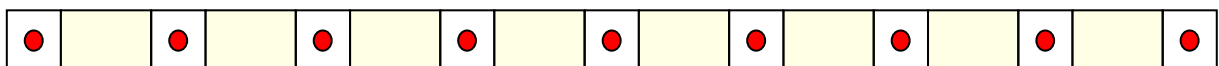
Innerhalb eines Blockes wurden abwechselnd sechs Rampen nach rechts und sechs Rampen nach links präsentiert. Die vier Blöcke bildeten zusammen ein sogenanntes Set. Insgesamt gab es drei Sets mit pseudo-randomisierter Abfolge der Blöcke.

Die StudienteilnehmerInnen erhielten die Instruktion, den Zielpunkt zu fixieren und so exakt wie möglich zu verfolgen. In Situationen, in denen der Zielpunkt zeitweise ausgeblendet wurde (2. bis 4. Block), sollten die StudienteilnehmerInnen sich vorstellen, der Zielpunkt sei nur verdeckt wie hinter einem Objekt, bewege sich aber mit konstanter Geschwindigkeit weiter, so dass sie dessen Bewegung ebenfalls weiter folgen sollten.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich folgendes Bild:

- Je Block erfolgten zwölf Rampen, d. h. sechsmal links, sechsmal rechts.
- Davon wurden später zehn Rampen ausgewertet.
- Die ersten beiden Rampen, bei denen auch in den Blöcken 2 - 4 der Zielpunkt nicht ausgeblendet wurde, dienen dem Einüben.

Gesamtdauer je Set = $9 \times 12 \text{ s} + 8 \times 36 \text{ s} = 405 \text{ s} = 6,75 \text{ min.}$



- Fixation 12 s
- Aktivierung 36 s

Langsame Augenfolgebewegungen mit fugalen Rampen (Labor I)

Der Fixationspunkt erschien hier in der Mitte des Sichtfeldes für mindestens 1200 ms bis maximal 1600 ms. Anschließend bewegte sich der Stimulus für 1300 ms mit einer Geschwindigkeit von 16 °/s nach links. Hatte der Zielpunkt die Peripherie erreicht, sprang er zurück in die mittige Ausgangsposition und eine neue Rampe wurde präsentiert. Je nach Bedingung wurde der Zielpunkt wie bei den trapezoiden Rampen für ein definiertes Intervall ausgeblendet (s. Abbildung 9). In jedem Block erfolgte während der ersten beiden Rampen keine Ausblendung im Sinne von Übungsrampen. Insgesamt wurden auch hier in jedem Block zehn Rampen präsentiert, zunächst nach links und anschließend nach rechts. Die Reihenfolge der Bedingungen war zwischen den StudienteilnehmerInnen randomisiert, allerdings zwischen den Versuchsgruppen ausgeglichen.

Die Instruktion der StudienteilnehmerInnen war identisch zur Instruktion mit trapezoiden Rampen.

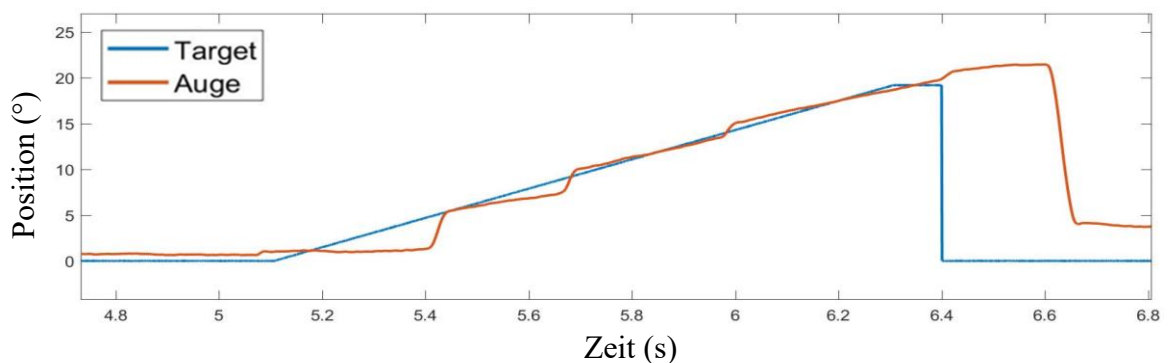


Abb. 10: Darstellung der fugalen Rampen in Abhängigkeit von Position und Zeit

2.6 Datenauswertung

Die gemessenen Augenbewegungsdaten wurden mittels Matlab 7.1 bearbeitet (*The MathWorks, Inc. Natick, MA/USA*). Dazu wurden die Rohdaten zunächst kalibriert. Es erfolgte eine automatische Erkennung der Stimuli, die den entsprechenden Bedingungen zugeordnet wurden. Anschließend wurden die Daten mit einem Gauss- (50 Hz) und einem Median-Filter (15 Samples) gefiltert. *Sakkaden* wurden anhand folgender Kriterien erkannt: Geschwindigkeit > 30 °/s, Amplitude $< 50^\circ$ und $> 0,2^\circ$, farblich gekennzeichnet und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Mit einer Lidschlag-Erkennungsfunktion wurden Lidschläge automatisch erkannt und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen (Rambold et al., 2002). Anschließend erfolgte eine manuelle Überprüfung der Daten.

Um dies zu gewährleisten, wurden alle Aufnahmen erneut trialweise gesichtet und ggf. kleine Korrekturen, insbesondere in den Randbereichen der von der Software bereits automatisch markierten Stellen, vorgenommen. Anschließend wurde eine Glättungsfunktion angewandt und die Augenbewegungsgeschwindigkeit berechnet. Die im Vorfeld automatisch erkannten bzw. korrigierten *Sakkaden* und Lidschläge wurden aus dem Augenbewegungsgeschwindigkeitssignal herausgenommen und linear interpoliert.

Die Augengeschwindigkeitsspuren wurden zunächst für jede Richtung getrennt pro Bedingung übereinandergelegt und gemittelt und für jede(n) StudienteilnehmerIn die mediane Geschwindigkeitsspur berechnet.

Bei Stimuli mit kontinuierlicher Zielpunktpräsentation, wie beispielsweise trapezoiden oder fugalen Rampen ohne Ausblendung, wurde die mittlere Geschwindigkeit in jeder Richtung ermittelt. In Folge der Nachbearbeitung wurden die ersten und letzten 5° wegen erhöhten Auftretens von Artefakten an den Umkehrpunkten des Zielpunktes verworfen.

Zur Beurteilung der Güte der Augenfolgebewegung wurde für die Bedingungen durchgehende Rampen, frühe Ausblendung 0 - 500, mittige Ausblendung 150 - 650 sowie späte Ausblendung 150 - Ende die Augengeschwindigkeit (maximaler *Gain*) ausgewertet und als gelber Bereich dargestellt (s. Abbildung 11ff). Folgende Verläufe werden in den Abbildungen 11ff dargestellt: Die schwarze Linie stellt die Augengeschwindigkeit als Median der Durchläufe der Kontrollperson K023 dar. Die horizontale rote Linie stellt den zeitlichen Verlauf dar, in dem der Stimulus sichtbar war, 1 = sichtbar (on), 0 = unsichtbar (off). Die grüne Linie stellt die Zielpunktposition dar. Die blaue Linie stellt die horizontale Augenposition dar. Der gelbe Bereich stellt das Intervall dar, in dem der maximale Gain berechnet wurde. Der rote Bereich stellt das Intervall dar, in dem die Restaugengeschwindigkeit (residual Gain) berechnet wurde. Die Parameter wurden in der Einheit Grad (°) bzw. Grad pro Sekunde (°/s) gemessen.

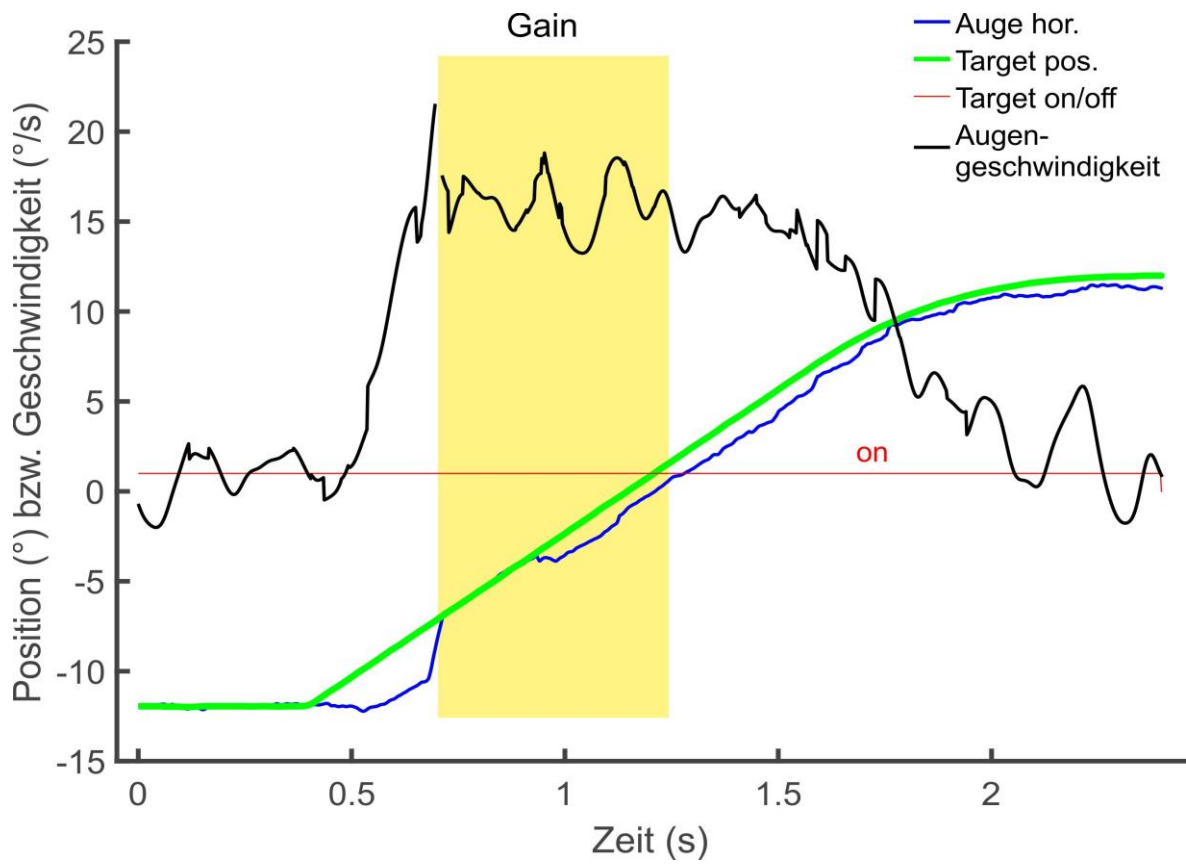


Abb. 11: Augenspuren bei durchgehenden Rampen

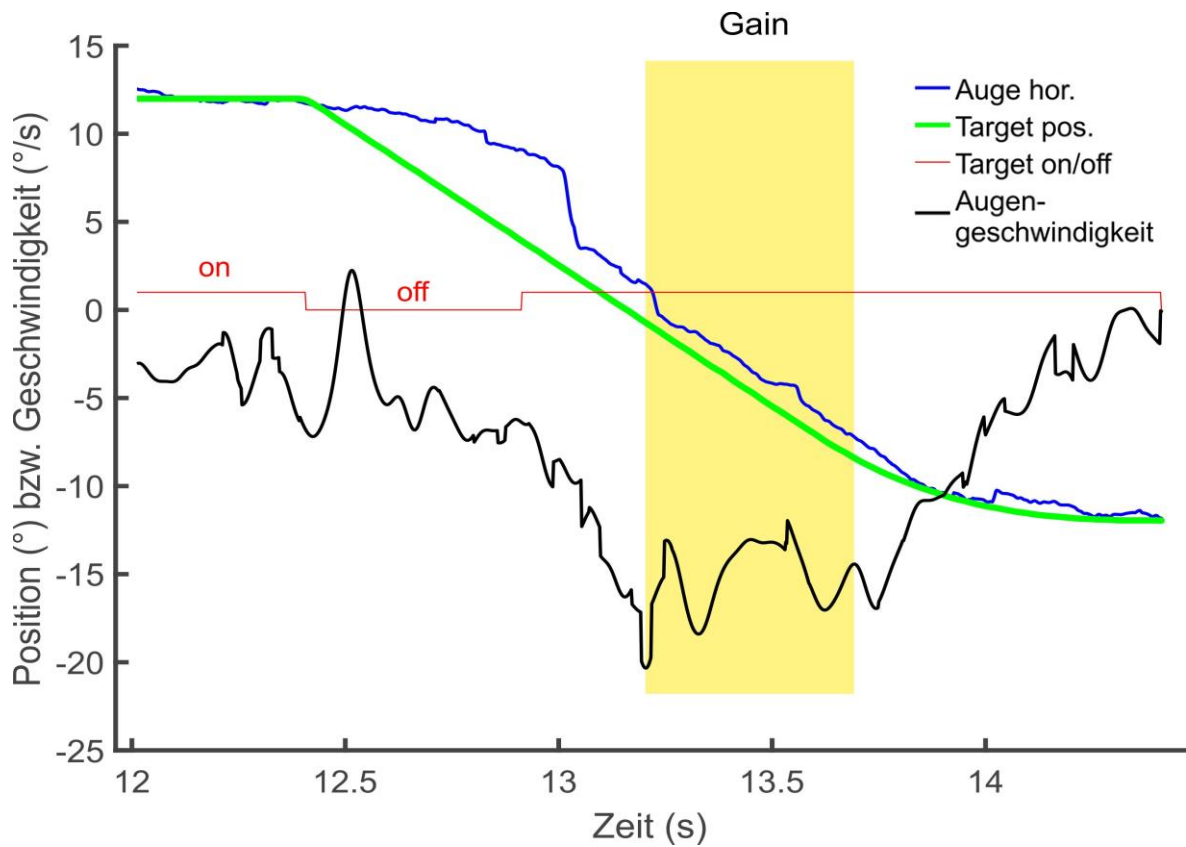


Abb. 12: Augenspuren bei früher Ausblendung 0 - 500 ms

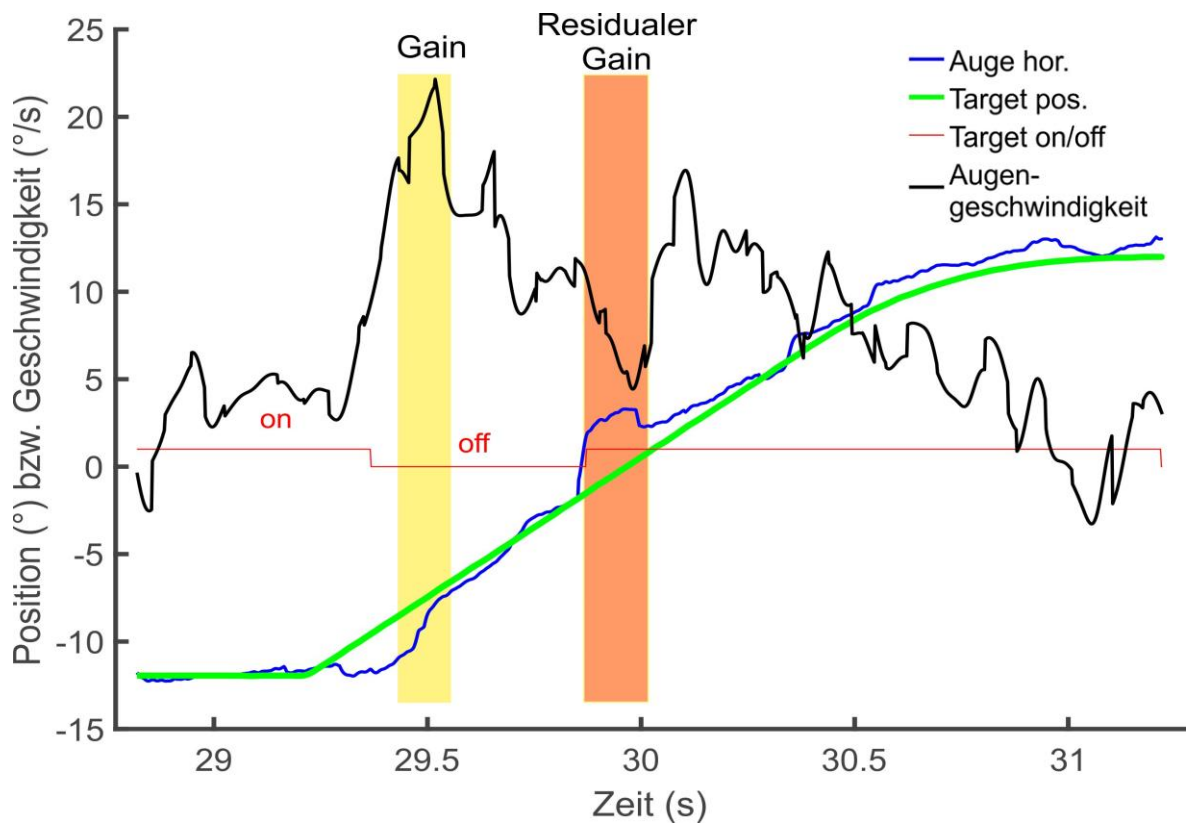


Abb. 13: Augenspuren bei mittiger Ausblendung 150 - 650 ms

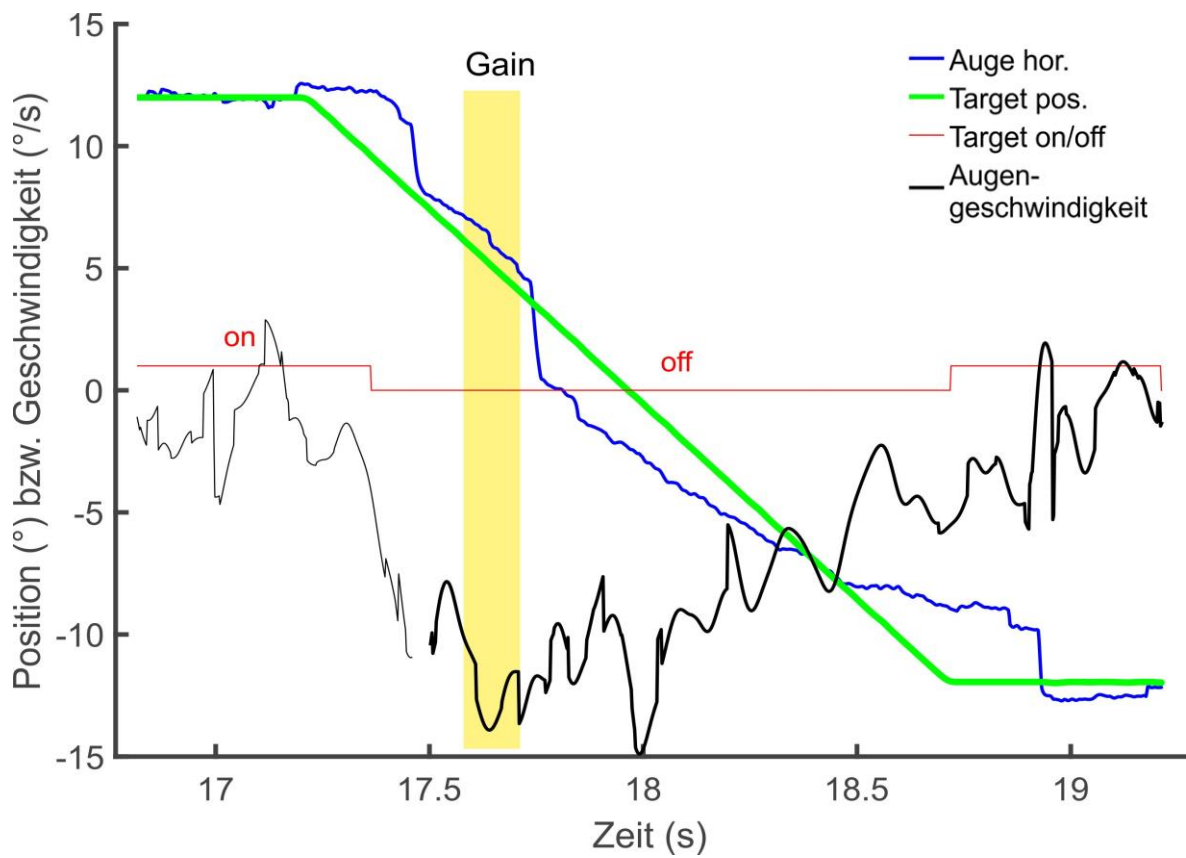


Abb. 14: Augenspuren bei später Ausblendung 150 - Ende

Nach dem Abschluss der Sichtung aller erhobenen Daten und ggf. deren Korrektur (wie oben beschrieben) erfolgte die statistische Auswertung mittels IBM SPSS Version 22.0.02 (Armonk, Vereinigte Staaten). Für ein besseres Verständnis der standardisierten Bewertung der Variablen s. Tabelle 8.

EXPERIMENT	<ul style="list-style-type: none"> - fMRT - Labor I (Trillenberg et al., 2016) - Labor II - Labor III
GRUPPE	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung - Patienten mit bipolarer Störung - gesunde Kontrollen
BEDINGUNG	<ul style="list-style-type: none"> - durchgehende Rampen - frühe Ausblendung 0 – 500 - mittige Ausblendung 150 – 650 - späte Ausblendung 150 – Ende - durchgehende Rampen randomisiert (fugal) - oszillierender Reiz - Dreiecksreiz
POSITION	<ul style="list-style-type: none"> - liegend - sitzend
STIMULUS	<ul style="list-style-type: none"> - fugal - trapezoid
STIMULUSGESCHWINDIGKEIT	<ul style="list-style-type: none"> - 15 °/s - 16 °/s - 30 °/s

Tab. 8: Standardisierte Darstellung der Variablen

Die auszuwertenden Daten wurden zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Anschließend erfolgte die Auswertung mittels der Varianzanalyse (ANOVA). In den Analysen trat häufiger eine Verletzung der Varianzhomogenität (ermittelt durch Mauchly-Test) auf. Daher werden in dieser Arbeit ausschließlich Ergebnisse der Varianzanalysen mit Greenhouse-Geisser-Korrektur angegeben. Zur besseren Nachvollziehbarkeit des Auswertungsdesigns werden F-Werte mit unkorrigierten Freiheitsgraden gezeigt, die F-Werte selbst jedoch mit Korrektur angegeben. Paarweise oder gruppenweise Vergleiche wurden mittels der Scheffé-Prozedur durchgeführt. Die Varianzhomogenität wurde mit Hilfe des Levene-Tests überprüft. Zur Überprüfung systematischer Gruppenunterschiede hinsichtlich der Mittelwerte wurde der t-Test angewandt. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung und der kleinen Stichproben erfolgte die Berechnung der Vergleiche 3.2 (Vergleich fMRT und Labor III) sowie 3.3 (Labor I, Labor II und Labor III) mit nicht-parametrischen Tests. Allerdings gibt es in der

verwendeten SPSS-Version (22.0.02) keine Möglichkeit für eine zweifaktorielle und mehrfaktorielle Rangvarianzanalyse für nicht-parametrische Test. Die Ergebnisse beruhen daher auf umgerechneten Rangplätzen (ANOVA-F-Tests auf Rangdaten) und einer nachgelagerten klassischen Varianzanalyse (ANOVA). Mit parametrischen Tests (ANOVA und t-Test) wurden die Vergleiche 3.4 (Vergleich fMRT und Labor I) sowie 3.5 (Vergleich fMRT und Labor I – Restaugengeschwindigkeit) berechnet. Signifikante Unterschiede werden bis zu einem Niveau von $p = 0,05$ bzw. 5 % angegeben. Die im Zuge der insgesamt vier Studiendesigns notwendigen Steuerungs- und Auswerteprogramme wurden von Herrn Dr. Andreas Sprenger (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Neurologie) geschrieben.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich fMRT und Labor III

In die Auswertung wurden die Daten von sechs gesunden Kontrollen einbezogen.

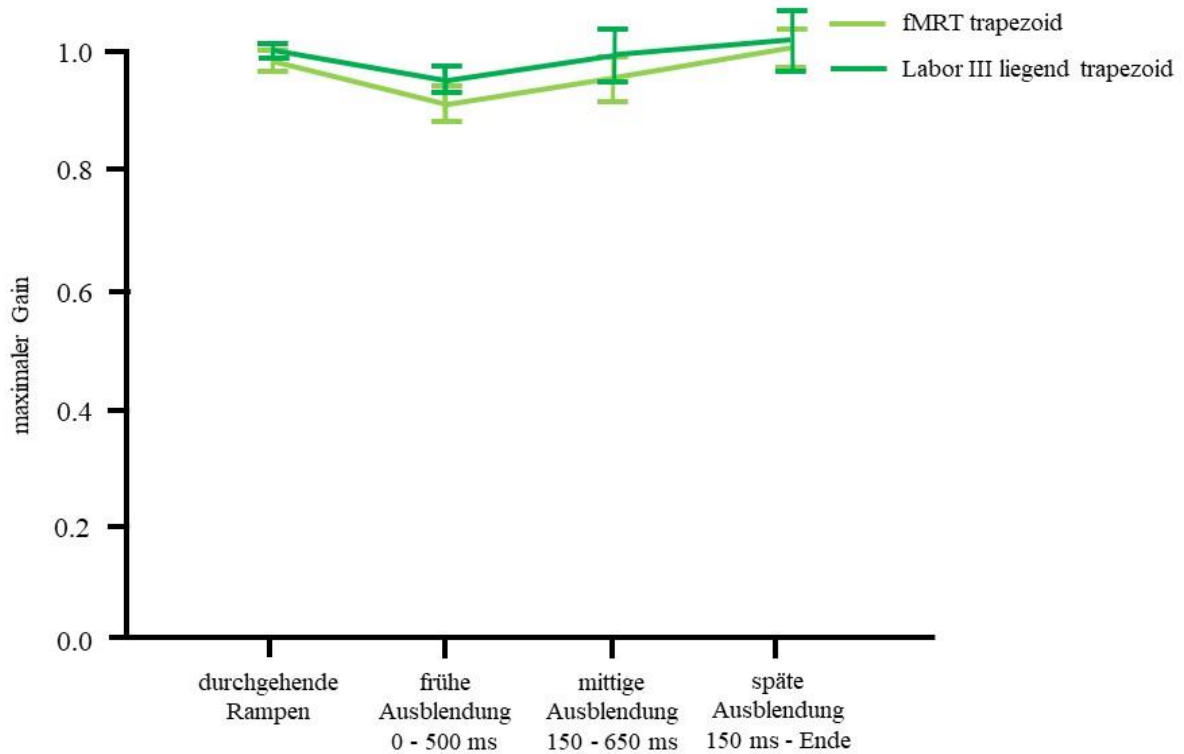


Abb. 15: Vergleich fMRT und Labor III. Die Abbildung zeigt eine 2 x 4 ANOVA mit zwei Experimenten und vier Bedingungen, bezogen auf den maximalen *Gain*.

Es zeigte sich für den Innersubjekt-Faktor BEDINGUNG kein signifikanter Haupteffekt ($F(3, 3) = 1.487, p = 0.273$).

Für den Innersubjekt-Faktor EXPERIMENT zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt ($F(1, 5) = 4.586, p = 0.085$).

Es zeigten sich keine signifikanten Interaktionen für die Innersubjekt-Faktoren EXPERIMENT x BEDINGUNG ($F(3, 3) = 0.397, p = 0.642$).

3.2 Vergleich Labor I, Labor II und Labor III

In die Auswertung wurden die Daten von sechs gesunden Kontrollen einbezogen.

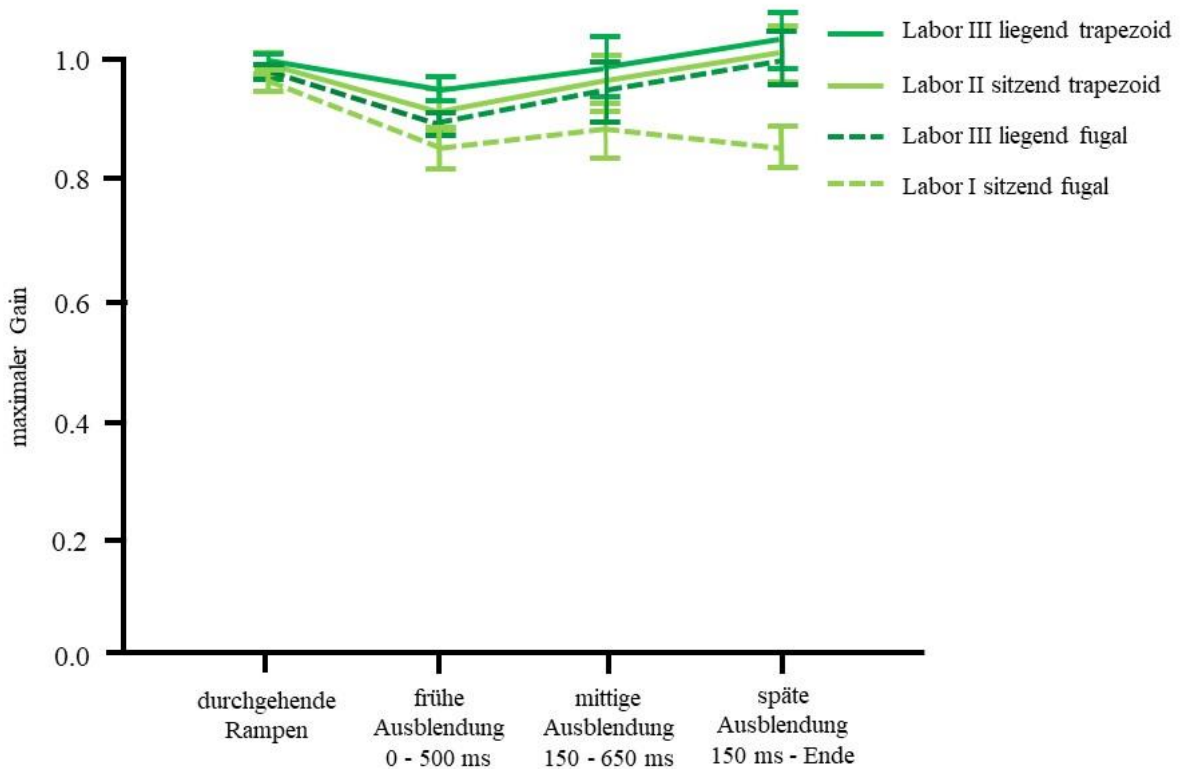


Abb. 16: Vergleich Labor I, Labor II und Labor III. Die Abbildung zeigt eine 2 x 2 x 4 ANOVA mit zwei Positionen, zwei Stimulustypen und vier Bedingungen bezogen auf den maximalen *Gain*.

Es zeigte sich für den Innersubjekt-Faktor BEDINGUNG kein signifikanter Haupteffekt ($F(3, 3) = 2.199, p = 0.154$).

Allerdings zeigte sich für den Innersubjekt-Faktor STIMULUS ein signifikanter Haupteffekt ($F(1, 5) = 14.849, p = 0.012$) mit größeren *Gains* für die trapezoiden Stimuli.

Für den Innersubjekt-Faktor POSITION zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt ($F(1, 5) = 9.196, p = 0.029$) mit jeweils größeren *Gains* in den liegenden Untersuchungen.

Es zeigten sich keine Interaktionen für die Innersubjekt-Faktoren BEDINGUNGEN x STIMULUS ($F(1, 3) = 2.791, p = 0.107$), BEDINGUNG x POSITION ($F(3, 3) = 2.355, p = 0.147$), STIMULUS x POSITION ($F(1, 5) = 0.832, p = 0.404$) und BEDINGUNG x STIMULUS x POSITION ($F(3, 3) = 4.021, p = 0.055$).

3.3 Vergleich fMRT und Labor I

In die Auswertung wurden die Daten von 18 gesunden Kontrollen, 16 Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und 12 Patienten mit bipolarer Störung einbezogen.

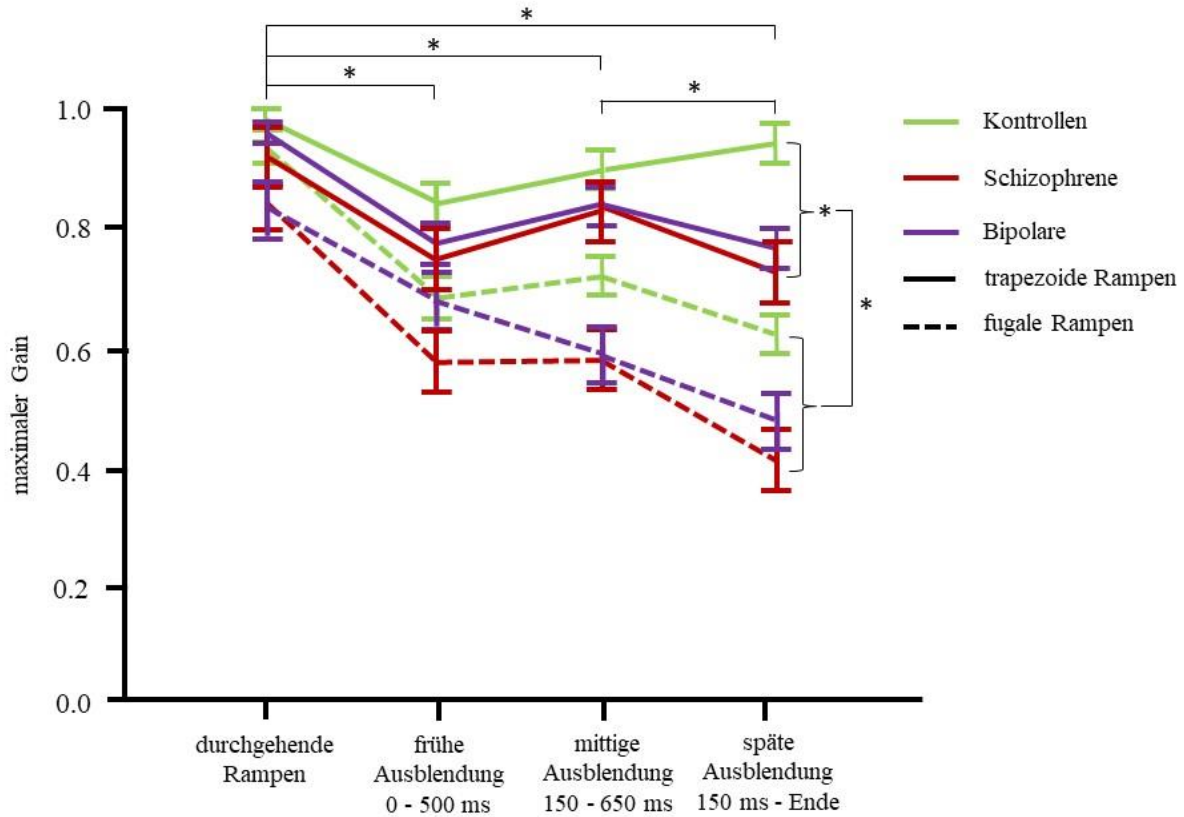


Abb. 17: Vergleich fMRT und Labor I. Die Abbildung zeigt einen 2 x 4 x 3 ANOVA mit zwei Experimenten, vier Bedingungen und drei Gruppen, bezogen auf den maximalen *Gain* (* $p < 0.05$).

Beim Parameter maximaler *Gain* zeigte sich für den Innersubjekt-Faktor STIMULUS ein signifikanter Haupteffekt ($F(1, 43) = 23.83, p < 0.001$). Der post-hoc Vergleich zwischen den STIMULI zeigte, dass mit trapezoiden Rampen höhere maximale *Gains* erreicht wurden als mit fugalen Rampen ($p < 0.001$).

Ferner gab es einen signifikanten Haupteffekt für den Zwischensubjekt-Faktor GRUPPE ($F(1, 43) = 5.178, p = 0.010$). Der post-hoc Vergleich für den Faktor GRUPPE ergab, dass die gesunden Kontrollen signifikant höhere *Gains* erzielten als die Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung ($p = 0.008$). Allerdings unterscheiden sich die gesunden Kontrollen nicht von den Patienten mit bipolarer Störung ($p = 0.219$) sowie die Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung sich nicht von den Patienten mit bipolarer Störung

($p = 0.877$). Es zeigte sich jedoch keine Interaktion für die Faktoren STIMULUS x GRUPPE ($F(2, 43) = 0.070, p = 0.933$).

Für den Innersubjekt-Faktor BEDINGUNG zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt ($F(3, 41) = 56.55, p < 0.001$). Der post-hoc Vergleich für den Faktor BEDINGUNG zeigte, dass die *Gains* in der BEDINGUNG durchgehende Rampen gegenüber den anderen BEDINGUNGEN signifikant höher waren (p immer < 0.001). Für die BEDINGUNG mittige Ausblendzeit 150 – 650 ms zeigten sich ebenfalls signifikant höhere *Gains* gegenüber der späte Ausblendzeit 150 ms – Ende ($p < 0.001$). Es gab keinen Unterschied zwischen den BEDINGUNGEN mittige Ausblendzeit 150 – 650 ms vs. frühe Ausblendzeit 0 – 500 ms ($p = 1.000$) und frühe Ausblendzeit 0 - 500 ms vs. späte Ausblendzeit 150 ms – Ende ($p = 0.108$).

Für die Interaktion BEDINGUNG x GRUPPE zeigte sich keine signifikante Interaktion ($F(6, 84) = 1.58, p = 0.179$).

Allerdings zeigte sich für die Interaktion STIMULUS x BEDINGUNG eine signifikante Interaktion ($F(3, 41) = 15.61, p < 0.001$). Der post-hoc Vergleich zeigte, dass sich der maximale *Gain* in den BEDINGUNGEN ohne Ausblendung über die Gruppen hinweg nicht zwischen fugalen und trapezoiden Rampen unterschied. Im Gegensatz dazu ergab sich für die drei Ausblendbedingungen, dass in den Bedingungen mit trapezoiden Rampen höhere maximale *Gains* erreicht wurden als in denen mit fugalen Rampen (150 - 650 ms $p < 0.001$, 0 - 500 ms $p = 0.029$ und 150 ms - Ende $p < 0.001$).

Für die dreifache Interaktion STIMULUS x BEDINGUNG x GRUPPE ergaben sich keine signifikanten Effekte ($F(6, 82) = 0.869, p = 0.505$).

3.4 Vergleich fMRT und Labor I (Restauggeschwindigkeit)

In die Auswertung wurden die Daten von 18 gesunden Kontrollen, 16 Patienten mit Schizophrenie-Spektrum-Störung und 12 Patienten mit bipolarer Störung einbezogen.

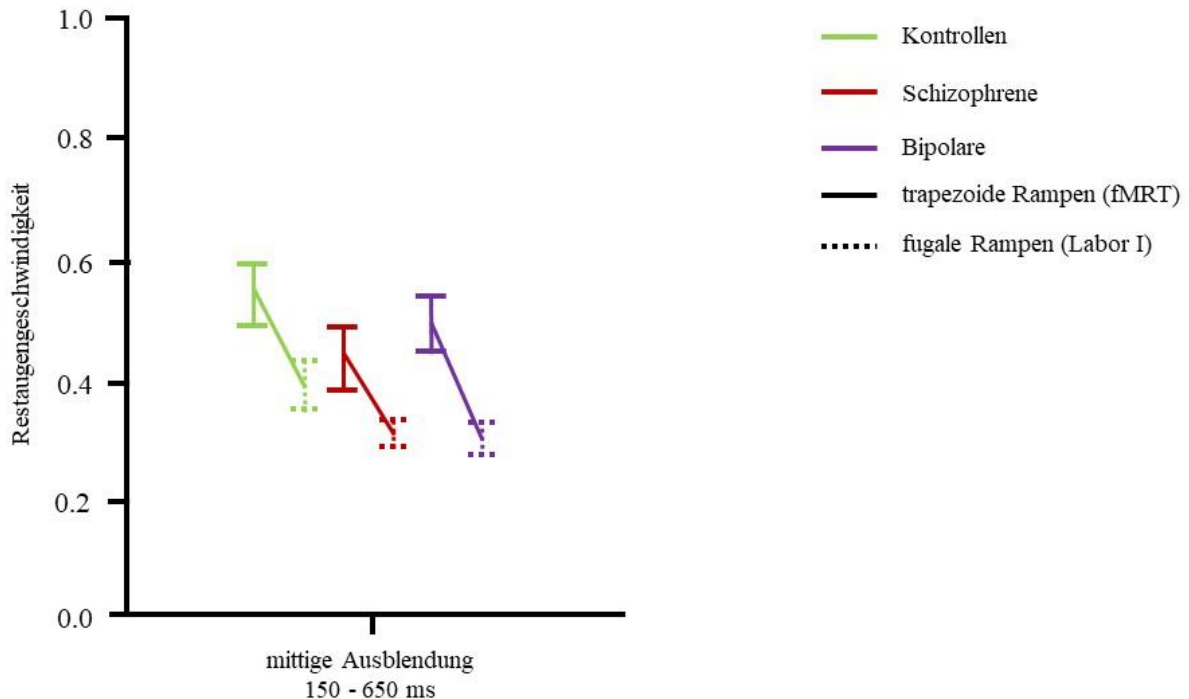


Abb. 18: Vergleich fMRT mit Labor I (Restauggeschwindigkeit). Die Abbildung zeigt die Resultate zweier Experimente in den drei Gruppen.

Die ANOVA für die Restaugengeschwindigkeit zeigte für den Innersubjekt-Faktor STIMULUS einen signifikanten Haupteffekt ($F(1, 46) = 25.875, p < 0.001$). Der post-hoc Vergleich für den STIMULUS zeigte für die trapezoiden Rampen signifikant höhere *Gains* gegenüber den fugalen Rampen ($p < 0.001$). Es gab keinen signifikanten Haupteffekt für den Zwischensubjekt-Faktor GRUPPE ($F(2, 46) = 1.752, p = 0.185$).

Es zeigten sich keine Interaktionen für die Faktoren STIMULUS x GRUPPE ($F(2, 46) = 0.387, p = 0.681$).

3.5 Statistischer Vergleich der relevanten soziodemografischen Daten

Im Zwischensubjektvergleich zeigte sich für die Variable Alter (fMRT und Labor I gesamt) kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Patienten mit einer Schizophrenie-Spektrum Störung, den Patienten mit bipolarer Störung sowie den gesunden Kontrollen ($F(2,49) = 1.781, p = 0.179$). Auch für die Variable Bildung (Schuljahre + Ausbildungsjahre) zeigte sich knapp kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Studienteilnehmer-

Innen ($F(2,47) = 3.184, p = 0.0501$). Allerdings zeigte sich sowohl im MWTB ($F(2,44) = 8.68, p = 0.001$) als auch im Hawie WST Test ($F(2,46) = 9.209, p < 0.001$), dass die Patienten mit einer Schizophrenie-Spektrum Störung einen geringeren IQ als die Patienten mit bipolarer Störung sowie die gesunden Kontrollen aufwiesen.

4 Diskussion

Zunächst zeigten die Versuchsreihen für den maximalen *Gain* folgende zu diskutierende Ergebnisse:

In den Punkten eins bis drei werden die Umgebungsbedingungen betrachtet und deren mögliche Einflüsse auf den *Gain*. Die Ergebnisse in den ersten drei Punkten beruhen auf der Analyse der gesunden Kontrollen.

1. Die Versuchsreihen fMRT (trapezoid, liegend) und Labor III (trapezoid, liegend) hatten als differenzierende Merkmale die umgebungsbedingten Einflussfaktoren in Form von Lautstärke und Magnetfeld sowie die Messinstrumente (Limbustracker vs. Video-Eyetracker). Es zeigten sich allerdings bei den gesunden Probanden keine signifikanten Auswirkungen der voneinander abweichenden Umgebungsbedingungen und Messinstrumente auf die Ergebnisse.
2. Unter Laborbedingungen zeigten sich unabhängig von den Bedingungen (durchgehende Rampen, frühe Ausblendung 0 - 500 ms, mittige Ausblendung 150 - 650 ms, späte Ausblendung 150 ms - Ende) höhere *Gains* bei der trapezoiden vs. der fugalen Stimulation.
3. Es zeigten sich im Labor über alle Bedingungen jeweils größere *Gains*, wenn die StudienteilnehmerInnen während der Messungen der Augenfolgebewegungen lagen.

In den Punkten vier bis sechs werden neben den Umgebungsbedingungen die Diagnosen betrachtet und deren mögliche Einflüsse auf den *Gain*. Die Ergebnisse in den Punkten beruhen auf dem Einschluss von Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung, Patienten mit bipolarer Störung und auf gesunden Kontrollen.

4. Auch unter Hinzunahme der Patienten zeigten sich für die beiden Versuchsreihen Labor I und fMRT ebenfalls höhere *Gains* infolge der trapezoiden (fMRT, liegend) vs. der fugalen (Labor I, sitzend) Stimulation der Augenfolgebewegung (analog zu Punkt 2).
5. Die gesunden Kontrollen hatten höhere *Gains* als die Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung. Zwischen den gesunden Kontrollen und den Patienten mit

bipolarer Störung sowie zwischen den Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und den Patienten mit bipolarer Störung zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

6. In Bezug auf den Messparameter Restaugengeschwindigkeit zeigte sich über alle Gruppen, für die mittige Ausblendung 150 - 650, eine höhere Restaugengeschwindigkeit infolge der trapezoiden Stimulation gegenüber der fugalen, jedoch gab es keinen Gruppenunterschied.

Zu Punkt 1.

Der Magnetresonanztomograf erzeugt ein starkes Magnetfeld. Dieses Magnetfeld umgibt das gesamte Gerät und könnte einen Einfluss auf die StudienteilnehmerInnen haben, die sich innerhalb des Magnetfeldes aufhalten. Seit Jahren wird von einigen StudienteilnehmerInnen berichtet, dass sie im Zusammenhang mit dem Aufenthalt in oder um Magnetresonanztomografen Schwindel empfinden (Schenck et al., 1992; Heilmaier et al., 2011). Von unseren StudienteilnehmerInnen berichtete keiner über Schwindel während oder nach dem Aufenthalt im MRT. Ein durch magnetische vestibuläre Stimulation (MVS) induzierter Nystagmus und Schwindel sollten allerdings bei Augenbewegungsstudien mittels bildgebender Verfahren grundsätzlich in Betracht gezogen werden (Roberts et al., 2011). Für die Erklärung wurden mehrere Mechanismen vorgeschlagen und untersucht (Glover et al., 2007). Allerdings ist die Ursache weiterhin unbekannt. Tatsächlich könnte das durch das Magnetfeld stimulierte vestibuläre System bei StudienteilnehmerInnen Hirnareale aktivieren, die für die Augenbewegungen und die Wahrnehmung im Zusammenhang mit der Körperposition in Verbindung stehen. Dabei betreffen die Auswirkungen und Einschränkungen nicht nur das vestibuläre System.

Bei der Interpretation der Ergebnisse bleiben allerdings immer Restzweifel, ob das jeweilige Aktivierungsmuster im fMRT auch der Realität entspricht bzw. hinreichend die spezifischen funktionellen Korrelate widerspiegelt. Hintergrund ist, dass das jeweilige Messergebnis unter Umständen durch den Einsatz des Messgerätes selbst oder durch periphere Aspekte beeinflusst bzw. verzerrt sein könnte. Diese Einflüsse sind bei der fMRT Messung insbesondere die relative Dunkelheit, der Geräuschpegel, die Enge und ggf. das Magnetfeld. Allerdings ließen sich für den Vergleich der Experimente fMRT und Labor III keine Einflüsse der Umgebungsbedingungen auf die Messungen der Augenfolgebewegungen bei den gesunden Kontrollen darstellen. Gleiches gilt für die unterschiedlich eingesetzten Messinstrumente. Bestätigt wurde dieser Befund darüber hinaus zwischen den gesunden

Kontrollen und Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung. Lencer et al. (2005, 2011) (Limbustracker, 500 Hz) kamen bezüglich des signifikanten Unterschiedes im Gain zwischen Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und den gesunden Kontrollen im MRT zu denselben Ergebnissen wie Levin et al., 1988 (Magnetspulentechnik, coil, 30 kHz); Schweeney et al., 1998 (Infrarot-Sclera Reflexionssensor, 500 Hz); Schweeney et al., 1999 (Infrarot-Sclera Reflexionssensor, 500 Hz); Thaker et al., 1999 (Infrarot-Technik, Modell 2010, 332 Hz); Lencer et al., 2004b (Infrarot-Reflexionstischgerät, 250 Hz); Hong et al., 2008 (Video-Eytracker, 500 Hz) und Lencer et al., 2010 (Limbustracker, 500 Hz), in deren Studien die StudienteilnehmerInnen im Labor und damit ohne äußere magnetische und weitere umgebungsbedingte Einflüsse gemessen wurden (Lencer et al., 2005; Lencer et al., 2011).

Allerdings konnten mit dem Vergleich der Experimente fMRT und Labor III lediglich der Einfluss des MRT und die Verwendung unterschiedlicher Messsysteme zur Erfassung der Augenfolgebewegung diskutiert werden. Daher soll in der weiteren Betrachtung auf die Parameter Stimulus und Position während der Messungen der Augenfolgebewegungen eingegangen werden.

Zu Punkt 2.

Die Ursache der höheren *Gains* bei der trapezoiden Stimulation gegenüber der fugalen ist aus unserer Sicht im unterschiedlichen Aufbau pendulierender vs. nicht pendulierender Stimuli und im dadurch bedingten unterschiedlichen Anspruch an das okulomotorische System zu suchen. Da sich dieser Unterschied auch unter Hinzunahme der Patienten als stabil zeigte, wird hierauf im Rahmen der Betrachtung der Punkte 4. und 5. näher eingegangen. Unterschiedliche Resultate aufgrund der in den Laborexperimenten eingesetzten Messsysteme sind unwahrscheinlich, da es sich um baugleiche Videobasierte-Pupillen-Messsysteme (Labor I und Labor II: EYELINK II 500 Hz, Labor III: EYELINK I, 250 Hz) handelte.

Zu Punkt 3.

Signifikant höhere *Gainwerte* während der Messungen in der liegenden Position wurden als Ergebnis nicht von uns erwartet. Eine entsprechend durchgeführte Literaturrecherche ergab keine hinreichenden Erklärungsansätze, mit denen eine Beschreibung möglicher Ursachen nachvollziehbar gelungen wäre. Auf der Grundlage fehlender publizierter schlüssiger

Erklärungsansätze blieb uns nur die Möglichkeit, hypothetisch, in Teilen auch in spekulativer Form mögliche Ursachen zu beschreiben. In der Folge können einzelne Erklärungsansätze im Ausschlussverfahren als unwahrscheinliche Ursache benannt werden.

- a) Ein möglicher (geometrischer) Erklärungsansatz wäre das Vorhandensein von systematischen Unregelmäßigkeiten bei der Kalibration. Allerdings wäre dieser Effekt im Zuge der Eichstimulation wieder kompensiert worden. Die Kalibrationen erfolgten sowohl während der Messungen im Liegen als auch im Sitzen nach einem festen Protokoll, welches sich nicht zwischen den Experimenten unterschied. Bei individuell erkannten Unregelmäßigkeiten wurden die Kalibrationen wiederholt und der Vorgang entsprechend protokollarisch beschrieben. Bei der erneuten Durchsicht der Protokolle zeigte sich kein systematischer Fehler im Rahmen der Kalibration.
- b) Ein zweiter möglicher Einfluss könnte sich aus den unterschiedlichen Aufbauten der Experimente ergeben haben. Während der Messungen, die im Liegen durchgeführt wurden, war der Stimulus für die Probanden lediglich über einen Spiegel sichtbar. Bei den Messungen im Sitzen hatten die Probanden einen direkten Blick auf die Projektionsscheibe und den Stimulus. Somit ergeben sich ggf. Differenzen in der Tiefenwahrnehmung seitens der StudienteilnehmerInnen zwischen den Experimenten. Formal war der Abstand von der Projektionsfläche bis zu den Augen bei dem Experiment Labor III (liegend) größer als bei den Experimenten, die im Sitzen (Labor I und Labor II) durchgeführt wurden. Dieser Entfernungsunterschied wurde von den StudienteilnehmernInnen durch die Spiegelprojektion nicht als solcher wahrgenommen. Daher halten wir den Einfluss einer unterschiedlichen Tiefenwahrnehmung für wenig wahrscheinlich, da die Spiegelprojektion die verschiedenen Entfernungen negiert und der Abstand zwischen Augen und Spiegel bei allen Versuchen, die im Liegen stattgefunden haben, identisch war. Darüber hinaus erfolgten die Messungen bei völliger Dunkelheit. Die von den StudienteilnehmernInnen während der verschiedenen Experimente beobachtete Größe des Stimulus unterschied sich nicht. In der Gesamtbetrachtung können wir sagen, dass sich die räumliche Darstellung für die StudienteilnehmerInnen nicht wesentlich zwischen den Versuchsreihen unterschied.

- c) Einen dritten Erklärungsansatz sehen wir in der statistischen Auswertung. Aufgrund der geringen Stichprobengröße der Studien Labor III ($N = 6$) und Labor II ($N = 7$) haben wir uns im Rahmen der statistischen Auswertung für einen nicht parametrischen Test auf Rangdaten entschieden. Im Ergebnis zeigten sich (für den Vergleich Labor II sitzend trapezoid, Labor III liegend trapezoid und Labor I sitzend fugal sowie Labor III liegend fugal) höhere *Gainwerte*, wenn die Messungen im Liegen erfolgten. Aufgrund des unerwarteten Ergebnisses eines Positionseffektes auf die Messergebnisse der langsamen Augenfolgebewegungen haben wir uns entschieden, den selben Vergleich mit einem parametrischen Test zu wiederholen. Im Ergebnis zeigte sich mit dem parametrischen Test kein signifikanter Einfluss für den Faktor Position. Um die (statistische) Power zu steigern, haben wir den Vergleich eingekürzt und lediglich die Experimente Labor II sitzend trapezoid vs. Labor III liegend trapezoid mit einem parametrischen Test verglichen. Somit war der Faktor Position das "einzige mögliche" diskriminierende Merkmal. Allerdings hätten sich auch hier keine signifikanten höheren *Gainwerte* im Liegen gezeigt. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und des Nichtvorhandenseins der Normalverteilung haben wir uns dennoch dazu entschieden, die mittels des nicht parametrischen Testverfahrens generierten Ergebnisse in dieser Arbeit zur Grundlage der Interpretation zu machen. Dabei ist uns durchaus bewusst, dass die Teststärke im Vergleich zur parametrischen Methode im Allgemeinen etwas geringer ist (Rasch et al., 2010). Letztlich können die möglichen Ursachen des dargestellten Positionseffektes an dieser Stelle nicht in abschließender und zufriedenstellender Form benannt werden und sollten daher Gegenstand einer weiteren wissenschaftlichen Auseinandersetzung bleiben. Wir halten aber den Positionseffekt in seiner hier gezeigten Ausprägung für sehr schwach und deutlich geringer als den aufgezeigten Stimuluseffekt (s. „Zu Punkt 2.“).

Bezüglich der gesunden Kontrollen lässt sich für die Punkte eins bis drei folgendes zusammenfassen. Sowohl der Stimulus (pendulierend vs. nicht pendulierend) als auch die Position (sitzend vs. liegend) zeigten in unseren Studien einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Ergebnisse der Augenfolgebewegungen (maximaler *Gain*), nicht aber die unterschiedlichen Umgebungsbedingungen und die eingesetzten Messinstrumente zur Erfassung der Augenfolgebewegung.

Zu den Punkten 4. und 5.

Häufig in der Literatur beschriebene Stimulusdesigns sind Schritt Rampen Paradigma, Rampen Paradigma, Dreiecksreiz, Sinusreiz und der trapezoide Reiz. Das in der fMRT Studie verwendete Reizparadigma (trapezoider Reiz) gehört in die Gruppe der pendulierenden Reize (oszillierender Reiz, Dreiecksreiz, Sinusreiz sowie trapezoider Reiz). Der im Labor I verwendete Reiz gehört in die Gruppe der nicht pendulierenden Reize (Rampen und Schritt Rampen). Um die Trennschärfen zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe in verschiedenen publizierten Studien mit der Trennschärfe in unseren Studien vergleichen zu können, wurde „Eta-Quadrat η^2 “ berechnet, sofern die Effektgröße aus dem empirischen F-Wert berechnet werden konnte. Aus folgenden Studien konnte das η^2 (Eid et al., 2013) ermittelt werden (s. Tabelle 9).

Autoren	Stimulations- geschwindigkeit in Grad pro s	Position	Messinstrumente	Paradigma	Gain	Eta ²
Sweeney et al., 1994	16	sitzend	Limbustracker (ASL 210, 250 Hz)	Sinusreiz	0.890	0,393
Lencer et al., 1999	15	sitzend	Limbustracker (Skalar IRIS, 250 Hz)	Dreiecksreiz	0.900	0.107
Lencer et al., 1999	30	sitzend	Limbustracker (Skalar IRIS, 250 Hz)	Dreiecksreiz	0.800	0.184
Ross et al., 2002	16,7	sitzend	Limbustracker (ASL 210, 500 Hz)	Trapezoide Reize	0.980	0.075
Kathmann et al., 2003	13; 17	sitzend	Elektrookulografie (EOG, 512 Hz)	Oszillierender Reiz	0.880	0.085
Sprengrer et al., 2013	10; 20; 30	sitzend	Video-Eyetracker (EyeLink I, 250 Hz)	Dreiecksreiz	0.950	0.224
Aktuelle Studie fMRT	16	liegend	Limbustracker (CRS, 500 Hz)	Trapezoide Reize	0.950	0.104
Mittelwerte (pendulierende Reize)					0.907	0.167
Clementz und McDowell, 1994	10; 20; 30	sitzend	Limbustracker (ASL 210, 250 Hz)	Schritt Rampen Paradigma	0.761	0.228
Clementz und McDowell, 1994	10; 20; 30	sitzend	Limbustracker (ASL 210, 250 Hz)	Rampen Paradigma	0.839	0.073
Hong et al., 2008	18,7; 24	sitzend	Video-Eyetracker (EyeLink II 500 Hz)	Schritt Rampen Paradigma	0.870	0.083
Lencer et al., 2010	4; 8; 16; 24; 32	sitzend	Limbustracker (ASL 210, 500 Hz)	Schritt Rampen Paradigma	0.790	0.082
Lencer et al., 2010	4; 8; 16; 24; 32	sitzend	Limbustracker (ASL 210, 500 Hz)	Rampen Paradigma	0.735	0.059
Labor I (Trillenbergl et al., 2016)	8; 16	sitzend	Video-Eyetracker (EyeLink II 500 Hz)	Rampen Paradigma	0.940	0.213
Mittelwert (nicht pendulierende Reize)					0.823	0.123

Tab. 9: Ausgewählte Studien mit nicht pendulierenden sowie pendulierenden Reizen (ASL: Applied Science Laboratories, Baldwin Park/CA, USA; CRS: Cambridge Research Systems, Rochester/UK; EyeLink: SR Research, Ottawa/ON, Canada; Skalar; Skalar Medical BV, Delft/NL)

Das Eta-Quadrat η^2 gibt den Anteil der Varianz an, den die unabhängige Variable aufklärt, hier die Zugehörigkeit zur Patienten- oder Kontrollgruppe. Der Wert von Eta-Quadrat η^2 kann lediglich zwischen 0 und 1 liegen (Eid et al., 2013). Ein größerer Wert von η^2 entspricht einem größeren Defizit in der Gruppe der Patienten. Sowohl Patienten als auch gesunde Kontrollen können durch die vorhersagbare Targetbewegung (leichte Aufgabe) eine höhere Augengeschwindigkeit erreichen. Damit reduzieren sich infolge der Angleichung die *Gainwerte*, die maximal eins sein können sowie der Abstand zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollen. Gleichzeitig könnte sich die Streuung in der Patientengruppe reduzieren (rechte Hälfte der Abbildung 19). In diesem Fall ist das Eta-Quadrat η^2 in der schwierigen Aufgabe reduziert, $\eta^2_2 < \eta^2_1$. Ist die Streuung hingegen bei schweren (nicht pendulierenden) und bei leichten (pendulierenden) Aufgaben vergleichbar, würde eine

schwere Aufgabe das größere Eta-Quadrat η^2 ergeben, $\eta^2_2 > \eta^2_1$ (linke Hälfte der Abbildung 19).

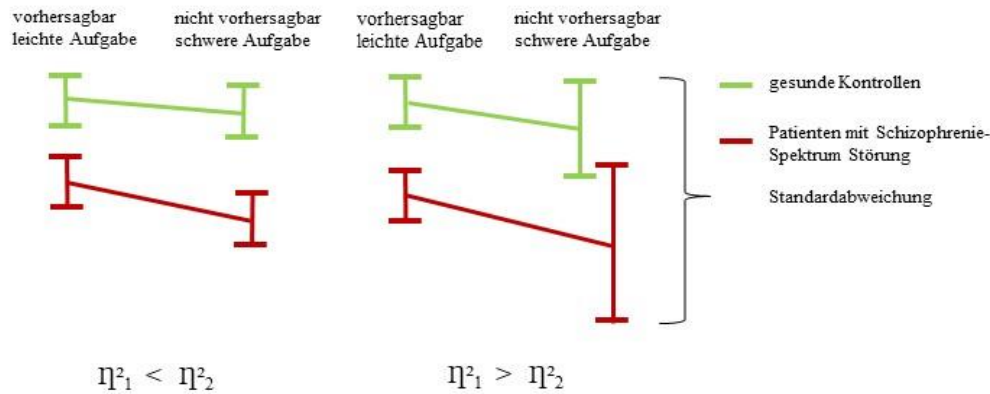


Abb. 19: Mögliche Änderung von Eta-Quadrat η^2 beim Übergang von einer leichten zu einer schweren Aufgabe

Vor dem oben beschriebenen Hintergrund stellt sich die Frage, was die Daten aus den anderen Studien (s. Tabelle 9) diesbezüglich zeigen. Nach der Berechnung des Eta-Quadrats η^2 ließen sich die Studien in Abhängigkeit von *Gain* und η^2 in einem Diagramm wie folgt einordnen (s. Abbildung 20).

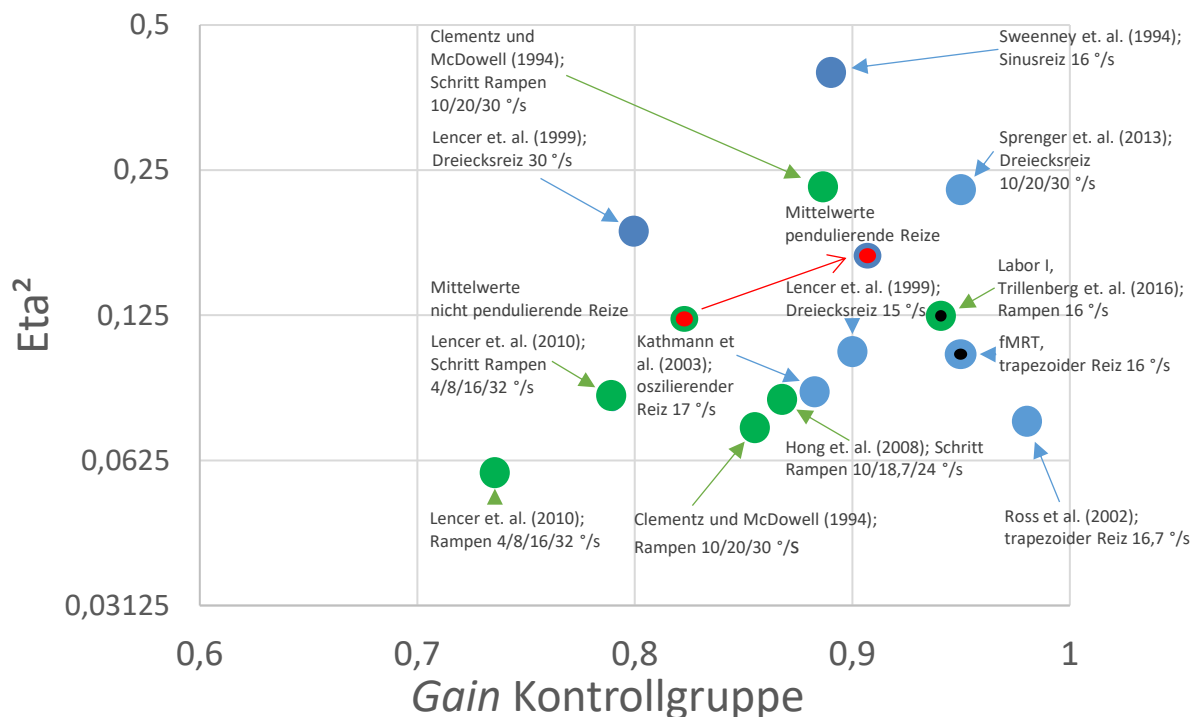


Abb. 20: Zusammenhang von *Gain* und η^2 bei ausgewiesenen Studien. Die grünen Punkte stellen jeweils nicht pendulierende Reize, die blauen Punkte pendulierende Reize dar. Der grün-schwarze Punkt stellt unsere Versuchsreihe Labor I und der blau-schwarze Punkt unsere Versuchsreihe fMRT dar. Die beiden roten Punkte kennzeichnen die Mittelwerte (für die nicht pendulierenden sowie für die pendulierenden Reize) der abgebildeten Studien.

Das Diagramm zeigt eine erhebliche Streuung über die Studien sowohl im *Gain* in der Kontrollgruppe als auch im Eta-Quadrat η^2 . Es zeigte sich, dass mit zunehmendem Anspruch der Stimuli an das okulomotorische System (d. h. mit sinkendem *Gain*) der Unterschied von Patienten zu den gesunden Kontrollen sinkt. Pendulierende Reize haben eine höhere Vorhersagbarkeit als nicht pendulierende Reize, sind also weniger anspruchsvoll. Unsere beiden Studien Labor I und fMRT folgen hinsichtlich des *Gains* diesem Muster (trapezoide Rampen > fugale Rampen), hinsichtlich des Eta-Quadrat η^2 nicht (fugale Rampen > trapezoide Rampen). In der Studie Labor I sind das Eta-Quadrat η^2 und der *Gain* für den nicht pendulierenden Reiz höher als für die pendulierenden s. Abbildung 20. Ein neben unserem Resultat weiteres Beispiel, in dem das Eta-Quadrat η^2 für den nicht pendulierenden Reiz höher ist als für die pendulierenden, ist die Studie von Clementz und McDowell (1994). Im Mittel sind das Eta-Quadrat η^2 sowie die *Gains* für die pendulierenden Reize jedoch höher. In unseren Testergebnissen war der *Gain* signifikant unterschiedlich, der dem allgemeinen Trend zuwiderlaufende Unterschied vom Eta-Quadrat η^2 jedoch nicht. Ein bedeutsamer Unterschied im Eta-Quadrat η^2 hätte sich in dem Vergleich Diagnose (Gruppe) x Stimulus/Position gezeigt.

Bezogen auf die Hypothese I zeigte sich zwischen den pendulierenden und den nicht pendulierenden Untersuchungsbedingungen ein systematischer Unterschied für den maximalen *Gain*. Bezogen auf die Trennung der Gruppen/Diagnose (Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung, Patienten mit bipolarer Störung und gesunde Kontrollen) sind die Aussagekraft und Ergebnisse ungeachtet des eingesetzten Stimulus (pendulierend vs. nicht pendulierend) identisch. Allerdings kommt es auf die Ausgestaltung des Stimulus selbst an und damit, ob dessen Verfolgung für die Probanden grundsätzlich eine leichte oder schwere Aufgabe darstellt. Zusätzliche trennende Faktoren zwischen einer leichten und einer schweren Aufgabe können beispielsweise die Stimulusgeschwindigkeit, die Ausgestaltung der Wendepunkte sowie das Vorhandensein einer Fixation ggf. auch die Fixationszeit, sein. Diese Faktoren können sowohl innerhalb einer Gruppe von Reizparadigmen (pendulierend, nicht pendulierend) als auch zwischen den pendulierenden und nicht pendulierenden Untersuchungsbedingungen selbst zu einer größeren Trennung beitragen. So würde sich bei der isolierten Betrachtung der fMRT Studie anders als in der Labor I Studie knapp kein signifikanter Gruppenunterschied für den *Gain* zwischen den gesunden Kontrollen und den Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung zeigen. Für die Beantwortung der zugrunde gelegten Hypothesen war die Zusammenführung der jeweiligen Datensätze der größtenteils

identischen StudienteilnehmerInnen (Labor I und fMRT) zu einem Datensatz allerdings zwingend. Der formale Test ergab eben keinen Unterschied hinsichtlich der Trennung der diagnostischen Gruppen.

Zu Punkt 6.

Als weiterer vergleichender Parameter zwischen den pendulierenden und nicht pendulierenden Stimuli wurde innerhalb der eigenen Studien die Restaugengeschwindigkeit ausgewertet und berechnet. Es zeigten sich für die Restaugengeschwindigkeit über alle Gruppen systematisch höhere *Gains* unter trapezoider vs. fugaler Stimulation. Die Restaugengeschwindigkeit war in unseren Daten für pendulierende Stimuli höher als für nicht pendulierende Stimuli, allerdings ergaben sich hieraus keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen/Diagnosen. Für die eigenen Studien bleibt festzuhalten, dass sowohl der Stimulus als auch die Position als entscheidende Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der Restaugengeschwindigkeit angesehen werden müssen. Die Ergebnisse aus dem Vergleich fMRT (trapezoid, liegend) und Labor III (trapezoid, liegend) bezüglich der Einflüsse der Umgebungsbedingungen sind auf den Vergleich fMRT vs. Labor I übertragbar. Somit kann der Einfluss der Untersuchungsbedingungen auf die Ergebnisse des Vergleichs fMRT vs. Labor I als unwahrscheinlich erachtet werden. Dass die Restaugengeschwindigkeit nicht zwischen den Gruppen bzw. Diagnosen (gesunde Kontrollen, Patienten mit chronischer Schizophrenie-Spektrum Störung und Patienten mit bipolarer Störung) trennt, deckt sich auch mit den Ergebnissen aus der Literaturrecherche. So setzten Thaker et al. (1999) ein Schritt Rampen Paradigma mit einem Ausblendintervall von 500 ms ein und konnten keinen signifikanten Unterschied für die Restaugengeschwindigkeit zwischen den Patienten mit chronischer Schizophrenie-Spektrum Störung und gesunden Kontrollen feststellen (Thaker et al., 1999). Nagel et al. setzten in ihrer Studie 2007 einen Dreiecksreiz ein. Dieser hatte eine Dauer von 3000 ms und wurde mittig für 1000 ms ausgeblendet. Es zeigte sich kein Gruppenunterschied zwischen den Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und den gesunden Kontrollen (Nagel et al., 2007). In einer weiteren Studie von Nagel et al. 2012 wurde ein Schritt Rampen Paradigma nach Rashbass (1961a) mit einem Ausblendintervall eingesetzt. Auch in dieser Arbeit zeigte sich kein Gruppenunterschied für die Restaugengeschwindigkeit zwischen den Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und den gesunden Kontrollen (Nagel et al., 2012). Damit bestätigten Nagel et al. in der Studie von 2012 die Ergebnisse von Thaker et al. 1999 und Nagel et al. 2007. Bestätigt wurden diese Ergebnisse auch von Sprenger et al. 2013. Sie wählten dabei ein

Ausblendintervall von 666 oder 1000 ms und einen Dreiecksreiz (Sprenger et al., 2013). Gleichzeitig stärken diese Ergebnisse den Ansatz der möglichen Nutzung eines Top-down-Mechanismus als Kompensation durch Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und Patienten mit bipolarer Störung (Nagel et al., 2007; Lencer et al., 2011). Im Gesamtergebnis zeigt sich, dass die Anwendung der Paradigmen nicht pendulierende vs. pendulierende Rampen für den Parameter Restaugengeschwindigkeit zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den gesunden Kontrollen, den Patienten mit bipolarer Störung und den Patienten mit (chronischer) Schizophrenie-Spektrum Störung führten. Es zeigte sich aber für die Restaugengeschwindigkeit ein Unterschied zwischen den Experimenten fMRT und Labor I. Die Ursache hierfür vermuten wir in den unterschiedlich verwendeten Stimuli und der unterschiedlichen Körperposition während der Messungen der Augenfolgebewegungen (MRT, trapezoid, liegend vs. Labor I, fugal, sitzend), analog zum *Maximalgain*.

Darüber hinaus gibt es weitere allgemeine Einwände bzw. mögliche Einflussfaktoren gegen jede (fMRT-)Studie, unabhängig vom Stimulusdesign, mit Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und Patienten mit bipolarer Störung, die im weiteren Verlauf diskutiert werden sollen.

4.1 Einflussfaktor Medikamente

Flechtner et al. (2002) konnten in einer Test-Retest-Studie zeigen, dass sowohl die *Catch-up-Sakkaden* als auch der *Gain* als Marker bei Patienten mit einer Schizophrenie-Spektrum Störung und Patienten mit Depression robust gegenüber dem Einfluss von Neuroleptika sind (Flechtner et al., 2002). Eine Ausnahme bilden die Medikamente Risperidon und Clozapin (Friedman et al., 1992). Die Ergebnisse von Flechtner et al. 2002 decken sich mit den Studien von Spohn et al., 1988; Katsanis und Iacono, 1991; Gooding et al., 1994 sowie Fabisch et al., 2009. Allerdings zeigte sich auch, dass sowohl antizipatorische als auch *Back-up-Sakkaden* keine hinreichende Zuverlässigkeit besitzen, um als charakteristische Marker für eine Schizophrenie zu dienen (Flechtner et al., 1997; Flechtner et al., 2002). Patienten, die die Medikamente Risperidon oder Clozapin eingenommen hatten, wurden aufgrund der bekannten Beeinflussung auf die Okulomotorik für unsere Experimente fMRT und Labor I ausgeschlossen (Friedman et al., 1992; Sweeney et al., 1997). Hierzu zeigten Lencer et al. (2008a) in der ersten Längsschnittstudie, die die sensomotorischen und kognitiven Komponenten der initialen Augenfolgebewegung und der gleichmäßigen Augenfolgebewegung evaluierten, bei unmedizinierten Patienten mit einer Schizophrenie-Spektrum

Störung eine geringfügige Beeinträchtigung der langsamen Augenfolgebewegung. Dies ging einher mit einem reduzierten *Gain* bei vorhersagbaren Rampenzielen und mit erhöhten *Latenzen* sowie einer erhöhten *Catch-up-Sakkaden-Rate* während der vorhersehbaren Zielverfolgung. Nach der Gabe der zweiten Generation von antipsychotischen Medikamenten, bestehend aus Risperidon und Olanzapin, verringerten sich die psychotischen Symptome nach sechs Wochen. Der *Gain* der langsamen Augenfolgebewegungen sank bei nicht vorhersehbarer Stimuluspräsentation, allerdings nicht beim oszillierenden Stimulus Task. Es erfolgte eine partielle Normalisierung um das erste Jahr. Die Autoren vermuten die Ursache dieser Normalisierung in einer partiellen Toleranz gegenüber Arzneimitteln (Lencer et al., 2008a). Es zeigte sich damit eine selektive Wirkung der zweiten Generation von Antipsychotika auf die sensomotorische Kontrolle der *Pursuit* Antwort. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Arbeiten überein, die einen reduzierten *Gain* bei Behandlung mit Clozapin (Friedman et al., 1992; Litman et al., 1994) und eine *Sakkadenlatenzverlängerung* durch Risperidon beschrieben (Sweeney et al., 1997; Reilly et al., 2005). Da es zwischen den Patienten und gesunden Kontrollen zu keiner Veränderung bezüglich des oszillierenden Tasks gekommen ist, scheinen Signale höherer kognitiver Ordnung oder prädiktive Signale nicht betroffen zu sein (Lencer et al., 2008a).

Unabhängig davon erfolgte in unserer Untersuchung eine Überprüfung sämtlicher Einnahmen und Dosierungen, um ggf. StudienteilnehmerInnen ausschließen zu können, bei denen aufgrund der Medikamenteneinnahme Artefakte zu erwarten waren. Eine signifikante Beeinflussung durch verbliebende Neuroleptika war unter Berücksichtigung folgender Quellen nicht zu erwarten (Sweeny et al., 1999; Thaker et al., 1999; Flechtner et al., 2002; Lencer et al., 2011). Die Messungen der Augenbewegungen im Labor I (Trillenberget al., 2016) erfolgten im Zeitraum 29.09.2009 bis 20.12.2010. Die Messungen im Rahmen des fMRT Experimentes erfolgten innerhalb desselben Zeitraums, zwischen dem 20.02.2010 und 26.09.2010, so dass von einer stabilen Medikation auszugehen ist.

4.2 Einflussfaktor Alter

Es ist bereits mehrfach gezeigt worden, dass die Augenfolgeleistung mit dem Alter korreliert (Sharpe und Sylvester, 1978; Zackon und Sharpe, 1987; Paige, 1994; Ross et al., 1999; Sprenger et al., 2011). Allerdings kann der Alterseffekt bezüglich der langsamen Augenfolgegeschwindigkeit nur bedingt mit einem Sinusreiz ermittelt werden, da ein altersbedingter Effekt aufgrund der hohen Vorhersagbarkeit der Targetbewegung in diesem

Stimulus so gut wie nicht auftritt (Büttner und Kremmyda, 2007). Gleiches gilt für den oszillierenden Task, wie ihn Sprenger et al. (2011) einsetzten. Auch hier zeigte sich keine Korrelation des *Gains* mit dem Alter (Sprenger et al., 2011). Im Gegensatz dazu beobachteten Zackon und Sharpe (1987) die Abnahme der langsamen Augenfolgegeschwindigkeit bei einem Dreiecksreiz mit dem Alter (Zackon und Sharpe, 1987). Der Alterseinfluss auf die langsame Augenfolgegeschwindigkeit konnte auch mit trapezoid-ähnlichen Reizen gezeigt werden (Ross et al., 1999). Die Studien von Morrow und Sharpe (1993) sowie Ross et al. (1999) zeigten auch für den nicht pendulierenden Stimulus Schritt Rampen Paradigma einen altersbedingten Einfluss auf die langsame Augenfolgegeschwindigkeit (Morrow und Sharpe, 1993; Ross et al., 1999). Sprenger et al. (2011) kamen mit dem nicht pendulierenden Stimulus Rampen Paradigma ohne Ausblendung zu demselben Befund wie Morrow und Sharpe (1993) sowie Ross et al. (1999) (Sprenger et al., 2011). Im Gegensatz dazu sinken die antizipatorische und prädiktive Erwartung bzw. Vorhersage nicht mit zunehmendem Alter (Sprenger et al., 2011).

Bezüglich der eigenen Studien lässt sich ein möglicher Alterseffekt wie folgt diskutieren:

Vergleich hinsichtlich der Diagnose

Die Patienten mit einer bipolaren Störung waren bei Trillenberg et al. (2016) signifikant älter als die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung und der gesunden Kontrollen. Es zeigte sich allerdings lediglich für die *Latenz* der Abbremsung (die in der hier vorgelegten Studie keine zentrale Rolle spielt) eine Korrelation mit dem Alter. Allerdings konnte in der Studie nicht final beantwortet werden, ob für die längere *Latenz* bei den Patienten mit einer bipolaren Störung das vergleichsweise höhere Alter oder ein krankheitsbedingter Einflussfaktor ursächlich sind (Trillenberg et al., 2016). Sowohl die fMRT Daten als auch der bereits erwähnte zusammengeführte Datensatz der identischen StudienteilnehmerInnen (Labor I und fMRT) zeigten hingegen keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des Alters. Für die hier betrachteten Parameter *Gain* und Restaugengeschwindigkeit ist ein Alterseffekt unwahrscheinlich, da sich sowohl bei der Studie Labor I als auch bei der fMRT Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit einer bipolaren Störung und den gesunden Kontrollen zeigten.

Vergleich hinsichtlich der Experimente

Ein möglicher Einfluss des Alters (in den Experimenten fMRT, Labor I, Labor II und Labor III) wurde minimiert, indem ein Mindestalter von 18 Jahren und ein maximales Alter von 60 Jahren bei der Auswahl der StudienteilnehmerInnen berücksichtigt wurde. Unter dieser Prämisse zeigte sich in den Studien von Sweeney et al. (1999) und Hong et al. (2008), in denen ein Schritt Rampen Paradigma eingesetzt wurde, kein Alterseffekt, bezogen auf den *Gain* (Sweeney et al., 1999; Hong et al., 2008). Die Messungen Labor I (Trillenbergl et al., 2016) und fMRT wurden in demselben Zeitraum durchgeführt, womit Differenzen zwischen den beiden Studien nicht auf Alterseffekte zurückzuführen sein können. Die zeitliche Differenz der Teilnahme an der Labor I und der fMRT Studien beträgt im Mittelwert 1,5 Monate mit einer Standardabweichung von 2 Monaten. Die Studien Labor II und Labor III folgten binnen zwei Jahren. Innerhalb dieser Zeit erreichte keiner der gesunden Kontrollen das 60. Lebensjahr. Aufgrund der zeitlichen Nähe zu den beiden vorherigen Studien ist ein Alterseffekt für eventuelle Differenzen in den Ergebnissen unwahrscheinlich.

4.3 Zusammenfassung

Einleitung und Fragestellung

Die parallele Ableitung von Augenbewegungen und fMRT erzwingt Änderungen der Stimuluspräsentationen und Messbedingungen bei der Augenbewegungsmessung. Daher stellte sich die Frage, ob die Faktoren Körperhaltung, Umgebungsbedingungen, Messsystem und Stimulus einen Einfluss auf den *Gain* der langsamen Augenfolgebewegung und auf deren Differenz zwischen Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung, Patienten mit bipolarer Störung sowie gesunden Kontrollen haben.

Material und Methoden

Gemessen wurde die Augengeschwindigkeit (*Gain*) von 16 Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung, 16 Patienten mit bipolarer Störung und 20 gesunden Kontrollen. Die Messungen erfolgten im fMRT (liegend, trapezoide Rampen) und im Labor (sitzend, fugale Rampen). Im dritten Experiment wurden 7 gesunde Kontrollen im Labor (sitzend, trapezoide Rampen) und im vierten Experiment 6 gesunde Kontrollen (liegend, trapezoide Rampen und fugale Rampen) ebenfalls im Labor gemessen.

Ergebnisse

Es zeigten sich im Labor höhere *Gainwerte*, wenn die StudienteilnehmerInnen während der Messungen der Augenfolgebewegungen lagen. Die *Gainwerte* im MRT entsprachen denen aus dem Labor liegend. Für den Faktor Stimulus zeigte sich, dass mit den trapezoiden Rampen im Labor und im MRT höhere *Gainwerte* erreicht wurden als mit fugalen Rampen im Labor. Wir fanden einen Gruppeneffekt, bei dem die Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung niedrigere *Gainwerte* aufwiesen als Patienten mit bipolarer Störung und gesunde Kontrollen. Dieser Effekt blieb bei Änderung der Rahmenbedingungen (liegend vs. sitzend und trapezoide Rampen vs. fugale Rampen) stabil.

Diskussion

Wir konnten zeigen, dass die Rahmenbedingungen zwar die *Gainwerte* an sich, nicht aber die Aussagekraft der Ergebnisse wesentlich beeinflussten. Pendulierende und nicht pendulierende Stimuli führten zu unterschiedlichen Ansprüchen an das okulomotorische System. Daraus resultierten je nach Stimulation höhere oder niedrigere *Gainwerte* und damit eine unterschiedliche Trennschärfe zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollen. So lässt sich die Differenz erklären, wonach 50 – 80 % der Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung je nach Aufgabenstellung Defizite in der Aufrechterhaltung der langsamen Augenfolgebewegung haben.

4.4 Offene bzw. weiterführende Frage

Hinsichtlich der Augenbewegungsmessungen zeigte die Arbeit, dass die im Labor gemessenen Ergebnisse die bei den Patienten bestehenden Defizite so gut wie möglich dargestellt haben. Die Frage, die sich daran anschließt ist, ob sich diese Defizite auch hinsichtlich der Bildgebung (MRT) zeigen. Darüber hinaus sollte der Einfluss unterschiedlicher Positionen auf die langsamen Augenfolgebewegungen Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Auseinandersetzungen sein.

5 Literaturverzeichnis

- Abel LA, Ziegler AS (1988) Smooth pursuit eye movements in schizophrenics: What constitutes quantitative assessment? *Biological Psychiatry* 24(7):747-761
- Abel LA, Friedman L, Jesberger J, Malki A, Meltzer HY (1991) Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders. *Biological Psychiatry* 29(11):1063-1072
- Bandettini PA, Kwong KK, Davis TL, Tootell RBH, Wong EC, Fox PT, Belliveau JW, Weisskoff RM, Rosen BR (1997) Characterization of Cerebral Blood Oxygenation and Flow Changes During Prolonged Brain Activation. *Human Brain Mapping* 5(2):93-109
- Barnes GR, Donnelly SF, Eason RD (1987) Predictive velocity estimation in the pursuit reflex response to pseudo-random and step displacement stimuli in man. *Journal of Physiology* 389(1):111-136
- Barnes GR (2008a) Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements. *Brain and Cognition* 68(3):309-326
- Barnes GR, Collins CJ (2008b) Evidence for a link between the extra-retinal component of random-onset pursuit and the anticipatory pursuit of predictable object motion. *Journal of Neurophysiology* 100(2):1135-1146
- Becker W, Fuchs AF (1985) Prediction in the oculomotor system: smooth pursuit during transient disappearance of a visual target. *Experimental Brain Research* 57(3):562-575
- Behrens F, Collewijn H, Grusser OJ (1985) Velocity step responses of the human gaze pursuit system Experiments with sigma-movement. *Vision Research* 25(7):893-905
- Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry C, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254(5032):716-719
- Bennett SJ, Barnes GR (2003) Human ocular pursuit during the transient disappearance of a visual target. *Journal of Neurophysiology* 90(4):2504-2520
- Bennett SJ, Barnes GR (2004) Predictive smooth ocular pursuit during the transient disappearance of a visual target. *Journal of Neurophysiology* 92(1):578-590
- Blohm G, Missal M, Lefèvre P (2005) Direct evidence for a position input to the smooth pursuit system. *Journal of Neurophysiology* 94(1):712-721
- Butler PD, Javitt DC (2005) Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 18(2):151-157
- Burke MR, Barnes GR (2007) Sequence learning in two-dimensional smooth pursuit eye movements in humans. *Journal of Vision* 7(1):5. 1-12

- Büttner-Ennever JA (2007) Anatomy of the Oculomotor System. In: Straube A, Büttner U (2007) (eds): Neuro-Ophthalmology. Developments in Ophthalmology. Basel, Karger 40:1-14
- Büttner U, Kremmyda O (2007) Smooth Pursuit Eye Movements and Optokinetic Nystagmus. In: Straube A, Büttner U (2007) (eds): Neuro-Ophthalmology. Developments in Ophthalmology. Basel, Karger 40:76-89
- Campion D, Thibaut F, Denise P, Courtin P, Pottier M, Levillain D (1992) SPEM impairment in drug-naive schizophrenic patients: evidence for a trait marker. *Biological Psychiatry* 32(10):891-902
- Carl JR, Gellman RS (1987) Human smooth pursuit: stimulus-dependent responses. *Journal of Neurophysiology* 57(5):1446-1463
- Chen Y, Levy DL, Sheremata S, Nakayama K, Matthyse S, Holzman PS (2003) Effects of typical, atypical, and no antipsychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160(10):1795-1801
- Chen Y, Levy DL, Sheremata S, Holzman PS (2004) Compromised late-stage motion processing in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 55(8):834-841
- Chen Y, Levy DL, Sheremata S, Holzman PS (2006) Bipolar and schizophrenic patients differ in patterns of visual motion discrimination. *Schizophrenia Research* 88(1-3):208-216
- Chen Y, Grossman ED, Bidwell LC, Yurgelun-Todd D, Graber SA, Levy DL, Nakayama K, Holzman PS (2008) Differential activation patterns of occipital and prefrontal cortices during motion processing: Evidence from normal and schizophrenic brains. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 8(3):293-303
- Churchland AK, Lisberger SG (2002) Gain control in human smooth-pursuit eye movements. *Journal of Neurophysiology* 87(6):2936-2945
- Clementz BA, McDowell JE (1994) Smooth pursuit in schizophrenia: abnormalities of open-and closed-loop responses. *Psychophysiology* 31(1):79-86
- Couch FH, Fox JC (1934) Photographic study of ocular movements in mental disease. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 34(3):556-578
- Delabarre EB (1898) A method of recording eye movements. *The American Journal of Psychology* 9(4):572-574
- Diefendorf AR, Dodge R (1908) An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain* 31:451-489
- Dodge R, Cline TS (1901) The angle velocity of eye movements. *Psychological Review* 8(2):145-157

- Dodge R (1903) Five types of eye movements in the horizontal meridian plane of the field of regard. *American Journal of Physiology* 8:307-329
- Edson AJ, Barker GJ (2006) Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition* 60(3):220-232
- Eggert T (2007) Eye Movement Recordings: Methods. In: Straube A, Büttner U (2007) (eds): *Neuro-Ophthalmology. Developments in Ophthalmology*. Basel, Karger 40:15-34
- Eid M, Gollwitzer M, Schmitt M (2013) *Statistik und Forschungsmethoden*. 3. korrigierte Auflage. Beltz Verlag Weinheim Basel 391-395
- Ettinger U, Kumari V, Chitnis XA, Corr PJ, Sumich AL, Rabe-Hesketh S, Crawford TJ, Sharma T (2002) Relationship between brain structure and saccadic eye movements in healthy humans. *Neuroscience Letters* 328(3):225-228
- Fabisch K, Fitz W, Fabisch H, Haas-Krammer A, Klug G, Zapotoczky S, Kapfhammer HP (2009) Sinusoidal smooth pursuit eye tracking at different stimulus frequencies: position error and velocity error before catch-up saccades in schizophrenia and in major depressive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 43(9):855-865
- Flehtner KM, Steinacher B, Sauer R, Mackert A (1997) Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder. *Psychological Medicine* 27(6):1411-1419
- Flehtner KM, Steinacher B, Sauer R, Mackert A (2002) Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 252(2):49-53
- Friedman L, Jesberger JA, Meltzer HY (1992) Effect of typical antipsychotic medications and clozapine on smooth pursuit performance in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 41(1):25-36
- Fukushima K, Fukushima J, Warabi T, Barnes GR (2013) Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements: behavioral evidence, neural substrate and clinical correlation. *Frontiers in Systems Neuroscience* 7(4):1-28
- Glover PM, Cavin I, Qian W, Bowtell R, Gowland PA (2007) Magnetic-field-induced vertigo: a theoretical and experimental investigation. *BioElectroMagnetics* 28(5):349-381
- Gooding DC, Iacono WG, Beiser M (1994) Temporal stability of smooth-pursuit eye tracking in first-episode psychosis. *Psychophysiology* 31(1):62-67
- Grove WM, Lebow BS, Clementz BA, Cerri A, Medus C, Iacono WG (1991) Familial prevalence and coaggregation of schizotypy indicators: A multitrait family study. *Journal of Abnormal Psychology* 100(2):115-121

- Haarmeier T, Bunjes F, Lindner A, Berret E, Their P (2001) Optimizing visual motion perception during eye movements. *Neuron* 32(3):527-535
- Herold EB, Stevenson SB (2013) Eye movement testing in clinical examination. *Vision Research* 90:32-37
- Heilmaier C, Theysohn JM, Maderwald S, Kraff O, Ladd ME, Ladd SC (2011) A-large-scale study on subjective perception of discomfort during 7 and 1.5 T MRI examinations. *Bioelectromagnetics* 32(8):610-619
- Helmchen C, Pohlmann J, Trillenber P, Lencer R, Graf J, Sprenger A (2012) Role of anticipation and prediction in smooth pursuit eye movement control in Parkinson's disease. *Journal of Movement Disorders* 27(8):1012-1018
- Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW (1973) Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* 181(4095):179-181
- Holzman PS, Proctor LR, Levy DL, Yasillo NJ, Meltzer HY, Hurt SW (1974) Eye tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Archives of General Psychiatry* 31(2):143-151
- Holzman PS, O'Brain C (1989) The use of eye movement dysfunction in exploring the genetic transmission of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 239(1):43-48
- Hong LE, Tagamets M, Avila M, Wonodi I, Holcomb H, Thaler GK (2005) Specific motion processing pathway deficit during eye tracking in schizophrenia: a performance-matched functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 57(7):726-732
- Hong LE, Turano KA, O'Neill H, Hao L, Wonodi I, McMahon RP, Elliott A, Thaker GK (2008) Refining the predictive pursuit endophenotype in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 63(5):458-464
- Hong LE, Turano KA, O'Neill HB, Hao L, Wonodi I, McMahon RP, Thaker GK (2009) Is motion perception deficit in schizophrenia a consequence of eye-tracking abnormality? *Biological Psychiatry* 65(12):1079-1085
- Huey EB (1898) Preliminary experiments in the physiology and psychology of reading. *American Journal of Psychology* 9(4):575-586
- Hutton S, Kennard C (1998) Oculomotor abnormalities in schizophrenia, A critical review. *Neurology* 50(3):604-609
- Ilg UJ (1997) Slow eye movements. *Progress in Neurobiology* 53(3):293-329
- Ilg UJ (2008a) The role of areas MT and MST in coding of visual motion underlying the execution of smooth pursuit. *Vision Research* 48(20):2062-2069
- Ilg UJ, Thier P (2008b) The neural basis of smooth pursuit eye movements in the rhesus monkey brain. *Brain and Cognition* 68(3):229-240

- Judd CH, McAllister CN, Cloyd N, Steele WM (1905) General introduction to a series of studies of eye movements by means of kinoscopic photographs. *Psychological Review Monograph Supplements* 7(29):1-16
- Kalus P, Knobel A, Heinz A (2007) Neuroimaging in der Psychiatrie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 8(1):21-34
- Kay SR, Fiszbein A, Opfer LA (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13(2):261-276
- Kathmann N, Hochrein A, Uwer R, Bondy B (2003) Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *American Journal of Psychiatry* 160(4):696-702
- Katsanis J, Iacono WG (1991) Clinical, neuropsychological, and brain structural correlates of smooth-pursuit eye tracking performance in chronic schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 100(4):526-534
- Kimmig H, Greenlee MW, Hueth F, Mergner T (1999) MR-Eyetracker: a new method for eye movement recording in functional magnetic resonance imaging. *Experimental Brain Research* 126(3):443-449
- Klein C, Kasten M, Kuhlenbäumer G, Stephani U, Hohagen F, Deuschl G (2009) Konzept der Initiativgruppe „Neurobiomedizinische Forschung“ der Medizinischen Fakultäten der Universität zu Lübeck und der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel. Dem gemeinsamen Medizinausschuss vorgelegt am 15. April 2009, in revidierter Fassung am 30. Oktober 2009
- Kojima T, Matsushima E, Moriya H, Ando K, Takahashi R, Shimazono Y, Kharazmi M, Herrera J, Potkin S (1986) Eye movements in remitting and non-remitting schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology* 9(4):277-279
- Krauzlis RJ, Lisberger SG (1994) Temporal properties of visual motion signals for the initiation of smooth pursuit eye-movements in monkeys. *Journal of Neurophysiology* 72(1):150-162
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng HM, Brady TJ, Rosen BR (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89(12):5675-5679
- Leigh RJ, Zee DS (2015a) A Survey of Eye Movements. The neurology of eye movements. Oxford University Press, fünfte Auflage, New York 1-23
- Leigh RJ, Zee DS (2015b) Smooth Visual Tracking and Fixation. The neurology of eye movements. Oxford University Press, fünfte Auflage, New York 289-333
- Lisberger SG, Westbrook LE (1985) Properties of visual inputs that initiate horizontal smooth pursuit eye movements in monkeys. *Journal of Neuroscience* 5(6):1662-1673

- Lencer R, Malchow PC, Krecker K, Nolte A, Pinnow M, Zimmerman V, Siefert S, Schwinger E, Arolt V (1999) Smooth Pursuit Performance in Families With Multiple Occurrence of Schizophrenia and Nonpsychotic Families. *Biological Psychiatry* 45(6):694-703
- Lencer R, Nagel M, Sprenger A, Zapf S, Erdmann C, Heide W, Binkofski F (2004a) SHORT COMMUNICATION, Cortical mechanisms of smooth pursuit eye movements with target blanking. An fMRI study. *European Journal of Neuroscience* 19(5):1430-1436
- Lencer R, Trillenber P, Trillenber-Krecker K, Junghanns K, Kordon A, Broocks A, Hohagen F, Heide W, Arolt V (2004b) Smooth pursuit deficits in schizophrenia, affective disorder, and obsessive compulsive disorder. *Psychological Medicine* 34(3):451-460
- Lencer R, Nagel M, Sprenger A, Heide W, Binkofski F (2005) Reduced neuronal activity in the V5 complex underlies smooth-pursuit deficit in schizophrenia: evidence from an fMRI study. *Neuroimage* 24(4):1256-1259
- Lencer R, Sprenger A, Harris MS, Reilly JL, Keshavan MS, Sweeney JA (2008a) Effects of second-generation antipsychotic medication on smooth pursuit performance in antipsychotic-naive schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 65(10):1146-1154
- Lencer R, Trillenber P (2008b) Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans. *Brain and Cognition* 68(3):219-228
- Lencer R, Reilly JL, Harris MS, Sprenger A, Keshavan MS, Sweeney JA (2010) Sensorimotor transformation deficits for smooth pursuit in first-episode affective psychoses and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 67(3):217-223
- Lencer R, Keedy SK, Reilly JL, McDonough BE, Harris MS, Sprenger A, Sweeney JA (2011) Altered transfer of visual motion information to parietal association cortex in untreated first-episode psychosis: Implications for pursuit eye tracking. *Psychiatry Research* 194(1):30-38
- Levin S, Luebke A, Zee DS, Hein TC, Robinson DA, Holzman PS (1988) Smooth pursuit eye movements in schizophrenics: Quantitative measurements with the search-coil technique. *Journal of Psychiatric Research* 22:(3)195-206
- Levy DL, Lajonchere CM, Dorogusker B, Min D, Lee S, Tartaglino A, Lieberman JA, Mendell NR (2000) Quantitative characterization of eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 42(3):171-185
- Levy DL, Sereno AB, Gooding DC, O'Driscoll GA (2010) Eye tracking dysfunction in schizophrenia: characterization and pathophysiology. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 4:311-347
- Litman RE, Hommer DW, Radant A, Clem T, Pickar D (1994) Quantitative effects of typical and atypical neuroleptics on smooth pursuit eye tracking in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 12(2):107-120

- Logothetis NK (2008) What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453(7197):869-878
- Moates AF, Ivleva EI, O'Neill HB, Krishna N, Cullum CM, Thaker GK, Tamminga CA (2012) Predictive pursuit association with deficits in working memory in psychosis. *Biological Psychiatry* 72(9):752-757
- Morrow MJ, Sharpe JA (1993) Smooth Pursuit Initiation in Young and Elderly Subjects. *Vision Research* 33(2):203-210
- Mussbach P, Büchele W, Rüter E, Scherer J, Hock N, Bettstetter H (1988) Störungen langsamer Augenfolgebewegungen unbehandelter schizophrener Patienten und der Einfluß neuroleptischer Therapie. *Biologische Psychiatrie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 369-373
- Nagel M, Sprenger A, Nitschke M, Zapf S, Heide W, Binkofski F, Lencer R (2007) Different extraretinal neuronal mechanisms of smooth pursuit eye movements in schizophrenia: An fMRI study. *Neuroimage* 34(1):300-309
- Nagel M, Sprenger A, Hohagen F, Binkofski F, Lencer R (2008) Cortical mechanisms of retinal and extraretinal smooth pursuit eye movements to different target velocities. *Neuroimage* 41(2):483-492
- Nagel M, Sprenger A, Steinlechner S, Binkofski F, Lencer R (2012) Altered velocity processing in schizophrenia during pursuit eye tracking. *PLOS ONE* 7(6):1-8
- O'Donnell BF, Swearer JM, Smith LT, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW (1996) Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 153(5):687-692
- O'Driscoll GA, Callahan BL (2008) Smooth pursuit in schizophrenia: a meta-analytic review of research since 1993. *Brain and Cognition* 68(3):359-370
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P (1990a) Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine* 14(1):68-78
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990b) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87(24):9868-9872
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1):97-113
- Paige GD (1994) Senescence of human visual-vestibular interactions: smooth pursuit, optokinetic, and vestibular control of eye movements with aging. *Experimental Brain Research* 98(2):355-372

- Radant AD, Hommer DW (1992) A quantitative analysis of saccades and smooth pursuit during visual pursuit tracking. A comparison of schizophrenics with normals and substance abusing controls. *Schizophrenia Research* 6(3):225-235
- Rasch B, Frieze M, Hofmann W, Naumann E (2010) *Quantitative Methoden Band 2. Verfahren für Rangdaten. 3., erweiterte Auflage.* Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg 143-167
- Rashbass C (1961a) The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *Journal of Physiology* 159(2):326-338
- Rashbass C, Westheimer G (1961b) Disjunctive Eye Movements. *Journal of Physiology* 159(2):339-360
- Reilly JL, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA (2005) Abnormalities in visually guided saccades suggest corticofugal dysregulation in never-treated schizophrenia. *Biological Psychiatry* 57(2):145-154
- Reilly JL, Lencer R, Bishop JR, Keedy S, Sweeney JA (2008) Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain and Cognition* 68(3):415-435
- Roberts DC, Marcelli V, Gillen JS, Carey JP, Della Santina CC, Zee DS (2011) MRI magnetic field stimulates rotational sensors of the brain. *Current Biology* 21(19):1635-1640
- Robinson DA, Gordon JL, Gordon SE (1986) A Model of the smooth pursuit eye movement system. *Biological Cybernetics* 55(1):43-57
- Rambold H, Sprenger A, Helmchen C (2002) Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *Journal of Neurophysiology* 88(3):1220-1233
- Ross RG, Olincy A, Harris JG, Radant A, Adler LE, Compagnon N, Freedman R (1999) The effects of age on a smooth pursuit tracking task in adults with schizophrenia and normal subjects. *Biological Psychiatry* 46(3):383-391
- Ross RG, Olincy A, Mikulich SK, Radant AD, Harris JG, Waldo M, Compagnon N, Heinlein S, Leonard S, Zerbe GO, Adler L, Freedman R (2002) Admixture analysis of smooth pursuit eye movements in probands with schizophrenia and their relatives suggests gain and leading saccades are potential endophenotypes. *Psychophysiology* 39(6):809-819
- Schenck JF, Dumoulin CL, Redington RW, Kressel HY, Elliott RT, McDougall IL (1992) Human exposure to 4.0-Tesla magnetic fields in a whole-body scanner. *Medical Physics* 19(4):1089-1098
- Sharpe JA, Sylvester TO (1978) Effect of aging on horizontal smooth pursuit. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 17(5):465-468

- Silverstein SM, Rosen R (2015) Schizophrenia and the eye. *Schizophrenia Research: Cognition* 2(2):46-55
- Slaghuis WL (2004) Spatio-temporal luminance contrast sensitivity and visual backward masking in schizophrenia. *Experimental Brain Research* 156(2):196-211
- Spitzer M, Kammer TH, Bellemann ME, Grix G, Layer B, Maier S, Kuschka U, Gückel F (1998) Funktionelle Magnetresonanztomographie in der psychopathologischen Forschung. In: *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 66(6):241-258
- Spohn C, Coyne L, Spray J (1988) The effects of neuroleptics and tardive dyskinesia on smooth pursuit eye movements in chronic schizophrenics. *Archives Of General Psychiatry* 45(9):833-840
- Sprenger A, Rottach K, Heide W (2000) Okulographische Methoden. *Klinische Neurophysiologie* 31(4):199-203
- Sprenger A, Trillenberg P, Pohlmann J, Herold K, Lencer R, Helmchen C (2011) The role of prediction and anticipation on age-related effects on smooth pursuit eye movements. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1233(1):168-176
- Sprenger A, Trillenberg P, Nagel M, Sweeney JA, Lencer R (2013) Enhanced top-down control during pursuit eye tracking in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 263(3):223-231
- Sweeney JA, Clementz BA, Haas GL, Escobar MD, Drake K, Frances A (1994) Eye tracking dysfunction in schizophrenia: Characterization of component eye movement abnormalities, diagnostic specificity, and the role of attention. *Journal of Abnormal Psychology* 103(2):222-230
- Sweeney JA, Bauer KS, Keshavan MS, Haas GL, Scholler NR, Kroboth PD (1997) Adverse effects of risperidone on eye movement activity: a comparison of risperidone and haloperidol in antipsychotic-naïve schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 16(3):217-228
- Sweeney JA, Luna B, Srinivasagam NM, Keshavan MS, Schooler NR, Haas GL, James RC (1998) Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biological Psychiatry* 44(8):698-708
- Sweeney JA, Luna B, Haas GL, Keshavan MS, Mann JJ, Thase ME (1999) Pursuit tracking impairments in schizophrenia and mood disorders: step-ramp studies with unmedicated patients. *Society of Biological Psychiatry* 46(5):671-680
- Tanabe J, Tregallas J, Miller D, Ross RG, Freedman R (2002) Brain activation during smooth-pursuit eye movements. *Neuroimage* 17(3):1315-1324
- Tavassoli A, Ringach DL (2009) Dynamics of smooth pursuit maintenance. *Journal of Neurophysiology* 102(1):110-118

- Thaker GK, Ross DE, Cassady SL, Adami HM, LaPorte D, Medoff DR, Lahti A (1998) Smooth pursuit eye movements to extraretinal motion signals: deficits in relatives of patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 55(9):830-836
- Thaker GK, Ross DE, Buchanan RW, Adami HM, Medoff DR (1999) Smooth pursuit eye movements to extra-retinal motion signals: deficits in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 88(3):209-219
- Tregellas JR, Tanabe JL, Miller DE, Ross RG (2004) Neurobiology of smooth pursuit eye movement deficits in schizophrenia: an fMRT study. *American Journal of Psychiatry* 161(2):315-321
- Trillenber P, Sprenger A, Talamo S, Herold K, Helmchen C, Verleger R, Lencer R (2016) Visual and non-visual motion information processing during pursuit eye tracking in schizophrenia and bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 267(3):225-235
- Turano KA, Massof RW (2001) Nonlinear contribution of eye velocity to motion perception. *Vision Research* 41(3):385-395
- Tychsen L, Lisberger SG (1986) Visual motion processing for the initiation of smooth-pursuit eye movements in humans. *Journal of Neurophysiology* 56(4):953-968
- van den Berg AV (1988) Human smooth pursuit during transient perturbations of predictable and unpredictable target movement. *Experimental Brain Research* 72(1):95-108
- van Essen DC, Maunsell JHR (1983) Hierarchical organization and the functional streams in the visual system. *Trends in Neurosciences* 6(9):370-375
- Wechsler D (1956) *Die Messung der Intelligenz Erwachsener*. Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien 1-249
- White HR (1938) Ocular pursuit in normal and psychopathological subjects. *Journal of Experimental Psychology* 22(1):17-31
- Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997) *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe 1-99
- Wurtz RH, Komatsu H, Yamasaki DSG, Dursteler MR (1990) Cortical visual motion processing for oculomotor control. *Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease* 67:211-231
- Yasui S, Young LR (1975) Perceived visual motion as effective stimulus to pursuit eye movement system. *Science* 190(4217):906-908
- Zackon DH, Sharpe JA (1987) Smooth pursuit in senescence. Effects of target acceleration and velocity. *Acta Oto-Laryngologica* 104(3-4):290-297

Zeki SM (1974) Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *Journal of Physiology* 236(3):549-573

Internet

Bundesministeriums für Gesundheit 2016:

<http://www.dimdi.de/static/de/dimdi/impressum.html>, DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Stand: 12. 06. 2016

6 Anhang

Anhang 1 StudienteilnehmerInnen

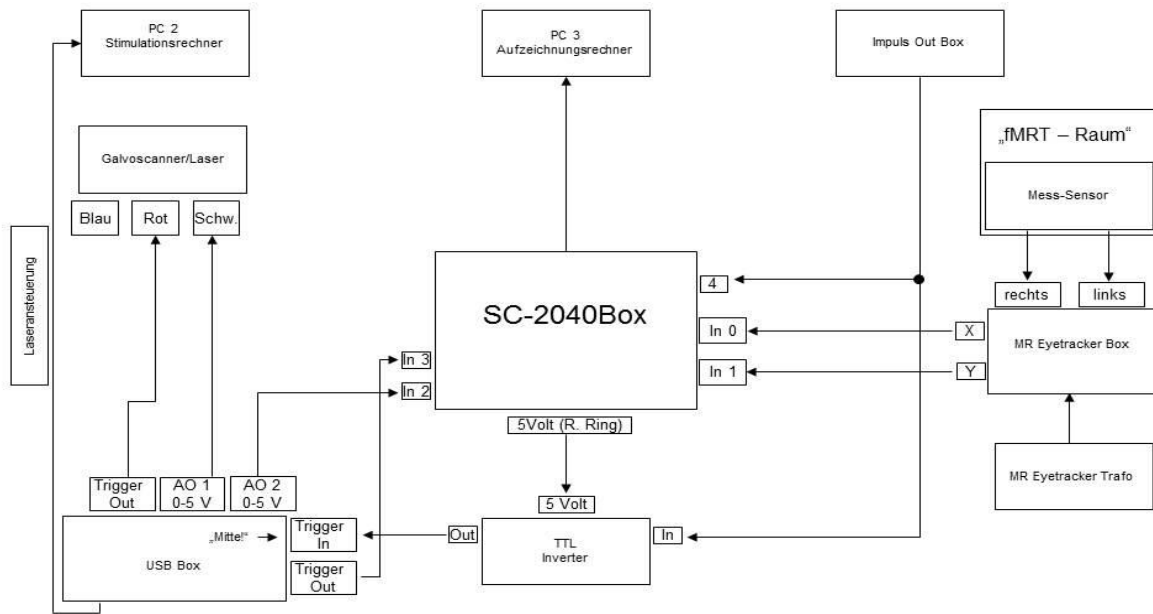
Darstellung der StudienteilnehmerInnen, die in die statistische Auswertung eingeschlossen wurden, dargestellt nach der Gruppenzugehörigkeit.

Gesunde Kontrollen				
Nr.	fMRT	Labor I	Labor II	Labor III
1	L4_K01	L4_K01		
2	L4_K02	L4_K02		
3	L4_K03	L4_K03	L4_K03	L4_K03
4	-	L4_K04		
5				
6		L4_K06		
7	-	L4_K07		
8				
9		L4_K09		
10				
11	L4_K11	L4_K11	L4_K11	L4_K11
12	L4_K12	L4_K12		
13	L4_K13	L4_K13		
14	L4_K14	L4_K14		
15		L4_K15		
16	L4_K16	L4_K16		
17	L4_K17	L4_K17		
18	L4_K18	L4_K18		
19	L4_K19	L4_K19	L4_K19	L4_K19
20	L4_K20	L4_K20	L4_K20	L4_K20
21	L4_K21	L4_K21		
22	L4_K22	L4_K22		
23	L4_K23	L4_K23		
24	L4_K24	L4_K24	L4_K24	L4_K24
25	L4_K25	L4_K25		
26	L4_K26	L4_K26		
27	L4_K27	L4_K27		
28	L4_K28	L4_K28	L4_K28	L4_K28
29				
30				
31				
32			L4_K88	
33	L4_K99			
Ges.	21	25	7	6
	20		6	

Patienten mit Schizophrenie-Spektrum Störung		
Nr.	fMRT	Labor I
1	-	
2	L4_PS02	L4_PS02
3	L4_PS03	L4_PS03
4	L4_PS04	L4_PS04
5	L4_PS05	L4_PS05
6	L4_PS06	L4_PS06
7	L4_PS07	L4_PS07
8		L4_PS08
9		L4_PS09
10	L4_PS10	L4_PS10
11	L4_PS11	L4_PS11
12		L4_PS12
13	L4_PS13	L4_PS13
14	L4_PS14	L4_PS14
15		
16		L4_PS16
17	L4_PS17	L4_PS17
18		
19	L4_PS19	L4_PS19
20	L4_PS20	L4_PS20
21		
22	L4_PS22	L4_PS22
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30	L4_PS30	L4_PS30
31	L4_PS31	L4_PS31
32		
33		
Ges.	16	20
	16	

Patienten mit bipolarer Störung		
Nr.	fMRT	Labor I
1	-	L4_PBI01
2	L4_PBI02	L4_PBI02
3	L4_PBI03	L4_PBI03
4	L4_PBI04	L4_PBI04
5	L4_PBI05	L4_PBI05
6	L4_PBI06	L4_PBI06
7	L4_PBI07	L4_PBI07
8	L4_PBI08	L4_PBI08
9		L4_PBI09
10		L4_PBI10
11		L4_PBI11
12	L4_PBI12	L4_PBI12
13		L4_PBI13
14	L4_PBI14	L4_PBI14
15	L4_PBI15	
16	L4_PBI16	
17	L4_PBI17	L4_PBI17
18	L4_PBI18	L4_PBI18
19	L4_PBI19	L4_PBI19
20	L4_PBI20	L4_PBI20
21	L4_PBI21	L4_PBI21
22	L4_PBI22	L4_PBI22
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30	L4_PBI30	L4_PBI30
31		
32		
33		
Ges.	18	21
	16	

Anhang 2 Hardwarekomponenten fMRT Studie



7 Danksagung

Es ist mir eine Herzensangelegenheit, an dieser Stelle allen Beteiligten, ohne die diese Dissertation und deren positiver Verlauf nicht möglich gewesen wäre danke sagen zu dürfen.

Ich möchte mich ausdrücklich bei dem Promotionsausschuss, namentlich Herrn Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz und Herrn Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Michael Hüppe, für die Zulassung zum Promotionsverfahren bedanken.

Für die Möglichkeit, das Promotionsverfahren in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Lübeck durchführen zu können, möchte ich mich sehr bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas F. Münte bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Rebekka Lencer und ihr nachfolgend bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Peter Trillenberg für ihre stetige Unterstützung sowie für ihren Zuspruch, auch in schwierigen Zeiten. Sie hatten während des gesamten Zeitraums immer ein offenes Ohr für mich. Danke für den engagierten und wertschätzenden Austausch, die konstruktiven Diskussionen und für die motivierende Begleitung während der letzten Jahre. Der nahtlose Wechsel und die Bereitschaft von meinem Doktorvater PD Dr. med. Peter Trillenberg, die Betreuung mit großem Engagement weiterzuführen, verdienen besonderen Dank.

Ein besonderer Dank gebührt auch Herrn Dr. Andreas Sprenger für sein hohes Engagement von der ersten Stunde bis zum Ende des Promotionsvorhabens. Vielen Dank, dass die Tür für Fragen und Unterstützung immer offen stand, für den regen fachlichen Austausch und für die Geduld.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Silke Talamo für den wertschätzenden und engagierten Umgang mit den Patienten und Probanden während der Versuche und für die Unterstützung bei den Versuchsdurchführungen.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. em. Rolf Verleger für den konstruktiven Austausch, das eingebrachte Wissen und die vielen, sehr geschätzten Anregungen innerhalb der Forschungsgruppe.

Sehr herzlich möchte ich mich bei den teilnehmenden Probanden und insbesondere bei den PatientenInnen bedanken. Ich bedanke mich für ihren Mut, ihr Vertrauen und für viele positive und wertschätzende Gespräche. Die Hoffnung und Zuversicht auf neue Erkenntnisse und evtl. Fortschritte, die mir die StudienteilnehmerInnen während der Versuche und bei einem nachfolgenden Treffen vermittelt haben, beeindruckten mich nachhaltig, bewegten und motivierten mich. Der Wunsch, den StudienteilnehmerInnen etwas zurückgeben zu können, hat mich die gesamten Jahre getragen.

Außerordentlich möchte ich mich bei meiner Frau und meinen Kindern bedanken. Wann immer es notwendig und möglich war, bekam ich den erforderlichen Freiraum und die entsprechende Unterstützung. Die große Unterstützung meiner Familie bleibt unteilbar mit dieser Arbeit verbunden. Daher möchte ich meiner Familie und insbesondere meiner Frau Janina diese Arbeit widmen.

8 Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name: Tino Rath (geb. Eggert)
Familienstand: verheiratet, 3 Kinder
Geburtstag: 01.05.1979
Geburtsort: Hansestadt Demmin
Staatsangehörigkeit: deutsch
Telefon: 04105/7199, 0173/5861876
E-Mail: tino.rath@yahoo.de



Schulbildung

Sept. 1985 – Juli 1995 Realschulabschluss
Hansestadt Demmin
Sept. 2000 – Juli 2001 Fachhochschulreife
Neubrandenburg

Ausbildung

Sept. 1995 – Febr. 1999 Gesellenbrief als Elektroinstallateur
Demmin
März 2000 – Juli 2000 Staatlich geprüfter Rettungssanitäter
Teterow
Sept. 2002 – April 2003 DGQ-Qualitätsbeauftragter und interner Auditor
Neubrandenburg
Jan. 2009 – Juni 2009 Geprüfter Pharmareferent
Hamburg

Wehrdienst

Mai 1999 – Febr. 2000 Wehrdienst im Sanitätsstabdienst
Itzehoe

Studium

Sept. 2001 – Juli 2005	Diplom-Pflegewirt (FH) Neubrandenburg, Abschlussnote: 1,6
Sept. 2004 – Aug. 2006	Master of Science in Public Health and Administration Neubrandenburg, Abschlussnote: 1,6
Okt. 2009 – Okt. 2021	Doktorand an der Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Sektion Medizin, Klinik für Neurologie

Beruflicher Werdegang

Sep. 2000 – Febr. 2006	Rettungsdienstmitarbeiter Ambulanz Millich GmbH Rostock
März 2006 – Okt. 2006	Assistent der Geschäftsleitung und Leiter der Betriebsorganisation Zentrum für Zahnästhetik und Implantologie Ostrhauderfehn
Jan. 2007 – Juni 2007	Marketing- und Vertriebsleiter sowie Qualitätsmanagementbeauftragter Argudent GmbH Parchim
Aug. 2007 – März 2008	Referent für Pflegesätze und Fallpauschalen Marseille-Kliniken AG Hamburg
April 2008 – Dez. 2008	Referent für Heimbetrieb im zentralen Management Marseille-Kliniken AG Hamburg
Okt. 2009 – Mai 2010	Referent Vertragsstrategie BKK-Landesverband NORD Hamburg
seit Juni 2010	Account Manager Roche Diagnostics Deutschland GmbH Rosengarten-Klecken

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rosengarten-Klecken, 01.03.2020