

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Kömpf

**Zur Bedeutung von Prädiktion und Antizipation bei Störungen
der visuellen Objektverfolgung**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
an der Universität zu Lübeck
– Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von
Andreas Sprenger
aus Frankfurt/Main

Lübeck, 2008

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Junghanns

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 28.10.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung: Eigen- oder Fremdbewegungen im Raum..... | 1 |
| 2 | Hintergrund und Fragestellung..... | 4 |
| 2.1 | Arten von Augenbewegungen | 4 |
| 2.2 | Glatte Augenfolgebewegungen (AFB)..... | 4 |
| 2.3 | Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) | 8 |
| 2.4 | Messung von Augenbewegungen..... | 10 |
| 2.5 | Antizipation und Prädiktion bei visueller Objektverfolgung | 13 |
| 2.5.1 | Initiierung und Fortführung glatter Augenfolgebewegungen unter kopfstationären Bedingungen | 13 |
| 2.5.2 | Initiierung und Fortführung der Fixation stationärer Objekte bei schnellen Kopfbewegungen | 18 |
| 2.6 | Fragestellung | 19 |
| 3 | Studie #1: Antizipation und Prädiktion beim Verfolgen eines bewegten Zielpunktes bei gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie..... | 22 |
| 3.1 | Einleitung | 22 |
| 3.1.1 | Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit schizophrener Erkrankung..... | 22 |
| 3.1.2 | Ursachen der Augenfolgebewegungsstörung bei Patienten mit Schizophrenie.. | 24 |
| 3.1.3 | Kompensation von Störungen der glatten Augenfolgebewegung durch Antizipation und Prädiktion? | 26 |
| 3.2 | Methoden..... | 28 |
| 3.2.1 | Versuchsteilnehmer..... | 28 |
| 3.2.2 | Versuchsaufbau | 29 |
| 3.2.3 | Stimuli..... | 29 |
| 3.2.4 | Augenbewegungsmessung | 30 |
| 3.2.5 | Versuchsablauf..... | 30 |
| 3.2.6 | Auswertung der Daten | 31 |
| 3.3 | Ergebnisse | 34 |
| 3.3.1 | Gain der Augenfolgebewegung | 34 |
| 3.3.2 | Beschleunigung der Augenbewegung nach Ausblenden bzw. Wiedereinblenden des Blickzieles | 38 |
| 3.3.3 | Reaktionszeit der Augenbeschleunigung..... | 40 |
| 3.3.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse der Augenbewegungen | 42 |
| 3.3.5 | Korrelative Zusammenhänge | 42 |
| 4 | Studie #2: Einfluss von Antizipation und Prädiktion auf den vestibulo-okulären Reflex..... | 45 |
| 4.1 | Einleitung | 45 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.1.1 | Die Störung des vestibulo-okulären Reflexes bei einseitigem Vestibularisausfall (Neuritis vestibularis)..... | 45 |
| 4.1.2 | Antizipation und Prädiktion beim vestibulo-okulären Reflexes (VOR)..... | 45 |
| 4.2 | Methoden..... | 47 |
| 4.2.1 | Versuchsteilnehmer..... | 47 |
| 4.2.2 | Versuchsaufbau..... | 48 |
| 4.2.3 | Augen- und Kopfbewegungsmessung..... | 49 |
| 4.2.4 | Versuchsablauf..... | 49 |
| 4.2.5 | Datenanalyse..... | 50 |
| 4.3 | Ergebnisse..... | 53 |
| 4.3.1 | Latenz der Augenbewegung im VOR..... | 53 |
| 4.3.2 | Gain des VOR..... | 54 |
| 4.3.3 | Latenz der Korrektur-Sakkaden..... | 55 |
| 5 | Diskussion..... | 57 |
| 5.1 | Diskussion Studie #1..... | 57 |
| 5.1.1 | Gain als Maß für die Präzision der Augenfolgebewegung..... | 57 |
| 5.1.2 | Dezeleration und Akzeleration während der Stimulusausblendung..... | 60 |
| 5.1.3 | Latenz der Dezeleration und Akzeleration..... | 62 |
| 5.1.4 | Prädiktion und Antizipation als Kompensationsmechanismus bei Störung der glatten Augenfolgebewegung infolge schizophrener Erkrankung..... | 64 |
| 5.1.5 | Studienkritik..... | 65 |
| 5.2 | Diskussion Studie #2..... | 66 |
| 5.2.1 | VOR-Gain Verbesserung beim prädiktiven Kopfpulstest..... | 66 |
| 5.2.2 | Latenzreduktion bei prädiktiven Kopfpulsen..... | 67 |
| 5.2.3 | Latenz der Korrektur-Sakkade..... | 68 |
| 5.2.4 | Antizipation und Prädiktion als Kompensationsmechanismus bei einseitigem Vestibularisausfall..... | 68 |
| 5.2.5 | Studienkritik..... | 70 |
| 5.3 | Zur Bedeutung von Antizipation und Prädiktion als Kompensationsmechanismen bei Störungen der Objektverfolgung..... | 71 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 73 |
| 7 | Literaturverzeichnis..... | 75 |
| 8 | Anhang..... | 84 |
| 9 | Danksagung..... | 85 |
| 10 | Lebenslauf..... | 86 |
| 11 | Eigene Publikationen..... | 87 |

Abbildungen

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Verteilung der Zapfen und Stäbchen auf der Netzhaut (links) und der daraus resultierenden Sehschärfe (rechts, 1=bei längerfristiger Darbietung, 2=bei kurzfristiger Darbietung. Aus Weis (1990)). | 4 |
| Abb. 2: Anatomische und funktionelle Darstellung der Reiz-Reaktionsverarbeitung bei glatten Augenfolgebewegungen | 7 |
| Abb. 3: Reizentstehung bei Kopf- bzw. Körperbewegung aus Silbernagel und Despopoulos (2007) | 8 |
| Abb. 4: Reizweiterleitung bei Kopf- bzw. Körperbewegung aus Silbernagel und Despopoulos (2007) | 9 |
| Abb. 5: Der Kopfpulstest (Halmagyi-Curthoys Test) [aus Halmagyi & Akdal (2005)]. | 10 |
| Abb. 6: Huey's Hebelnystagmograph (1900) beim Lesen. Aus Wade et al (2003). | 11 |
| Abb. 7: Links: Schematische Darstellung der skleralen Magnetspulenmethode (SSC, aus Bartl et al. (1996)). Rechts: Auge mit eingesetzter SSC (Sprenger et al. 2008) | 11 |
| Abb. 8: Dodge's Photochronograph. Oben links: Dodge in seinem Labor, oben rechts: Schemazeichnung der Apparatur. Unten: Versuchsaufbau und Aufzeichnung (aus Wade et al. (2003)) | 12 |
| Abb. 9: Funktionsweise des EyeLink I Systems (links), Probandin mit aufgesetztem System (rechts). | 13 |
| Abb. 10: Modell der AFB-Steuerung in Anlehnung an Yasui & Young (1975) aus Leigh & Zee (2006b) | 15 |
| Abb. 11: Beispiel eines Kopfpulstestes bei einer gesunden Probandin (#12, Studie 2). Der Kopf wurde in diesem Test nach links bewegt, das Auge bewegt sich nahezu zeitgleich nach rechts. Der schwarze Punkt gibt den ermittelten Start der Kopfbewegung an, der graue Punkt den Start der Augenbewegung, die Latenz beträgt 6 ms. | 18 |
| Abb. 12: Modell der Verschaltung bei aktiven Kopfbewegungen (Angelaki & Cullen 2008). | 19 |
| Abb. 13: Beispiel für Geschwindigkeitsauswertung ohne Ausblendung | 32 |
| Abb. 14: Beispiel für die Auswertung der Augenbewegungsgeschwindigkeiten, Latenzen sowie Beschleunigungen für einen Stimulus mit Ausblendung. Die gelben Punkte kennzeichnen jeweils Anfang sowie Ende der Beschleunigungen. | 34 |
| Abb. 15: Gain der Augenfolgebewegung ohne Ausblenden des Targets | 35 |
| Abb. 16: Gain vor Ausblenden des Zielreizes (Target) | 36 |

| | |
|---|----|
| Abb. 17: Restgeschwindigkeit der Augen bei ausgeblendetem Zielreiz | 37 |
| Abb. 18: Augengeschwindigkeit nach Wiederauftauchen des Zielreizes | 38 |
| Abb. 19: Verzögerung der Augengeschwindigkeit | 39 |
| Abb. 20: Beschleunigung nach Wiederauftauchen des Zielreizes | 39 |
| Abb. 21: Zeit (Latenz) bis zum Verzögern der Augenbewegungsgeschwindigkeit..... | 40 |
| Abb. 22: Überlagerte Augenbewegungsgeschwindigkeiten (Grand Means) der untersuchten Gruppen für 10°/s (A) und 15°/s (B) Stimulusgeschwindigkeit. | 41 |
| Abb. 23: Latenz bis zur Akzeleration | 42 |
| Abb. 24: Vergleich von aktiven und passiven schnellen Kopfbewegungen und den kompensatorischen Augenbewegungen (aus Halmagyi et al. 2003) | 46 |
| Abb. 25: Geschwindigkeitsspuren des Kopfpulstests eines Patienten: Kopfbewegungen (A) zur ipsiläsionalen Seite sowie (B) zur kontraläsionalen Seite. | 50 |
| Abb. 26: Beispiel zur Ermittlung der Latenz der Augenbewegung | 51 |
| Abb. 27: Verfahren zur Berechnung des Gains nach Halmagyi..... | 52 |
| Abb. 28: Latenz des vestibulo-okulären Reflexes in den jeweiligen Bedingungen. | 53 |
| Abb. 29: Differenz der Latenz des VOR in den Bedingungen nicht-prädiktiv – prädiktiv. | 54 |
| Abb. 30: Gain der Kontrollpersonen und Patienten in den Bedingungen Hell/Dunkel sowie im Vergleich von prädiktiven vs. nicht-prädiktiven Kopfpulstests..... | 54 |
| Abb. 31: Gain-Differenz der Bedingungen prädiktiv vs. nicht-prädiktiv im Hellen und Dunkeln..... | 55 |

Tabellen

| | |
|---|----|
| Tab. 1.: Arten menschlicher Augenbewegungen bei der Betrachtung von Objekten (nach Kömpf & Heide (1998)) | 5 |
| Tab. 2: Ergebnisse der Positiv- und Negativ Symptom Skala (PANSS) | 28 |
| Tab. 3: Verwendete Stimulus-Bedingungen bei einer Stimulus-Amplitude von $\pm 15^\circ$ | 30 |
| Tab. 4: Gainwerte [Mittelwert (Standardfehler)] entsprechend der Berechnung von Thaker et al. (1999)..... | 37 |
| Tab. 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der Augenbewegungsdaten aus Studie #1 | 42 |
| Tab. 6: Korrelation des Gains der Bedingungen ohne Ausblendung mit dem jeweiligen Gain vor dem Ausblenden (Kont. = Kontinuierliche Stimulusbewegung, AD = Ausblenddauer)..... | 43 |
| Tab. 7: Vestibulo-okulärer Reflex (VOR Gain) bei aktiven und passiven ipsiläsionalen und kontraläsionalen Kopffimpulsen (Mittelwert +/- Standardabweichung) aus Halmagyi et al. (2003). | 46 |
| Tab. 8: Alter, Geschlecht und Medikation der Patienten der Studie #1 | 84 |
| Tab. 9: Alter, Geschlecht und Erkrankungsangaben der Patienten mit Neuritis vestibularis der Studie #2..... | 84 |

Abkürzungen

| | |
|--------|--|
| VOR | Vestibulo-okulärer Reflex |
| AFB | Augenfolgebewegung |
| Target | Zielreiz, der mit den Augen zu verfolgen ist |
| SSC | Sklerale Magnetspule (Scleral Search Coil) |
| EOG | Elektrookulographie |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| V1 | Sehzentrum im okzipitalen Kortex |
| V5 | Bewegungssensitive Areale im parietalen Kortex |
| MT | Medio-temporale Area |
| MST | Medio-superotemporale Area |
| FEF | Frontales Augenfeld (frontal eye field) |
| SEF | Supplementäres Augenfeld (supplementary eye field) |
| LGN | Nucleus laterale geniculate |

1 Einleitung: Eigen- oder Fremdbewegungen im Raum

Bereits in den ersten Lebensmonaten erwirbt der Mensch Erfahrungen mit Bewegungen von Objekten im Raum, sei es durch Fremd- oder Eigenbewegung. Bewegt man sich nicht, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten der Objekt-Beobachtung: schnelle Blicksprünge (Sakkaden) oder glatte Augenfolgebewegungen (AFB). Bewegt sich jedoch der Beobachter, werden die Eigenbewegungen über den vestibulo-okulären Reflex (VOR) mit der Objektbewegung verrechnet.

Ein sich vorhersehbar bewegendes Blickziel kann von einem gesunden Menschen problemlos und mit hoher Präzision ohne zeitlichen Versatz mit den Augen verfolgt werden. Ein einfacher Regelkreis mit einer visuellen Rückkopplung würde nicht zu einer derart präzisen Leistung führen, da die Verarbeitung von Sehinformationen im visuellen System Verzögerungen von etwa 50 ms erwarten ließe (Ilg & Thier 2006). Zur Optimierung der Augenbewegung wird der vorhersehbare Charakter der Objektbewegung vor allem vom visuellen System in Form von Prädiktion genutzt: Die Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit sowie die Extrapolation über die zukünftige Blicktrajektorie werden mit der aktuellen Position abgeglichen (Ilg & Thier 2006). Bewegt sich ein Zielobjekt zu einem vorhersehbaren Zeitpunkt sowie mit einer vorhersehbaren Geschwindigkeit und Richtung, kann vorzeitig die Augenbewegung initiiert werden. Ein Beispiel: Ein geworfener Ball wird, wenn er kurzfristig durch ein anderes Objekt verdeckt wird, aus der Sicht eines stationären Betrachters mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer vorhersehbaren Position wieder erscheinen und seine Flugbahn fortsetzen. Im Moment der Verdeckung kann der Beobachter durch Prädiktion versuchen, die Flugbahn mit den Augen weiter zu verfolgen. Bevor das Zielobjekt wieder erscheint, kann der Beobachter antizipatorisch vorzeitig die Augenbewegungsgeschwindigkeit erhöhen.

Im Beispiel des geworfenen Balles war der Betrachter stationär. Wenn der Betrachter zu einem auf dem Boden liegenden Ball läuft, ist die Perzeption der Umwelt trotz der schnellen Bewegung des Kopfes im Raum stationär. Der VOR, ein hochsensibles und schnelles System, sorgt dafür, dass die Augen den Ball trotz Körper- und Kopfbewegungen immer exakt fixieren können. Werden schnelle Kopfbewegungen aktiv, d.h. prädiktiv ausgeführt, kann der Ball besser fixiert werden als bei passiven, nicht-prädiktiven Kopfbewegungen.

Die vorliegende Arbeit soll überprüfen, ob Patienten mit Störungen der visuellen Objektverfolgung Prädiktion und Antizipation nutzen können, um ihre Defizite zu

reduzieren, sei es unter kopfstationären Bedingungen (Studie #1) oder während schneller Kopfbewegungen (Studie #2). Antizipation wird in dieser Arbeit als frühzeitige Initiierung einer Bewegung durch das Vorwissen um den Start und die Geschwindigkeit einer Bewegung definiert, Prädiktion als das Wissen über die Weiterführung einer Bewegung.

Patienten mit Schizophrenie weisen häufig Störungen der AFB auf (Studie #1). Die Patienten können periodisch bewegte Blickziele (prädiktiv) mit den Augen besser verfolgen als bewegte Zielobjekte mit randomisierter Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit (nicht-prädiktiv). Daher wurde in früheren Arbeiten vermutet, dass Patienten mit Schizophrenie prädiktive Mechanismen nutzen, um bei prädizierbaren Blickzielbewegungen ihre visuelle Objektverfolgung zu verbessern (Thaker et al. 1998; Trillenberget al. 1998; Lencer et al. 2005; Nagel et al. 2007). In einer aktuellen Arbeit von Hong et al. (2008) wurde allerdings eine reduzierte Augengeschwindigkeit bei der Fortführung einer AFB von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden und daher auf eine geringere Nutzung von Prädiktion durch die Patienten geschlossen. Die Antizipation des Wiederauftauchens eines zwischenzeitlich verdeckten Objektes – und damit verbunden die frühzeitige Re-Initiierung einer AFB – wurde bisher bei Patienten mit Schizophrenie noch nicht separat betrachtet. In Studien mit AFB zu erinnerten Zielobjektbewegungen (Avila et al. 2006) konnten Patienten mit Schizophrenie antizipatorische AFB generieren, jedoch in einem geringeren Maße als gesunde Kontrollpersonen. Ob Antizipation und Prädiktion bei Patienten mit Schizophrenie zur Kompensation des AFB-Defizits genutzt wird, ist noch unklar.

Bei Patienten mit peripher-vestibulären Störungen, z.B. der Neuritis vestibularis (Studie #2), ist die genaue Fixierung eines stationären Objektes bei schnellen Kopfbewegungen stark erschwert. In aktuellen Studien konnten Patienten ein Zielobjekt bei schnellen Kopfbewegungen besser fixieren, wenn sie die Kopfbewegungen selbst aktiv ausführten als wenn ihr Kopf passiv ruckartig bewegt wurde (Halmagyi et al. 2003; Cullen & Roy 2004). Bei aktiven schnellen Kopfbewegungen wird der Zeitpunkt und die Richtung der Bewegung immer antizipiert, die Geschwindigkeit und Beschleunigung wird durch sensorische Rückkopplungsmechanismen prädiktiv verarbeitet. Da in den bisherigen Studien die passive Kopfbewegung nur randomisiert (d.h. nicht-prädiktiv) angewendet wurde, ist die Frage ungeklärt, ob Antizipation und Prädiktion bei schnellen Eigenbewegungen des Kopfes helfen können, stationäre Zielobjekte besser fixieren zu können.

Augenfolgebewegungen und vestibulo-okulärer Reflex sind zwei unterschiedlich organisierte Systeme: Während Augenfolgebewegungen überwiegend kortikal gesteuert werden, handelt es sich bei dem VOR um einen kurz verschalteten Reflexbogen. Bei beiden Systemen werden gemeinsam Hirnregionen benutzt, die zusätzliche Informationen wie Prädiktion verarbeiten (Belton & McCrea 2000a; Belton & McCrea 2000b). Es erscheint daher möglich, dass die in der hier vorgelegten Arbeit untersuchten Patientengruppen Antizipation und Prädiktion nutzen können, um ihre krankheitsbezogenen Defizite auszugleichen.

Zunächst werden die verschiedenen Arten von Augenbewegungen zur Verfolgung von Objekten dargestellt. Anschließend wird auf den Stand der wissenschaftlichen Diskussion bezüglich der Rolle der Prädiktion bei der visuellen Verfolgung von Objekten bei Objekt- oder Eigenbewegung eingegangen. Daraufhin werden die Ergebnisse der eigenen Studie zur Rolle der Antizipation und Prädiktion beim Verfolgen eines bewegten Zielobjektes bei gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie vorgestellt (Studie #1). Nachfolgend werden die Ergebnisse einer eigenen Studie zum Einfluss der Antizipation und Prädiktion auf den vestibulo-okulären Reflex (VOR) bei gesunden Probanden und Patienten mit Neuritis vestibularis dargestellt (Studie #2). Abschließend werden die Ergebnisse der beiden Studien diskutiert und die Bedeutung von Antizipation und Prädiktion als Kompensationsmechanismen bei Erkrankungen, die die visuelle Objektverfolgung beeinträchtigen, erörtert.

2 Hintergrund und Fragestellung

2.1 Arten von Augenbewegungen

Im Unterschied zu anderen Spezies ist beim Menschen die Möglichkeit zur hochauflösenden Wahrnehmung mittels spezieller Photorezeptoren, den Zapfen, nur in einem kleinen Bereich möglich. Die Zapfen befinden sich überwiegend in der Fovea centralis und sind für detailreiche, farbige Wahrnehmung verantwortlich (siehe Abb. 1). Andere Photorezeptoren wie die Stäbchen können dagegen nur Graustufen verarbeiten, sind dafür aber sensitiv für Bewegung.

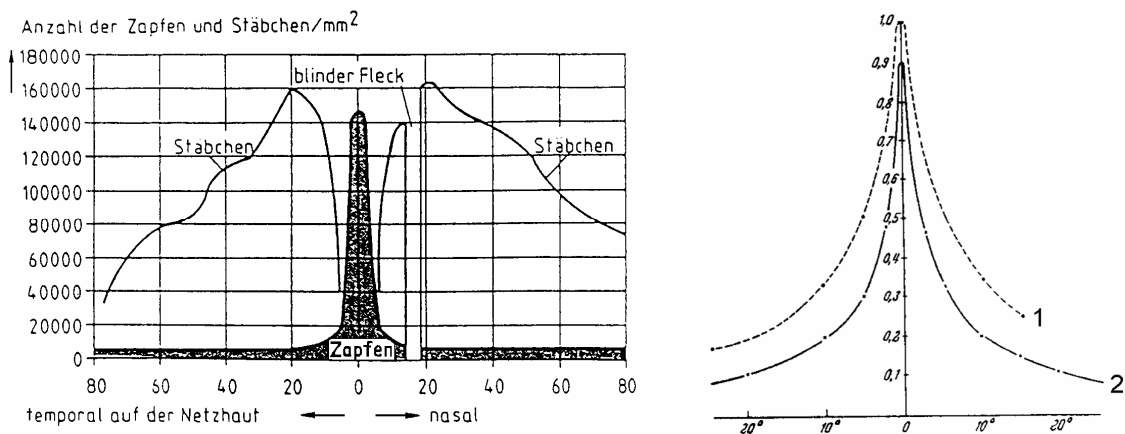


Abb. 1: Verteilung der Zapfen und Stäbchen auf der Netzhaut (links) und der daraus resultierenden Sehschärfe (rechts, 1=bei längerfristiger Darbietung, 2=bei kurzfristiger Darbietung. Aus Weis (1990)).

Da der Bereich des scharfen Sehens nur einen Durchmesser von etwa 2° aufweist, sind für die detaillierte Objektbetrachtung Augenbewegungen notwendig. In Tabelle 1 wird eine kurze Übersicht über die wichtigsten Arten der menschlichen Augenbewegungen gegeben. Da diese Arbeit die kontinuierliche Verfolgung von Objekten betrachtet, werden nachfolgend Sakkaden, Fixationen und der optokinetische Nystagmus nicht behandelt.

2.2 Glatte Augenfolgebewegungen (AFB)

Bereits in den frühen Jahren der Augenbewegungsforschung zeigte Dodge (1919), dass die Augenbewegungsgeschwindigkeit in seinen Experimenten exakt der Geschwindigkeit des Zielobjektes entsprach. Er fand heraus, dass während der Augenbewegung das fokussierte Objekt klar sichtbar war und die verwischten Hintergrundinformationen unterdrückt werden konnten.

| Typ | Aufgabe |
|-----------------------------------|--|
| Sakkade | Ruckartige gleichförmige Augenbewegung, damit peripher wahrgenommene Objekte in die Fovea gebracht und damit hochauflösend betrachtet werden können. |
| Fixation | Stabilisierung eines stationären Objektes im Bereich der Fovea, Minimierung von okulären Verschiebungen (Drifts) |
| Vergenz | Divergente oder konvergente Bewegungen der Augen, damit Objekte, die auf einen Betrachter zukommen (oder sich entfernen), foveal betrachtet werden können. |
| Glatte Augenfolgebewegungen (AFB) | Langsame, meist glatte, gleichförmige Bewegungen der Augen, um ein bewegtes Objekt in der Umwelt foveal betrachten zu können. |
| Vestibulo-okulärer Reflex (VOR) | Stabilisierung des Bildes auf der Retina während Eigenbewegung des Körpers, zusammengesetzt aus einer langsamen Augenbewegung entgegengesetzt zur Kopfbewegung. Wenn die kompensatorische glatte Augenbewegung nicht ausreicht, erfolgt eine schnelle Sakkade zur Refixation des Objektes. |
| Optokinetischer Nystagmus (OKN) | Ruckartige gleichförmige Bewegung der Augen als Rückstellung nach gleichförmiger Bewegung der Augen bei Betrachtung eines Objektes. |

Tab. 1.: Arten menschlicher Augenbewegungen bei der Betrachtung von Objekten (nach Kömpf & Heide (1998))

Die Geschwindigkeit, mit der bewegte Objekte mit glatten Augenbewegungen verfolgt werden können, liegt normalerweise zwischen 5°/s und 40°/s. Becker & Fuchs (1985) berichten zwar, dass geübte Labormitarbeiter Objekte mit Geschwindigkeiten bis zu 100°/s verfolgen können, in der klinischen Routine werden jedoch Stimulusgeschwindigkeiten bis 30°/s benutzt. Zum besseren Vergleich der Leistung der Augenfolgebewegung wird die Augengeschwindigkeit im Verhältnis zur Stimulusgeschwindigkeit berechnet. Ein Wert von 1 spiegelt dabei die optimale Leistung wieder, der Wert wird allgemein als Gain bezeichnet.

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

Bei Geschwindigkeiten unter 5°/s treten häufiger Sakkadierungen, sogenannte „Square-Wave Jerks“ auf (eigene Messungen, unveröffentlicht), mit steigender Stimulusgeschwindigkeit nimmt der Gain ab.

Bei glatten Augenfolgebewegungen werden visuelle Informationen vom Auge über den Nucleus laterale geniculate (LGN) an den striatalen Cortex (V1) geleitet. Von dort aus werden die Informationen an die bewegungssensitiven Areale (V5) weitergeleitet, die –

zumindest beim Primaten – aus der medio-temporalen visuellen Area (MT) und medio-superotemporalen Area (MST) bestehen. Von dort aus finden sich Projektionen sowohl an das frontale Augenfeld (FEF) bzw. supplementäre Augenfeld (SEF) als auch an den posterior-parietalen Cortex. FEF als auch V5 haben direkte Verbindungen zu den pontinen Kernen, die wiederum Projektionen zum Kleinhirn, vor allem dem dorsalen Vermis als auch zu Flocculus/Paraflocculus aufweisen. Von dort aus werden die Signale an die okulären Motoneurone im Hirnstamm weitergeleitet, die die Augenmuskeln innervieren (siehe Abb. 2, eine detaillierte Übersicht findet sich bei Leigh & Zee (2006b), S.202-204).

Die Untersuchung der Steuerung von Augenfolgebewegungen beim Menschen erfolgt mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Petit & Haxby (1999) zeigten, dass die beim Primaten gefundenen Areale sehr ähnlich beim Menschen existieren. Dukelow et al. (2001) zeigten die funktionelle Aufteilung in MT und MST beim Menschen bei 5 Probanden. Weiterhin korreliert die tatsächlich durchgeführte Augenbewegungsgeschwindigkeit während einer Augenfolgebewegung mit der BOLD Antwort in den bewegungssensitiven Area V5 (Lencer et al. 2004). Die funktionellen Zusammenhänge wurden in mehreren Studien in Läsionsstudien überprüft (Übersichtsarbeit von Straumann & Haslwanter (2001)), weiterhin weisen auch Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen sensomotorische Störungen auf (Übersichtsarbeiten z.B. von Ross et al. (1998) und Trillenberget al. (2004)).

Wenn das Zielobjekt nicht ausreichend gut verfolgt wird, werden Sakkaden ausgeführt, um das bewegte Objekt wieder ausreichend foveal zu erfassen. Die Generierung von Sakkaden geschieht ebenfalls über V1, das direkt Informationen u.a. zum frontalen und parietalen Augenfeld weiterleitet. Zentrale Schaltstelle für die Verarbeitung der Informationen und Generierung von Sakkaden ist der Colliculus Superior (SC). Die Neurone im SC reagieren auf den Abstand zu einem Objekt, d.h. Neurone im rostralen Teil feuern, wenn ein Objekt fixiert oder optimal verfolgt wird; Neurone im caudalen Teil sind aktiv, wenn eine Sakkade durchgeführt werden soll (Basso et al. 2000; Munoz & Fecteau 2002; Bergeron et al. 2003). Wie bei allen motorischen Aktionen wird bei Sakkaden oder den Augenfolgebewegungen eine Kopie der Efferenz angelegt, damit die Afferenzen, die nach der Bewegung auftreten, mit der durchgeführten Bewegung verrechnet werden können. Sind Afferenz und Efferenz gleich, wird das Signal ausgelöscht, die Wahrnehmung der Umwelt z.B. nach einer Sakkade bleibt stabil (Ilg & Thier 2006). Es wird davon ausgegangen, dass das Cerebellum, der Parietalcortex sowie der temporale

Assoziationscortex an der Verarbeitung der Efferenzkopie wesentlich beteiligt sind (Teubner 1964).

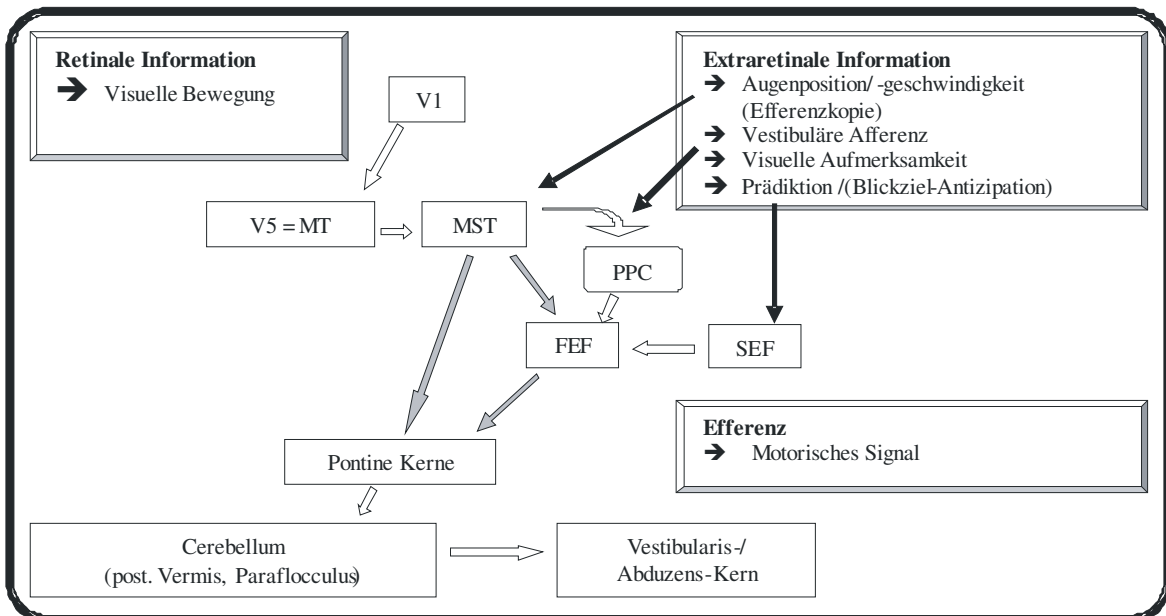
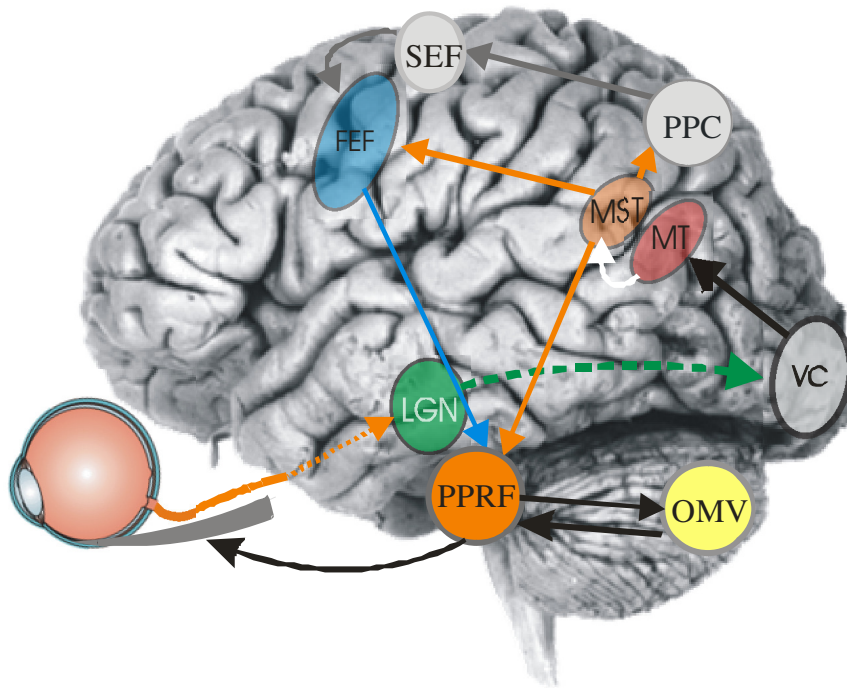


Abb. 2: Anatomische und funktionelle Darstellung der Reiz-Reaktionsverarbeitung bei glatten Augenfolgebewegungen

Erläuterung der Abkürzungen: V1/VC: Visueller Cortex; V5/MT, MST: bewegungssensitive Areale, medio-temporale Area, medio superiorer Cortex; PPC parieto-posteriorer Cortex; FEF frontales Augenfeld; SEF supplementäres Augenfeld; LGN Nucleus geniculate laterale

2.3 Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR)

Bei einem sich nicht bewegenden Augapfel würden sich bei Kopf- oder Körperbewegungen ständig Bildverschiebungen auf der Retina ergeben. Dieser Effekt lässt sich sehr schön nachvollziehen, wenn man mit einer Videokamera eine Aufzeichnung während des Laufens durchführt: für den laufenden Menschen ist das erlebte Bild der Umwelt ruhig, auf dem Videofilm finden sich stark verwackelte Szenen. Um den schnellen Ausgleich der Körperbewegungen durchzuführen, werden Informationen aus dem Lage-Organ benutzt (siehe Abb. 3).

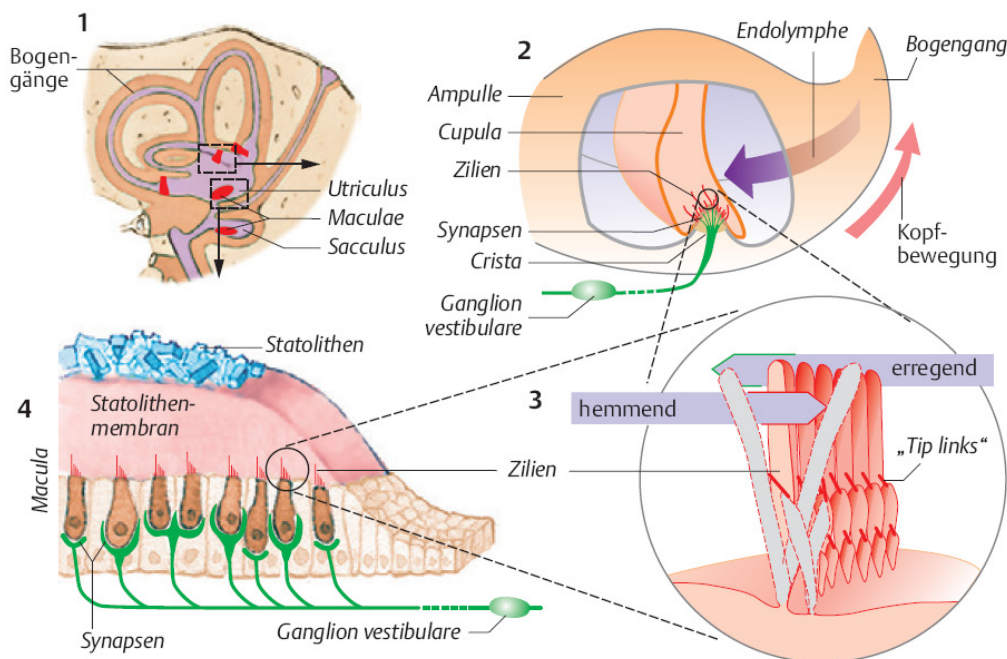


Abb. 3: Reizentstehung bei Kopf- bzw. Körperbewegung aus Silbernagel und Despopoulos (2007)

Die Informationen aus dem Lage-Organ werden über nur drei Schaltstationen an die Augenmuskeln weitergeleitet. Damit handelt es sich hier um die kürzeste Verbindung zwischen einem sensorischen Organ und einem ausführenden Organ im menschlichen Körper (siehe Abb. 4). Obwohl dieser Regelkreis geschlossen zu sein scheint, werden noch zusätzliche Eingänge vermutet, die Gegenstand dieser Arbeit sind.

Der VOR wird im klinischen Alltag durch kalorische Spülung untersucht: Die einseitige kalte bzw. warme Exposition eines Ohres erzeugt bei Entfernung von visuellen Reizen einen kalorischen Nystagmus in eine Richtung. Ist dieser Nystagmus nicht vorhanden, wird von einer Schädigung ausgegangen, häufig einer Neuritis vestibularis.

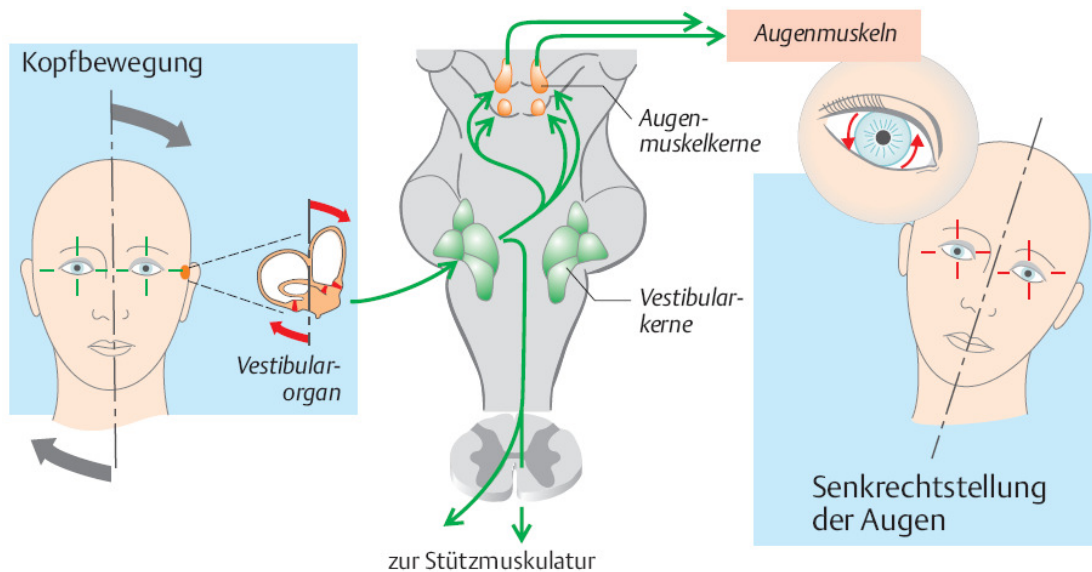


Abb. 4: Reizweiterleitung bei Kopf- bzw. Körperbewegung aus Silbernagel und Despopoulos (2007)

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit des VOR ist die Anwendung von schnellen Kopfbewegungen, die durch den sogenannten Kopfpulstest simuliert werden (Halmagyi und Curthoys 1988). Während die Patienten einen Punkt fixieren, bewegt ein Untersucher den Kopf des Probanden manuell in der Ebene des horizontalen Bogenganges ruckartig nach links bzw. nach rechts. Die Amplitude der Kopfbewegung beträgt dabei 15° - 20° , die Maximalgeschwindigkeit der Kopfbewegung $150^{\circ}/s$ – $500^{\circ}/s$. Bei einem intakten VOR wird der Proband trotz der schnellen Kopfbewegung das Auge auf dem Fixierpunkt halten können, bei nicht intaktem VOR wird das Auge die Kopfbewegung nicht ausgleichen können und mit einer Korrektursakkade auf den Fixierpunkt reagieren. Bei der klinischen Anwendung des Kopfpulstests ist es notwendig, den Kopfpuls möglichst mit einer hohen Maximalgeschwindigkeit ($> 150^{\circ}/s$) durchzuführen, da sonst die Korrektursakkade nicht bemerkt wird (Weber et al. 2008).

Die bisherigen Ausführungen zeigen, dass der VOR und die langsamen Augenfolgebewegungen sehr unterschiedlich angesteuert werden. Miles (1998) zeigte, dass das Augenfolgebewegungssystem sich aus dem vestibulo-okulären Reflex entwickelt hat. Er zeigte, dass bei Primaten der VOR rotatorische und translatorische Bewegungen des Kopfes verrechnet, zugleich aber auch eine Rückkopplung zum visuellen System besitzt und damit weitere Störungen des Systems ausgleicht. Diese Störungen können lokale Bewegungen auf der Fovea sein, die die Sehschärfe reduzieren. Nach Leigh & Zee (2006b) gleicht die Augenfolgebewegung diese lokalen Bewegungen aus, während periphere Bewegungen weiter vorhanden sein können. Demnach ließe sich vermuten, dass der VOR

periphere visuelle Informationen zusätzlich benutzt, das Augenfolgebewegungssystem jedoch foveale Informationen benötigt.

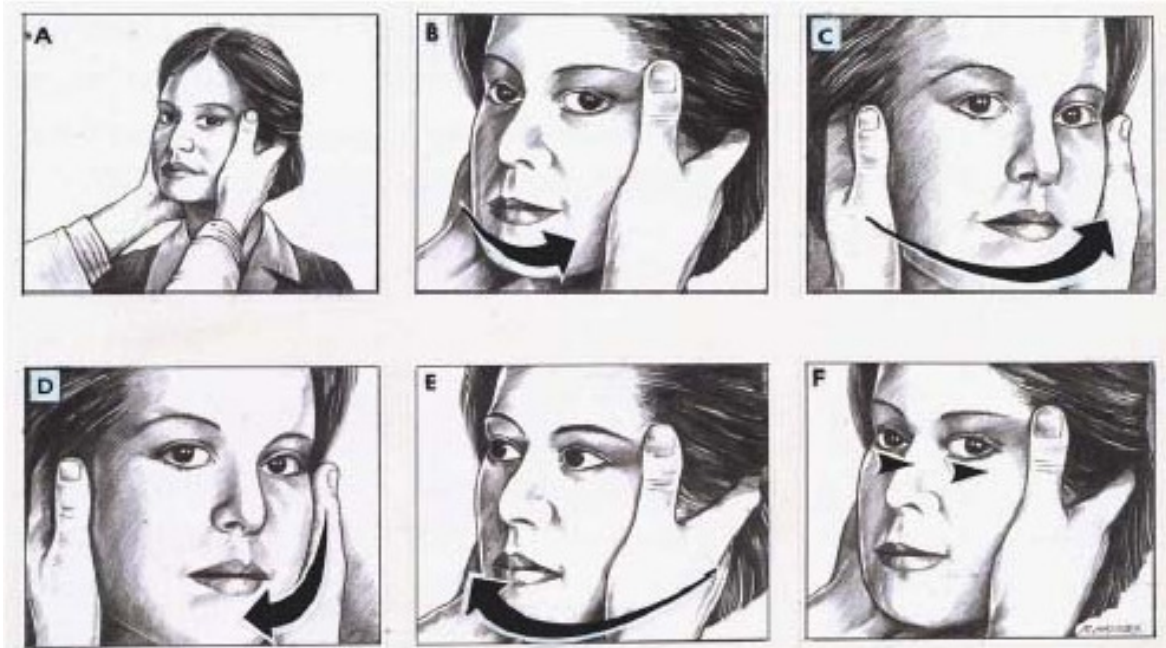


Abb. 5: Der Kopfpulstest (Halmagyi-Curthoys Test) [aus Halmagyi & Akdal (2005)].

Der Untersucher bewegt den Kopf des Patienten so schnell wie möglich etwa 15-20° zu einer Seite, während der Patient einen entfernten Punkt fixiert. Die Abbildung illustriert eine Patientin mit einer Störung des rechten horizontalen Bogenganges. Während bei der schnellen Kopfbewegung nach links (Bilder A-C) die Patientin fortwährend den Punkt fixieren kann, drehen sich die Augen bei einer Kopfbewegung nach rechts (Bilder D-F) zunächst mit dem Kopf mit, anschließend erfolgt eine Korrektursakkade (F).

2.4 Messung von Augenbewegungen

Durch den verhältnismäßig kleinen Anteil der Fovea auf der Retina zeigt die Bewegung der Augen die Richtung der Aufmerksamkeit und ist daher schon lange von wissenschaftlichem Interesse. Laurentius (1599) hob die klinische Bedeutung hervor, lange Jahre wurden Augenbewegungen einfach durch Beobachtung erhoben. Die schnellen Augenbewegungen beim Lesen wurden zum ersten Mal als Sakkaden beschrieben (Javal 1878).

Delabarre (1892) entwickelte ein Mess-System, das Huey (1898) für Leseforschungszwecke einsetzte und später noch optimierte (Huey 1900): Auf die Cornea wurde eine Linse aufgeklebt, die über einen Zeiger mit einer sich langsam bewegenden Trommel verbunden war (siehe Abb. 6). Das Prinzip der Befestigung einer Linse am Augapfel wird auch bei der skleralen Magnetspulen-Methode (Scleral Search Coil, SSC) benutzt, welches von Robinson (1963) entwickelt wurde. Dabei wird eine in Silikon eingelassene Spule auf den Augapfel aufgesetzt (siehe Abb. 7).

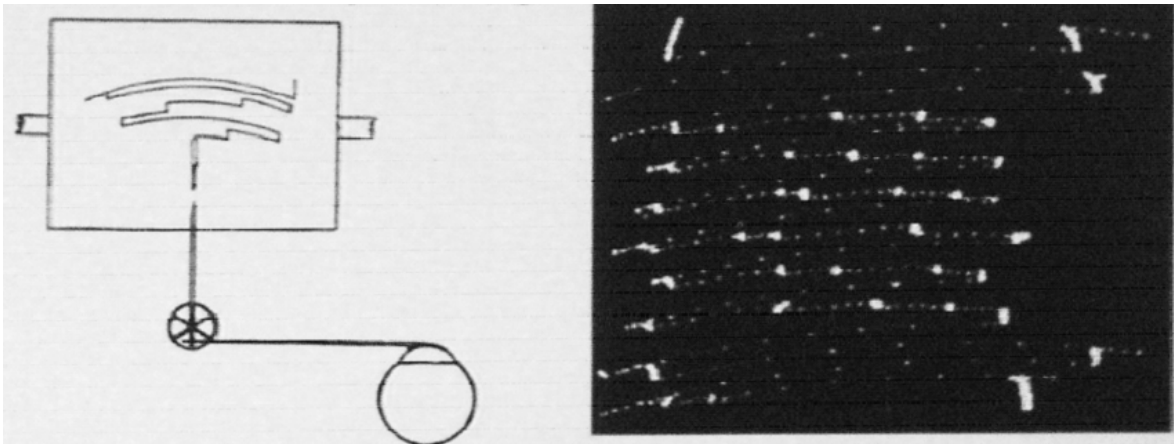


Abb. 6: Huey's Hebelnystagmograph (1900) beim Lesen. Aus Wade et al (2003).

Befindet sich diese Spule in einem oszillierenden Magnetfeld, so wird ein Strom proportional zur Magnetfeldausrichtung induziert. Dieses Messverfahren wurde in Studie #2 (siehe Kapitel 3) eingesetzt. Weitere Verfahren der Augenbewegungsmessung sind z.B. die Elektrookulographie (EOG) sowie die Messung der Reflexion infraroten Lichts durch Sklera und Iris (Limbustracking). Die klinische Anwendung dieser Verfahren wurde z.B. in Sprenger et al. (2000) vorgestellt.

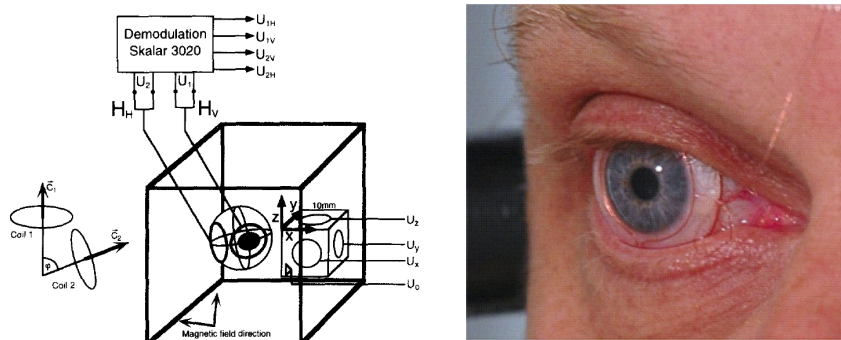


Abb. 7: Links: Schematische Darstellung der skleralen Magnetspulenmethode (SSC, aus Bartl et al. (1996)). Rechts: Auge mit eingesetzter SSC (Sprenger et al. 2008)

Die videobasierte Okulographie wird häufig als jüngste Entwicklung bezeichnet, tatsächlich benutzten Dodge & Cline (1901) bereits ein Verfahren, in dem die Reflexion eines Lichtstrahls von der Cornea auf eine photosensitive Platte geleitet wurde. Diese Platte wurde mit konstanter Geschwindigkeit nach unten bewegt, so dass die Augenbewegung über die Zeit aufgezeichnet wurde.

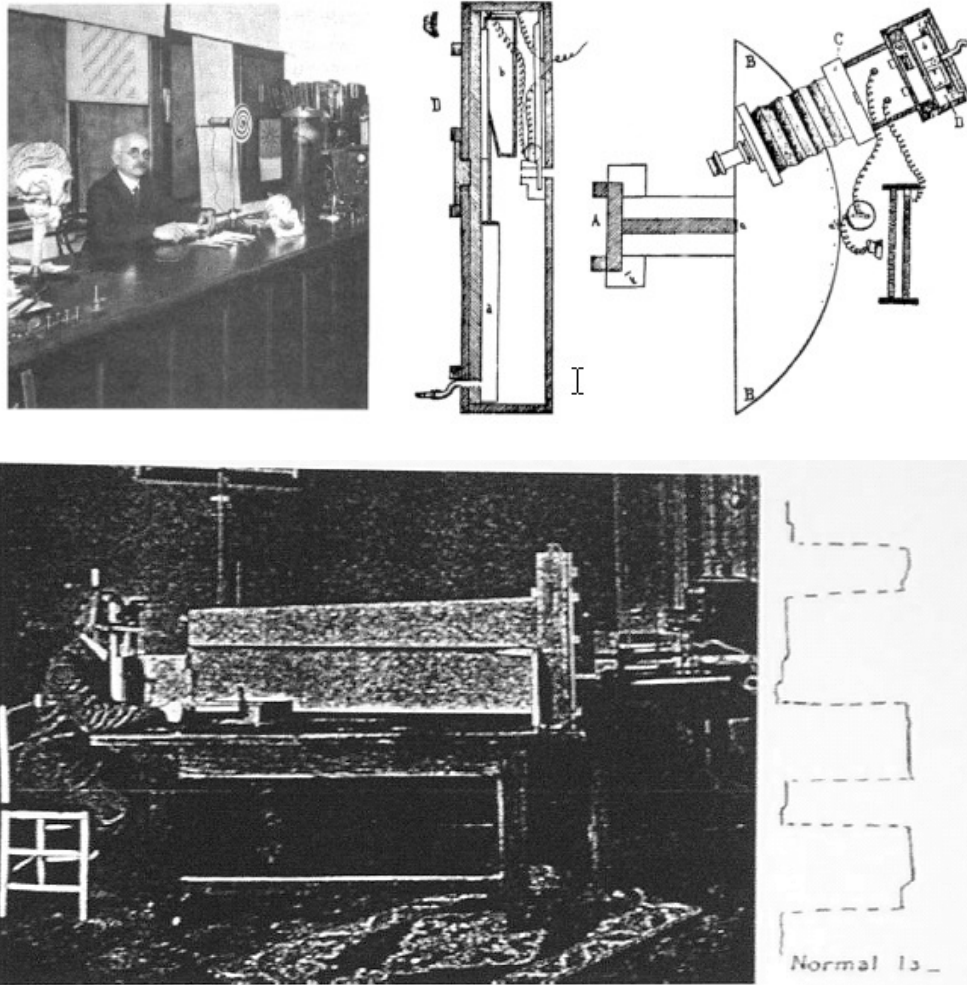


Abb. 8: Dodge's Photochronograph. Oben links: Dodge in seinem Labor, oben rechts: Schemazeichnung der Apparatur. Unten: Versuchsaufbau und Aufzeichnung (aus Wade et al. (2003))

Die hohe Retest-Reliabilität von Augenbewegungsdaten (Versino et al. 1993) hat dafür gesorgt, dass Augenbewegungen in unterschiedlichsten Bereichen untersucht werden. In einer aktuellen Studie konnten wir die okulomotorischen Parameter von Probanden nach vier Wochen replizieren (Gais et al., eingereicht). Die hohe Reliabilität und Utilität der Augenbewegungsmesssysteme hat dazu geführt, dass diese immer weiter entwickelt wurden. Moderne Systeme benutzen Miniatur-Videokameras, die mit hohen Abtastraten – aktuell bis 2000 Hz – arbeiten. Dadurch lassen sich in ähnlicher Qualität wie der SSC kinematische Parameter der Augenbewegung ermitteln (Eggert 2007). Das EyeLink I System (SR Research, Toronto/CA) wurde in Studie #1 eingesetzt. Im Videobild der Augen wird der dunkelste Punkt gesucht, die Pupille. Der Schwerpunkt der Pupillenellipse bildet die Blickrichtung ab. Zusätzlich nimmt eine dritte Videokamera die Umgebung vor dem Probanden auf, in dem vier LEDs platziert sind. Aus diesen Informationen erkennt das System kleine Kopfbewegungen, die mit den

Augenbewegungen verrechnet werden. Somit liefert das System reliable Blickortpositionen mit einer Aufzeichnungsrate von 250 Hz und einer Positionsgenauigkeit $< 0,25^\circ$. Der Aufzeichnungs-PC (Operator-PC) ist per Netzwerk mit dem Stimulus-PC verbunden, die Daten werden nach Beendigung der Messung auf den Stimulus-PC übertragen (siehe Abb. 9).

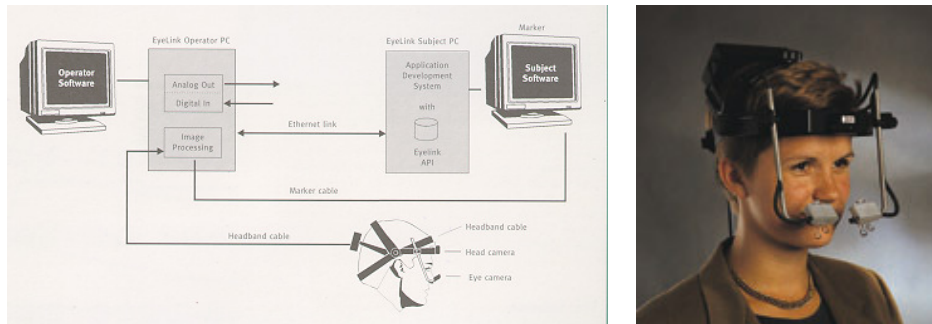


Abb. 9: Funktionsweise des EyeLink I Systems (links), Probandin mit aufgesetztem System (rechts).

2.5 Antizipation und Prädiktion bei visueller Objektverfolgung

2.5.1 Initiierung und Fortführung glatter Augenfolgebewegungen unter kopfstationären Bedingungen

Für die Verfolgung bewegter visueller Objekte im Raum sind der retinale Positionsfehler und die retinale Objektbewegung von Bedeutung. Die Bewegung des Objektes über die Retina selbst, der sogenannte „retinal slip“, entsteht beispielsweise, wenn sich ein Objekt plötzlich bewegt. Dabei werden bereits auf retinaler Ebene Bewegungsinformationen kodiert und weitergeleitet. Als retinaler Positionsfehler wird die Differenz der Abbildung des Zielobjektes zum Zentrum der Fovea während einer Augenfolgebewegung bezeichnet. Weiterhin werden von vielen Autoren alle nicht-retinalen Informationen, die zu einer Augenfolgebewegung führen, als extra-retinal bezeichnet (siehe Abb. 2). Die Bewegung des Objektes auf der Retina ist vor allem für die Initiierung der glatten Augenfolgebewegung wichtig, bei der kontinuierlichen Verfolgung von Objekten werden sowohl Positions- als auch Geschwindigkeitsinformationen verarbeitet (Leigh & Zee 2006b). Bei der Ausführung kann das Vorwissen von Richtung und Geschwindigkeit des Zielobjektes genutzt werden.

2.5.1.1 Initiierung von langsamen Augenfolgebewegungen

Rashbass (1961) entdeckte, dass mit dem Step-Ramp Paradigma die Initiierung der langsamen Augenfolgebewegung ohne Aufholsakkade erzeugt werden konnte. Im Step-Ramp Paradigma springt ein Zielobjekt zu einer Seite, um sich dann mit kontinuierlicher

Geschwindigkeit weiter zu bewegen. Ist die Sprungrichtung und die kontinuierliche Bewegungsrichtung identisch, wird vom foveo-fugalen Step-Ramp gesprochen, sind die Richtungen entgegengesetzt, handelt es sich um foveo-petale Step-Ramps. Bei foveo-petalen Step-Ramps ist eine AFB-Initiierung ohne sakkadische Augenbewegung möglich. Durch diese Art der Untersuchungsmethode konnte gezeigt werden, dass der Bewegungsreiz erheblich wichtiger ist für die Initiierung als der Positionsreiz. Ist die Richtung der Bewegung bekannt, sind vorzeitige langsame Augenbewegungen (Drifts) in Richtung der erwarteten, d.h. antizipierten Zielpunkttrichtung erheblich größer ($\sim 5^\circ/s$), als ohne Vorwissen um die Richtung und den Zeitpunkt ($< 1^\circ/s$) (Kowler & Steinman 1979a; Kowler & Steinman 1979b; Kowler & Steinman 1981; Kowler et al. 1984).

Auch ohne einen Stimulus kann eine Augenfolgebewegung initiiert werden, wenn die Richtung und Geschwindigkeit des Objektes bekannt ist. Die Arbeitsgruppe von Barnes hat in den letzten 25 Jahren eine Vielzahl von Experimenten zur Prädiktion und Antizipation mit gesunden Kontrollpersonen durchgeführt (Barnes & Asselman 1991a; Barnes & Asselman 1991b; Barnes & Donelan 1999; Barnes et al. 2002; Barnes et al. 2004; Bennett & Barnes 2004; Burke & Barnes 2006; Burke & Barnes 2007; Burke & Barnes 2008). Bereits nach drei bis vier Wiederholungen können gesunde Probanden, bevor das Target sichtbar wird, die Bewegung antizipieren und vorzeitig eine glatte Augenfolgebewegung generieren. Dabei spielt das Kleinhirn eine entscheidende Rolle. Moschner et al. (1999) zeigten, dass bei Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen die AFB-Initiierung sowohl bei randomisierten als auch bei prädiktiven Stimuli gestört war.

2.5.1.2 Fortführung von glatten Augenfolgebewegungen

Die Fortführung von glatten Augenfolgebewegungen – und damit die Aufrechterhaltung der Augenbewegungsgeschwindigkeit – wird durch mehrere Komponenten beeinflusst:

- *visuelle Rückkopplung*
- *Efferenzkopie*
- *Kognitive, z.B. prädiktive und antizipatorische Einflüsse*

Bei der *visuellen Rückkopplung* wird die Geschwindigkeit des Zielobjektes mit der Augengeschwindigkeit verglichen. Bei nicht optimaler Verfolgung ergibt sich ein Fehlersignal, das der retinalen Bildgeschwindigkeit entspricht (retinal slip error). Dieser Fehler wird vom Blickfolgesystem genutzt, die Geschwindigkeit wird angepasst. Treten Positionsfehler auf, werden diese durch Aufholsakkaden korrigiert.

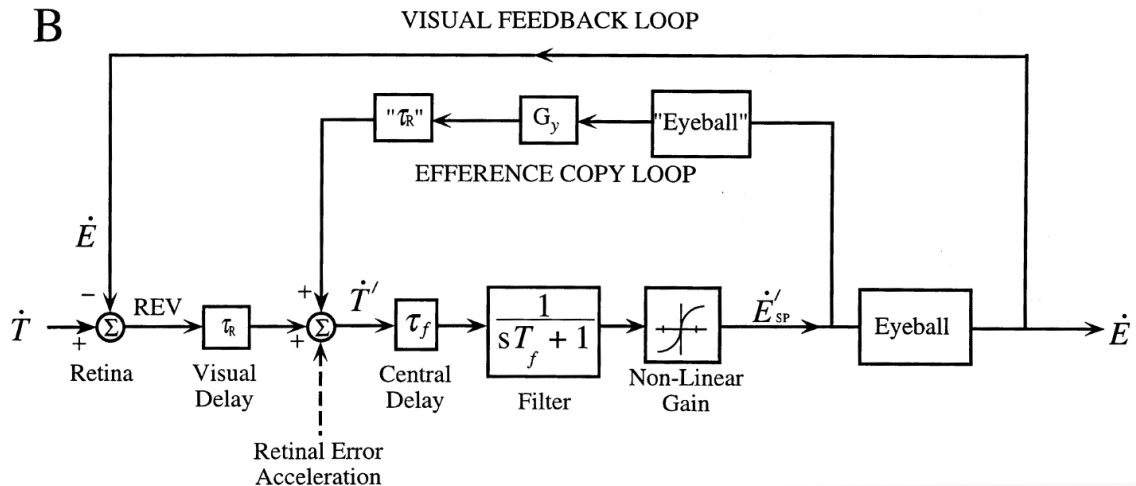


Abb. 10: Modell der AFB-Steuerung in Anlehnung an Yasui & Young (1975) aus Leigh & Zee (2006b).

In diesem Modell ist die Bedeutung der Efferenzkopie hervorgehoben. Die Targetgeschwindigkeit T wird mit der Augengeschwindigkeit \dot{E} verglichen und als Geschwindigkeitsfehlersignal REV weitergeleitet. Der wichtige Abgleich besteht allerdings zwischen dem aktuellen Geschwindigkeitssignal und dem intern generierten Geschwindigkeitssignal \dot{T}' , das nach Filterung und Verstärkung ein Augengeschwindigkeitssignal \dot{E}'_{SP} erzeugt. Dieses wird sowohl an die Augenmuskeln als auch intern zurückgeführt. T_R und T_f sind zeitliche Verzögerungen aufgrund zentraler Verarbeitung.

Während der Verfolgung eines Zielobjekt mit den Augen wird fortwährend eine Kopie des Signals, das die Feuerraten zur Ansteuerung der Augenmuskeln bestimmt, zu den geschwindigkeitsverarbeitenden Arealen zurückgesendet. Diese Kopie des Signals wird als *Efferenzkopie* bezeichnet (von Holst & Mittelstaedt 1950) und stellt in diesem Fall die interne Repräsentation der Targetgeschwindigkeit und der notwendigen Augengeschwindigkeit (siehe Abb. 10) dar.

Je nach verwendetem Stimulus werden die o.g. drei Komponenten unterschiedlich genutzt. Bei randomisierter Richtung und Geschwindigkeit (z.B. bei Step-Ramps) wird hauptsächlich die visuelle Rückkopplung genutzt, bei repetitiven Bewegungen mit gleicher Geschwindigkeit (z.B. Dreieckspursuit, siehe Kapitel 3.2.3) wird davon ausgegangen, dass die Geschwindigkeitsinformationen des Zielobjektes als auch der retinale Geschwindigkeitsfehler gespeichert und für die Fortführung der Augenbewegung prädiktiv genutzt werden können (Becker & Fuchs 1985).

2.5.1.3 Ausblendung von bewegten Objekten

Bewegte Objekte können im alltäglichen Leben auch zwischenzeitlich verdeckt sein, für das visuelle System sind sie ausgeblendet.

Becker & Fuchs (1985) zeigten an fünf Probanden, dass bei Ausblendung eines Stimulus die Augenbewegungsgeschwindigkeit für einen Zeitraum von bis zu 200 ms aufrechterhalten wird. Zudem zeigten die fünf Probanden, dass sie während des Ausblendens, was bis zu vier Sekunden dauern konnte, die glatte Augenfolgebewegung mit etwa 50% der Ausgangsgeschwindigkeit (residualer Gain) aufrecht erhalten konnten. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Latenz der Dezeleration und der nachfolgenden Dezeleration.

Benett und Barnes (2003) untersuchten an neun Probanden (davon fünf Mitarbeiter) die antizipatorische Komponente bei ausgeblendetem Stimulus während AFB von links nach rechts. Sie variierten dabei sowohl die Stimulusgeschwindigkeit, die Ausblendzeit als auch die Reihenfolge (randomisiert vs. Block). Die Autoren berechneten keine Latenz des Abfalls der Geschwindigkeit, sondern in 50ms Abständen die mittlere Geschwindigkeit der Probanden. Aus den gezeigten Grafiken lässt sich eine Latenz von 100 bis 150 ms ableiten. Die Geschwindigkeit 250 ms nach Ausblenden des Stimulus ist für alle Stimulusgeschwindigkeiten auf einen Gain von 0,5 bis 0,8 reduziert (keine genauen Angaben). Beim Vergleich des minimalen Gains (V_{\min}) und der Geschwindigkeit des Auges beim Wiedereinblenden des Targets sind die Geschwindigkeiten in der geblockten Bedingung und $20^\circ/s$ bei sieben von neun Probanden höher als in der randomisierten Bedingung. Daher werden für die weiteren Auswertungen nur die Daten der sieben Probanden benutzt. Der Beginn der Augenbeschleunigung wurde nicht ermittelt, die Autoren gehen aber von einer vorzeitigen Beschleunigung – vor dem Auftauchen des Targets – aus, da die Geschwindigkeit von V_{\min} im Ausblendintervall bis zum Zeitpunkt des Wiedereinblendens des Targets ansteigt. Weiterhin war die Geschwindigkeit im Ausblendintervall zu verschiedenen Zeitpunkten unabhängig von der Ausblendzeit gleich. Daher interpretieren die Autoren die Ergebnisse als einen Effekt der Antizipation, nicht der Prädiktion. Die Erhöhung der Geschwindigkeit wurde als Indikator für eine unspezifische Vorbereitung (d.h. Antizipation) des Wiederauftauchens des Targets interpretiert. Die Probanden waren demnach nicht in der Lage, den genauen Zeitpunkt des Wiederauftauchens zu präzisieren.

In einer weiteren Studie benutzten die Autoren (Bennett & Barnes 2004) ein ähnliches Paradigma, das Target wurde nach dem Ausblenden entweder mit der gleichen oder einer

anderen Geschwindigkeit weitergeführt. Auch in dieser Studie zeigten drei von acht Probanden keinen eindeutigen Abfall der Geschwindigkeit oder ein uneinheitliches Geschwindigkeitsverhalten und wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Im Unterschied zur vorherigen Studie wurden nun nur zwei Geschwindigkeiten und zwei Ausblendintervalle benutzt. In der Bedingung mit randomisierten Ausblendintervallen war die Augengeschwindigkeit unabhängig von der Targetgeschwindigkeit gleich, bei nicht-randomisierten Intervallen die Augengeschwindigkeit passend zur Targetgeschwindigkeit. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse als einen Kompressionseffekt, d.h. die Probanden haben versucht, eine mittlere Geschwindigkeit zu erzeugen, um sich an jede Geschwindigkeit anpassen zu können.

In einer aktuellen Arbeit untersuchten Barnes & Collins (2008) die Mindestdauer der sichtbaren Bewegung, die für eine adäquate Augenfolgebewegung notwendig ist. Sie blendeten nach kurzer Zeit (50 – 250 ms) das Zielobjekt wieder aus und untersuchten die residuale Augengeschwindigkeit. Nach ihren Erkenntnissen sind mindestens 150 ms Präsentationsdauer notwendig, um eine Augengeschwindigkeit im passenden Verhältnis zur Targetgeschwindigkeit zu erreichen. Sie stellten weiterhin fest, dass die Augengeschwindigkeit beim Wiederauftauchen des Targets dann höher war, wenn der Zeitpunkt nicht randomisiert, sondern gleichmäßig auftrat.

Rambold et al. (2005b) verglichen das Ausblenden eines Stimulus mit einem Lidschlag während einer glatten Augenfolgebewegung. Die Ausblenddauern in dieser Studie betragen zwischen 100 und 300 ms. Dabei zeigte sich, dass nach der ersten Hälfte des Lidschlages die Geschwindigkeitsreduktion einer Ausblendbedingung ähnlich war.

Die hier aufgeführten Studien zeigen, dass bestimmte Teilfunktionen des Gehirns mit diesem Paradigma geprüft werden können. Zum einen weist MST einen Geschwindigkeitspeicher auf, während MT offensichtlich die visuelle Rückkopplung benötigt (siehe Kapitel 2.2, (Komatsu & Wurtz 1989)). Patienten mit Läsionen in V5/V5A (menschliches Homolog von MT/MST) haben Schwierigkeiten, Bewegungsinformationen wahrzunehmen (Greenlee et al. 1995). Das FEF, welches in direkter Verbindung mit MST steht, ist sowohl an der Generierung von prädiktiven AFB beteiligt (Gottlieb et al. 1993) als auch an der Gainregulation während der AFB (Tanaka & Lisberger 2001). Daher kann eine Störung in den bewegungssensitiven Arealen V5/V5A zu einer Reduktion des AFB-Gains führen, die prädiktiven Komponenten sollten jedoch erhalten bleiben.

2.5.2 Initiierung und Fortführung der Fixation stationärer Objekte bei schnellen Kopfbewegungen

Ist ein fixiertes Objekt stationär im Raum, wird bei einer Kopf- oder Körperbewegung eine kompensatorische, d.h. zur Kopf- oder Körperbewegung entgegengesetzte Augenbewegung ausgeführt (vestibulo-okulärer Reflex, VOR, vgl. 2.3). Der VOR reagiert mit sehr kurzer Latenz (5-10 ms) auf die Beschleunigungsinformationen aus dem Vestibularorgan und passt die Augengeschwindigkeit dynamisch an. Für die Fortführung der Beobachtung bei Eigenbewegung ist daher vor allem die frühe Phase der Bewegung wichtig (< 100 ms). Ähnlich wie bei der glatten Augenfolgebewegung wird die Leistung des VOR im Verhältnis zur Zielbewegung, hier der Kopfbewegung, als Gain in der Beschleunigungsphase vor der maximalen Kopfgeschwindigkeit berechnet (siehe Kapitel 4.2.5). Abb. 11 zeigt den Geschwindigkeitsverlauf einer kompensatorischen Augenbewegung als Reaktion auf eine schnelle Kopfbewegung.

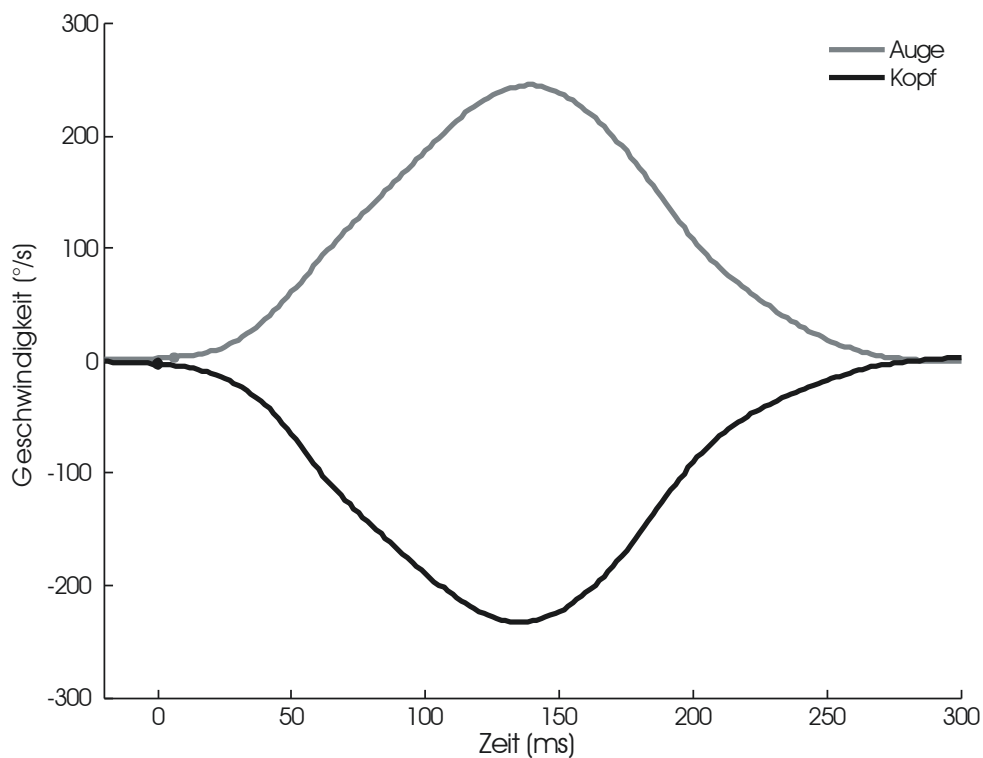


Abb. 11: Beispiel eines Kopfpulstestes bei einer gesunden Probandin (#12, Studie 2). Der Kopf wurde in diesem Test nach links bewegt, das Auge bewegt sich nahezu zeitgleich nach rechts. Der schwarze Punkt gibt den ermittelten Start der Kopfbewegung an, der graue Punkt den Start der Augenbewegung, die Latenz beträgt 6 ms.

Crane und Demer (1998) untersuchten die Initiierung des vestibulo-okulären Reflexes, indem sie Probanden auf einem Drehstuhl rotierten (40° , max. Geschwindigkeit $190^\circ/\text{s}$, max. Beschleunigung $2800^\circ/\text{s}^2$). Die Latenz des Beginns der Augenbewegung – und damit des VOR – lag bei 5-15 ms, abhängig von den jeweiligen Untersuchungsbedingungen.

Ähnliche Ergebnisse fanden auch andere Arbeitsgruppen, die den Kopf durch einen Helm mit Motor bewegten (Maas et al. 1989; Tabak & Collewijn 1994; Collewijn & Smeets 2000).

In mehreren Studien wurde der Einfluss von schnellen aktiven versus passiven Kopfbewegungen untersucht. Bei aktiven Kopfbewegungen wirken Propriozeptionen der Nackenmuskeln inhibierend auf Neurone in den vestibulären Kernen, die ausschließlich auf vestibuläre Reize reagieren („vestibular only“, VO; siehe Abb. 12). Im Unterschied dazu fehlt bei passiven Kopfbewegungen die Efferenzkopie. In vielen Studien an Primaten wurden passive Kopfbewegungen als Ganzkörperbewegungen untersucht, eine Studie unter Einsatz des passiven Kopfpulstestes liegt noch nicht vor.

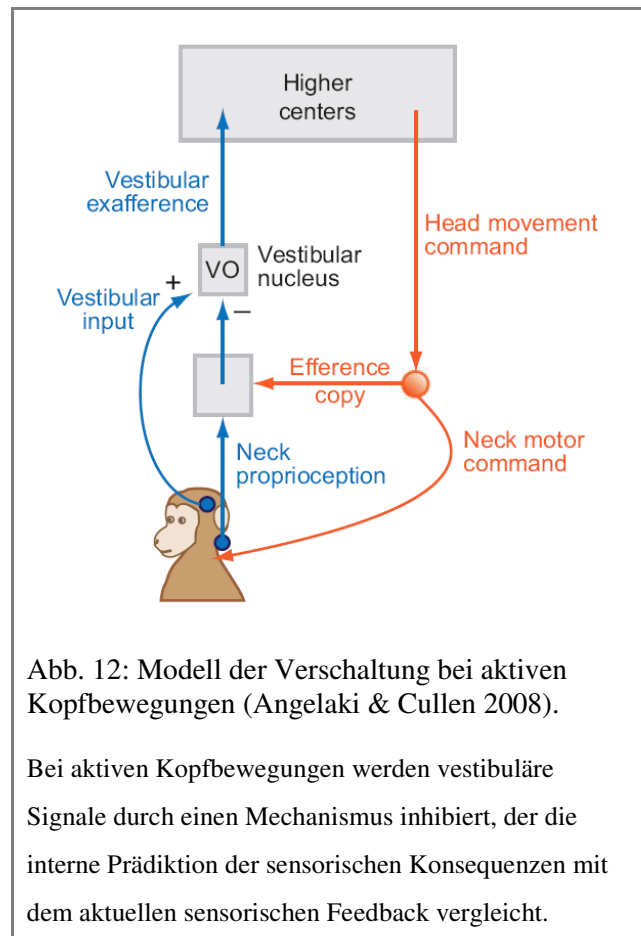


Abb. 12: Modell der Verschaltung bei aktiven Kopfbewegungen (Angelaki & Cullen 2008).

Bei aktiven Kopfbewegungen werden vestibuläre Signale durch einen Mechanismus inhibiert, der die interne Prädiktion der sensorischen Konsequenzen mit dem aktuellen sensorischen Feedback vergleicht.

Bei gesunden Kontrollpersonen zeigten Della Santina et al. (2002), dass der Gain der schnellen aktiven Kopfbewegung nicht wesentlich besser war als bei schnellen passiven Kopfbewegungen, da der VOR in beiden Bedingungen nahezu optimal (d.h. ~ 1) war. Allerdings verringerte sich die Reaktionszeit etwa um die Hälfte auf ca. 5 ms. Alle Patienten-Studien zeigten, dass selbst-initiierte Kopfbewegungen, d.h. aktive Kopfbewegungen, bei Patienten mit einseitiger vestibulärer Deafferenzierung einen besseren VOR erzeugten, verglichen mit passiven Kopfbewegungen, d.h. dem Kopfpulstest (Della Santina et al. 2002; Halmagyi et al. 2003; Black et al. 2005).

2.6 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es, die Rolle von Prädiktion und Antizipation bei der Ausführung von AFB und VOR sowie deren möglicher Einsatz als Kompensationsmechanismus bei Störungen der AFB bzw. des VOR zu untersuchen.

Augenfolgebewegungen und vestibulo-okulärer Reflex sind zwei sowohl funktionell als auch strukturell unterschiedlich organisierte Systeme: Während Augenfolgebewegungen überwiegend kortikal gesteuert werden, entspricht der VOR überwiegend einem infratentoriell verschalteten Reflexbogen. Trotz des Unterschiedes der beiden Systeme gibt es Hinweise, dass Antizipation und Prädiktion gestörte visuelle Objektverfolgungen verbessern können. Daher wurden zwei Studien durchgeführt:

- Untersuchung von glatten Augenfolgebewegungen mit kurzzeitiger Ausblendung des Stimulus bei Patienten mit schizophrener Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen.
- Untersuchung des vestibulo-okulären Reflexes mittels Kopfpulstest bei Patienten mit einseitiger Neuritis vestibularis und gesunden Kontrollpersonen. Dabei werden die Kopfpulse randomisiert oder gleichmäßig bezüglich des Zeitpunktes und der Richtung angewendet.

Patienten mit schizophrener Erkrankung zeigen häufig eine reduzierte AFB-Geschwindigkeit beim Verfolgen bewegter Objekte. Dabei ist die Leistung umso schlechter, je weniger prädizierbar die Richtung und die Geschwindigkeit der Bewegung ist (Lencer et al. 2008). Wird ein Stimulus während einer Bewegung ausgeblendet, wird die Bedeutung der Prädiktion deutlich. Die bisher publizierten Studien bezüglich der Prädiktion bei AFB bei Patienten mit Schizophrenie erbrachten kontroverse Ergebnisse. Während in der Studie von Trillenberget al. (1998) Patienten mit schizophrener Erkrankung nach unvorangekündigtem Stimulusstopp die AFB länger fortführten als gesunde Kontrollpersonen, fanden Thaker et al. (1999) keine Unterschiede prädiktiver Augenbewegungen bei Ausblenden des Stimulus zwischen chronischen Patienten mit schizophrener Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen. Daher wurden in dieser Arbeit bei Patienten mit schizophrener Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen Augenfolgebewegungen mit zwischenzeitlicher Ausblendung des Zielobjektes untersucht. Anhand der Daten kann die Rolle der Prädiktion nach dem Ausblenden des Stimulus untersucht werden, die Bedeutung der Antizipation wird beim Wiederauftauchen des Stimulus messbar. Wenn Patienten mit Schizophrenie Augenbewegungen bei kurzzeitig ausgeblendetem visuellen Stimulus besser fortführen können als gesunde Kontrollpersonen, könnte dies ein Hinweis dafür sein, dass die Patienten Prädiktion bei der visuellen Verfolgung gleichmäßig bewegter Zielobjekte stärker nutzen als gesunde Kontrollpersonen. Dadurch könnte auch erklärt werden, warum diese Patienten nicht-

prädiktive Stimuli mit randomisierter Bewegungsrichtung deutlich schlechter verfolgen können.

Antizipation führt bei AFB und bekannter Bewegungsrichtung bei gesunden Kontrollpersonen zu vorzeitigen Augenbewegungen in die erwartete Stimulusrichtung. Bei Patienten mit Schizophrenie ist die Anzahl vorzeitiger Augenbewegungen im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen geringer (Avila et al. 2006). Es kann daher sein, dass Patienten mit Schizophrenie Antizipation weniger nutzen können als gesunde Kontrollpersonen.

Patienten mit peripher vestibulären Störungen können bei der Durchführungen von aktiven Kopfbewegungen – im Vergleich mit passiven Kopfbewegungen – eine deutlich bessere Blickstabilisierung durch den VOR erzielen. Bei aktiven Kopfbewegungen ist den Probanden Zeitpunkt, Richtung und Geschwindigkeit vor Beginn der Bewegung bekannt, damit kann der Beginn der Bewegung antizipiert werden. Zusätzlich kann die Geschwindigkeit und Beschleunigung der schnellen Kopfbewegung durch die Efferenzkopie prädiziert werden (siehe Abb. 12). Somit sind bei aktiven schnellen Kopfbewegungen Informationen der Efferenzkopie und der Nackenpropriozeptionen neben Antizipation und Prädiktion der Bewegung nutzbar. Bisher gibt es noch keine Untersuchung zur Bedeutung der Prädiktion beim VOR. Der klinisch angewendete Kopfpulstest kann sowohl mit randomisierter als auch immer derselben Richtung durchgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit wird die Frage untersucht, ob Antizipation und Prädiktion bei Patienten mit peripher-vestibulärer Störung zur Verbesserung des VOR führen. Die Bedeutung der Antizipation lässt sich anhand der Reaktionszeit des Reflexes untersuchen, die Bedeutung der Prädiktion wird im VOR-Gain sichtbar.

3 Studie #1: Antizipation und Prädiktion beim Verfolgen eines bewegten Zielpunktes bei gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie

3.1 Einleitung

Bei etwa der Hälfte aller Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, ist eine Störung der glatten Augenfolgebewegung (AFB) zu beobachten (Levy et al. 1994). Diese Störung tritt verstärkt auf, wenn Objekte beobachtet werden, deren Bewegungsrichtung oder -geschwindigkeit nicht vorhersagbar ist. Der Grund dafür ist vermutlich, dass Patienten mit schizophrener Erkrankung prädiktive Mechanismen zur Kompensation unwillkürlich benutzen. Um diese Hypothese genauer zu untersuchen, werden im Folgenden die bisherigen Erkenntnisse dargestellt und die Ergebnisse der durchgeführten Studie vorgestellt.

3.1.1 Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit schizophrener Erkrankung

Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit schizophrener Erkrankung wurden bereits vor 100 Jahren beschrieben (Diefendorf & Dodge 1908). Mittlerweile wurden in genetischen Untersuchungen Kopplungen von Augenbewegungsstörungen mit einigen Allelen nachgewiesen, wodurch die Frage nach einem genetischen Locus für Schizophrenie entstand (Lencer et al. 1999; Arolt et al. 1999; Meissner et al. 1999), aber noch nicht abschließend beantwortet ist. Im Folgenden werden die wesentlichen Merkmale der Augenbewegungsstörungen bei Schizophrenie beschrieben.

3.1.1.1 Sakkadische Augenbewegungen

Leigh & Zee (2006a) berichten, dass Patienten mit Schizophrenie verlängerte Latenzen und Hypometrie bei Pro-Sakkaden aufweisen. In neueren Arbeiten finden sich jedoch keine Unterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollpersonen in diesen Parametern bei reflexiven Sakkaden (Thaker et al. 2000; Spengler et al. 2006). Spengler et al. (2006) finden bei prädiktiven Sakkaden eine vorzeitige Ausführung der Sakkaden. Deutliche Unterschiede finden sich weiterhin bei Patienten mit Schizophrenie in der Fehlerrate der Durchführung von Antisakkaden im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen (Crawford et al. 1995; Thaker et al. 2000).

3.1.1.2 Glatte Augenfolgebewegungen bei gleichförmiger längerer Stimulusbewegung

Patienten mit Schizophrenie weisen häufig Defizite bei glatten Augenfolgebewegungen auf. Dabei finden sich große Unterschiede zwischen gleichförmigen und

randomisierten Bewegungen. Bei gleichförmigen, repetitiven Objektbewegungen (z.B. pendelförmige Bewegungen) ist die Augenfolgebewegung oftmals nur geringfügig schlechter als bei gesunden Kontrollpersonen (Lencer et al. 2008). Patienten führen im Unterschied zu gesunden Kontrollpersonen – gerade bei höheren Geschwindigkeiten – nicht nur Aufholsakkaden sondern auch Rücksprungsakkaden durch, da teilweise die Augenbewegung zu schnell ausgeführt wird (Levy et al. 1993). Die Ursache dafür liegt vermutlich darin, dass die Augengeschwindigkeit für die foveale Rückkopplung nicht ausreicht (siehe Kap. 2.2) und daher die Targetgeschwindigkeit über extra-foveale Geschwindigkeitsreize geschätzt wird.

Trillenberg et al. (1998) untersuchten Augenbewegungen von gesunde Probanden und Patienten mit Schizophrenie beim Verfolgen eines sinusoidal bewegten Punktes. Patienten mit Schizophrenie zeigten eine geringere Leistung (Gain) im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen, jedoch ohne zeitlichen Versatz. Die Bewegung wurde zwischenzeitlich – nicht vorhersehbar – gestoppt. Dabei zeigten Patienten eine längere Aufrechterhaltung der Geschwindigkeit im Vergleich mit den Kontrollpersonen. Die Autoren interpretieren die Daten als Ergebnis von prädiktiven Mechanismen, die zur Kompensation des Defizites der Verfolgung von Objekten einsetzen. Weiterhin vermuten sie eine Störung des frontalen Augenfeldes (FEF), da in Studien bei Patienten mit FEF-Läsionen ebenfalls reduzierten Gain, aber keine Phasenverschiebung gefunden wurde (Lekwuwa & Barnes 1996; Heide & Kömpf 1998).

Thaker et al. (1998; 1999) benutzten Dreiecksstimuli (Pendelbewegung mit konstanter Geschwindigkeit) mit zwischenzeitlicher Ausblendung zum Zeitpunkt der Richtungs-umkehr des Stimulus oder in der Mitte einer Bewegung. Die Latenz der Richtungs-umkehr der Augen sowie der maximale Gain in den ersten 100 ms waren bei Patienten signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen. Weiterhin war der „predictive residual gain“ (mittlerer Gain nach dem Abfall der Geschwindigkeit bis zum Ende des Ausblendens von 500 ms) bei den Patienten niedriger als bei den gesunden Kontrollpersonen.

3.1.1.3 Glatte Augenfolgebewegungen bei randomisierter, kurzzeitiger Bewegung

Sweeney et al. (1998) untersuchten unmedizierte Patienten mit erstmaligem Auftreten einer schizophrenen Erkrankung. Die Latenz der ersten Aufholsakkade und der AFB-Initiierung war nicht von gesunden Kontrollpersonen verschieden, der Gain nach der Initiierungsphase war deutlich niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen, vor allem bei Geschwindigkeiten von 8°/s und 16°/s. Diese Patienten wurden bis zu zwei Jahre nach

Beginn der Therapie vier Mal nachuntersucht, die dabei untersuchten Parameter waren über diese Zeit relativ stabil.

Lencer et al. (2004) verglichen AFB von gesunden Kontrollpersonen mit medizierten Patienten mit Schizophrenie, Patienten mit Zwangserkrankung oder affektiven Störungen. Die Autoren fanden keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und der Patienten mit Schizophrenie in der Latenz und Beschleunigung der AFB bei Step-Ramps (siehe Kap. 2.5.1.1), jedoch war der Gain nach der Initiierungsphase stark reduziert und auch signifikant niedriger als der Gain der anderen Patientengruppen in der foveopetalen Stimulusbewegungsbedingung.

In einer aktuellen Studie wurden die Auswirkungen atypischer Neuroleptika (Risperidon) auf glatten Augenfolgebewegung bei Patienten mit Schizophrenie untersucht (Lencer et al. 2008). Die in der Baseline-Bedingung unmedizierten Patienten wiesen bei randomisierten Rampen oder Step-Ramps niedrigeren Gain als bei prädizierbaren pendelförmigen Zielobjektbewegungen auf. Während der Behandlung unter Einsatz von Medikamenten in den darauf folgenden 12 Monaten verringerte sich der Gain weiterhin, am stärksten bei nicht-prädiktiven Rampen.

Avila et al. (2006) untersuchten bei Patienten mit Schizophrenie mittels des „Remembered Pursuit Tasks“ die Initiierung und Verfolgung eines stufenweise beschleunigenden Stimulus, in dem die Richtung und Geschwindigkeit der folgenden Rampen verschieden oder gleich sein konnten. Gesunde Kontrollpersonen zeigten eine signifikant größere Verkürzung der Latenz durch mehrfache Wiederholung des gleichen Stimulus als auch einen höheren Gain nach fünfmaliger Wiederholung als die Gruppe der Patienten.

3.1.2 Ursachen der Augenfolgebewegungsstörung bei Patienten mit Schizophrenie

Die Ursachen dieser Augenbewegungsstörung bei Patienten mit Schizophrenie werden immer noch diskutiert. Drei Ansätze werden im Folgenden dargestellt: Störung im Bereich der frontalen Augenfelder, Störung der Bewegungswahrnehmung und eine verminderte Integration extraretinaler Informationen (wie z.B. prädiktiver Komponenten) oder der Efferenzkopie der Augenbewegungen.

3.1.2.1 Augenfolgebewegungsstörung durch Dysfunktion in den frontalen Augenfeldern

Sweeney et al. (1998) fanden in der o.a. Studie bei Patienten mit Schizophrenie (i) eine gestörte AFB-Initiierung, (ii) einen niedrigen Gain während der Fortführung der AFB

bei gleichzeitiger (iii) erhaltener Funktion der Bewegungswahrnehmung für das sakkadische System. Die Autoren schließen daraus, dass eine Störung in den AFB-relevanten Arealen des frontalen Augenfeldes – oder die cortico-corticalen Verbindungen – dafür verantwortlich sind. Sie begründen ihre Annahme damit, dass für die AFB lange Feuerraten der Neurone notwendig sind, um die Geschwindigkeit zu kontrollieren, während für Sakkaden nur kurze Bursts notwendig sind. Weiterhin vermuten sie, dass GABAerge und dopaminerge Interneurone für die Aktivitätshöhe des FEF notwendig sind. Diese neuromodulatorische Störung könnte somit auch die beschriebenen Störungen des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC, z.B. bei der Durchführung von Antisakkaden) erklären. Sweeney et al. schließen jedoch eine Störung der Projektionen vom FEF zu cerebellären Strukturen, vornehmlich den vermalen Teilen, nicht aus.

3.1.2.2 Augenbewegungsstörung durch verminderte Integration zusätzlicher Informationen (Prädiktion, Efferenzkopie)

Thaker et al. (1996; 2003) führten mehrere Experimente unter Benutzung des Step-Ramp Paradigmas durch (siehe Kapitel 2.5.1.1). Dabei zeigten die Patienten – verglichen mit gesunden Kontrollpersonen – eine etwa gleichgroße initiale Aufholsakkade, konnten aber anschließend nicht die AFB auf die Targetgeschwindigkeit beschleunigen. Daraus schließen die Autoren, dass die Bewegungswahrnehmung der Patienten funktioniert, jedoch die Verarbeitung bzw. Integration extra-retinaler Signale gestört ist. In weiteren Studien (Thaker et al. 1998; Thaker et al. 1999) wurde der niedrige „residual predictive gain“ (siehe 3.1.1.2) der Patienten als weiteres Indiz für die gestörte Integration und Nutzung der extra-retinalen Informationen gewertet. Als neuronale Strukturen, die für die fehlende Integration verantwortlich sind, werden posterior-parietale Areale sowie besonders frontale Areale, die für die Integration extra-retinaler Signale zur Generierung von antizipatorischen bzw. prädiktiven AFB verantwortlich sind, aufgeführt.

3.1.2.3 Augenbewegungsstörung durch Dysfunktion der Bewegungswahrnehmungsareale

Chen et al. (2003) zeigten Patienten mit schizophrener Erkrankung und gesunden Probanden Punktemuster mit unterschiedlicher Anzahl gleichförmiger bzw. randomisierter Bewegungen und bestimmten die jeweiligen Wahrnehmungsschwellen. Die Wahrnehmungsschwelle für kohärente Bewegung war bei den Patienten erhöht, die Richtung der Bewegung wurde jedoch richtig erkannt. Chen et al. schließen daraus, dass Patienten mit Schizophrenie eine Störung der globalen, nicht der lokalen Bewegungswahrnehmung aufweisen, also Störungen in MT/MST. Andererseits führt eine

gestörte globale Bewegungswahrnehmung nicht zu einer verminderten AFB, kann aber auf eine gestörte Wahrnehmung und Fehlinterpretation der umgebenden Bewegung führen.

In einer funktionellen Bildgebungsstudie konnte gezeigt werden, dass bei der Durchführung von kontinuierlicher Augenfolgebewegung (d.h. ohne Unterbrechung) Patienten mit Schizophrenie selektiv eine Störung der Area V5 aufweisen (Lencer et al. 2005). Die Autoren schließen daher auf eine Bewegungswahrnehmungsstörung bei Patienten mit Schizophrenie. Bei Ausblendung des Targets wiesen die Patienten im Vergleich mit den Kontrollpersonen eine Reduktion der BOLD-Antwort im rechten cerebellären Lobulus VIIIa auf (Nagel et al. 2007). Beim Vergleich der Patienten mit den Kontrollpersonen zeigten die Patienten wiederum höhere Aktivierungen in den frontalen Augenfeldern beidseits sowie im rechten superior-temporalen Gyrus und dem rechten anterioren Cingulum. Die Reduktion der cerebellären Aktivierung weist darauf hin, dass Patienten mit Störungen der AFB die Verbindungen der bewegungssensitiven Areale mit den AFB-relevanten Arealen nicht ausreichend nutzen können (siehe Kapitel 2.2). Sie müssen daher die Verbindungen zwischen MST und den frontalen Arealen (FEF, SEF, DLPFC) und deren Funktionen – besonders bei der Prädiktion von Geschwindigkeit (Fukushima 2003) – nutzen.

3.1.3 Kompensation von Störungen der glatten Augenfolgebewegung durch Antizipation und Prädiktion?

Seit der ersten Arbeit von Becker & Fuchs (1985) wird angenommen, dass während der glatten Augenfolgebewegung visuelle Rückkopplung und die Prädiktion der Fortführung gleichsam genutzt werden. Die Ursachen gestörter Augenfolgebewegungen bei Patienten mit Schizophrenie werden weiterhin diskutiert, zumal große Unterschiede des AFB-Gains bei prädiktiven, z.B. pendelförmigen, und nicht-prädiktiven, z.B. Step-Ramp, Stimuli bestehen. Es wäre möglich, dass Patienten mit AFB-Störungen Geschwindigkeitsinformationen sowie die Prädiktion über Richtung und Position/Geschwindigkeit des Zielobjektes benutzen, um die Defizite zu reduzieren (Trillenberg et al. 1998). Daraus ließe sich schließen, dass die Patienten die visuelle Rückkopplung erheblich weniger nutzen als andere Mechanismen (siehe Kapitel 2.2). Hong et al. (2008) ließen zwischenzeitlich den Stimulus durch das Auge steuern, fanden eine reduzierte Augengeschwindigkeit der Patienten mit Schizophrenie bei der Fortführung der Bewegung und schlossen so darauf, dass die Prädiktion bei den Patienten erheblich schlechter sei als bei gesunden Kontrollpersonen. Bei der Stimulussteuerung durch das Auge bleibt jedoch die visuelle Rückkopplung erhalten. Die Differenz zwischen Augen- und Stimulusposition erzeugt ein

Fehlersignal (siehe Abb. 10), das bei Patienten mit AFB-Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht ist. Im Moment der Stimulussteuerung durch die Augen wird dieses Fehlersignal eliminiert, für gesunde Kontrollen eher von geringer Bedeutung (da die AFB nahezu optimal ist), für Patienten eine ungewohnte Veränderung der Situation. Daher wurden in der hier vorliegenden Arbeit die prädiktiven und antizipatorischen Mechanismen während glatter Augenfolgebewegungen mit der Methode der Stimulusausblendung während der Bewegung untersucht. Die Arbeitsgruppe um Thaker (1998; 1999; 2003) hat in einer Reihe von Studien das Augenbewegungsverhalten bei Patienten mit Schizophrenie sowie deren Angehörigen mit dieser Methode untersucht. In den Studien wurde jedoch eine Ausblendendauer von 500 ms gewählt, die zu kurz ist, um die residuale Geschwindigkeit während des Ausblendens zu ermitteln (Becker & Fuchs 1985). Aus diesem Grund wurden in der hier vorliegenden Studie ausreichend lange Ausblendzeiten (666 bzw. 1000 ms) gewählt.

Der hier vorgelegten Arbeit ging eine Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie (Nagel et al. 2007) voraus, in der nur eine Zielpunktgeschwindigkeit mit nur einem Ausblendintervall (1000 ms) eingesetzt wurde. Im Gegensatz zu den Arbeiten von Thaker et al. (1999) fanden sich bei der Auswertung des residualen Gains keine Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Um die Bedeutung der Stimulusgeschwindigkeit und Ausblendzeit zu quantifizieren, wurden Patienten mit Schizophrenie und altersgleiche gesunde Kontrollpersonen mit einem AFB-Paradigma im Laborexperiment untersucht, bei dem Zielpunktgeschwindigkeit und Dauer des Ausblendintervalls parametrisch variiert wurden.

Aus den bisherigen Ausführungen lassen sich folgende Hypothesen formulieren:

- a) Patienten mit Schizophrenie erreichen bei kontinuierlicher Darbietung des Zielobjektes einen geringeren AFB-Gain als gesunde Kontrollpersonen.
- b) Patienten mit Schizophrenie weisen eine ebenso lange Latenz bis zum Abfall der AFB-Geschwindigkeit auf wie gesunde Kontrollpersonen.
- c) Der Abfall der AFB-Geschwindigkeit ist bei Patienten mit Schizophrenie langsamer als bei gesunden Kontrollpersonen.
- d) Der residuale Gain ist bei beiden Untersuchungsgruppen gleich groß.
- e) Bei Wiederauftauchen des Stimulus benötigen Patienten mit Schizophrenie etwas länger als gesunde Kontrollpersonen.
- f) Die Beschleunigung der AFB bei Wiedererscheinen des Stimulus ist bei Patienten mit Schizophrenie geringer als bei gesunden Kontrollpersonen.
- g) Der AFB-Gain nach dem Wiedererscheinen des Stimulus ist bei Patienten mit Schizophrenie geringer als bei den gesunden Kontrollpersonen.

3.2 Methoden

Die Teilnehmer wurden ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt, bevor sie die schriftliche Zusage zur Teilnahme gaben. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Lübeck (AZ 01-012) genehmigt.

3.2.1 Versuchsteilnehmer

An dieser Studie nahmen 20 Patienten mit Schizophrenie (Alter [Mittelwert \pm Standardabweichung] 35,4 Jahre \pm 9,4, von 22 bis 54 Jahre, 18♂, 2♀) und 20 gesunde Kontrollpersonen (Alter 31,3 Jahre \pm 8,9, 13♂, 7♀) teil. Das Alter der beiden Gruppen ist nicht signifikant verschieden ($T(38) = -1,4, p = 0,17$). Die teilnehmenden Patienten waren überwiegend in stationärer Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum S-H / Campus Lübeck, ein kleinerer Teil wurde ambulant betreut. Interessierte Patienten wurden von psychiatrisch erfahrenen Ärzten bzw. Psychologen (PD Dr. R. Lencer, Dipl.-Psych. S. Zapf) klinisch untersucht. Dabei wurde für die Überprüfung der Diagnose das „Mini International Neuropsychiatric Interview“ (MINI) in der deutschen Version 4.4 sowie das strukturierte klinische Interview (SKID II) nach DSM IV verwendet. Für die Charakterisierung der Patienten wurde die „Positive And Negative Symptom Scale“ (PANSS) in der deutschen Version verwendet. Die PANSS Daten zeigen, dass die Patienten psychopathologisch mäßig beeinträchtigt waren und die Negativ-Symptomatik überwog (siehe Tab. 2; Angaben zu Alter, Geschlecht und Medikation jedes Patienten: siehe Tab. 8 im Anhang).

| | Mittelwert | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|--|------------|--------------------|---------|---------|
| PANSS Positivskala (Maximum 49) | 14,6 | 3,6 | 10 | 22 |
| PANSS Negativskala (Maximum 49) | 19,6 | 4,6 | 12 | 26 |
| Differenz Positiv – Negativ | -4,7 | 4,5 | -12 | 5 |
| PANSS Skala Generelle Psychopathologie (Maximum 112) | 37,0 | 7,6 | 26 | 53 |

Tab. 2: Ergebnisse der Positiv- und Negativ Symptom Skala (PANSS)

Die gesunden Kontrollpersonen waren Mitarbeiter und Studenten des Universitätsklinikums. Allgemeine Ausschlusskriterien für die Teilnahme waren neurologische Erkrankungen, eine bestehende Substanzabhängigkeit gemäß DSM-IV oder eine statische Tagesschärfe von Visus $< 0,8$. Neurologische Erkrankungen wurden durch Befragung bzw. vorhandene CT/MRT Befunde (Patienten) ausgeschlossen, die Tagesschärfe durch Sehtafeln (Landolt-Ringe) ermittelt.

Da es Hinweise auf eine Beeinträchtigung der AFB durch Sedativa und einige Neuroleptika gibt, wurden Patienten ausgeschlossen, die mit Benzodiazepinen,

Barbituraten oder Clozapin behandelt wurden (Litman et al. 1989; Friedman et al. 1992; Litman et al. 1994). Über den Einfluss von Risperidon auf glatte Augenfolgebewegungen gibt es unterschiedliche Ergebnisse. In dieser Studie befanden sich drei Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden. Eine separate Analyse zeigte, dass diese drei Patienten in keiner der abhängigen Variablen signifikant vom Gruppenmittel der anderen Patienten abwichen (p immer $\geq 0,2$). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung stabil auf eine antipsychotische Medikation eingestellt und psychopathologisch stabil.

3.2.2 Versuchsaufbau

Die Versuche wurden im Emotionslabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Lübeck durchgeführt. Die Probanden saßen im abgedunkelten Untersuchungsraum auf einem komfortablen Stuhl. In 1,8 m Entfernung wurden auf einer Leinwand die Stimuli vom Messraum aus durch eine Scheibe projiziert. Es wurde keine Kopffixierung verwendet, um die Kooperation – gerade der Patienten – nicht zu stören. Um mögliche Kopfbewegungen zu reduzieren, wurden Nackenkissen verwendet, die einen Stillhaltereflex auslösen und Untersuchungen erleichtern.

3.2.3 Stimuli

Die Stimuli wurden im Messraum auf dem Stimulus-PC von einem in Microsoft Visual C 6.0 geschriebenen Programm erzeugt. Die Probanden sahen einen roten Punkt (Target) mit einem Durchmesser von $0,3^\circ$ auf einem schwarzen Hintergrund. Um Sakkaden auf den Rand des Punktes zu vermeiden, wurde die Farb-Intensität des Targets Gauss-förmig verteilt. Die Stimuli wurden mittels eines Sony LCD-Beamers (VSL-CS2, Sony Inc.) mit 60 Hz Bildwiederholungsrate und einer Auflösung von 1024 x 768 Pixeln projiziert.

Das Target bewegte sich mit konstanter Geschwindigkeit 16-mal im Bereich von $\pm 15^\circ$ hin- und her (Dreiecksreiz). Das Target wurde entweder kontinuierlich gezeigt oder zwischenzeitlich ausgeblendet. Die Aufgabe der Probanden war es, den Punkt so genau wie möglich zu verfolgen. Wenn der Punkt ausgeblendet wurde, so sollte sich die Geschwindigkeit und Position des Punktes intern vorgestellt und mit den Augen weiter verfolgt werden. Die Stimuli wurden so gewählt, dass vor der Ausblendung genügend Zeit für den Aufbau einer glatten Augenfolgebewegung verblieb. Gleichzeitig wurden die Ausblendzeiten so groß gewählt, dass die residuale Geschwindigkeit nach Erschöpfung des

Geschwindigkeitsspeichers (> 400 ms) ermittelt werden konnte. Um positionale Effekte auszuschließen wiesen zwei Bedingungen gleiche Ausblendpositionen auf (siehe Tab. 3).

| Block | Target Geschwindigkeit (°/s) | Ausblenddauer (ms) | Räumlicher Position des Ausblendens (°, abs.) | Zeit vor dem Ausblenden (ms) |
|--------------|-------------------------------------|---------------------------|--|-------------------------------------|
| 1 | 10 | 0 | – | – |
| 2 | 10 | 1000 | 10,00 | 1000 |
| 3 | 10 | 666 | 11,67 | 1167 |
| 4 | 15 | 0 | – | – |
| 5 | 15 | 1000 | 7,50 | 500 |
| 6 | 15 | 666 | 10,00 | 667 |
| 7 | 30 | 0 | – | – |

Tab. 3: Verwendete Stimulus-Bedingungen bei einer Stimulus-Amplitude von $\pm 15^\circ$

3.2.4 Augenbewegungsmessung

Die Augenbewegungen wurden mit einem binokularen, videobasierten Messsystem (EyeLink I, SR Research Ltd., Ontario/Ca) bei einer Aufzeichnungsrate von 250 Hz digital aufgezeichnet. Das EyeLink I sucht im Kamerabild der Augen die Pupille – als dunkelsten Fleck im Bild – und registriert deren Position. An die erkannten Pupillenpixel wird ein Ellipsoid angepasst, dessen Schwerpunkt den Blickort des Auges repräsentiert. Diese Werte werden alle 4 ms digital auf dem sogenannten „Operator-PC“ gespeichert. Auf dem „Stimulus-PC“ werden die Stimuli generiert und die Position des Stimulus über das TCP-IP Protokoll an den verbundenen Operator-PC gesendet und gleichzeitig dort aufgezeichnet. Der maximale Messbereich des Systems beträgt horizontal $\pm 30^\circ$, vertikal $\pm 20^\circ$, die minimale räumliche Auflösung liegt bei $< 0,25^\circ$.

Ebenso wie die Augenbewegungen wird die Position des Kopfes im Raum durch die Kopfkamera bestimmt, die am Kopfgestell befestigt ist. Diese Kamerabilder detektieren vier Infrarot-Leuchten, die im Untersuchungsraum befestigt sind. Die Kopfposition ermöglicht den Ausgleich von leichten Kopfbewegungen auf die Blickort-Position. Das Gewicht des Kopfgestelles beträgt 600 Gramm und kann ohne Probleme über 1 Stunde getragen werden.

3.2.5 Versuchsablauf

Vor dem Versuchsbeginn wurden den Probanden der Ablauf der Messungen und die Stimuli beispielhaft an einem Monitor vorgeführt. Nach dem Aufsetzen des Kopfgestelles und Einrichten der Kameras wurde eine System-Kalibrierung durchgeführt, d.h. die Probanden verfolgten einen Punkt auf der Leinwand, der auf definierten Positionen präsentiert wurde.

Anschließend wurde die Messung durchgeführt, in der zunächst das Target zu vier definierten Punkten sprang (zusätzliche Kalibrierung), bevor die eigentlichen sieben Stimulus-Blöcke zur glatten Augenfolgebewegung durchgeführt wurden. Abschließend wurde noch eine weitere kurze Kalibrierung zur Kontrolle der Datenqualität durchgeführt.

Zum Teil fanden diese Messungen im Rahmen weiterer Untersuchungen statt, in denen die Probanden Blicksprünge zu definierten Zielen ausführten oder Bilder – teilweise mit Suchaufgaben – durchführten. Die Messdauer der hier verwendeten Daten betrug sechs Minuten.

3.2.6 Auswertung der Daten

Die erhobenen Augenbewegungsdaten wurden mit einem in Matlab 7.0 (The Mathworks, Natick, MA/USA) geschriebenen Programm eingelesen und ausgewertet. Die Daten wurden kalibriert, Stimuli wurden erkannt und Bedingungen zugeordnet. Die Sakkaden der Probanden wurden zunächst automatisch erkannt. Das Erkennungsprogramm suchte nach Augenbewegungsgeschwindigkeiten über $30^\circ/\text{s}$, dann in den nächsten 50 ms nach der Maximalgeschwindigkeit. Anfang und Ende der Sakkade wurden bei einer Augenbewegungsgeschwindigkeit von weniger als $20^\circ/\text{s}$ jeweils vor bzw. nach der maximalen Geschwindigkeit festgelegt. Sakkaden mit einer Amplitude $> 40^\circ$ sowie kleiner als $0,3^\circ$ wurden verworfen. Lidschläge sind bei videobasierten Augenbewegungsmesssystemen dadurch gekennzeichnet, dass keine Daten vorliegen. Eine Lidschlag-Erkennungsfunktion suchte und identifizierte alle Lidschläge sowie die vor und nach dem Lidschlag stattfindenden Bewegungen des Auges (nasal und vertikal, siehe Rambold et al. (2002)). Die automatische Erkennung wurde anschließend mit einer weiteren Funktion interaktiv überprüft.

Aus den vorbereiteten Daten wurde mit einer gleitenden Differenzierung von 9 Datenpunkten die Augenbewegungsgeschwindigkeit berechnet. Bei der gleitenden Differenzierung wird der Mittelwert von Datenpunkten vor dem aktuellen Datenpunkt vom Mittelwert der Datenpunkte nach dem aktuellen Datenpunkt abgezogen und mit der Aufzeichnungsrate (hier 250 Hz) multipliziert. Das Verfahren stellt eine Glättungsfunktion dar, die vielfach angewendet wird. Die vorher erkannten Sakkaden und Lidschläge wurden aus dem Augenbewegungsgeschwindigkeitssignal herausgenommen und linear interpoliert.

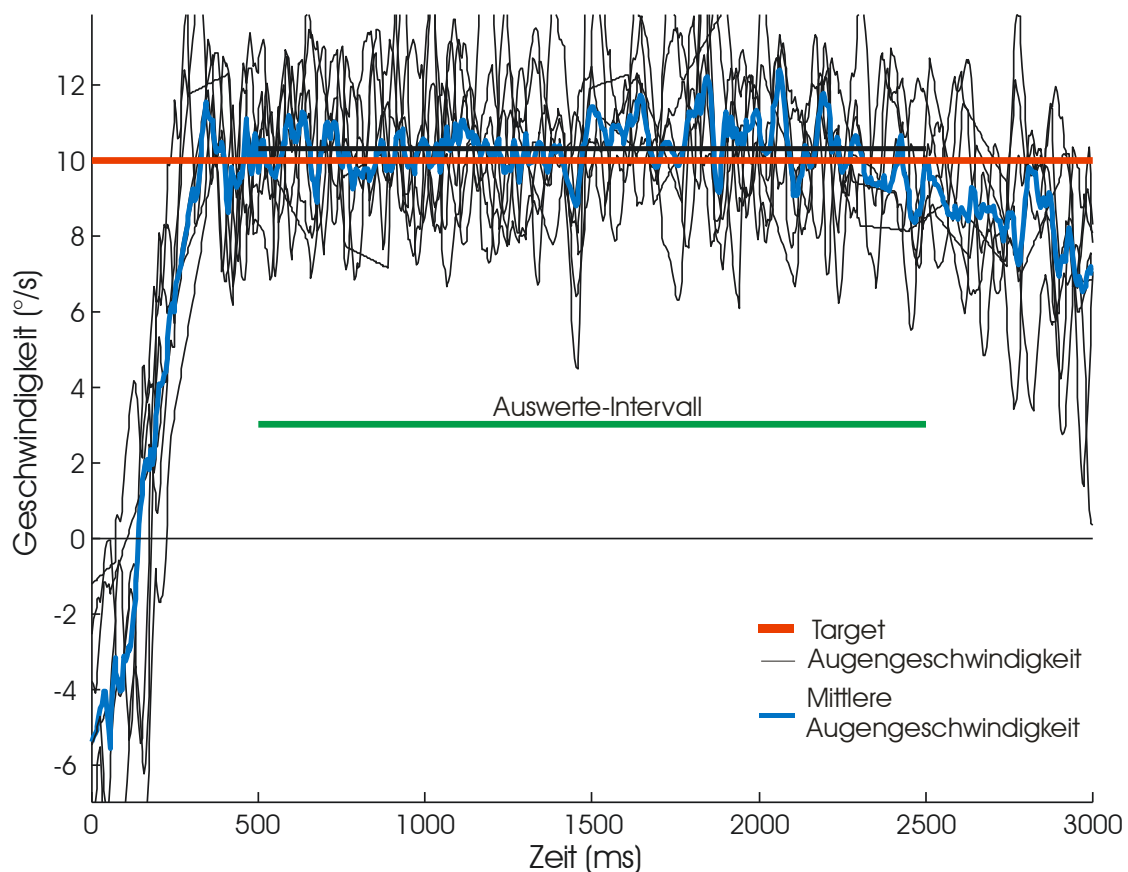


Abb. 13: Beispiel für Geschwindigkeitsauswertung ohne Ausblendung

Zur Auswertung der Geschwindigkeitsspuren wurde für jede Bedingung (siehe Tab. 3) die Augengeschwindigkeit für jede Richtung übereinander gelegt. Zur Auswertung der relevanten Parameter wurde die mittlere Geschwindigkeitsspur herangezogen ähnlich dem Verfahren von Becker & Fuchs (1985). Wenn die einzelnen Spuren sehr stark variierten oder die Median-Spur nicht das Verhalten des Probanden widerspiegelten, wurde die Bedingung verworfen.

In den Bedingungen mit kontinuierlicher Darstellung des Stimulus wurde die mittlere Geschwindigkeit in jeder Richtung ermittelt. Dabei wurden das erste und letzte Sechstel der Stimulusbewegung, d.h. die ersten und letzten 5°, wegen vermehrtem Auftreten von Artefakten an den Umkehrpunkten des Targets verworfen (siehe Abb. 13). Die interessierende Variable für diesen Stimulus ist die Augengeschwindigkeit im Verhältnis zur Stimulusgeschwindigkeit (Gain, siehe Kap. 2.2).

In den Bedingungen mit Stimulus-Ausblendung wurden mehrere Parameter ermittelt. Zum einen wurde die Geschwindigkeit in den letzten 250 ms vor dem Ausblenden ermittelt, nachfolgend als „Preblank Gain“ bezeichnet. Nach Ausblenden des Targets und fehlendem visuellen Stimulus sinkt die Augenbewegungsgeschwindigkeit auf die residuale

Geschwindigkeit. Aus eigenen Arbeiten (Lencer et al. 2004; Nagel et al. 2006) sowie den Arbeiten von Becker & Fuchs (1985) ist bekannt, dass die Augengeschwindigkeit nach Ausblenden des visuellen Stimulus für mindestens 100 ms aufrecht erhalten bleibt. Zur Ermittlung der Dezeleration der Augengeschwindigkeit wurde daher 100 ms nach Beginn des Ausblendens bis zur Mitte des Ausblendens (Auswertefenster) für jeden Datenpunkt eine Regression über die nächsten 35 Datenpunkte berechnet. Anschließend wurde die Summe der Abweichungsquadrate (Euklidische Distanz) im Auswertefenster als Maß für die Güte der Anpassung berechnet. Die Regression mit der geringsten euklidischen Distanz bei gleichzeitig maximaler Steigung wurde als Kennzeichen für die Dezeleration interaktiv dargestellt. In wenigen Fällen war der Bereich der 35 Datenpunkte für die Regression unpassend, in diesen Fällen wurde der Bereich für die Regression manuell bestimmt. Als residualer Gain wurde der Median der Augengeschwindigkeit in der zweiten Hälfte des Ausblendens ermittelt. Die Schnittpunkte der Dezelerationsregression mit dem Preblank-Gain sowie des residualen Gains wurden als Start bzw. Ende der Dezeleration bestimmt. Das gleiche Verfahren wurde für die Akzeleration angewendet. Der Gain nach Wiedereinblenden des Targets (Postblank Gain) wurde im Zeitfenster von 200 ms nach Wiederauftauchen des Targets bis zum Ende der Bewegung festgelegt (siehe Abb. 14).

Die interessierenden Variablen dieser Bedingungen waren daher:

- Gain vor dem Ausblenden (Preblank Gain)
- während der Ausblendung (residualer Gain)
- nach dem Wiedererscheinen des Stimulus (Postblank Gain)
- Dezeleration der Augengeschwindigkeit nach Ausblenden des Zielobjektes ($^{\circ}/s^2$)
- Akzeleration zum Zielobjekt nach Wiedererscheinen ($^{\circ}/s^2$)
- Latenz der Dezeleration (ms)
- Latenz der Akzeleration (ms)

Nachfolgende Ergebnisse stellen jeweils Mittelwerte sowie der Standardfehler des Mittelwertes dar. Statistische Auswertungen erfolgten mit SPSS Version 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago IL/USA). Unterschiede wurden ab einer Wahrscheinlichkeit größer 95%, d.h. $p < 0.05$, als signifikant bewertet. Signifikante Unterschiede in Abbildungen wurden entsprechend gekennzeichnet (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$). Alle Steuerungs- und Auswerteprogramme in dieser Studie wurden vom Autor geschrieben.

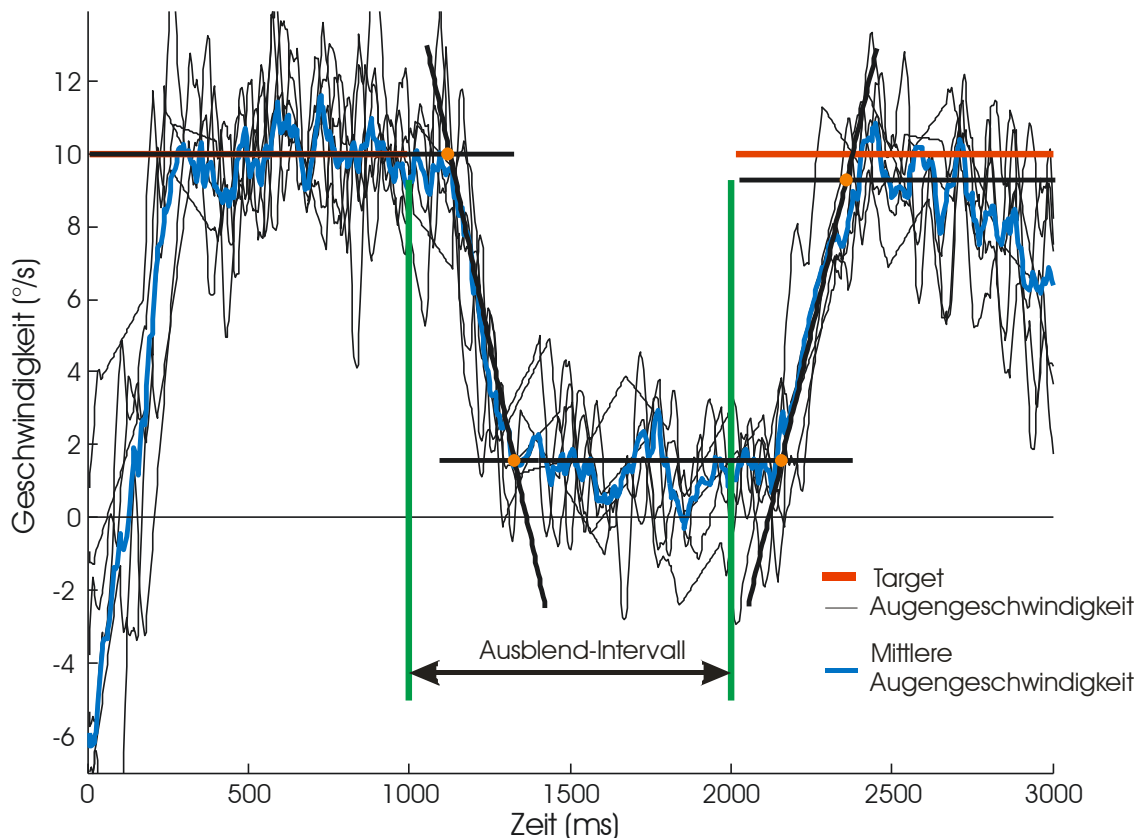


Abb. 14: Beispiel für die Auswertung der Augenbewegungsgeschwindigkeiten, Latenzen sowie Beschleunigungen für einen Stimulus mit Ausblendung. Die gelben Punkte kennzeichnen jeweils Anfang sowie Ende der Beschleunigungen.

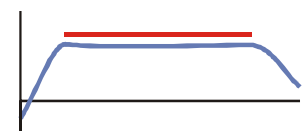
3.3 Ergebnisse

In den nun folgenden Ergebnissen wird jeweils in einem Symbol die ausgewertete abhängige Variable mit einer roten Linie dargestellt, die blaue Linie symbolisiert die Augenbewegungsgeschwindigkeit. Die Augenbewegungsleistung ist als Gain dargestellt, wie in Kapitel 3.2.6 beschrieben. Für alle abhängigen Variablen wurden mehrfaktorielle Varianzanalysen (ANOVAs) berechnet mit den Innersubjektfaktoren *Richtung* des Targets, *Targetgeschwindigkeit*, *Ausblenddauer* und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe*. In keiner der Variablen zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Faktors *Richtung*, daher wurden die Ergebnisse für die folgende Darstellung beide Richtungen zusammengefasst. Bei signifikanten Haupteffekten oder Interaktionen wurden Post-hoc T-Tests zur Darstellung der Einzelunterschiede berechnet.

3.3.1 Gain der Augenfolgebewegung

3.3.1.1 Augenfolgebewegung ohne Ausblendung

Die Varianzanalyse zeigte, dass der Gain mit zunehmender Targetgeschwindigkeit abnimmt (*Targetgeschwindigkeit*: $F(2, 35)$)



= 41,9; $p < .001$), es jedoch keine Interaktion mit der Gruppenzugehörigkeit gibt. Patienten mit Schizophrenie hatten gegenüber gesunden Teilnehmern generell eine reduzierte Augenfolgegeschwindigkeit (Zwischensubjektfaktor *Gruppe*: $F(1, 36) = 10,4$; $p = 0,003$). Anschließend durchgeführte T-Tests zeigten signifikant erniedrigte Gainwerte der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe für alle drei Targetgeschwindigkeiten ($10^\circ/s$: $T(38) = 2,6$; $p = 0,14$; $15^\circ/s$: $T(37) = 2,9$; $p = 0,006$; $30^\circ/s$: $T(36) p = 0,006$; siehe Abb. 15). Die Gainwerte bei langsamer Geschwindigkeit liegen teilweise über 1, d.h. die Augengeschwindigkeit war höher als die Targetgeschwindigkeit. Dieser Effekt ist auch schon in anderen Studien berichtet worden (Nagel et al. 2006).

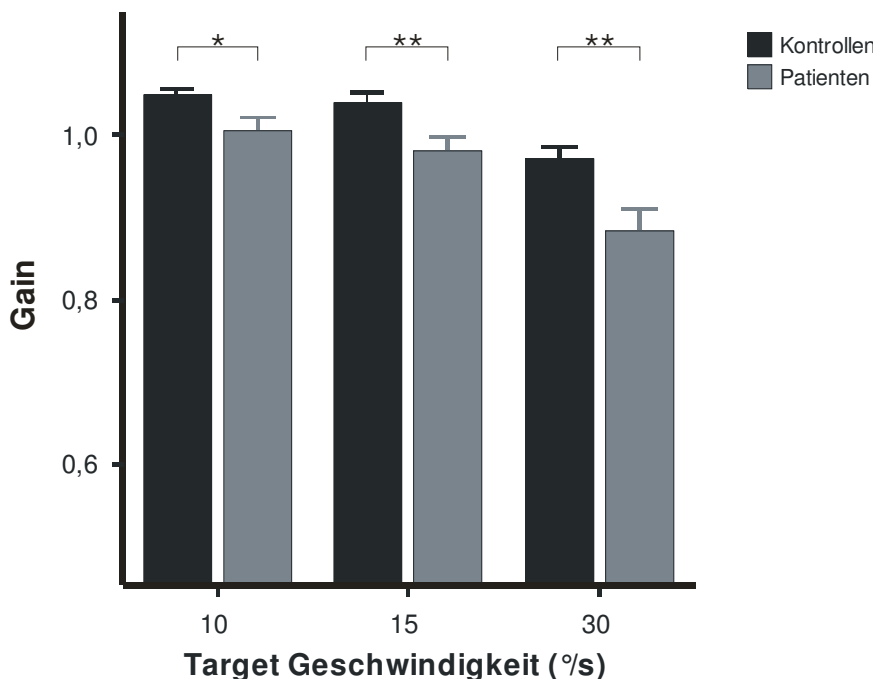
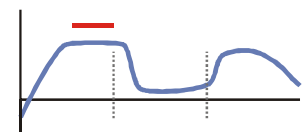


Abb. 15: Gain der Augenfolgebewegung ohne Ausblenden des Targets

3.3.1.2 Augenfolgebewegung vor Ausblenden des Zielreizes

Ebenfalls in dieser Bedingung nahm der Gain mit zunehmender Targetgeschwindigkeit ab (*Targetgeschwindigkeit*: $F(1, 31) = 6,0$; $p = 0,02$), es zeigten sich keine generellen Auswirkungen der Ausblendendauer, Gruppenzugehörigkeit oder der Interaktionen. Im direkten Gruppenvergleich zeigten Patienten mit schizophrener Erkrankung einen reduzierten Gain (Zwischensubjektfaktor *Gruppe*: $F(1, 31) = 5,4$; $p = 0,026$, siehe Abb. 16). Nachfolgende T-Tests zeigten reduzierte AFB-Geschwindigkeiten für die Gruppe der Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen in den Bedingungen $10^\circ/s$ & 1000ms Ausblendung ($T(37) = 2,4$; $p = 0,023$), $15^\circ/s$ & 666ms Ausblendung ($T(35) = 2,7$, $p = 0,011$) sowie $15^\circ/s$ & 1000ms Ausblendung ($T(36) = 2,8$, $p = 0,01$; siehe Abb. 16).



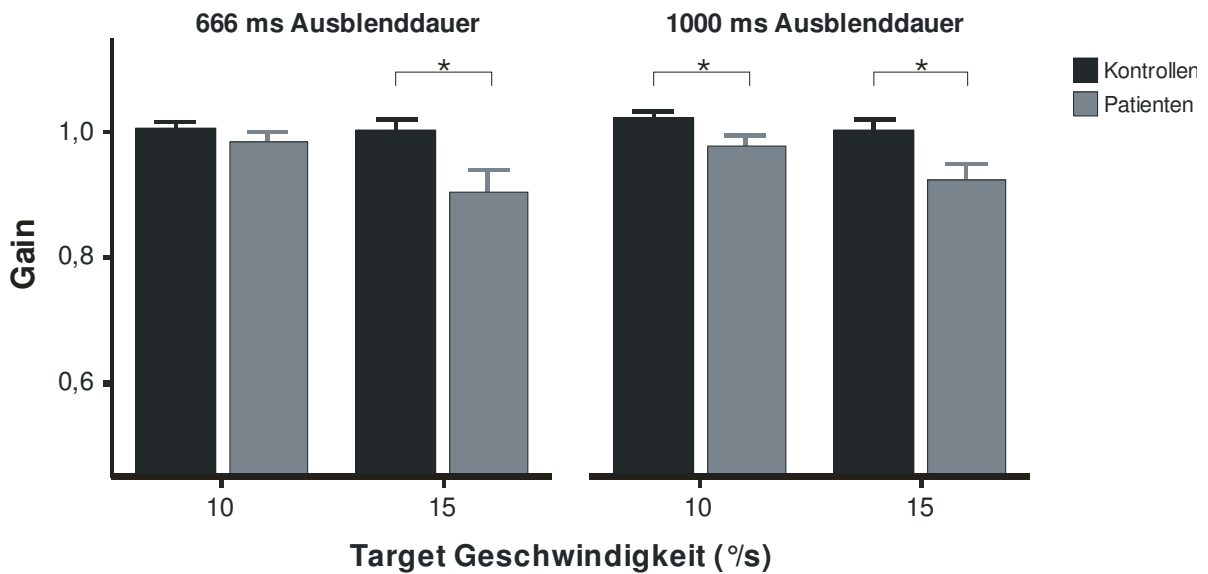
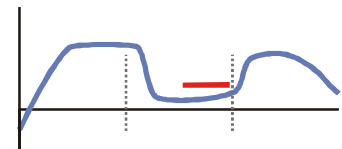


Abb. 16: Gain vor Ausblenden des Zielreizes (Target)

3.3.1.3 Augenfolgebewegung während des Ausblendens

Der residuale Gain ohne visuelle Rückkopplung liegt im Mittel bei etwa 0,2, d.h. die Augengeschwindigkeit erreicht etwa 20% der Targetgeschwindigkeit. Über die einzelnen



Bedingungen variieren die Ergebnisse stark (siehe Abb. 17). Trotzdem weist die ANOVA einen Haupteffekt der *Targetgeschwindigkeit* ($F(1, 31) = 15,3$; $p < .001$) aus. Ebenfalls wirkt sich die *Ausblenddauer* ($F(1, 31) = 31,9$; $p < .001$) aus. Weiterhin findet sich eine Interaktion der *Targetgeschwindigkeit* mit der *Ausblenddauer* ($F(1, 31) = 7,1$; $p = 0,012$), jedoch keine Gesamtinteraktion sowie keine Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Abb. 17).

Diese Werte weichen deutlich von jenen in Thaker et al. (1998; 1999) publizierten Werten ab. Wie bereits oben dargestellt, berechnet Thaker den residualen Gain inklusive der Dezeleration bis zum Ende des Ausblendens in ihren Paradigmen, d.h. spätestens nach 500 ms. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden die Daten aus dieser Studie entsprechend berechnet (siehe Tab. 4).

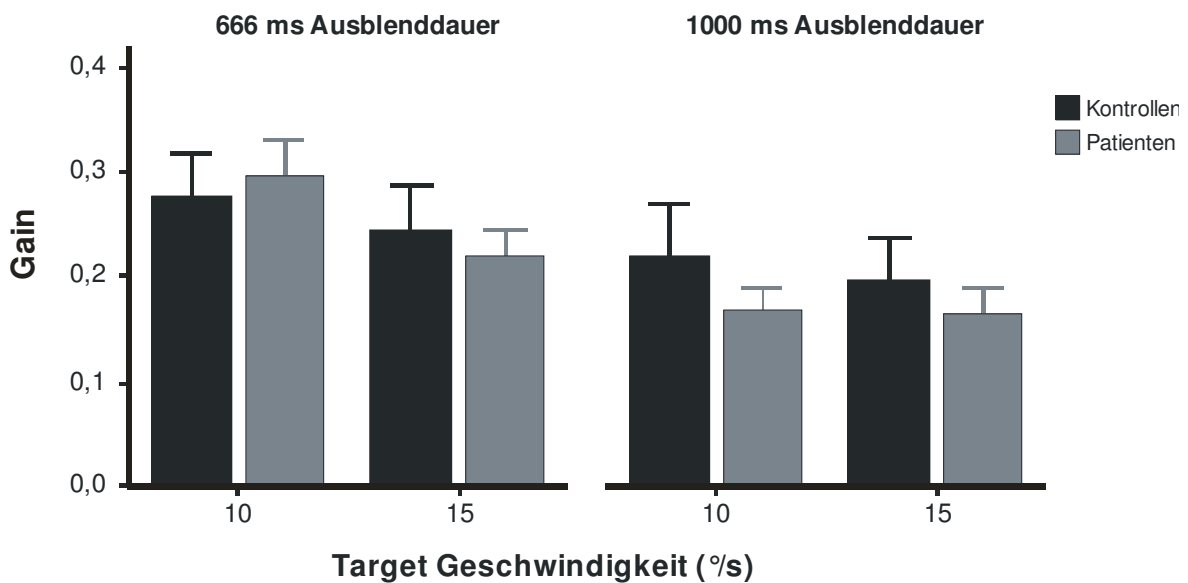


Abb. 17: Restgeschwindigkeit der Augen bei ausgeblendetem Zielreiz

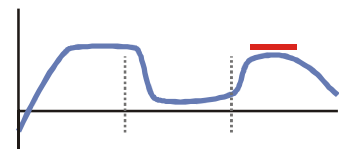
Die Berechnungen zeigen, dass die Werte dieser Studie den Werten der Arbeiten von Thaker et al. (1999) entsprechen, die im Mittel 0,55 betragen. Eine ANOVA mit den Faktoren Gruppe, Geschwindigkeit und Ausblenddauer zeigt nur einen Haupteffekt für die Targetgeschwindigkeit, jedoch keine Interaktionen oder Gruppenunterschiede.

| | | 666 ms Ausblenddauer | | 1000 ms Ausblenddauer | |
|---|-------------------|----------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| | | 10°/s | 15°/s | 10°/s | 15°/s |
| Prädiktiver Gain (Thaker) | Kontrollen | 0,53 (0,03) | 0,50 (0,02) | 0,57 (0,03) | 0,54 (0,03) |
| | Patienten | 0,63 (0,02) | 0,55 (0,04) | 0,59 (0,03) | 0,56 (0,03) |
| Residualer prädiktiver Gain (Thaker) | Kontrollen | 0,53 (0,02) | 0,51 (0,02) | 0,55 (0,03) | 0,51 (0,03) |
| | Patienten | 0,61 (0,02) | 0,54 (0,03) | 0,58 (0,02) | 0,54 (0,03) |

Tab. 4: Gainwerte [Mittelwert (Standardfehler)] entsprechend der Berechnung von Thaker et al. (1999)

3.3.1.4 Augenfolgebewegung nach Wiedererscheinen des Stimulus

Die Probanden sollten das Target nach Wiederauftauchen möglichst gut verfolgen. Sie wussten jedoch auch, dass das Target nach kurzer Zeit die Richtung wechseln würde. So



bremsten alle Versuchsteilnehmer ihre AFB bereits vor dem Ende der Stimulusbewegung ab (siehe Abb. 18). Demzufolge ist die Augengeschwindigkeit relativ niedrig (im Vergleich zur Geschwindigkeit vor dem Ausblenden), vor allem bei hohen Geschwindigkeiten durch die kurze, noch verbleibende Präsentationsdauer. Die ANOVA zeigt einen Haupteffekt der Targetgeschwindigkeit ($F(1, 31) = 235,9; p < 0,001$), einen Haupteffekt der Ausblenddauer ($F(1, 31) = 36,1; p < 0,001$), sowie signifikante

Interaktionen von *Targetgeschwindigkeit* mit *Ausblenddauer* ($F(1, 31) = 51,9; p < 0,001$) und *Targetgeschwindigkeit* mit *Gruppe* ($F(1, 31) = 5,2 p = 0,030$). Die Gruppen unterschieden sich signifikant ($F(1, 31) = 5,0 p = 0,032$; siehe Abb. 18). Post-hoc T-Tests zeigten signifikante Gruppenunterschiede bei 15°/s & 666ms Ausblenddauer ($T(35) = 3,4 p = 0,002$) sowie bei 15°/s & 1000ms Ausblenddauer ($T(36) = 2,0 p = 0,049$).

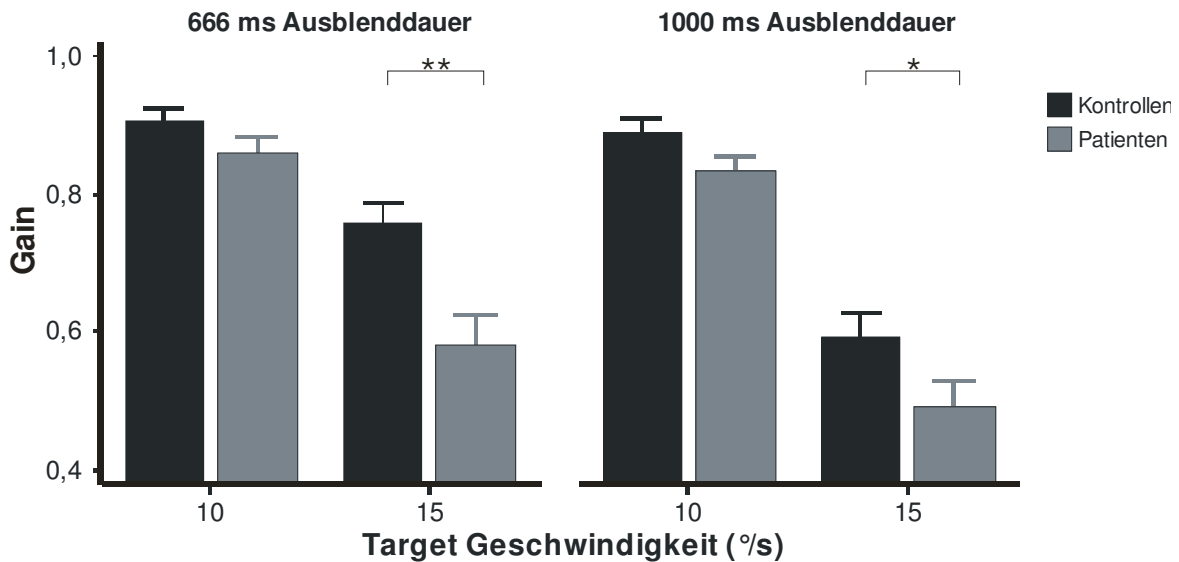


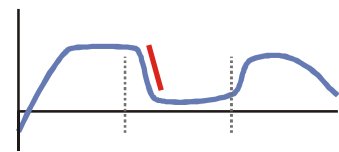
Abb. 18: Augengeschwindigkeit nach Wiederauftauchen des Zielreizes

3.3.2 Beschleunigung der Augenbewegung nach Ausblenden bzw. Wiedereinblenden des Blickzieles

Die positive Beschleunigung der Augenbewegung wird im Folgenden als Akzeleration bezeichnet, negative Beschleunigung als Dezeleration.

3.3.2.1 Verzögerung der Augenbewegungsgeschwindigkeit (Dezeleration) nach Ausblenden des Blickzieles

Bei höheren Targetgeschwindigkeiten zeigte sich eine größere Dezeleration der Augenbewegungsgeschwindigkeit (Haupteffekt *Targetgeschwindigkeit*: $F(1, 31) = 104,6; p <$



$0,001$), es zeigte sich keine Auswirkung der Ausblenddauer oder Interaktion mit der Gruppenzugehörigkeit. Patienten mit schizophrener Erkrankung wiesen im Vergleich mit gesunden Teilnehmern eine signifikant verringerte Dezeleration auf (Zwischen-subjektfaktor *Gruppe*: $F(1, 31) = 17,4; p < 0,001$, siehe Abb. 19). Nachfolgend durchgeführte T-Tests zeigten, dass Patienten in allen Stimulusbedingungen die Augengeschwindigkeit langsamer reduzieren als gesunde Kontrollpersonen (10°/s & 666ms Ausblenddauer: $T(36) = 3,0; p = 0,005$; 10°/s & 1000ms Ausblenddauer: $T(37) = 3,7; p = 0,001$; 15°/s & 666ms Ausblenddauer: $T(35) = 2,9; p = 0,007$; 15/s & 1000ms Ausblenddauer: $T(36) = 3,4; p = 0,002$).

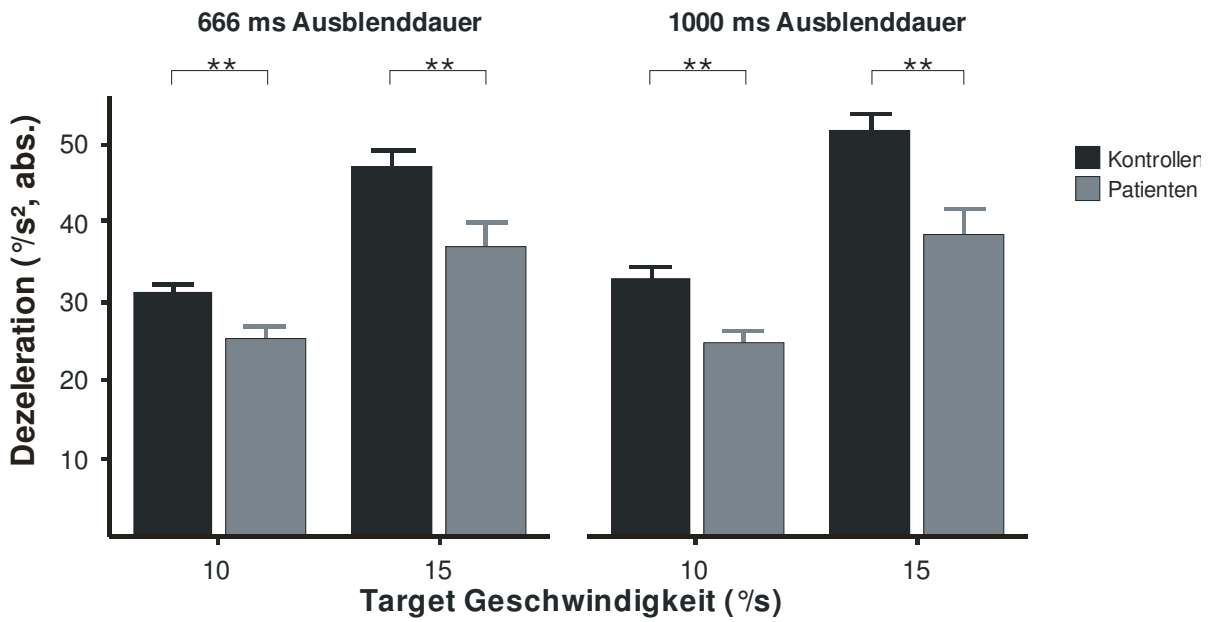
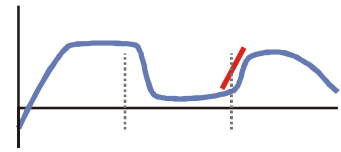


Abb. 19: Verzögerung der Augengeschwindigkeit

3.3.2.2 Beschleunigung des Auges nach Wiederauftauchen des Blickzieles

Die Beschleunigung der Augen nach Wiederauftauchen des Targets hängt erwartungsgemäß von der Geschwindigkeit des Targets ab (siehe Abb. 20). Die ANOVA zeigt einen



Haupteffekt der *Targetgeschwindigkeit* ($F(1, 31) = 67,9; p < 0,001$), jedoch sonst keine weiteren Haupteffekte, Interaktionen oder Gruppenunterschiede.

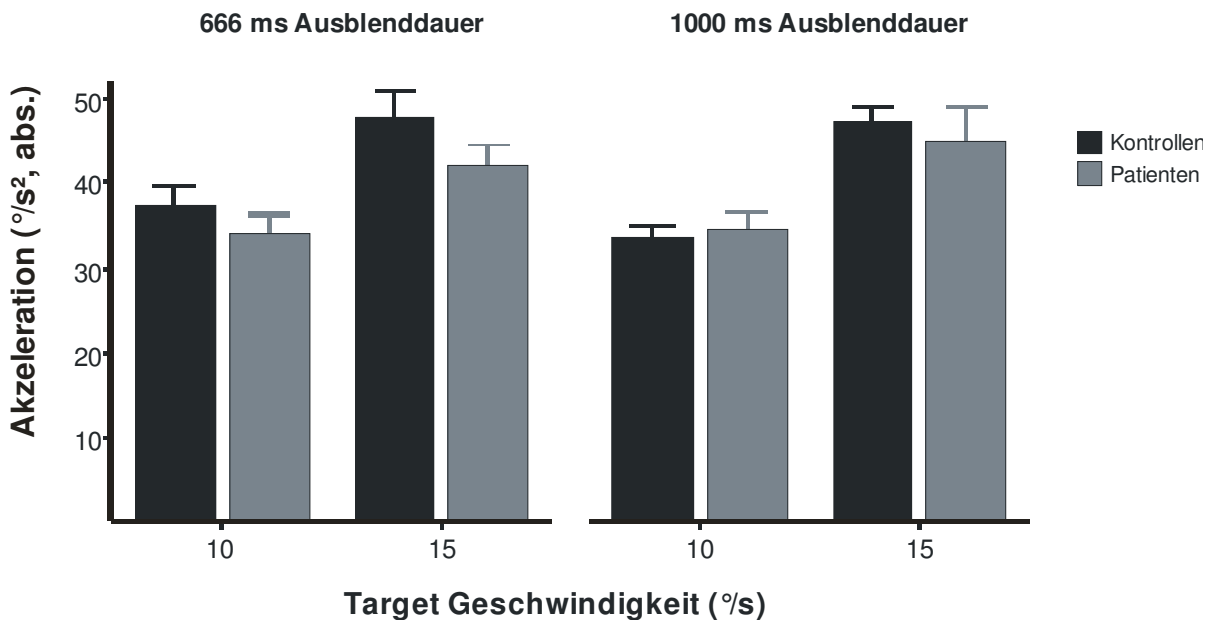


Abb. 20: Beschleunigung nach Wiederauftauchen des Zielreizes

3.3.3 Reaktionszeit der Augenbeschleunigung

Nachfolgend wird die Latenz der Augenbeschleunigung (siehe Kapitel 3.2.6) ausgewertet.

3.3.3.1 Latenz des Beginns der Augenbewegungsverzögerung nach Ausblenden des Targets

Mit zunehmender Targetgeschwindigkeit nimmt die Latenz bis zur Augenbewegungsverzögerung zu (Haupteffekt *Targetgeschwindigkeit*: $F(1, 31) = 6,0$; $p = 0,020$). Ebenso ist die Latenz bei längerer Ausblenddauer größer (Haupteffekt *Ausblenddauer*: $F(1, 31) = 30,2$; $p < 0,001$; siehe Abb. 21), es zeigten sich jedoch keine weiteren Interaktionen (siehe Abb. 21) oder Gruppenunterschiede ($p = 0,898$).

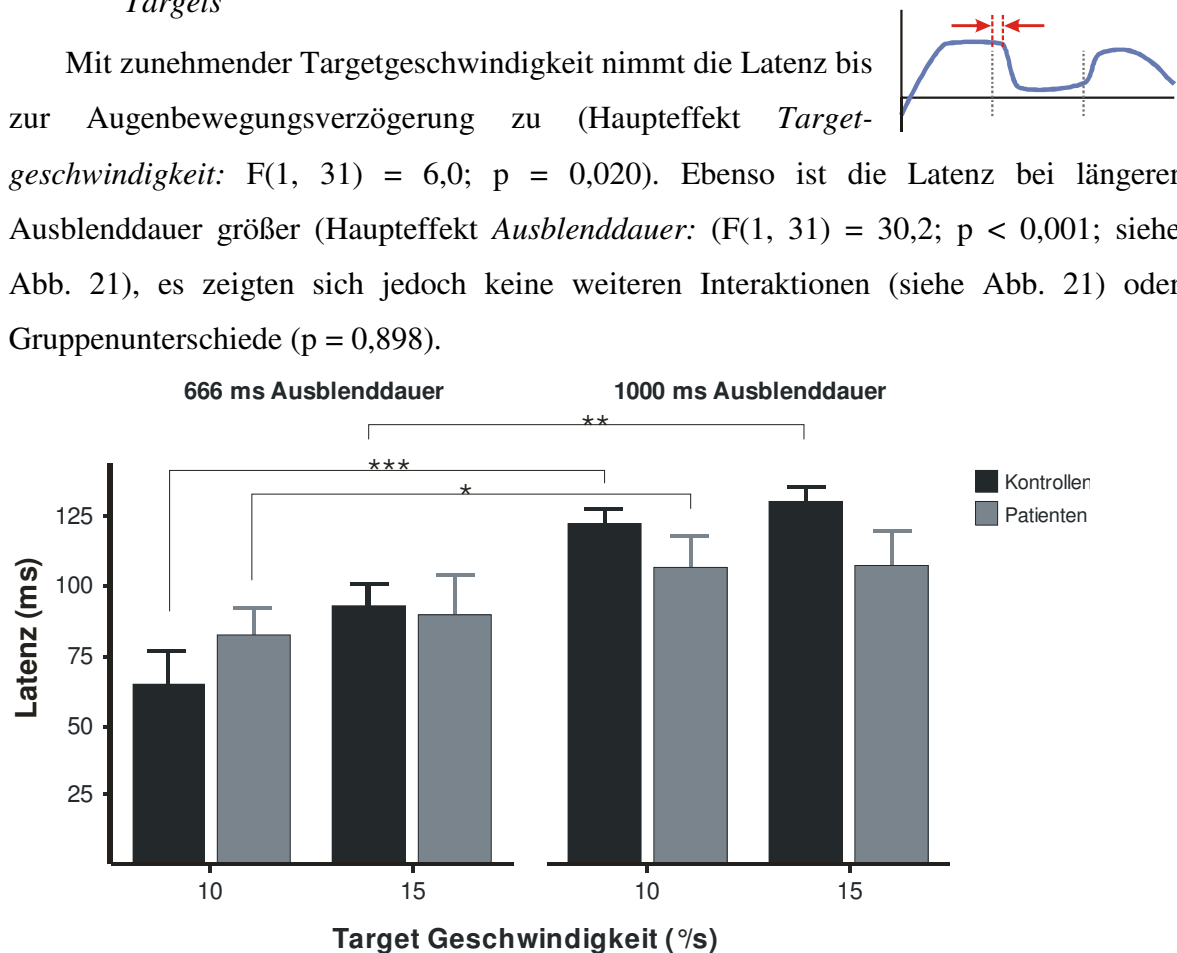


Abb. 21: Zeit (Latenz) bis zum Verzögern der Augenbewegungsgeschwindigkeit

Die unerwartet geringe Latenz bei kurzer Ausblendzeit, d.h. langer Zeit vor dem Ausblenden des Stimulus (vgl. Tab. 3), kann durch das Augenbewegungsverhalten erklärt werden. Während bei langen Ausblendzeiten nur eine kurze Zeit zum Aufbau der erforderlichen Augenbewegungsgeschwindigkeit verbleibt, ist bei kurzer Ausblendzeit im Verhältnis dazu die AFB-Geschwindigkeit längst erreicht. Somit sind bei langen Ausblendzeiten möglicherweise noch AFB-Initiierungsprozesse im Gange, die während des Ausblendens genutzt werden (siehe Abb. 22). Da dieser Effekt sich für beide Gruppen gleich auswirkt, wird der Aspekt in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

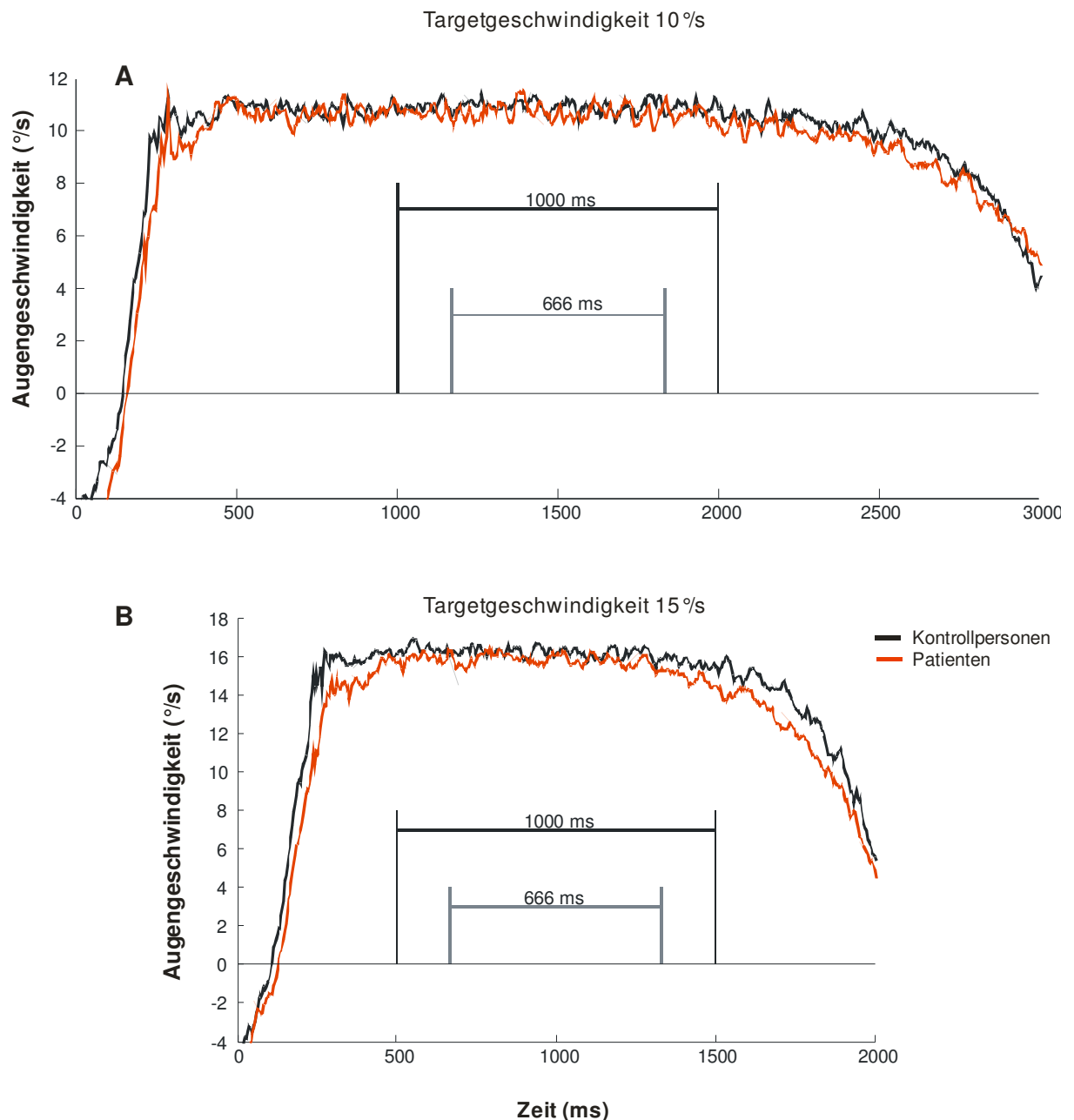
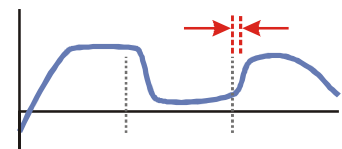


Abb. 22: Überlagerte Augenbewegungsgeschwindigkeiten (Grand Means) der untersuchten Gruppen für 10°/s (A) und 15°/s (B) Stimulusgeschwindigkeit.

3.3.3.2 Reaktionszeit nach Wiederauftauchen des Targets

Nach Wiederauftauchen des Targets sollten die Probanden so schnell wie möglich das Zielobjekt verfolgen. Die ANOVA zeigt einen Haupteffekt der *Ausblenddauer* ($F(1, 31) = 10,8$; $p = 0,003$) sowie eine Interaktion der *Targetgeschwindigkeit* mit der *Ausblenddauer* ($F(1, 31) = 5,3$; $p = 0,029$; siehe Abb. 23), sonst keine weiteren Haupteffekte oder Interaktionen. Die Versuchsgruppen unterscheiden sich signifikant ($F(1, 39) = 5,7$; $p = 0,023$). Post-hoc T-Tests zeigen einen Gruppenunterschied nur in der Bedingung 15°/s & 666ms



Ausblenddauer ($T(35) = -2,9; p = 0,007$). Alle anderen Bedingungen weisen höchstens einen Trend auf ($p < 0,12$).

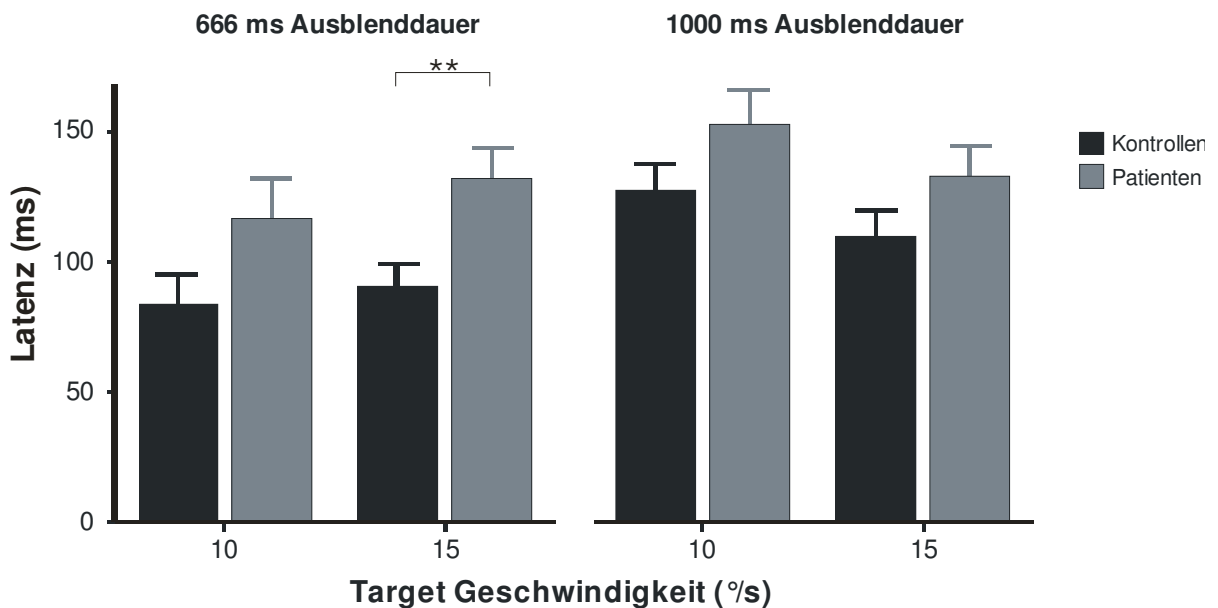


Abb. 23: Latenz bis zur Akzeleration

Einige Probanden starteten die Beschleunigung bereits vor dem Wiederauftauchen des Zielobjektes, alle Patienten starteten die Beschleunigung frühestens 50 ms nachdem das Zielobjekt sichtbar war.

3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Augenbewegungen

| Bedingung | Ergebnis |
|---|--|
| Gain ohne Ausblendung | Augengeschwindigkeit der Patienten ist langsamer als die der Kontrollpersonen |
| Gain vor Ausblenden | Patienten sind langsamer als Kontrollpersonen |
| Latenz der Dezeleration vor Ausblenden des Targets | Keine Unterschiede zwischen den Gruppen |
| Dezeleration | Patienten zeigen einen langsameren Geschwindigkeitsabfall als gesunde Kontrollpersonen |
| Gain ohne Target | Keine Unterschiede zwischen den Gruppen |
| Latenz zur Beschleunigung nach Einblenden des Targets | Patienten beschleunigen später als Kontrollen |
| Akzeleration nach Einblenden des Targets | Keine Unterschiede zwischen den Gruppen |
| Gain nach Einblenden des Targets | Augengeschwindigkeit der Patienten ist langsamer als die der Kontrollpersonen |

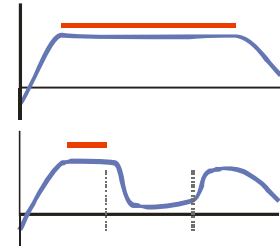
Tab. 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der Augenbewegungsdaten aus Studie #1

3.3.5 Korrelative Zusammenhänge

Da die Ergebnisse für die einzelnen Bedingungen unterschiedliche Haupteffekte bzw. Interaktionen aufzeigen, sind korrelative Zusammenhänge interessant.

3.3.5.1 Zusammenhänge innerhalb der Augenbewegungsdaten zwischen den verschiedenen Bedingungen

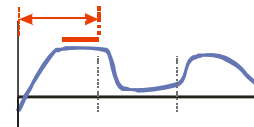
Wie zu erwarten korrelieren die Ergebnisse der Augenbewegungsgeschwindigkeiten aus den Bedingungen ohne Ausblendung hoch mit der Geschwindigkeit vor dem Ausblenden des Targets (Preblankintervall)



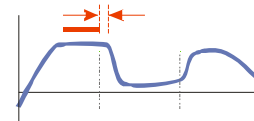
| | 10°/s | | 15°/s | |
|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Kont. vs. 666ms AD | Kont. vs. 1000ms AD | Kont. vs. 666ms Ad | Kont. vs. 1000ms AD |
| Kontrollpersonen | r = 0,476 p = 0,034 | r = 0,693 p = 0,001 | r = 0,675 p = 0,003 | r = 0,827 p < 0,001 |
| Patienten | r = 0,730 p = 0,001 | r = 0,872 p < 0,001 | r = 0,593 p = 0,007 | r = 0,724 p < 0,001 |

Tab. 6: Korrelation des Gains der Bedingungen ohne Ausblendung mit dem jeweiligen Gain vor dem Ausblenden (Kont. = Kontinuierliche Stimulusbewegung, AD = Ausblenddauer)

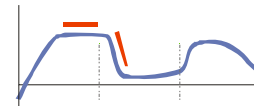
Die Dauer der Targetdarbietung vor dem Ausblenden korreliert bei Patienten mit dem Gain vor dem Ausblenden (r = 0,285 p = 0,013); bei gesunden Probanden fanden sich keine korrelativen Zusammenhänge.



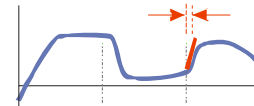
Es fanden sich keine korrelativen Zusammenhänge zwischen der Augengeschwindigkeit vor dem Ausblenden des Targets und der Latenz des Geschwindigkeitsabfalls.



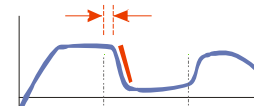
Da die Augengeschwindigkeit vor dem Ausblenden des Targets sowie die anschließende Dezeleration zwischen den Gruppen differenziert, könnte die Dezeleration von der Fähigkeit abhängen, wie gut das Target verfolgt werden konnte. Dies ist nicht der Fall. Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten finden sich keine korrelativen Zusammenhänge (p immer größer 0,2, r < 0,25).



Die Latenz der Akzeleration korreliert lediglich in der Gruppe der gesunden Probanden in der Bedingung 15°/s und 1000ms Ausblenddauer (r = 0,492 p = 0,032), ansonsten finden sich keine signifikanten Zusammenhänge.



Es zeigte sich keine Korrelation der Latenz der Dezeleration mit der Dezeleration.



Alle weiteren möglichen Kombinationen der abhängigen Variablen waren nicht miteinander korreliert (p > 0,2).

3.3.5.2 Zusammenhänge zwischen Augenbewegungsdaten und der psychopathologischen Beeinträchtigung der Patienten

Insgesamt zeigten sich nur wenige schwache korrelative Zusammenhänge der PANSS Skala mit Augenbewegungsdaten.

Die Positiv-Skala des PANSS korrelierte lediglich mit dem Gain der Augenfolgebewegung in der Bedingung vor dem Ausblenden des Targets bei 10°/s & 1000ms Ausblenddauer ($r = 0,673$ $p = 0,003$). Es zeigten sich keine weiteren Korrelationen.

Die Negativ-Skala des PANSS korrelierte in der Bedingung ohne Ausblenden nur bei 10°/s ($r = 0,490$ $p = 0,039$). In der Bedingung vor dem Ausblenden des Targets zeigte sich ein korrelativer Zusammenhang nur bei 10°/s & 1000ms Ausblenddauer ($r = 0,701$ $p = 0,002$).

Die Differenz der PANSS-Werte Positivskala minus Negativskala korrelierte mit keiner der abhängigen Variablen.

Die PANSS-Skala Generelle Psychopathologie korrelierte positiv mit der AFB in der Bedingung ohne Ausblendung bei allen drei Geschwindigkeiten (10°/s: $r = 0,513$ $p = 0,029$; 15°/s: $r = 0,488$ $p = 0,040$; 30°/s: $r = 0,494$ $p = 0,044$). Der Gain vor dem Ausblenden des Targets korreliert mit dieser Skala nur bei 10°/s & 1000ms Ausblenddauer ($r = 0,794$ $p = 0,001$) sowie bei 15°/s & 1000ms Ausblenddauer ($r = 0,508$ $p = .038$). Der Gain während des Ausblendens korreliert mit dieser Skala nur in der Bedingung 10°/s & 1000ms Ausblenddauer ($r = 0,563$ $p = 0,019$), ansonsten in keiner Bedingung sowie keiner anderen abhängigen Variablen.

4 Studie #2: Einfluss von Antizipation und Prädiktion auf den vestibulo-okulären Reflex

4.1 Einleitung

Wie in Kapitel 2.3 bereits dargestellt, erlaubt der VOR bei Eigenbewegung des Kopfes, z.B. beim Gehen, einen Gegenstand kontinuierlich zu fixieren. Die Bewegung des Kopfes relativ zum fixierten Objekt wird durch nicht sakkadische Augenbewegungen ausgeglichen. Dadurch bleibt ein stabiles Bild der Umwelt bei Bewegung erhalten.

4.1.1 Die Störung des vestibulo-okulären Reflexes bei einseitigem Vestibularisausfall (Neuritis vestibularis)

Die Neuritis vestibularis ist eine häufig auftretende Erkrankung. Sie ist definiert als ein plötzlich auftretender Ausfall des peripheren Vestibularorgans bei Abwesenheit von Hörproblemen oder Anzeichen von Hirnstamm-Erkrankungen. Pathophysiologisch wird eine Reaktivierung einer Infektion des Herpes-Simplex Virus (HSV) angenommen (Arbusow et al. 1999). Die Patienten berichten üblicherweise über Drehschwindel und Standschwierigkeiten. Meist zeigt sich ein horizontaler Spontannystagmus mit torsioneller Komponente und ipsiläsionaler Lateropulsion. Der größte Teil der vestibulären Symptome verschwindet nach einigen Wochen. Schwierigkeiten bei Kopfbewegungen bleiben über Monate oder Jahre bestehen. Patienten berichten über Schwierigkeiten bei schnellen horizontalen Kopfbewegungen wie z.B. beim Rad- oder Autofahren. Bei unilateralen Erkrankungen zeigt sich bei Untersuchungen des VOR eine Asymmetrie (Aw et al, 2001), besonders bei schnellen Bewegungen, die durch den Kopfimpulstest überprüft werden kann (Schmid-Priscoveanu et al. 2001). Es ist bis heute unbekannt, warum einige Patienten sich von der Erkrankung gut erholen und andere wiederum nicht. Curthoys & Halmagyi (1999) vermuteten, dass die Patienten mit guter Erholung Verhaltensstrategien oder Kompensationsmechanismen nutzen.

4.1.2 Antizipation und Prädiktion beim vestibulo-okulären Reflexes (VOR)

Halmagyi et al. (2003) untersuchten im Kopfimpulstest Patienten nach unilateraler vestibulärer Deafferenzierung (uVD). In dieser Studie wurden die Patienten aufgefordert, nach einer passiven Untersuchung in einer zweiten Bedingung die Kopfimpulse selbständig auszuführen (aktiver VOR). Der VOR war bei aktiven Kopfimpulsen auf der pathologischen (ipsiläsionalen) Seite ebenso wie auf der nicht betroffenen

(kontraläsionalen) Seite erheblich besser als bei passiven Kopfpulsen (siehe Abb. 24 sowie Tab. 7).

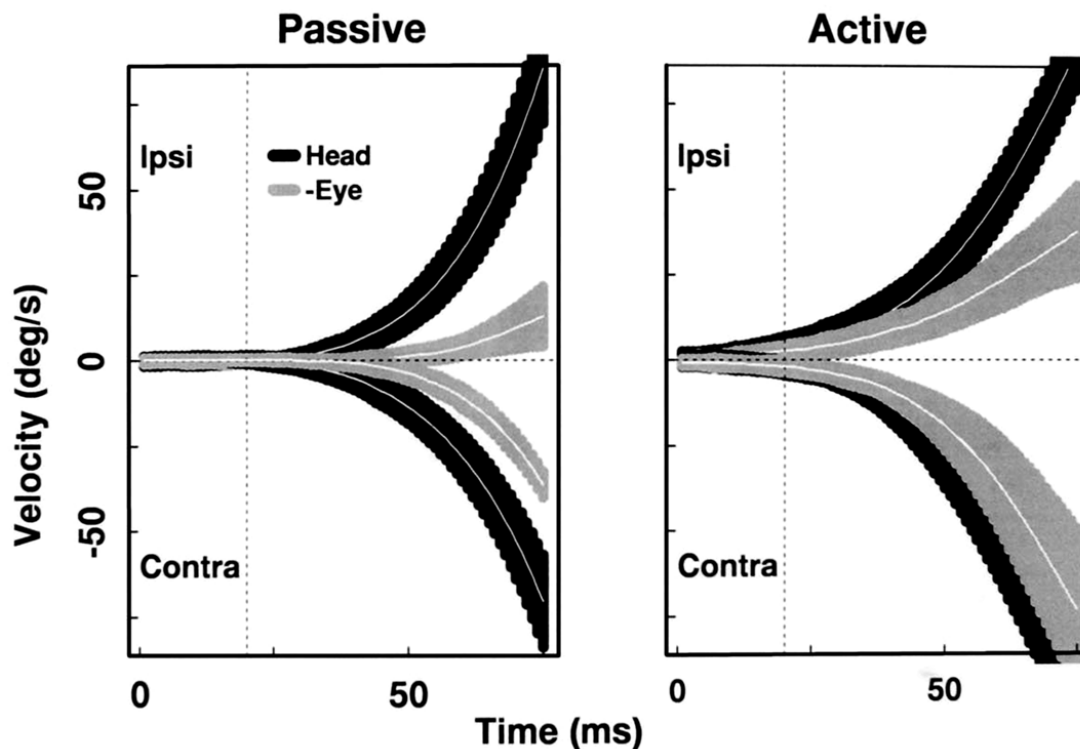


Abb. 24: Vergleich von aktiven und passiven schnellen Kopfbewegungen und den kompensatorischen Augenbewegungen (aus Halmagyi et al. 2003)

| | Passiv | Aktiv |
|----------------|-------------|-------------|
| Ipsiläsional | 0,15 (0,07) | 0,44 (0,12) |
| Kontraläsional | 0,50 (0,13) | 0,76 (0,16) |

Tab. 7: Vestibulo-okulärer Reflex (VOR Gain) bei aktiven und passiven ipsiläsionalen und kontraläsionalen Kopfpulsen (Mittelwert +/- Standardabweichung) aus Halmagyi et al. (2003).

Bei aktiven Kopfpulsen ist dem Probanden immer vorher bewusst, in welche Richtung und zu welchem Zeitpunkt der Kopf bewegt wird. Da in der Studie von Halmagyi et al. (2003) der passive Kopfpulstest bezüglich Richtung und Zeitpunkt randomisiert angewendet wurde, lässt sich nicht differenzieren, ob Antizipation und Prädiktion eine Rolle gespielt haben können oder z.B. propriozeptive Afferenzen (Nackmuskeln) einen Einfluss auf die VOR-Verbesserung hatten.

Die Helligkeit der Bedingungen, in denen der VOR mit dem Kopfpulstest untersucht wird, wirkt sich auf die Ergebnisse aus (Das et al. 2000). Daher wurde in dieser Arbeit der VOR sowohl im Hellen wie auch im Dunkeln vergleichend untersucht.

Diese Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Bedeutung der Prädiktion und Antizipation bei passiven schnellen Kopfbewegungen bei Patienten mit Neuritis

vestibularis zu untersuchen. In der prädiktiven Kondition wurden Kopfpulstests mit gleicher Richtung und Zeitintervall durchgeführt, in der nicht-prädiktiven Richtung variierten Richtung und Zeitintervall. Folgende Hypothesen im Vergleich von Patienten mit Neuritis vestibularis und gesunden Kontrollpersonen werden überprüft:

- a) Die Latenz zur Initiierung des VOR ist bei Patienten länger als bei den Kontrollpersonen; dabei ist die Latenz des VOR zur ipsiläsionalen Seite länger als zur kontraläsionalen Seite.
- b) Der Gain des VOR ist bei den Patienten geringer als bei den Kontrollpersonen; zusätzlich ist der Gain des VOR zur ipsiläsionalen Seite niedriger als zur kontraläsionalen Seite.
- c) Die Helligkeit der Untersuchungsbedingung verkürzt die Latenz des VOR der Patienten, nicht aber der gesunden Kontrollpersonen.
- d) Die Helligkeit der Untersuchungsbedingung verbessert den VOR der Patienten, nicht der gesunden Kontrollpersonen
- e) In der Patientengruppe ist der Gain und Latenz des VOR in der prädiktiven Kondition besser als in der nicht-prädiktiven Kondition; in der Kontrollgruppe ergibt sich keine Verbesserung.

4.2 Methoden

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Lübeck (AZ 00-042) befürwortet.

4.2.1 Versuchsteilnehmer

An dieser Studie nahmen 15 Patienten mit einseitiger Neuritis vestibularis und 14 gesunde, altersgleiche Probanden teil.

Die klinisch-neurologische Untersuchung und Anamnese der gesunden Kontrollpersonen zeigte keine Hinweise auf zurückliegende oder akute vestibuläre oder neurologische Erkrankungen. Es nahmen neun Männer und fünf Frauen teil, das Alter betrug im Mittel 43,4 Jahre ($\pm 15,4$ SD, Bereich von 24 bis 64).

Die Patienten wiesen eine erstmalige Erkrankung auf. Bei allen wurde eine Neuritis vestibularis nach klinischen Kriterien diagnostiziert:

- subakuter Beginn von rotatorischem Schwindel
- horizontaler Nystagmus mit rotatorischen Komponenten
- keine Anzeichen für zentrale vestibuläre oder okulomotorische Erkrankungen
- nach bilateraler kalorischer Prüfung eine mindestens 25%ige Kanalparese der betroffenen Seite
- Kein Patient berichtete über akustische Störungen

Die Messungen wurden im Mittel 9 Tage nach dem Beginn der vestibulären Symptome durchgeführt, in jedem Fall aber nach dem Abklingen des Spontannystagmus. Das Alter der Patientengruppe unterschied sich nicht von dem der Kontrollgruppe ($p > 0,1$; Angaben über Alter, Erkrankungsdauer, erkrankter Seite sowie Geschlecht jedes Patienten: siehe Tab. 9 im Anhang).

4.2.2 Versuchsaufbau

Die Aufgabe bestand für die Probanden darin, einen roten Leuchtpunkt in 1,4 m Entfernung zu fixieren, auch wenn der Kopf durch den Untersucher schnell bewegt wurde: in der Bedingung A teilte man den Teilnehmern mit, dass der Kopf zufällig nach rechts oder nach links bewegt werde bei einem zeitlichen Abstand der Kopfpulse von 4 bis 6 Sekunden (nicht-prädiktive Kondition). In der Bedingung B lautete die Instruktion, dass nun der Kopf 20 mal im zeitlichen Abstand von 5 Sekunden immer in die gleiche Richtung bewegt werde (prädiktive Kondition), nach einer kurzen Pause – wieder mit vorheriger Information – 20 mal in die andere Richtung. Die Reihenfolge der Kopfpulsrichtung in Bedingung B wurde zwischen den Versuchsteilnehmern systematisch variiert, ebenso die Reihenfolge der Bedingungen A und B.

Damit der Untersucher die Richtung und den Zeitpunkt des Kopfpulses entsprechend der Vorgaben durchführte, wurden akustische Signale in zwei Frequenzen (links: 800 Hz, rechts 1500 Hz) auf das jeweilige Ohr des Untersuchers geführt, in welche der Kopfpuls zu richten war.

In der hellen Bedingung wurde ein mäßig helles Umgebungslicht benutzt, zur stärkeren retinalen Reizung wurde um den roten Fixationspunkt eine weiße Tafel von 2 x 2 m Größe benutzt, auf der ein schwarzes Raster mit $4,1^\circ$ (10 cm) Abstand sowie einer Linienbreite von $0,5^\circ$ gedruckt war. Der rote Fixationspunkt wurde durch eine Leuchtdiode erzeugt.

In der dunklen Bedingung wurde der Untersuchungsraum komplett abgedunkelt, lediglich der rote Fixierpunkt – in diesem Fall erzeugt durch einen HE-Laser (Lisa Laser Systems, Nörten-Hardenberg), der auf 10% seiner Leuchtstärke elektronisch reduziert wurde, war sichtbar. Die Leuchtdichte des Lasers war mit der Leuchtdichte der Leuchtdiode vergleichbar.

4.2.3 Augen- und Kopfbewegungsmessung

Zur Messung der Augen- und Kopfbewegungen wurde das Rempel EM6 Search-Coil System verwendet, welches auf dem Verfahren von Robinson beruht. Das Rempel System verwendet dabei Magnetfelder mit drei verschiedenen Frequenzen (48, 60, 100 KHz). Diese Magnetfelder erzeugen in einer Spule, die sich im Magnetfeld befindet, einen Strom, der proportional zum Winkel der Auslenkung im jeweiligen Magnetfeld ist. Der erzeugte Strom wird über Phasendetektoren für jede Augenspule in Vektoren für jede Richtung im Raum separiert. Diese Daten lagen in Form von Spannungen vor, die mittels einer 16-bit Analog/Digital-Wandlerkarte (PCI-6033E, National Instruments, München) mittels eines selbst geschriebenen Programmes in Labview 4 (National Instruments, München) mit 600 Hz Abtastrate binär auf einem PC gespeichert wurden.

4.2.4 Versuchsablauf

Die Teilnehmer wurden vor der Untersuchung auf mögliche Risiken durch das Tragen der Search-Coil Kontaktlinse informiert. Alle Versuchsteilnehmer unterschrieben eine Einverständniserklärung entsprechend der Deklaration von Helsinki.

Um die Patienten an die Untersuchungsmethode zu gewöhnen, wurden einige Kopfpulstests durchgeführt. Die Versuchsteilnehmer mussten sich dabei gleichzeitig darauf konzentrieren, den Nacken nicht anzuspannen und den Fixationspunkt kontinuierlich anzublicken.

Vor der Untersuchung wurden die Kontaktlinse für das Auge sowie den Kopf ex vivo kalibriert (Rambold 1998). Anschließend wurden die Kontaktlinsen mit Wasserstoffperoxid (H_2O_2) gereinigt und mit Kochsalzlösung abgespült. Das zu messende Auge – bei allen Untersuchungen das rechte – wurde mit Conjucaïn Edo® anästhesiert, um den Fremdkörper-Effekt zu minimieren. Anschließend wurde die Kontaktlinse eingesetzt und die zweite Kontaktlinse zur Messung der Kopfbewegungen auf die Stirn geklebt.

Nun wurden entsprechend dem jeweiligen Messprotokoll Kopfpulse ausgelöst, die entsprechend den Empfehlungen von Halmagyi et al. (2003) folgende Eigenschaften aufwiesen:

- kleine Amplitude, ca. 20° - 30°
- hohe Geschwindigkeit, zwischen $150^\circ/s$ und $400^\circ/s$
- hohe Beschleunigung, zwischen $4000^\circ/s^2$ und $12000^\circ/s^2$

Aktive Kopfbewegungen wurden von der Untersucherin bemerkt und jeweils sofort abgebrochen. Die Maximalgeschwindigkeit der Kopfpulse lag üblicherweise zwischen $200^{\circ}/s$ und $400^{\circ}/s$ und zeigte die Kanalparese der Patienten deutlich auf.

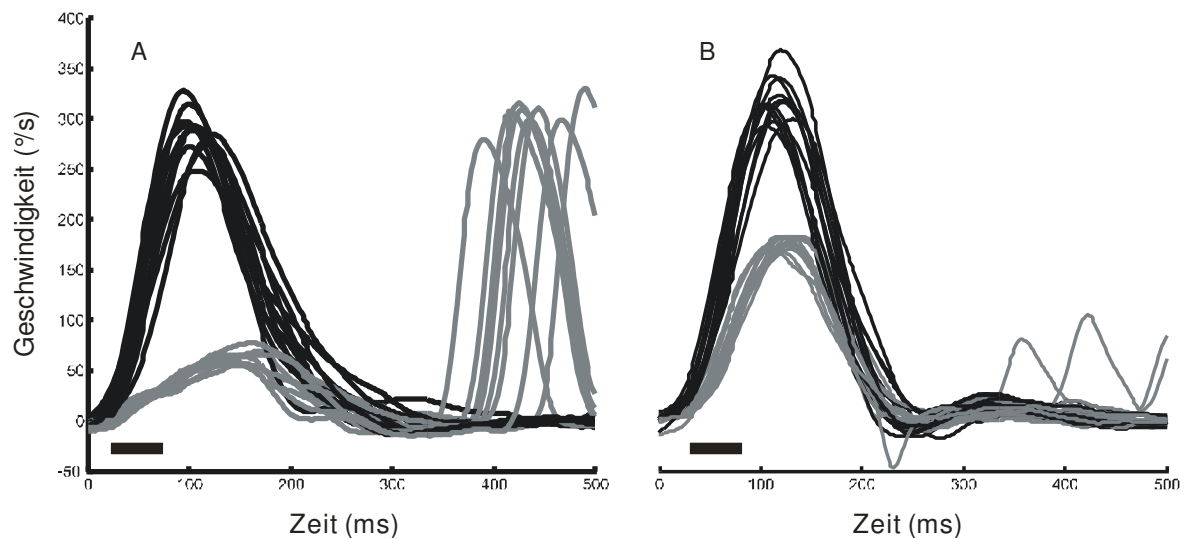


Abb. 25: Geschwindigkeitsspur des Kopfpulstests eines Patienten: Kopfbewegungen (A) zur ipsiläsionalen Seite sowie (B) zur kontraläsionalen Seite.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Geschwindigkeitsspur entsprechend invertiert. Schwarze Linien kennzeichnen die Kopfbewegungen, graue Linien Augenbewegungen. Der schwarze Balken stellt das Intervall für die Gainberechnung dar (A: 0,2; B: 0,58).

4.2.5 Datenanalyse

Für die Auswertungen wurden verschiedene Programme im Matlab 6.5 (The Mathworks, Natick/MA) sowie das Programm WinEye (T.Eggert, München) benutzt. Für die interaktive Auswertung wurden ebenfalls Programme in Matlab 6.5 benutzt, die in der Arbeitsgruppe für Okulomotorik der Klinik für Neurologie entwickelt wurden.

Die Kalibrierung der Augen- und Kopfpositionsdaten wurde nach der Messung mittels einer kombinierten in vitro und in vivo Technik durchgeführt (Rambold 1998, 2002): Vor der Untersuchung wurde die jeweils benutzte sklerale Magnetspule im Magnetfeld in allen Richtungen in die jeweiligen Maximalpositionen bewegt. Dadurch wurden Daten für jede Auslenkung im Raum bestimmt. Für die Feinkalibrierung und zur Bestimmung der Richtung im Raum musste der Versuchsteilnehmer vor Beginn der Messung definierte Positionen im Raum anblicken bzw. den Kopf in bestimmte Richtungen bewegen.

Die gemessenen Daten wurden zunächst mit einem Tiefpass-Filter von 100 Hz (Gauss) bearbeitet. Für die weitere Auswertung der Daten war es notwendig, die Bewegung des Auges im Kopf zu bestimmen. Daher wurden die Augenbewegungsdaten, die zunächst in Raumkoordinaten des Magnetfeldes vorlagen, in Abhängigkeit von der jeweiligen Kopfposition im Raum rotiert (Rambold et al. 2005a). Anschließend lagen die

erforderlichen Daten über die Kopfbewegung und –geschwindigkeit im Raum sowie die Position und Geschwindigkeit des Auges im Kopf vor. In die Auswertung wurden nur Kopfpulse einbezogen, deren maximale Geschwindigkeit mehr als $150^\circ/\text{s}$ und weniger $500^\circ/\text{s}$ betragen. Der Beginn der Kopfbewegung wurde als der Zeitpunkt ermittelt, an dem die Kopfbewegung $3^\circ/\text{s}$ überschritt. Dieser Punkt wurde interaktiv überprüft und ggf. korrigiert, wenn aufgrund einer langsamen Kopfbewegung (Kopfdrift) diese Schwelle bereits vorzeitig überschritten war. Kopfpulse, deren Geschwindigkeitsprofil mehrere Maxima aufwies oder deren Latenz des Maximums mehr als zwei Standardabweichungen der normalen Latenz abwich, wurden von der nachfolgenden Auswertung ausgeschlossen.

Der Beginn der Augenbewegung wurde als der Zeitpunkt ermittelt, an dem die Augengeschwindigkeit die Kopfbewegungsgeschwindigkeit an ihrem definierten Beginn überschritt. Dieser Zeitpunkt musste in einem Zeitfenster von 20 ms vor Beginn der Kopfbewegung und 80 ms danach liegen (siehe Aw et al. 1996).

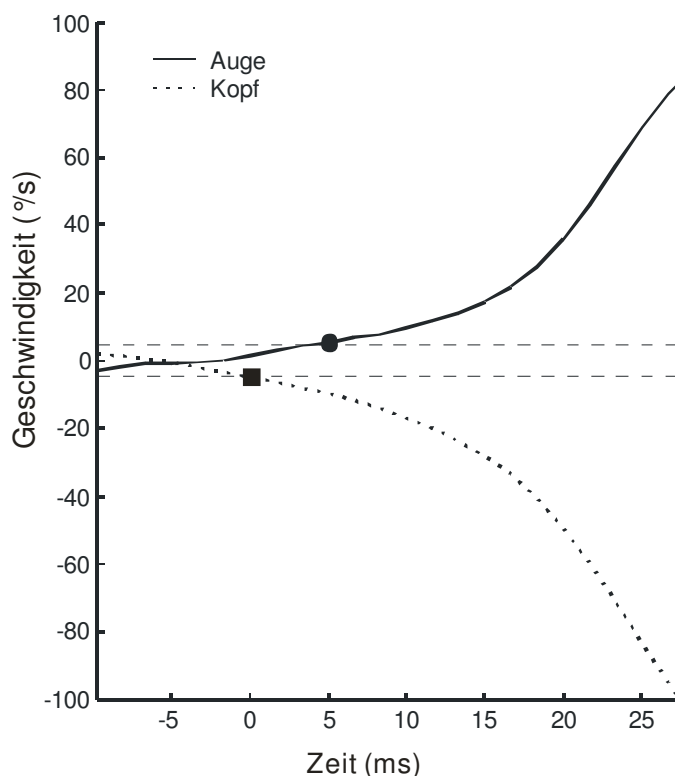


Abb. 26: Beispiel zur Ermittlung der Latenz der Augenbewegung

Die Leistung des vestibulo-okulären Reflexes wird ebenso wie bei AFB als Gain bezeichnet. In der Literatur finden sich unterschiedliche Berechnungsverfahren für den Gain, die alle das Verhältnis von Augengeschwindigkeit zu Kopfgeschwindigkeit darstellen, jedoch unterschiedliche Datenbereiche verwenden:

- Bereich zwischen 20°/s und 70°/s Kopfbewegungsgeschwindigkeit (Aw et al. 1996)
- Definition von Della Santina et al. (2002): Zeitpunkt, zu dem die Kopfgeschwindigkeit 120°/s erreicht
- Regression der Augengeschwindigkeit zur Kopfgeschwindigkeit zwischen 30 und 75 ms nach Beginn der Kopfbewegung. Der VOR-Gain wird durch die Steigung der Regression bestimmt (Halmagyi et al., 2003; vgl. Abb. 27)

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zusätzlich verschiedene Verfahren zur optimalen Berechnung des Gains entwickelt. Dabei wurde versucht, Geschwindigkeits- und Beschleunigungswerte des Auges in einem Zeitfenster von 20 ms nach Beginn der Kopfbewegung bis zum Zeitpunkt der Maximalgeschwindigkeit im Verhältnis zum Auge zu berechnen. Ein Vergleich der verschiedenen Berechnungsverfahren anhand von mehreren hundert Einzelmessungen zeigte, dass das Verfahren von Halmagyi et al. (2003) die Leistung des VOR am besten abbildete, daher wurde es in dieser Arbeit zur Auswertung der Kopfpulstests benutzt.

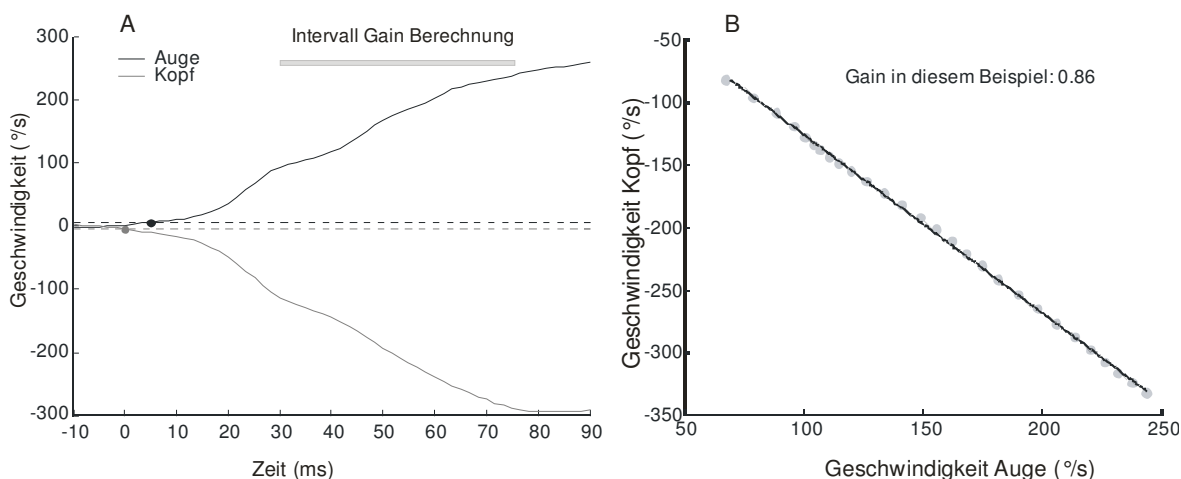


Abb. 27: Verfahren zur Berechnung des Gains nach Halmagyi.

Die statistische Auswertung der resultierenden Parameter wurde in SPSS 15.0.1.G (SPSS, München) durchgeführt. Die Daten wurden wie in Studie #1 mit Varianzanalysen ANOVAs ausgewertet. Dabei wurden vier Faktoren berücksichtigt:

Innersubjekt-Faktoren

- Prädiktive versus nicht-prädiktive Richtung und Zeitpunkt des Kopfpulses
- Ipsi- versus kontraläsionale Seite der Erkrankung, bei gesunden Kontrollpersonen: links versus rechts

Zwischensubjekt-Faktoren

- Krankheitszustand (gesund vs. krank)
- Beleuchtungszustand (hell vs. dunkel)

Bei signifikanten Haupteffekten oder Interaktionen wurden Post-hoc T-Tests durchgeführt. Soweit nicht anders angegeben, werden nachfolgend Mittelwerte und der Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

4.3 Ergebnisse

Die Kopfpulstests wurden im Hellen und im Dunkeln durchgeführt. Die Kopfbewegungen waren sowohl in der Dauer, der Geschwindigkeit, Beschleunigung sowie der Zeit bis zur maximalen Geschwindigkeit vergleichbar.

4.3.1 Latenz der Augenbewegung im VOR

Die Latenz der kompensatorischen Augenbewegung auf den Kopfpuls war bei Patienten mit Neuritis vestibularis im Mittel signifikant länger als bei gesunden Kontrollpersonen ($10,2 \pm 0,8$ ms vs. $4,4 \pm 0,7$ ms, $p < 0,01$). Die verlängerte Latenz fand sich nicht nur bei Kopfpulsen zur ipsiläsionalen Seite, sondern auch zur (gesunden) kontraläsionalen Seite (siehe Abb. 28).

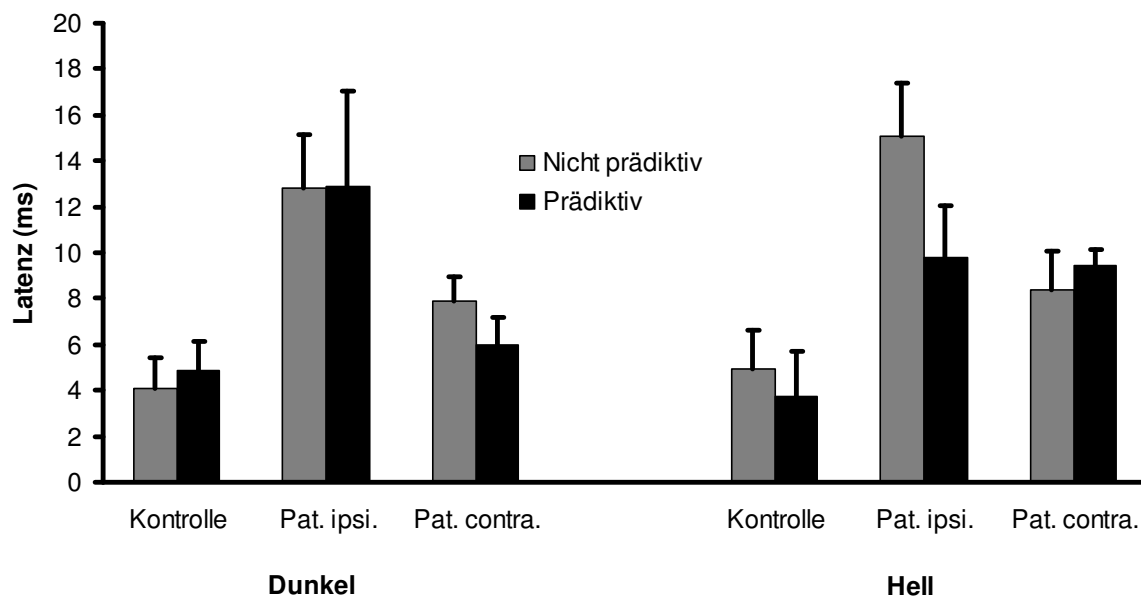


Abb. 28: Latenz des vestibulo-okulären Reflexes in den jeweiligen Bedingungen.

In der Bedingung *Dunkel* war die Latenz des VOR beim Vergleich prädiktiver vs. nicht prädiktiver Kopfpulstests nicht signifikant verschieden, weder in ipsiläsionaler noch in kontraläsionaler Richtung. Im Gegensatz dazu findet sich im *Hellen* bei Kopfpulsen in ipsiläsionaler Richtung eine signifikante Verkürzung der Latenz um $5,3 (\pm 2,2)$ ms ($p < 0,05$) in der prädiktiven Bedingung, jedoch nicht in der nicht-prädiktiven Bedingung (siehe Abb. 29: intraindividuelle Differenz prädiktiver und nicht-prädiktiver VOR-Gains aus Abb. 28).

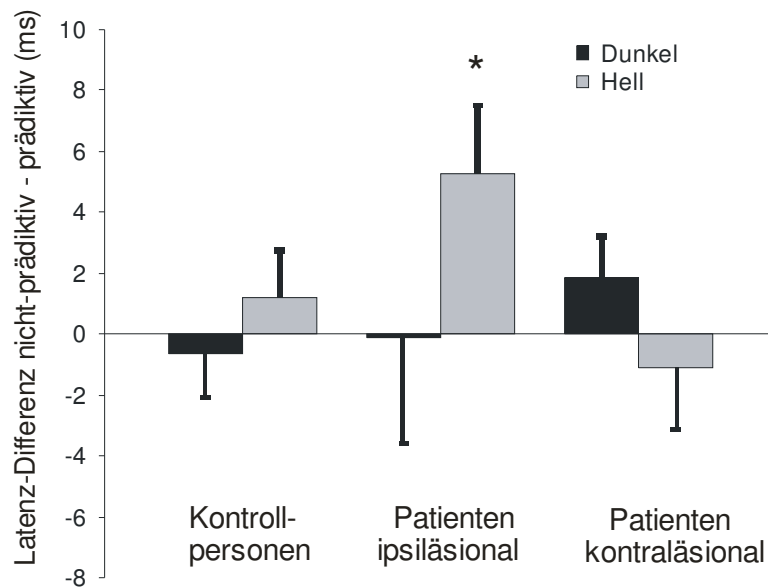


Abb. 29: Differenz der Latenz des VOR in den Bedingungen nicht-prädiktiv – prädiktiv

4.3.2 Gain des VOR

Die Kontrollpersonen wiesen einen VOR-Gain von 0,93 ($\pm 0,02$) ohne seitenspezifische Unterschiede für Kopfpulse nach links oder rechts. Der horizontale VOR-Gain wies bei Patienten mit Neuritis vestibularis im Mittel einen Wert von 0,73 ($\pm 0,02$) auf der kontraläsionalen Seite sowie von 0,48 ($\pm 0,04$) auf der ipsiläsionalen Seite auf, welcher – verglichen mit gesunden Kontrollpersonen – signifikant niedriger war (siehe Abb. 30).

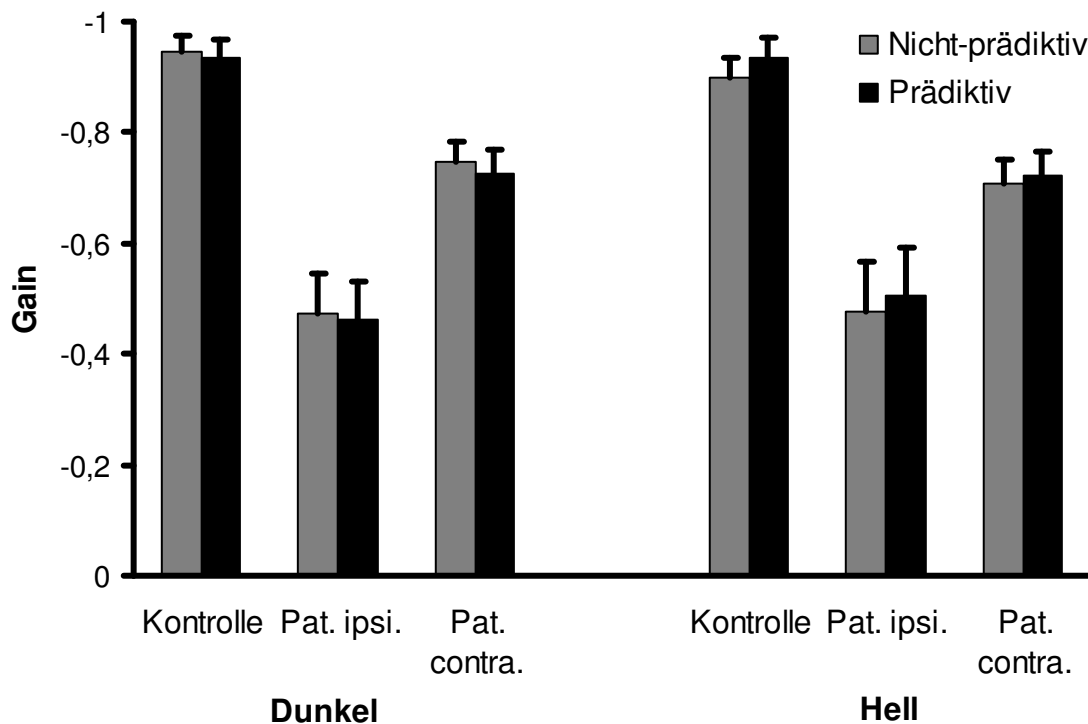


Abb. 30: Gain der Kontrollpersonen und Patienten in den Bedingungen Hell/Dunkel sowie im Vergleich von prädiktiven vs. nicht-prädiktiven Kopfpulstests

Während in der Bedingung „Dunkel“ sich weder für die Kontrollpersonen noch für die Patienten Gain-Unterschiede beim Vergleich von prädiktiven vs. nicht-prädiktiven Kopfimpulsen zeigten, war in der Bedingung „Hell“ der Gain bei Patienten mit Neuritis vestibularis bei prädiktiven Kopfimpulsen zur ipsiläsionalen Seite signifikant höher als bei nicht-prädiktiven (Differenz $2,8 \pm 0,8\%$, siehe Abb. 31). Bei Kopfimpulsen in kontraläsionaler Richtung zeigten sich keine Auswirkungen des Faktors Prädiktion. Ebenfalls zeigte sich bei gesunden Kontrollpersonen eine signifikante Gainverbesserung bei prädiktiven Kopfimpulsen von $3,6 (\pm 2,3)\%$.

Bei den Patienten zeigte sich keine Korrelation zwischen dem VOR-Gaindefizit und dem intraindividuellen Gain-Unterschied zwischen prädiktiver bzw. nicht-prädiktiver Bedingung. Es zeigten sich weiterhin keine Unterschiede bedingt durch die Reihenfolge der Untersuchungen. Weiterhin konnten keine Lerneffekte festgestellt werden: Bei keinem Patienten oder gesunden Probanden zeigte sich eine Veränderung des Gains beim Vergleich der ersten fünf Kopfimpulstests mit den Daten der letzten fünf Kopfimpulse.

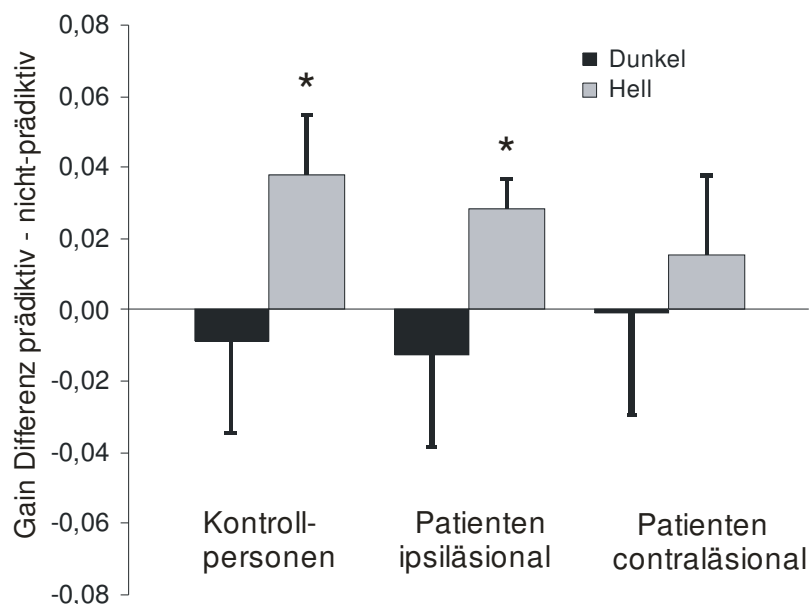


Abb. 31: Gain-Differenz der Bedingungen prädiktiv vs. nicht-prädiktiv im Hellen und Dunkeln

4.3.3 Latenz der Korrektur-Sakkaden

Die Häufigkeit, mit der eine Korrektursakkade zwischen dem Zeitpunkt der Dezeleration und dem Ende des Kopfimpulses auftrat, war bei den gesunden Kontrollpersonen in allen Bedingungen nahezu gleich ($23,1\% \pm 28,7$). Varianzanalysen mit den Faktoren Richtung und Prädiktion zeigten keine Haupteffekte oder Interaktionen ($p = 0,2$ bis $0,8$). Für die Patienten zeigte sich in der Bedingung Dunkel ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Richtung ($F(1, 6) = 7,9$; $p = 0,031$), jedoch keine weiteren

Haupteffekte oder Interaktionen (Ipsiläsionale Kopfimpulstests: 64,6% \pm 33,7, kontraläsionale Kopfimpulstests: 39,6% \pm 28,4). Post-hoc T-Tests für die Bedingungen Hell und Dunkel zeigten jeweils keine Unterschiede für den Faktor Richtung (prädiktiv vs. nicht-prädiktiv, p immer > 0,5).

Die Häufigkeit des Auftretens von Korrektursakkaden vor der maximalen Geschwindigkeit des Kopfimpulses war sehr gering (0 bis 6 mal pro Person und Bedingung), es zeigten sich keine Unterschiede für den Faktor Prädiktion (vgl. Abb. 25).

5 Diskussion

Störungen der visuellen Objektverfolgung können mit klinischen Methoden, besser aber mittels Augenbewegungsmessungen untersucht werden. In den hier vorgestellten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Schizophrenie als auch Patienten mit Ausfall eines Vestibularorgans Antizipation und Prädiktion zur Verbesserung der Objektverfolgung einsetzen. Dies wurde bei den Patienten mit Schizophrenie im AFB-Paradigma mit zwischenzeitlicher Stimulusausblendung deutlich: Während des Ausblendens des Zielobjektes fiel die Augenbewegungsgeschwindigkeit deutlich langsamer ab als bei gesunden Kontrollpersonen. Patienten mit peripher-vestibulären Störungen konnten ihre Reaktionszeit verkürzen, wenn ihnen die Richtung und der Zeitpunkt der schnellen Kopfbewegung bekannt war. Ebenso konnten sie dadurch den vestibulo-okulären Reflex verbessern.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der durchgeführten Studien zunächst einzeln diskutiert, dann die generelle Bedeutung beleuchtet.

5.1 Diskussion Studie #1

Ziel dieser Studie war es, anhand des AFB-Paradigmas mit Stimulusausblendung zu überprüfen, welche Rolle kognitive Mechanismen der Prädiktion und Antizipation während der langsamen Augenfolgebewegung bei Schizophrenie spielen. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass Patienten mit Schizophrenie während der Ausführung glatter Augenbewegungen Informationen über die Geschwindigkeit und Richtung nutzen, um sensomotorische Defizite auszugleichen. Dieser Effekt wird vor allem in der Phase ohne visuelle Rückkopplung, d.h. während der Ausblendung des Stimulus, deutlich. Im Gegensatz zu gesunden Probanden können diese Patienten die Informationen über das vorhersagbare Wiederauftauchen eines Objektes im Blickfeld nicht ausreichend nutzen, um frühzeitig die geforderte Augengeschwindigkeit zu erzeugen. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass bei Schizophrenie eine Dysfunktion in den bewegungssensitiven Arealen (V5/V5a als menschliches Homolog von MT/MST) vorliegt und die Rückkopplung mit den cerebellären Arealen gestört ist, dafür aber die Projektionen über frontale Areale (FEF, SEF) kompensatorisch genutzt werden können.

5.1.1 Gain als Maß für die Präzision der Augenfolgebewegung

In allen Bedingungen, in denen das Blickziel kontinuierlich sichtbar war, zeigte sich bei Patienten und Kontrollpersonen für alle Geschwindigkeiten (10°/s, 15°/s und 30°/s) der

erwartete signifikante Effekt der Targetgeschwindigkeit auf die AFB-Leistung. Wie in anderen Studien, die medizierte Patienten mit Schizophrenie untersuchten, wiesen die Patienten mit schizophrener Erkrankung – verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen – einen signifikant niedrigeren Gain auf (Holzman & Levy 1977; Levy et al. 1994; Lencer et al. 2005; Nagel et al. 2007).

In den Bedingungen, in denen das Blickziel zwischenzeitlich ausgeblendet wurde, war das Target in allen Bedingungen vor der Ausblendung mindestens für eine Dauer von 500 ms sichtbar. Damit war die Zeit in jedem Fall ausreichend (Barnes & Collins 2008), um der Geschwindigkeit des Zielobjektes entsprechend genügend Geschwindigkeitsinformationen zu speichern, damit sie für die Generierung prädiktiver Mechanismen genutzt werden konnten. Wie erwartet korrelieren die Gainwerte aus den Bedingungen ohne Stimulusausblendung hoch mit den Gainwerten vor dem Ausblendintervall.

Während des Ausblendens unterscheidet sich der residuale Gain dagegen nicht zwischen den beiden Gruppen und entspricht damit den Ergebnissen einer früheren, eigenen Studie (Nagel et al. 2007). Die Ergebnisse weichen jedoch weit von den Ergebnissen der Studien aus der Thaker-Gruppe ab (Thaker et al. 1998; Thaker et al. 1999; Hong et al. 2003). Da in diesen Studien das Ausblendintervall nur 500 ms betrug, konnten die Autoren auch nur einen Wert („predictive residual gain“) berechnen, in dem die Residualgainwerte und die Dezeleration mit eingerechnet wurden. Die Benutzung dieses Berechnungsverfahrens vermischt die Effekte der Dezeleration und des residualen Gains, denn letzterer wird nach Becker & Fuchs (1985) erst nach dem Ende der Dezeleration, d.h. 400-500 ms nach dem Ausblenden des Targets, sichtbar. Die Berechnung des „predictive residual gain“ der in der Studie #1 gemessenen Daten nach dem Verfahren von Thaker et al. zeigte, dass die eigenen Ergebnisse mit den Werten von Thaker et al. (1999) vergleichbar sind. Weiterhin zeigte sich in Studie #1 kein Unterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden. Ebenso finden Thaker et al. (1999) ebenfalls keinen Unterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen und chronischen Patienten mit Schizophrenie. Lediglich akute Patienten weisen signifikant reduzierte „predictive residual gain“-Werte auf. Alle Patienten weisen jedoch signifikant reduzierte „mean predictive gain“-Werte gegenüber gesunden Kontrollpersonen auf, das Berechnungsverfahren dieses Parameters wird nicht angegeben.

Die Werte des residualen Gains der hier vorgelegten Studie weichen auch von denen aus Studien ab, bei denen hochselektierte Probanden untersucht wurden (Becker & Fuchs

1985; Barnes & Asselman 1991b; Bennett & Barnes 2003; Barnes et al. 2004). Diese waren häufig Labormitarbeiter sowie die Autoren selbst, die Stichprobengröße war immer geringer als $N = 10$. Außerdem wurden Personen aus den Auswertungen ausgeschlossen, deren Ergebnisse nicht dem Bild der Mehrheit entsprachen (Bennett & Barnes 2003; Bennett & Barnes 2004). Im Gegensatz dazu befinden sich in der vorliegenden Arbeit ausschließlich gesunde Kontrollpersonen und Patienten, die unerfahren mit dem Untersuchungsparadigma und den Experimentalbedingungen, insbesondere dem Ausblendexperiment, waren, so dass kein Ungleichgewicht zwischen beiden Gruppen angenommen werden muss.

Hong et al. (2008) fanden durch die experimentell erzeugte retinale Bildstabilisierung des Targets einen geringeren prädiktiven Gain während der Fortführung der Bewegung bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen. Dabei wurde anstatt einer Stimulus-Ausblendung das Zielobjekt zeitweise von den Augen gesteuert. Der große Vorteil dieser Methode liegt darin, dass der Stimulus sichtbar bleibt und kein Effekt durch das plötzliche Verschwinden des Stimulus entsteht (Di Lollo et al. 2000). Wie in Kapitel 2.5.1.2 beschrieben, findet während einer Augenfolgebewegung eine starke Rückkopplung der retinalen Bildverschiebung mit der aktuellen Augengeschwindigkeit statt. Bei einer defizienten Augenfolgebewegung werden fortlaufend Differenzen zwischen Objektbewegung und Augenbewegung (Fehlersignal) ermittelt. Im Moment der retinalen Bildstabilisierung werden diese Differenzen eliminiert, d.h. dem Steuerungssystem wird vermittelt, dass die Augenfolgebewegung perfekt sei. Bei gesunden Probanden mit nahezu optimaler Augenfolgebewegung ist das Fehlersignal gering, daher ändert sich für die Gruppe wenig. Bei Patienten mit Schizophrenie fehlt durch die retinale Bildstabilisierung das Fehlersignal, das möglicherweise die Benutzung von Prädiktion anfordert. Somit gibt der von Hong et al. gefundene Wert vermutlich den normalen Gain der Patienten ohne Unterstützung von Prädiktion wieder, wie er sonst bei nicht-prädiktiven Stimuli, z.B. dem Rashbass-Paradigma, berichtet wurde (Sweeney et al. 1998).

Die Werte der vorliegenden Arbeit für den Gain nach dem Ausblenden des Stimulus entsprechen ebenfalls den Ergebnissen der früheren Studie (Nagel et al. 2007). Thaker et al. haben in ihren Studien diesen Wert nicht berechnet (1998; 1999). Auch in der Arbeit von Bennett & Barnes (2003) werden keine genauen Gainwerte für die Zeit nach dem Wiedereinblenden des Stimulus angegeben. Aus den Graphen der Einzelpersonen lassen sich Gainwerte von 0,6 bis 1,0 ableiten, die mit den gemessenen Werten dieser Studie vergleichbar sind. Wie in unserer fMRT-Studie (Nagel et al. 2007) unterscheiden sich

Patienten und Kontrollpersonen in der Bedingung 10°/s nicht signifikant. In der hier vorgestellten Studie wurden zusätzlich höhere Stimulusgeschwindigkeiten eingesetzt. Für die Bedingung 15°/s zeigt sich ein signifikanter Unterschied, der durch die höhere Stimulusgeschwindigkeit und die dadurch auch geringere Zeit für die Neuinitiierung der Augenfolgebewegung zu erklären sind (siehe Tab. 3). Somit benötigen offensichtlich Patienten mit Schizophrenie mehr Zeit, um die Augenbewegungsgeschwindigkeit und den Abgleich mit dem Stimulus aufzubauen. Eine weitere Bestätigung für diese Hypothese ist die Korrelation der Dauer der Stimuluspräsentation vor dem Ausblenden des Targets mit dem Gain in diesem Zeitfenster.

5.1.2 Dezeleration und Akzeleration während der Stimulusausblendung

In der hier vorgelegten Arbeit wurde erstmals die Dezeleration, d.h. der Abfall der Geschwindigkeit nach der Stimulusausblendung, berechnet. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit schizophrener Erkrankung einen deutlich langsameren Abfall der Augenbewegungsgeschwindigkeit nach Stimulusausblendung aufwiesen, der nicht mit dem Gain vor dem Ausblenden korrelierte. Auch die Latenz der Dezeleration korrelierte nicht mit dem Geschwindigkeitsabfall. Der langsamere Geschwindigkeitsabfall bei Patienten mit Schizophrenie lässt sich durch eine verstärkte Benutzung prädiktiver Mechanismen erklären.

In den Arbeiten von Thaker et al. (1998; 1999) wurde, wie bereits oben erwähnt, der „predictive residual gain“ aus der Geschwindigkeit nach dem Beginn des Geschwindigkeitsabfalls bis zum Wiedererscheinen des Targets berechnet, aus dem jedoch die interessante Komponente der Dezeleration nicht einzeln betrachtet werden kann. Trillenberget al. (1998) vermuteten bereits, dass bei der in ihrer Studie nicht expliziten Vorgabe der Fortführung der Augenbewegung auch in der kontinuierlichen Verfolgung das Defizit der AFB durch verstärkten Einsatz der Prädiktion der Objektposition und -bewegung kompensiert wird.

In der Arbeit von Hong et al. (2008) wurde der Stimulus am Beginn einer Rampe auf Augensteuerung umgestellt, d.h. es konnte nur die Akzeleration berechnet werden, die für die Patienten niedriger war. Dieser Wert kann mit keinem der in dieser Arbeit ermittelten abhängigen Variablen verglichen werden.

Für gesunde Kontrollpersonen lässt sich aus der schnellen Dezeleration ableiten, dass die Augensteuerung während der Zielobjektverfolgung zu einem großen Teil die Rückkopplung fovealer Informationen nutzt. Es lässt sich vermuten, dass bei Verfolgung

eines Objektes die Informationen aus dem menschlichen Homolog von MT über MST an die pontinen Kerne weitergeleitet werden, die im Zusammenspiel mit den cerebellären Strukturen eine erfolgreiche Objektverfolgung ermöglichen. Wenn dieser Mechanismus gut arbeitet, bekommt die zusätzliche, prädiktive Schleife von MST über die frontalen Areale (FEF, SEF) eine geringere Bedeutung. Ist der Stimulus nicht mehr sichtbar, bekommt MST sofort keine Informationen von MT mehr (Komatsu & Wurtz 1989); ist der Geschwindigkeitsspeicher der Schleife MST-Cerebellum erschöpft, bricht die Geschwindigkeit schnell ein. Patienten mit Störungen der Schleife MST-Cerebellum müssen fortwährend die zusätzlichen Wege über frontale Areale aktivieren, um bewegte Objekte adäquat zu verfolgen. Es ist zu vermuten, dass das retinale Fehlersignal fortwährend in die Berechnung des zu generierenden Augengeschwindigkeitssignals einbezogen wird; möglicherweise werden sogar Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis verwendet (Nagel et al. 2007).

Die Akzeleration nach Wiedereinblenden des Stimulus wurde bisher nur in Studien berechnet, in denen das Auge vorher einen ruhenden Punkt fixierte. In der hier vorgestellten Studie sollten die Probanden aus der residualen Bewegung heraus die Augengeschwindigkeit wieder an die Stimulusgeschwindigkeit anpassen. Dabei wirkte sich die Augengeschwindigkeit während der Stimulusausblendung nicht auf die Akzeleration aus. Die Latenz der Akzeleration korrelierte schwach mit der Akzeleration nur in einer Stimulusbedingung in der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. Es könnte sein, dass die Kontrollpersonen bei verspäteter Wiederaufnahme der Geschwindigkeit eine höhere Beschleunigung generierte. Da der Effekt schwach und nur in einer Bedingung auftrat, wird dieser Aspekt nachfolgend nicht weiter diskutiert.

Die Wiederaufnahme der AFB nach der sehr anstrengenden Aufgabe der Fortführung der Augenbewegung während des Ausblendens ist offensichtlich für beide Gruppen ähnlich mühevoll: Patienten und gesunde Probanden unterschieden sich nicht hinsichtlich der Beschleunigung des Auges. Bennett & Barnes (2004) berechneten die Geschwindigkeit der AFB zum Zeitpunkt des Wiederauftauchens des Targets sowie 100 ms später. In die Berechnung dieser Werte gehen sowohl die Latenz als auch die Beschleunigung ein, somit handelt es sich um eine Vermischung zweier Parameter. In der Arbeit von Hong et al. (2003) wird ein Trend in Richtung einer geringeren Akzeleration der Patientengruppe mit AFB-Defizit berichtet. In Studien mit Step-Ramps zeigten Patienten mit Schizophrenie häufiger AFB-Initiierungsdefizite, z.B. in Sweeney et al. (1998).

Die Ergebnisse Dezeleration und Akzeleration weisen darauf hin, dass Patienten mit Schizophrenie sehr gut Informationen aus einer laufenden AFB speichern und für die Fortführung der Bewegung nutzen können. Für die Wiederaufnahme der Geschwindigkeit können sie – ebenso wie die gesunden Kontrollpersonen – keine zusätzlichen Informationen nutzen.

5.1.3 Latenz der Dezeleration und Akzeleration

Die Latenz der Dezeleration zeigte in der vorliegenden Studie keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dabei wies die Augenbewegungsgeschwindigkeit vor dem Ausblenden keinen Einfluss auf den Zeitpunkt des Geschwindigkeitsabfalls auf. Die absoluten Werte unterscheiden sich jedoch zum Teil von den Werten, die in anderen Studien gefunden wurden. In der Arbeit von Becker & Fuchs (1985) wurde die Latenz der fünf Versuchsteilnehmer manuell per Joystick auf dem Oszilloskop bestimmt. Damit unterscheidet sich das Verfahren deutlich von dem hier verwendeten Verfahren und kann ursächlich für die Unterschiede sein.

In den Arbeiten aus der Gruppe um Thaker (Thaker et al. 1998; Thaker et al. 1999; Hong et al. 2003) wurde von der ersten minimalen Geschwindigkeit ausgehend die davorliegende nächste maximale Geschwindigkeit gesucht und als Latenz definiert. Da Geschwindigkeitswerte von Augenbewegungen ein oszillatorisches Verhalten aufweisen, kann per Zufall auch ein Ausreißer fälschlicherweise den Zeitpunkt des Abfalls darstellen. Wie in der hier vorgestellten Arbeit fanden sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit Schizophrenie (Thaker et al. 1999).

In der vorliegenden Studie wurde die Latenz – ähnlich dem Verfahren von Carl & Gellman (1987) – als Schnittpunkt der Regression des Geschwindigkeitsabfalls mit der Augengeschwindigkeit vor dem Ausblenden des Targets ermittelt. Bei einer langsam abfallenden Geschwindigkeit kann der Schnittpunkt sich ein wenig vor den Punkt verschieben, der subjektiv als Beginn des Geschwindigkeitsabfalles markiert worden wäre. Allerdings ist eine Differenz von 70 ms zu den Ergebnissen von Thaker et al. (1999) nicht zu erklären. Sehr naheliegend ist der Einfluss der Versuchsumgebung: Während Thaker et al. die Stimuli auf einem Flachbildschirm in 68 cm Entfernung zeigten, wurden in der vorliegenden Studie die Stimuli in 180 cm Entfernung durch einen Beamer projiziert. Weiterhin war – schon alleine durch die Helligkeit des Beamers – die Leuchtdichte im Untersuchungsraum höher als in einem dunklen Raum mit einem Monitor. Wenn in einem dämmerig beleuchteten Raum ein bewegtes Objekt verfolgt wird, ergibt sich eine retinale

Bildverschiebung der übrigen Objekte im Raum (Rand der Leinwand, Hintergrund, etc), d.h. eine sensorische Reizung während einer motorischen Aufgabe. Dies kann dazu geführt haben, dass die Geschwindigkeit vorzeitig reduziert war. Da beide Gruppen unter den gleichen Bedingungen untersucht wurden und beide Gruppen ähnliche Ergebnisse aufweisen, ist dieses Phänomen für die Fragestellung nicht bedeutsam.

Die Latenz der Akzeleration war bei Patienten im Mittel etwa 20 ms länger als jene der gesunden Kontrollpersonen. Dieser Wert ist in Studien zu AFB mit Stimulus-Ausblendung noch nicht berechnet worden. Avila et al. (2006) benutzten den „Remembered Pursuit Task“ (Barnes & Donelan 1999) und fanden bei repetitiven sinusoidalen Rampen etwa 30 ms Unterschied der Latenz zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Schizophrenie (nur Grafiken, keine genauen Angaben). Da in der vorgestellten Studie der residuale Gain bei beiden Gruppen gleich war, ist die zu erbringende Leistung, d.h. die Beschleunigung auf die Zielobjektgeschwindigkeit, für beide Gruppen gleich. Es lässt sich schließen, dass Patienten mit Schizophrenie für die Verarbeitung des Bewegungsreizes bis zur Wiederaufnahme der Geschwindigkeit mehr Zeit benötigen. Gesunde Probanden wie auch Patienten konnten das Wiederauftauchen nicht so gut antizipieren, so dass im Mittel das Auge vor dem Wiederauftauchen des Zielobjektes beschleunigt worden wäre. Beide Gruppen beschleunigten ihr Auge im Mittel nach dem Wiederauftauchen des Stimulus. In Studien, in denen das Step-Ramp Paradigma eingesetzt wurde, konnten Patienten und gesunde Probanden gleichschnell und auch vorzeitig reagieren (Thaker et al. 1996). Damit handelt es sich bei der Wiederaufnahme der Geschwindigkeit aus einer Bewegung heraus um eine schwierigere Aufgabe, bei der gesunde Kontrollpersonen das Auftauchen des Zielobjektes besser antizipieren können.

Die psychopathologischen Daten der Patienten zeigten keine systematischen und sinnvollen korrelativen Zusammenhänge mit den okulomotorischen Parametern. Somit scheinen die hier beschriebenen Veränderungen unabhängig von psychopathologischen Ausprägungen zu bestehen und vielmehr einem "Trait" im Sinne eines "intermediate Phenotypes" zu entsprechen als einem zustandsabhängigen Marker (Tien et al. 1996; Flechtner et al. 2002).

5.1.4 Prädiktion und Antizipation als Kompensationsmechanismus bei Störung der glatten Augenfolgebewegung infolge schizophrener Erkrankung

Die Ergebnisse bisheriger Studien zeigten, dass Prädiktion während glatter Augenfolgebewegungen ein fundamentaler Mechanismus ist, der auch bei gesunden Menschen eingesetzt wird. Um Prädiktion während glatter Augenfolgebewegung nutzen zu können, müssen die Informationen über Geschwindigkeit und Richtung genügend lang präsentiert werden, wie es z.B. in repetitiven, am besten pendelförmigen, Zielobjektbewegungen der Fall ist. Nur so lässt sich erklären, warum bei gesunden Probanden der Gain bei oszillierenden Stimuli unabhängig von der Stimulusgeschwindigkeit ist, bei randomisierten Rampen jedoch der Gain mit zunehmender Geschwindigkeit kleiner wird (Lencer et al. 2008). Werden Zielobjekte mit randomisierter Richtung und Geschwindigkeit verfolgt, können nur unzureichend Geschwindigkeitsinformationen gespeichert werden, prädiktive Mechanismen können noch nicht benutzt werden. Patienten mit Störungen der glatten AFB können dementsprechend letztere Zielobjekte schlechter verfolgen als gesunde Kontrollpersonen.

Werden nun Zielobjekte ausgeblendet, kann die Nutzung der Prädiktion sichtbar werden. Während der Ausblendung müssen gespeicherte Geschwindigkeitsinformationen eingesetzt werden, um die Augenbewegungen zu steuern. Gesunde Kontrollpersonen benötigen in der Regel diesen Mechanismus bei der Verfolgung sichtbarer Objekte weniger, da ihre intakten sensomotorischen Funktionen eine optimale Verfolgung ermöglichen. Patienten mit Störungen der visuellen Objektverfolgung können sichtbare Zielobjekte nur unzureichend verfolgen. Dieses Defizit wird umso deutlicher, je weniger prädiktiv der Stimulus ist und je weniger gespeicherte Geschwindigkeitsinformationen vorliegen und benutzt werden konnten, d.h. je weniger die Fortführung der Bewegung prädizierbar ist. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit Schizophrenie fortwährend bei glatten Augenfolgebewegungen Prädiktion benutzen, um Zielobjekte besser zu verfolgen. Im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen können sie daher während der Ausblendung diesen Mechanismus viel besser einsetzen: die Augenbewegungsgeschwindigkeit fällt signifikant langsamer ab. Es liegt die Vermutung nahe, dass Patienten mit schizophrener Erkrankung in der Regel Prädiktion benutzen, um ihr Defizit während der Verfolgung von Zielobjekten auszugleichen.

Die Neurophysiologie der Prädiktion kann beim Menschen nur indirekt aus Verhaltensdaten geschlossen werden. Aus Primaten-Studien ist bekannt, dass für die Benutzung von Prädiktion bei Augenfolgebewegungen fronto-cerebelläre Bahnen benutzt

werden (Leigh & Zee 2006a). Beim Menschen konnten Nagel et al. (2007) zeigen, dass beide frontalen Augenfelder während der Stimulusausblendung eine höhere BOLD-Antwort bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen zeigten. Die Autoren vermuten, dass die Patienten prädiktive Mechanismen stärker als gesunde Kontrollpersonen einsetzen.

Dem hingegen können Patienten mit Schizophrenie das Vorwissen über den Zeitpunkt einer Bewegung – die Antizipation – nicht in dem Ausmaß wie gesunde Kontrollen nutzen. Avila et al. (2006) fanden bei gesunden Probanden im „Remembered Pursuit Task“ eine Verkürzung der Latenz auf den Startpunkt der Bewegung, während Patienten mit Schizophrenie weiterhin – wie auch in dieser Studie – erst 50 ms oder später die Augenbewegung starteten. Daraus lässt sich schließen, dass diese Patienten Antizipation zur Kompensation ihres Augenbewegungsdefizites nur unzureichend nutzen können, jedoch kein Ausfall der Antizipation vorliegt, da ansonsten Latenzen von etwa 150 ms zu erwarten wären (Ilg & Thier 2006), wie sie bei reflexiver Blickzuwendung auftreten.

5.1.5 Studienkritik

Die meisten Studien, die den Einfluss von Neuroleptika auf Augenbewegungen untersucht haben, konnten keine Medikamenten-Effekte nachweisen (Flechtner et al. 2002), mit Ausnahme von Clozapin und Risperidon (Sweeney et al. 1997; Ettinger et al. 2003; Lencer et al. 2008). Drei Patienten dieser Studie wurden mit Risperidon behandelt. Der Vergleich dieser drei Patienten mit allen anderen Patienten dieser Studie zeigte keine Unterschiede in allen abhängigen Variablen.

Wenn Probanden einen bewegten Stimulus verfolgen, bewegt sich der sichtbare Hintergrund in die entgegengesetzte Richtung. Es erfolgt somit eine retinale, sensorische Reizung während der motorischen Durchführung der Augenbewegung. Aus diesem Grund finden häufig okulomotorische Experimente in abgedunkelten Räumen mit Präsentation des Stimulus durch Laser oder LEDs statt. Da in der vorliegenden Studie der Stimulus durch einen Beamer projiziert wurde, war selbst bei Darstellung eines schwarzen Hintergrundes die Leuchtdichte im Raum groß genug, um im adaptierten Zustand alle Einzelheiten im Raum wahrzunehmen. Zum einen gab es zum Zeitpunkt der Studie keine andere Möglichkeit der Projektion in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Zum zweiten bestand die Möglichkeit, dass die Patienten mit schizophrener Erkrankung Panikattacken oder Angstzustände erfahren hätten können. Dies wäre ethisch nicht vertretbar gewesen und hätte zudem die Daten verfälscht.

Weiterhin ist die Projektion eines bewegten Stimulus durch einen Beamer, der mit einer Bildwiederholrate von 60 Hz arbeitet, nicht optimal. Bei höheren Geschwindigkeiten wird der Stimulus von einem Bildwechsel zum nächsten ein größeres Stück versetzt, z.B. bei 30°/s wird bei einem Bildwechsel der Stimulus um 0,48° versetzt. Die Erzeugung der Stimulusbewegung mittels eines Laserpunktes, der durch Galvoscaner und Spiegel bewegt wird, ist durch die hohe Taktrate von über 1000 Hz glatter. Beamer wie auch TFT-Displays, die ebenfalls mit einer maximalen Bildwiederholrate von 60 Hz arbeiten, werden in vielen Experimenten zu glatten Augenfolgebewegungen eingesetzt, im Labor (Hong et al. 2003; Hong et al. 2005) wie auch in fMRT-Studien (Nagel et al. 2006; Burke & Barnes 2008), die Ergebnisse dieser Studien unterscheiden sich nicht von Studien mit Laserprojektionen. In der hier vorgelegten Studie wurden beide Gruppen unter identischen Bedingungen untersucht, daher wirkt sich die Art der Stimuluspräsentation nicht auf die Unterschiede zwischen den Gruppen aus. Weiterhin wurde der Stimuluspunkt nicht als Punkt mit scharfen Kanten, sondern mit einer Gauss-förmigen Helligkeitsverteilung dargestellt. Dadurch wurde der Eindruck einer fließenden Bewegung unterstützt, Sakkaden auf den Rand des Stimulus vermieden.

5.2 Diskussion Studie #2

Dieser Teil der Arbeit wurde durchgeführt, um die Auswirkung von Antizipation und Prädiktion auf den vestibulo-okulären Reflex bei Patienten mit einseitiger peripher-vestibulärer Störung zu untersuchen. Im Gegensatz zu glatten Augenfolgebewegungen konnte bisher beim VOR Antizipation oder Prädiktion bei gesunden Probanden mit der Methode des Kopfimpulstests noch nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen deutlich, dass Patienten mit einseitigem Vestibularisausfall die Antizipation des Zeitpunktes und die Richtung des Kopfimpulses dazu nutzen können, die Reaktionszeit zu verkürzen. Die Patienten konnten weiterhin den VOR-Gain im Hellen bei prädiktiven Kopfimpulstests auf ihrer ipsiläsionalen Seite verbessern.

5.2.1 VOR-Gain Verbesserung beim prädiktiven Kopfimpulstest

Wie in Studien mit Patienten nach unilateraler vestibulärer Deafferenzierung (Halmagyi et al. 2003) oder Neuritis vestibularis (Aw et al. 2001) zeigten die Patienten dieser Studie nicht nur einen reduzierten VOR-Gain der ipsiläsionalen Seite, sondern auch einen reduzierten VOR-Gain zur gesunden kontraläsionalen Seite. Palla und Straumann (2004) vermuten als Ursache eine ineffektive zentrale Kompensation von zu geringen

Geschwindigkeitsinformationen der erkrankten Seite einerseits und korrekten Informationen der gesunden Seite.

Beim Vergleich der prädiktiven vs. nicht-prädiktiven Kopfbewegungen zeigte sich eine VOR-Gainverbesserung in der prädiktiven Kondition vermutlich durch prädiktive Kompensationsmechanismen. Diese Mechanismen benötigen zusätzliche visuelle Reize, da die Effekte nur in der Bedingung *Hell* gefunden wurden. Andererseits können visuelle Reize allein nicht den Effekt erklären, da der VOR in der nicht-prädiktiven Bedingung nicht verbessert war. Daher handelt es sich um einen spezifischen Effekt der Kombination von visuell unterstütztem VOR mit einer Gain-Verbesserung bei Kopfimpulsen zur ipsiläsionalen Seite, es zeigte sich keine Auswirkung der Prädiktion auf den VOR-Gain bei Kopfimpulsen zur nicht-läsionierten Seite.

Im Vergleich von aktiven, selbst generierten Kopfimpulsen mit passiven Kopfbewegungen konnten Della Santina et al. (2002) sowie Halmagyi et al. (2003) deutlich größere Verbesserung des VORs bei aktiven Kopfimpulsen feststellen. Während in der hier vorgestellten Studie bei prädiktiven Kopfimpulsen der VOR-Gain um etwa 3% im Hellen verbessert war, fanden Halmagyi et al. eine Verbesserung von 30-50%. Dieser Unterschied lässt sich durch die fehlende Efferenzkopie bei passiven Kopfbewegungen erklären (Angelaki & Cullen, (2008); siehe auch Abb. 12). Somit lässt sich vermuten, dass Prädiktion einen Anteil – wenn auch einen geringen – bei der VOR-Gainverbesserung bei aktiven Kopfbewegungen aufweist.

5.2.2 Latenzreduktion bei prädiktiven Kopfimpulsen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass in der prädiktiven Bedingung eine Reduktion der VOR-Latenz um nahezu 50% erfolgt – allerdings ausschließlich auf der ipsiläsionalen Seite. Eine vergleichbare Studie liegt noch nicht vor, daher können die Ergebnisse nicht mit denen anderer Studien verglichen werden. Halmagyi et al. (2003) berichten in ihrer Studie zu aktiven und passiven schnellen Kopfbewegungen nicht über die Latenz der Augenbewegung. Die in ihrer Publikation gezeigte Abbildung (vgl. Abb. 24) lässt die Vermutung zu, dass die Patienten bei aktiven Kopfbewegungen ebenfalls eine signifikante Reaktionszeitverkürzung aufwiesen.

Die in dieser Studie ermittelten Latenzen des VORs bei gesunden Probanden sind etwas niedriger als in vergleichbaren Studien, z.B. in Aw et al. (1996) von 7,5 ms, Collewijn und Smeets (2000) 9-10 ms; bei galvanischer Stimulation zeigt sich eine VOR-Latenz von 8-9 ms (Aw et al. 2006). Die Unterschiede erklären sich durch die Verfahren

der Ermittlung des VOR-Gains und daraus resultierend auch der VOR-Latenz. Collewijn und Smeets (2000) verwendeten einen motorbetriebenen Helm mit einer konstanten Beschleunigung in einem Zeitfenster von 10-50 ms. Dementsprechend wurde der VOR-Gain als Regression der Augengeschwindigkeit ermittelt, die Latenz wurde als Schnittpunkt der Regressionslinie mit bei 0°/s beschrieben. Unter Berücksichtigung dieser methodischen Unterschiede wären die Latenzen mit den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie vergleichbar gewesen, wenn ebenfalls das Verfahren von Carl und Gellman (1987) benutzt worden wäre.

5.2.3 Latenz der Korrektur-Sakkade

In einer aktuellen Studie der Arbeitsgruppe um Halmagyi (Weber et al. 2008) wurde der Zeitpunkt des Auftretens der Korrektursakkaden betrachtet. Sakkaden, die etwa zum Zeitpunkt der maximalen Kopfgeschwindigkeit auftreten, sind klinisch schwer zu entdecken und wurden daher als verdeckt („covert“) bezeichnet; Sakkaden, die etwa nach der maximalen Dezeleration auftreten, sind leichter zu erkennen, daher als offen („overt“) bezeichnet. Patienten mit akutem Ausfall des Vestibularorgans zeigten eher späte (overt) Korrektursakkaden, Patienten, deren Erkrankung lang zurück lag, zeigten eher frühe (covert) Korrektursakkaden. Aufgrund der Stichprobengröße (N=13) in Weber et al. konnten keine korrelativen Zusammenhänge ermittelt werden. In der hier vorgestellten Studie traten ebenso wie bei Weber et al. die Korrektursakkaden später auf, weiterhin zeigten sich keine Auswirkungen der Prädiktion auf die Häufigkeit von schnellen Korrektursakkaden. Da die Patienten in der hier vorgelegten Studie alle frühzeitig nach dem Ausfall des Vestibularorgans untersucht wurden, kann diese Arbeit nicht zur Klärung der Frage beitragen. Es sollte in nachfolgenden Studien untersucht werden, ob sich die frühzeitige Ausführung von Korrektursakkaden bei passiven schnellen Kopfbewegungen erst nach längerer Anpassung an die Erkrankung einstellt oder eine individuelle Verhaltensweise der Patienten darstellt.

5.2.4 Antizipation und Prädiktion als Kompensationsmechanismus bei einseitigem Vestibularisausfall

Die vorliegende Studie zeigt, dass Antizipation und Prädiktion die Latenz und den Gain des VOR verbessern können. Es muss berücksichtigt werden, dass die Effektstärke – verglichen vor allem mit der Gainverbesserung von aktiven Kopfbewegungen – relativ gering ist. Der große Unterschied zwischen aktiven und passiven prädiktiven schnellen Kopfbewegungen lässt sich mit dem Modell von Angelaki & Cullen (2008) zur

Verschaltung bei aktiven Kopfbewegungen erklären. Bei aktiven Kopfbewegungen wird die Efferenzkopie des Befehls zur Kopfbewegung mit den Nackenpropriozeptionen verrechnet und wirkt inhibierend auf die vestibulären Kerne, speziell die Neurone, die nur für vestibuläre Signalverarbeitung zuständig sind (siehe Abb. 12). Bei passiven Kopfbewegungen fehlt die Efferenzkopie, d.h. es wird ausschließlich das vestibuläre Signal von den Bogengängen in den vestibulären Kernen verarbeitet, die daraus das Augenbewegungssignal generieren.

Eine weitere Vermutung von Halmagyi et al. (2003) ist eine erhöhte Sensitivität von sogenannten „second order“ vestibulären Neuronen bei aktiven Kopfbewegungen, die für selbsterzeugte und passive Kopfbewegungen verschieden sind. Cullen und Roy (2004) zeigten, dass aktive und passive Kopfbewegungen auf der Ebene der vestibulären Kerne unterschiedlich verarbeitet werden. Eine Klasse von Neuronen in den vestibulären Kernen, die direkten Eingang von den Afferenzen der Bogengänge erhalten, feuern deutlich weniger bei aktiven als bei passiven Kopfbewegungen. Die Projektionen der Neurone weisen darauf hin, dass sie sowohl für Kopfstabilisierungsfunktionen als auch für die Berechnung räumlicher Koordinaten verantwortlich sind. Eine zweite Klasse von Neuronen ist eher dafür verantwortlich, die Augenbewegungen während einer Kopfbewegung zu koordinieren, als passive vs. aktive Kopfbewegungen zu dissoziieren. Cullen & Roy zeigten weiterhin, dass die vestibulären Kerne zusätzlich Eingänge von verschiedenen zerebellären und kortikalen Bereichen erhalten, die für Prädiktion relevant sind. Es lässt sich daher vermuten, dass Antizipation und Prädiktion sich vermutlich über cerebelläre Strukturen auf die vestibulären Kerne auswirken und diese Informationen für den VOR genutzt werden.

Weitere Studien sollten klären, ob der VOR-Gain bei Patienten mit Neuritis vestibularis durch Training schneller Kopfbewegungen bei Fixation eines stationären Objektes verstärkt werden kann. Möglicherweise kann dadurch herausgefunden werden, warum sich bei einigen Patienten die VOR Funktion wiederherstellt und bei anderen nicht. Es ist zu vermuten, dass zusätzliche Faktoren die VOR-Gainverbesserung bei aktiven Kopfbewegungen beeinflussen: (i) vorprogrammierte, prädiktive Reiz-Reaktionsantworten auf aktive Kopfbewegungen sowie (ii) propriozeptive Afferenzen der Nackenmuskeln, die bei aktiven Kopfbewegungen vorhergesehen und möglicherweise sofort unterdrückt werden.

5.2.5 Studienkritik

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen deutliche Unterschiede für Kopfpulstests in der Bedingung *Hell* auf, in dem außer dem Fixierpunkt starke zusätzliche visuelle Reize vorhanden waren. Die Kontrollpersonen wie auch die Patienten dieser beiden Bedingungen waren nicht identisch, für die Fragestellung wäre ein Innersubjektvergleich günstiger gewesen, um die interindividuelle Varianz zu reduzieren. Zum Zeitpunkt der Messungen war die Methode der Lidprotektion für sklerale Magnetspulen (Sprenger et al. 2008) noch nicht entwickelt, die Messungen bis zu einer Dauer von zwei Stunden ermöglicht. Der damalige Hersteller der Magnetspulen (Skalar Med., Delft/NL) empfahl eine maximale Applikationsdauer von 30 Minuten. Daher konnten die Messungen entweder nur im Hellen oder nur im Dunkeln durchgeführt werden. Auch für die Wiederholung von Messungen empfahl der Hersteller eine maximal einmalige Anwendung pro Woche, wodurch sowohl die Patienten als auch die gesunden Probanden nicht wieder zur Verfügung standen.

Die Durchführung von Kopfpulstests wurde in dieser Studie manuell durchgeführt, d.h. der Kopf wurde durch den Untersucher bewegt. In anderen Studien wurde entweder der Kopf mittels eines Dreh-Helmes maschinell bewegt (Tabak & Collewijn 1994) oder der ganze Körper bewegt (Crane & Demer 1998). Der Vorteil der kontrollierten Bewegung hat jedoch einige Nachteile. Zum einen ist die maximale Beschleunigung von $1000^\circ/\text{s}^2$ (Tabak & Collewijn 1994) bzw. $2800^\circ/\text{s}^2$ (Crane & Demer 1998) relativ gering. In dieser Studie wurden nur Kopfpulstests mit einer maximalen Beschleunigung von $4000 - 12000^\circ/\text{s}^2$ ausgewertet. Ein weiterer Nachteil ist die Tatsache, dass diese Untersuchung erfordert, dass der gesunde Proband bzw. Patient sich entspannt und sich den Kopf ruckartig bewegen lässt. Im Falle des Gegenhaltens wurden die Kopfpulse abgebrochen und die Probanden entsprechend instruiert. Weiterhin bestand die Befürchtung, dass es bei einer maschinellen Durchführung zu Schädigungen im Halswirbelbereich kommen könnte. Daher wurde die manuelle Form des Kopfpulstests angewendet, die in jeder Klinik für Neurologie zur klinischen Routine gehört.

Die Ergebnisse könnten weiterhin durch aktive Kopfbewegungen in der prädiktiven Bedingung kontaminiert sein, was einen erhöhten Gain und eine geringere Latenz erwarten ließe. Eine Lösung wäre die Aufzeichnung der EMG-Potentiale der Nackenmuskeln. Diese Aufzeichnung ist nicht möglich, da die EMG-Aufzeichnung im Magnetfeld der SSC verrauscht ist. Problematischer ist die Störung des Magnetfeldes durch zusätzliche Kabel, die nicht-lineare Veränderungen der Daten erzeugen. Aktive Kopfbewegungen traten tatsächlich auf und wurden auf verschiedene Arten eliminiert. Zum einen wurden die

Probanden vor der Messung eingehend instruiert, Kopfpulstests wurden mit ihnen geübt. Zum zweiten wurden Kopfpulstests – gerade in der prädiktiven Bedingung – herausgenommen, wenn der Untersucher eine Muskelanspannung des Probanden verspürte. Zeigte sich in der Geschwindigkeit des Kopfes ein Geschwindigkeitsanstieg bereits vor dem Kopfpuls, wurden auch diese Versuchsdurchgänge nicht berücksichtigt. Zusätzlich zeigt sich im Geschwindigkeitsprofil der Kopfbewegung bei aktiver „Mitarbeit“ des Probanden ein mehrgipfliges Profil, auch diese sehr seltenen Versuchsdurchgänge wurden nicht berücksichtigt.

5.3 Zur Bedeutung von Antizipation und Prädiktion als Kompensationsmechanismen bei Störungen der Objektverfolgung

Bei Störungen der Verfolgung von Objekten – sei es mit stationärem Kopf und einem bewegten Objekt oder einem bewegten Kopf und stationärem Objekt – wird die Bedeutung von Antizipation und Prädiktion deutlich. Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie #1 legt nahe, dass Patienten mit Schizophrenie und einer Störung der glatten Augenfolgebewegung bei der Verfolgung von sich repetitiv mit dem gleichen Muster bewegenden Objekten prädiktive Mechanismen einsetzen, um ein sensorisches Defizit auszugleichen. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse von Studie #1, dass diese Patienten Objektbewegungen aber nicht in dem Ausmaß antizipieren können wie gesunde Probanden. Patienten mit einer Störung des vestibulo-okulären Reflexes – bedingt durch eine Neuritis vestibularis (Studie #2) – können dagegen durch Antizipation die Reaktionszeit verkürzen, jedoch nur in geringem Maße durch Prädiktion die Güte der Objektverfolgung steigern. Für beide Studien liegt die Vermutung nahe, dass die kompensatorische Leistung durch Prädiktion und Antizipation unter Nutzung cerebellärer Strukturen erzeugt wird. Diese Vermutung stützt sich auf die Erkenntnis, dass (i) das Kleinhirn bei den beiden hier untersuchten Krankheitsformen nicht beteiligt ist (Picard et al. 2008), (ii) Teile des Kleinhirns zur Kontrolle des VOR und der AFB beitragen (Glickstein et al. 1994) und (iii) das Kleinhirn wichtige Funktionen bei der Generierung prädiktiver Augenbewegungen übernimmt (Leigh & Zee 2006a).

Die hier gefundenen Ergebnisse passen gut zu der alltäglichen klinischen Beobachtung. Patienten mit Schizophrenie vermeiden in der Regel Situationen mit unterschiedlichen und nicht vorhersehbaren bewegten Reizen. Eine von vielfältigen möglichen Ursachen kann die geringe Möglichkeit zur Kompensation ihre AFB-Defizites bei randomisiert bewegten Objekten zum Ausdruck bringen. Patienten mit einseitiger

peripher-vestibulärer Störung vermeiden üblicherweise Situationen, in denen sie passiven Bewegungen ausgesetzt sind, z.B. Bootsfahrten.

Für beide Patientengruppen wären Längsschnittuntersuchungen sinnvoll, um den Verlauf und die Trainingsmöglichkeiten der Kompensation zu untersuchen. In Fortführung der hier vorgestellten Studien sollten Patienten mit Schizophrenie, am besten zunächst unmediziert während der ersten Episode, untersucht werden. Die Vermutung wäre, dass diese Patienten noch keine prädiktiven Komponenten in glatten AFB aufweisen und erst nach einiger Zeit diese Mechanismen einsetzen. Patienten mit einseitiger peripher-vestibulärer Störung sollten kurz nach der Erkrankung und nach längerer Anpassungs- bzw. Trainingszeit mit aktiven und passiven (prädiktiven und nicht-prädiktiven) Kopfpulstests untersucht werden, um die Kompensationsprozesse zu erheben und die Möglichkeiten der Rehabilitation zur überprüfen.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle der Antizipation und Prädiktion bei Störungen der visuellen Objektverfolgung zu untersuchen. Objekte können als bewegt wahrgenommen werden, wenn der Beobachter (Eigenbewegung) oder das Objekt sich bewegt (Fremdbewegung) oder eine Kombination von beidem auftritt. Ist der Kopf des Beobachters stationär, können sich langsame bewegende Objekte durch glatte Augenfolgebewegungen (AFB) verfolgt werden. Bewegt sich hingegen der Beobachter, werden die Eigenbewegungen des Kopfes über den vestibulo-okulären Reflex (VOR) mit der Objektbewegung verrechnet. Somit wird gewährleistet, dass das Blickziel auch bei Kopfbewegungen stabil fixiert werden kann. Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob Patienten mit Störungen einer dieser beiden Augenbewegungstypen (AFB, VOR) Mechanismen der Antizipation und Prädiktion nutzen können, um ihre Defizite zumindest teilweise zu kompensieren. Repräsentativ für Patienten mit Störungen der AFB wurden Patienten mit Schizophrenie (Studie #1), für Patienten mit Störung des VOR wurden Patienten mit einseitigem Vestibularisausfall (Neuritis vestibularis, Studie #2) untersucht und mit gesunden Kontrollpersonen verglichen.

In Studie #1 wurden die Probanden aufgefordert, bei stationärem Kopf ein bewegtes Objekt mit den Augen zu verfolgen und diese Bewegung auch bei kurzfristiger Ausblendung fortzuführen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Ausblendung des Zielobjektes die Augengeschwindigkeit langsamer abfällt als bei gesunden Kontrollpersonen. Beim Wiederauftauchen des Zielobjektes können die Patienten schlechter als die Kontrollpersonen die Geschwindigkeit des Zielobjektes wieder aufnehmen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Patienten während der AFB die Geschwindigkeitsinformation speichern und die Fortführung der Bewegung präzisieren müssen, da die Geschwindigkeit langsamer abfällt. Jedoch scheint die Antizipation des Wiederauftauchens des Zielobjektes nicht zur Kompensation der Störung der AFB genutzt werden zu können.

In Studie #2 wurden Patienten mit dem sog. schnellen Kopfpulstest (Halmagyi-Curthoys Test) untersucht, wobei Richtung und Zeitpunkt der Kopfbewegung entweder randomisiert oder vorhersehbar regelmäßig war. Die Patienten konnten ihre Reaktionszeit verkürzen und die Genauigkeit der Foveation des Zielobjektes (VOR-Gain) verbessern, wenn die Kopfbewegung vorhersehbar war. Jedoch war die Verbesserung des VOR-Gains geringer als dass sie die großen Unterschiede zwischen selbstdurchgeführtem (aktivem)

und fremdausgelöstem (passivem) Kopfpulstest anderer Studien erklären können. Diese Ergebnisse legen aber nahe, dass Patienten mit einseitigem Ausfall des Vestibularorgans sowohl Antizipation und Prädiktion nutzen können, um ihr Defizit bei der Blickzielstabilisation während Kopfbewegungen zumindest teilweise zu kompensieren..

Beide Studien zeigen, dass Patienten mit Störungen der visuellen Objektverfolgung Antizipation und/oder Prädiktion nutzen können, um ihr Defizit zu verbessern. Patienten mit Schizophrenie scheinen Geschwindigkeitsinformationen während der Augenbewegung so zu speichern, dass sie sie für eine bessere AFB bei wieder sichtbarem Zielobjekt nutzen können (Prädiktion). In begleitenden fMRI-Studien haben wir zeigen können, dass dieser prädiktive Mechanismus mit einer reduzierten Aktivität im bewegungssensitiven temporalen Hirnareal (V5) einhergeht. Patienten mit einem einseitigen Ausfall des Vestibularorgans können im Rahmen eines visuell abhängigen Mechanismus Antizipation und Prädiktion nutzen, um die Reaktionszeit des VOR zu verkürzen und die Leistung des VOR zu steigern. Dazu passen erste Hinweise aus anderen Studien, dass bei Patienten im chronischen Stadium Korrektursakkaden früher auftreten als bei bei akuten Läsionen. Die in anderen Studien gefundene große Verbesserung des VOR-Gains bei aktiven schnellen Kopfbewegungen weist darauf hin, dass neben den in dieser Studie gefundenen Mechanismen von Antizipation und Prädiktion die Efferenzkopie der aktiven schnellen Kopfbewegung sowie noch weitere sensorische Rückkopplungsschleifen (z.B. propriozeptive Nackenmuskelafferenzen) vorhanden sein müssen.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich nun konkrete Folgefragestellungen ableiten:

- i) Um die Mechanismen der Prädiktion und Antizipation kompensatorisch einstuft zu können, muss geprüft werden, ob sie sich erst im Laufe der Erkrankung bei den untersuchten Patientengruppen entwickeln (Längsschnittuntersuchungen).
- ii) Lassen sie sich durch kontrollierte Übungen therapeutisch nutzen?
- iii) Was sind die neurobiologischen Korrelate dieses erhofften Trainingseffektes (fMRI-Studie)?

7 Literaturverzeichnis

1. Angelaki DE, Cullen KE (2008). Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu.Rev.Neurosci.* 31: 125-150
2. Arbusow V, Schulz P, Strupp M, Dieterich M, von Reinhardstoettner A, Rauch E, Brandt T (1999). Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann.Neurol.* 46: 416-419
3. Arolt V, Lencer R, Purmann S, Schurmann M, Muller-Myhsok B, Kreckler K, Schwinger E (1999). Testing for linkage of eye tracking dysfunction and schizophrenia to markers on chromosomes 6, 8, 9, 20, and 22 in families multiply affected with schizophrenia. *Am.J.Med.Genet.* 88: 603-606
4. Avila MT, Hong LE, Moates A, Turano KA, Thaker GK (2006). Role of anticipation in schizophrenia-related pursuit initiation deficits. *J.Neurophysiol.* 95: 593-601
5. Aw ST, Fetter M, Cremer PD, Karlberg M, Halmagyi GM (2001). Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology* 57: 768-774
6. Aw ST, Todd MJ, Halmagyi GM (2006). Latency and initiation of the human vestibuloocular reflex to pulsed galvanic stimulation. *J.Neurophysiol.* 96: 925-930
7. Barnes GR, Asselman PT (1991a). The assessment of predictive effects in smooth eye movement control. *Acta Otolaryngol.Suppl* 481: 343-347
8. Barnes GR, Asselman PT (1991b). The mechanism of prediction in human smooth pursuit eye movements. *J Physiol* 439: 439-461
9. Barnes GR, Collins CJ (2008). The influence of briefly presented randomized target motion on the extraretinal component of ocular pursuit. *J.Neurophysiol.* 99: 831-842
10. Barnes GR, Collins CJ, Arnold LR (2004). Predicting the duration of ocular pursuit in humans. *Exp.Brain Res.*
11. Barnes GR, Donelan SF (1999). The remembered pursuit task: evidence for segregation of timing and velocity storage in predictive oculomotor control. *Exp.Brain Res.* 129: 57-67
12. Barnes GR, Schmid AM, Jarrett CB (2002). The role of expectancy and volition in smooth pursuit eye movements. *Prog.Brain Res.* 140: 239-254

13. Bartl K, Siebold C, Glasauer S, Helmchen C, Buttner U (1996). A simplified calibration method for three-dimensional eye movement recordings using search-coils. *Vision Res.* 36: 997-1006
14. Basso MA, Krauzlis RJ, Wurtz RH (2000). Activation and inactivation of rostral superior colliculus neurons during smooth-pursuit eye movements in monkeys. *J.Neurophysiol.* 84: 892-908
15. Becker W, Fuchs AF (1985). Prediction in the oculomotor system: smooth pursuit during transient disappearance of a visual target. *Exp.Brain Res.* 57: 562-575
16. Belton T, McCrea RA (2000a). Role of the cerebellar flocculus region in cancellation of the VOR during passive whole body rotation. *J.Neurophysiol.* 84: 1599-1613
17. Belton T, McCrea RA (2000b). Role of the cerebellar flocculus region in the coordination of eye and head movements during gaze pursuit. *J.Neurophysiol.* 84: 1614-1626
18. Bennett SJ, Barnes GR (2003). Human ocular pursuit during the transient disappearance of a visual target. *J.Neurophysiol.* 90: 2504-2520
19. Bennett SJ, Barnes GR (2004). Predictive smooth ocular pursuit during the transient disappearance of a visual target. *J.Neurophysiol.* 92: 578-590
20. Bergeron A, Matsuo S, Guitton D (2003). Superior colliculus encodes distance to target, not saccade amplitude, in multi-step gaze shifts. *Nat.Neurosci.* 6: 404-413
21. Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS (2005). The active head-impulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Arch.Neurol.* 62: 290-293
22. Burke MR, Barnes GR (2006). Quantitative differences in smooth pursuit and saccadic eye movements. *Exp.Brain Res.* 175: 596-608
23. Burke MR, Barnes GR (2007). Sequence learning in two-dimensional smooth pursuit eye movements in humans. *J.Vis.* 7: 5
24. Burke MR, Barnes GR (2008). Brain and behavior: a task-dependent eye movement study. *Cereb.Cortex* 18: 126-135
25. Carl JR, Gellman RS (1987). Human smooth pursuit: stimulus-dependent responses. *J.Neurophysiol.* 57: 1446-1463
26. Chen Y, Nakayama K, Levy D, Matthyse S, Holzman P (2003). Processing of global, but not local, motion direction is deficient in schizophrenia. *Schizophr.Res.* 61: 215-227

27. Collewijn H, Smeets JB (2000). Early components of the human vestibulo-ocular response to head rotation: latency and gain. *J.Neurophysiol.* 84: 376-389
28. Crane BT, Demer JL (1998). Human horizontal vestibulo-ocular reflex initiation: effects of acceleration, target distance, and unilateral deafferentation. *J.Neurophysiol.* 80: 1151-1166
29. Crawford TJ, Haeger B, Kennard C, Reveley MA, Henderson L (1995). Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychol.Med.* 25: 461-471
30. Cullen KE, Roy JE (2004). Signal processing in the vestibular system during active versus passive head movements. *J.Neurophysiol.* 91: 1919-1933
31. Curthoys IS, Halmagyi GM (1999). Vestibular compensation. *Adv.Otorhinolaryngol.* 55: 82-110
32. Das VE, Yaniglos S, Leigh RJ (2000). The influence of light on modulation of the human vestibulo-ocular reflex. *J.Vestib.Res.* 10: 51-55
33. Delabarre EB (1892). A method of recording eye movements. *Am.J.Psychol.* 9: 572-574
34. Della Santina CC, Cremer PD, Carey JP, Minor LB (2002). Comparison of head thrust test with head autorotation test reveals that the vestibulo-ocular reflex is enhanced during voluntary head movements. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 128: 1044-1054
35. Di Lollo V, Enns JT, Yantis S, Dechief LG (2000). Response latencies to the onset and offset of visual stimuli. *Percept.Psychophys.* 62: 218-225
36. Diefendorf AR, Dodge R (1908). An experimental study of the ocular reactions for the insane from photographic records. *Brain* 31: 451-489
37. Dodge R (1919). Five types of eye movement in the horizontal meridian plane of the field of regard. *Am.J.Physiol.* 8: 307-329
38. Dodge R, Cline TS (1901). The angle velocity of eye movements. *Psychol.Rev.* 8: 145-157
39. Dukelow SP, DeSouza JF, Culham JC, van den Berg AV, Menon RS, Vilis T (2001). Distinguishing subregions of the human MT+ complex using visual fields and pursuit eye movements. *J.Neurophysiol.* 86: 1991-2000
40. Eggert T (2007). Eye movement recordings: methods. *Dev.Ophthalmol.* 40: 15-34

41. Ettinger U, Kumari V, Zachariah E, Galea A, Crawford TJ, Corr PJ, Taylor D, Das M, Sharma T (2003). Effects of procyclidine on eye movements in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28: 2199-2208
42. Flechtner KM, Steinacher B, Sauer R, Mackert A (2002). Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 252: 49-53
43. Friedman L, Jesberger JA, Meltzer HY (1992). Effect of typical antipsychotic medications and clozapine on smooth pursuit performance in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 41: 25-36
44. Fukushima K (2003). Frontal cortical control of smooth-pursuit. *Curr.Opin.Neurobiol.* 13: 647-654
45. Glickstein M, Gerrits N, Kralj-Hans I, Mercier B, Stein J, Voogd J (1994). Visual pontocerebellar projections in the macaque. *J.Comp Neurol.* 349: 51-72
46. Gottlieb JP, Bruce CJ, MacAvoy MG (1993). Smooth eye movements elicited by microstimulation in the primate frontal eye field. *J.Neurophysiol.* 69: 786-799
47. Greenlee MW, Lang HJ, Mergner T, Seeger W (1995). Visual short-term memory of stimulus velocity in patients with unilateral posterior brain damage. *J.Neurosci.* 15: 2287-2300
48. Halmagyi GM, Akdal G (2005). Vertigo and imbalance. *Journal of Neurological Sciences* 22: 123-141
49. Halmagyi GM, Black RA, Thurtell MJ, Curthoys IS (2003). The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to active and passive head impulses after unilateral vestibular deafferentation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1004: 325-336
50. Heide W, Kömpf D (1998). Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Exp.Brain Res.* 123: 164-171
51. Holzman PS, Levy DL (1977). Smooth pursuit eye movements and functional psychoses; a review. *Schizophr.Bull.* 3: 15-27
52. Hong LE, Avila MT, Adami H, Elliot A, Thaker GK (2003). Components of the smooth pursuit function in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr.Res.* 63: 39-48
53. Hong LE, Avila MT, Thaker GK (2005). Response to unexpected target changes during sustained visual tracking in schizophrenic patients. *Exp.Brain Res.* 165: 125-131

54. 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. *Biol.Psychiatry* 63: 458-464
55. Huey EB (1898). Preliminary experiments in the physiology and psychology of reading. *Am.J.Psychol* 9: 575-586
56. Huey EB (1900). On the psychology and physiology of reading. *Am.J.Psychol.* 11: 283-302
57. Ilg U, Thier P (2006) Zielgerichtete Augenbewegungen. In: Karnath H-O, Thier P (eds) *Neuropsychologie*. Springer, Heidelberg, pp 296-307
58. Javal LE (1878). Essai sur la physiologie de la lecture. *Annales d'Oculistique* 80: 240-274
59. Komatsu H, Wurtz RH (1989). Modulation of pursuit eye movements by stimulation of cortical areas MT and MST. *J.Neurophysiol.* 62: 31-47
60. Kömpf D, Heide W (1998) Zentralnervöse Strukturen. In: Huber A, Kömpf D (eds) *Klinische Ophthalmologie*. Thieme, Stuttgart, pp 48-58
61. Kowler E, Martins AJ, Pavel M (1984). The effect of expectations on slow oculomotor control--IV. Anticipatory smooth eye movements depend on prior target motions. *Vision Res.* 24: 197-210
62. Kowler E, Steinman RM (1979a). The effect of expectations on slow oculomotor control. I. Periodic target steps. *Vision Res.* 19: 619-632
63. Kowler E, Steinman RM (1979b). The effect of expectations on slow oculomotor control. II. Single target displacements. *Vision Res.* 19: 633-646
64. Kowler E, Steinman RM (1981). Th effect of expectations on slow oculomotor control-III. Guessing unpredictable target displacements. *Vision Res.* 21: 191-203
65. Leigh RJ, Zee DS (2006a) Diagnosis of Central Disorders of Ocular Motility. In: Leigh RJ, Zee DS (eds) *The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press, New York, pp 599-721
66. Leigh RJ, Zee DS (2006b) Smooth Pursuit and Visual Fixation. *The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press, New York, pp 188-240
67. Lekwuwa GU, Barnes GR (1996). Cerebral control of eye movements. I. The relationship between cerebral lesion sites and smooth pursuit deficits. *Brain* 119 (Pt 2): 473-490

68. Lencer R, Malchow CP, Krecker K, Nolte A, Pinnow M, von Siefert SZ, Schwinger E, Arolt V (1999). Smooth pursuit performance in families with multiple occurrence of schizophrenia and nonpsychotic families. *Biol.Psychiatry* 45: 694-703
69. 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: 1256-1259
70. Lencer R, Nagel M, Sprenger A, Zapf S, Erdmann C, Heide W, Binkofski F (2004). Cortical mechanisms of smooth pursuit eye movements with target blanking. An fMRI study. *Eur.J Neurosci* 19: 1430-1436
71. Lencer R, Sprenger A, Harris SH, Reilly JL, Keshavan MS, Sweeney JA (2008). Effects of atypical antipsychotic medication on smooth pursuit performance in antipsychotic-naive schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry* in press
72. Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR (1993). Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective. *Schizophr.Bull.* 19: 461-536
73. Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR (1994). Eye tracking and schizophrenia: a selective review. *Schizophr.Bull.* 20: 47-62
74. Litman RE, Hommer DW, Clem T, Rapaport MH, Pato CN, Pickar D (1989). Smooth pursuit eye movements in schizophrenia: effects of neuroleptic treatment and caffeine. *Psychopharmacol.Bull.* 25: 473-478
75. 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. *Schizophr.Res.* 12: 107-120
76. Maas EF, Huebner WP, Seidman SH, Leigh RJ (1989). Behavior of human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimuli. *Brain Res.* 499: 153-156
77. Meissner B, Purmann S, Schurmann M, Zuhlke C, Lencer R, Arolt V, Muller-Myhsok B, Morris-Rosendahl DJ, Schwinger E (1999). hSKCa3: a candidate gene for schizophrenia? *Psychiatr.Genet.* 9: 91-96
78. Miles FA (1998). The neural processing of 3-D visual information: evidence from eye movements. *Eur.J.Neurosci.* 10: 811-822
79. Moschner C, Crawford TJ, Heide W, Trillenber P, Kompf D, Kennard C (1999). Deficits of smooth pursuit initiation in patients with degenerative cerebellar lesions. *Brain* 122 (Pt 11): 2147-2158

80. Munoz DP, Fecteau JH (2002). Vying for dominance: dynamic interactions control visual fixation and saccadic initiation in the superior colliculus. *Prog.Brain Res.* 140: 3-19
81. 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: 300-309
82. Nagel M, Sprenger A, Zapf S, Erdmann C, Kompf D, Heide W, Binkofski F, Lencer R (2006). Parametric modulation of cortical activation during smooth pursuit with and without target blanking. an fMRI study. *Neuroimage.* 29: 1319-1325
83. Palla A, Straumann D (2004). Recovery of the high-acceleration vestibulo-ocular reflex after vestibular neuritis. *J.Assoc.Res.Otolaryngol.* 5: 427-435
84. Petit L, Haxby JV (1999). Functional anatomy of pursuit eye movements in humans as revealed by fMRI. *J.Neurophysiol.* 82: 463-471
85. Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olie JP, Krebs MO (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr.Bull.* 34: 155-172
86. Rambold H, Boenki J, Stritzke G, Wisst F, Neppert B, Helmchen C (2005a). Differential vestibular dysfunction in sudden unilateral hearing loss. *Neurology* 64: 148-151
87. Rambold H, El Baz I, Helmchen C (2005b). Blink effects on ongoing smooth pursuit eye movements in humans. *Exp.Brain Res.* 161: 11-26
88. Rambold H, Neumann G, Sprenger A, Helmchen C (2002). Blink effect on slow vergence. *Neuroreport* 13: 2041-2044
89. Rashbass C (1961). The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J.Physiol* 159: 326-338
90. Robinson DA (1963). A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans.Biomed.Eng* 10: 137-145
91. Ross DE, Buchanan RW, Medoff D, Lahti AC, Thaker GK (1998). Association between eye tracking disorder in schizophrenia and poor sensory integration. *Am.J.Psychiatry* 155: 1352-1357
92. Silbernagel S, Despopoulos A (2007) Zentralnervensystem und Sinne. In: Silbernagel S, Despopoulos A (eds) Taschenatlas der Physiologie. Thieme, Stuttgart, pp 312-377

93. Spengler D, Trillenber P, Sprenger A, Nagel M, Kordon A, Junghanns K, Heide W, Arolt V, Hohagen F, Lencer R (2006). Evidence from increased anticipation of predictive saccades for a dysfunction of fronto-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 143: 77-88
94. Sprenger A, Rottach K, Heide W (2000). Okulographische Methoden. *Klin.Neuropsychiol* 31: 199-203
95. Sprenger A, Neppert B, Koster S, Gais S, Kompf D, Helmchen C, Kimmig H (2008). Long-term eye movement recordings with a scleral search coil-eyelid protection device allows new applications. *J.Neurosci.Methods* 170: 305-309
96. Straumann D, Haslwanter T (2001). Ocular motor disorders. *Curr.Opin.Neurol.* 14: 5-10
97. Sweeney JA, Bauer KS, Keshavan MS, Haas GL, Schooler NR, Kroboth PD (1997). Adverse effects of risperidone on eye movement activity: a comparison of risperidone and haloperidol in antipsychotic-naive schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 16: 217-228
98. Sweeney JA, Luna B, Srinivasagam NM, Keshavan MS, Schooler NR, Haas GL, Carl JR (1998). Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biol.Psychiatry* 44: 698-708
99. Tabak S, Collewyn H (1994). Human vestibulo-ocular responses to rapid, helmet-driven head movements. *Exp.Brain Res.* 102: 367-378
100. Tanaka M, Lisberger SG (2001). Regulation of the gain of visually guided smooth-pursuit eye movements by frontal cortex. *Nature* 409: 191-194
101. Teubner H-L (1964) The riddle of frontal lobe function in man. In: Warren JM, Akert K (eds) *The Frontal Granular Cortex and Behavior*. McGraw-Hill, New York,
102. Thaker GK, Avila MT, Hong EL, Medoff DR, Ross DE, Adami HM (2003). A model of smooth pursuit eye movement deficit associated with the schizophrenia phenotype. *Psychophysiology* 40: 277-284
103. 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 Res.* 88: 209-219
104. Thaker GK, Ross DE, Buchanan RW, Moran MJ, Lahti A, Kim C, Medoff D (1996). Does pursuit abnormality in schizophrenia represent a deficit in the predictive mechanism? *Psychiatry Res.* 59: 221-237

105. 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. *Arch.Gen.Psychiatry* 55: 830-836
106. Thaker GK, Ross DE, Cassady SL, Adami HM, Medoff DR, Sherr J (2000). Saccadic eye movement abnormalities in relatives of patients with schizophrenia. *Schizophr.Res.* 45: 235-244
107. Tien AY, Ross DE, Pearlson G, Strauss ME (1996). Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *J.Nerv.Ment.Dis.* 184: 331-338
108. Trillenberg P, Heide W, Junghanns K, Blankenburg M, Arolt V, Kompf D (1998). Target anticipation and impairment of smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Exp.Brain Res.* 120: 316-324
109. Trillenberg P, Lencer R, Heide W (2004). Eye movements and psychiatric disease. *Curr.Opin.Neurol.* 17: 43-47
110. Versino M, Castelnovo G, Bergamaschi R, Romani A, Beltrami G, Zambarbieri D, Cosi V (1993). Quantitative evaluation of saccadic and smooth pursuit eye movements. Is it reliable? *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 34: 1702-1709
111. von Holst E, Mittelstaedt H (1950). Das Reafferenzprinzip. *Naturwissenschaften* 37: 464-476
112. Wade NJ, Tatler BW, Heller D (2003). Dodge-ing the issue: Dodge, Javal, Hering, and the measurement of saccades in eye-movement research. *Perception* 32: 793-804
113. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM (2008). Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology* 70: 454-463
114. Weis B (1990). Physiologie des Sehens. *Licht* 6: 495-499
115. Yasui S, Young LR (1975). Perceived visual motion as effective stimulus to pursuit eye movement system. *Science* 190: 906-908

8 Anhang

| <i>Patient #</i> | <i>Alter</i> | <i>Geschlecht</i> | <i>Medikation</i> |
|------------------|--------------|-------------------|----------------------------|
| 1 | 23 | ♂ | Solian |
| 2 | 39 | ♂ | Zyprexa, Neurocil |
| 3 | 40 | ♂ | Lyogen, Atosil |
| 4 | 40 | ♀ | Zyprexa, Atosil |
| 5 | 32 | ♂ | Zeidox, Leponex |
| 7 | 22 | ♀ | Risperdal |
| 8 | 54 | ♂ | Senan, Tegretal, Eunerpan |
| 13 | 45 | ♂ | Risperdal, Trevilon |
| 14 | 22 | ♂ | Solian |
| 15 | 45 | ♂ | Risperdal, Stangyl |
| 16 | 34 | ♂ | Solian, Zoloft |
| 17 | 22 | ♂ | Zyprexa |
| 39 | 33 | ♂ | Solian, Biperiden |
| 40 | 32 | ♂ | Zeldox |
| 42 | 24 | ♂ | Zeldox, Stangyl |
| 43 | 42 | ♂ | Fluanxol, Cipramil |
| 44 | 37 | ♂ | Solian, Zoloft |
| 45 | 33 | ♂ | Solian |
| 46 | 40 | ♂ | Dapotum D, Fluphenacin |
| 47 | 48 | ♂ | Edronax, Solian, Stilnoxzn |

Tab. 8: Alter, Geschlecht und Medikation der Patienten der Studie #1

| <i>Patient #</i> | <i>Alter</i> | <i>Geschlecht</i> | <i>Erkrankungstag</i> | <i>Erkrankte Seite</i> |
|------------------|--------------|-------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | 57 | ♂ | 20 | links |
| 9 | 47 | ♀ | 3 | links |
| 10 | 55 | ♂ | 53 | rechts |
| 11 | 55 | ♂ | 3 | rechts |
| 16 | 35 | ♂ | 9 | rechts |
| 17 | 37 | ♂ | 3 | links |
| 19 | 52 | ♂ | 4 | rechts |
| 50 | 63 | ♂ | 7 | links |
| 51 | 46 | ♂ | 9 | links |
| 52 | 56 | ♀ | 5 | rechts |
| 53 | 50 | ♀ | 5 | rechts |
| 54 | 61 | ♂ | 5 | rechts |
| 55 | 47 | ♂ | 6 | rechts |
| 56 | 50 | ♀ | 94 | rechts |
| 57 | 53 | ♀ | 4 | rechts |

Tab. 9: Alter, Geschlecht und Erkrankungsangaben der Patienten mit Neuritis vestibularis der Studie #2

9 Danksagung

Die hier vorgestellten Studien wären nicht ohne die Hilfe einiger Menschen möglich gewesen, denen ich zu Dank verpflichtet bin.

Mein Dank gebührt dem ärztlichen Direktor der Klinik für Neurologie, Prof. Dr. Detlef Kömpf. Prof. Dr. Christoph Helmchen war ein wesentlicher Motor der Erstellung und Abschlusses der Dissertation. Nicht nur wurde die Studie #2 unter seiner Leitung durchgeführt, er hat mich energisch zum Abschluss der Arbeit motiviert. Er hat niemals nachgelassen, die Bedeutung dieser Arbeit für meinen Werdegang herauszustellen, wofür ich ihm besonders dankbar bin. PD Dr. Hubert Kimmig war ein hilfreicher Diskussionspartner bei der Planung dieser Arbeit.

PD Dr. Rebekka Lencer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, hat mich in vielerlei Hinsicht unterstützt: Zum einen wurde die Studie #1 unter ihrer Leitung durchgeführt. Die gemeinsame Planung, Durchführung, Auswertung und Diskussion der Ergebnisse war wissenschaftlich anregend und hat einen weiteren Antrieb zur Fertigstellung dieser Arbeit dargestellt. Sie hat mich bei allen anstehenden Fragen schnell und konstruktiv unterstützt, die Durchführung der Projekte bereitete große Freude.

Weiterhin gibt es viele ärztliche Kollegen der Klinik für Neurologie und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, die mich auf dem langen Weg begleitet und unterstützt haben und denen ich zu großem Dank verpflichtet bin.

Meine Frau Susanne und meine Kinder Janis und Finn mussten mich häufiger entbehren, sie haben trotzdem immer zu mir gestanden und mich moralisch unterstützt: Danke für alles!

10 Lebenslauf

Geboren 26.07.1960 Frankfurt/Main



Ausbildung

Abitur 1981 Pestalozzi-Gymnasium Unna/Westfalen

Ausbildung 1981-1984 Kfz-Schlosser bei der Daimler-Benz AG in Dortmund/Lünen

Zivildienst 1984-1986 Club Handicap Unna, Wohnheim für psychisch Behinderte

Studium 1986-1992 Psychologie an der University Hamburg

Tätigkeiten

1989-1991 Diplomarbeit „Auswirkungen der Geschwindigkeitsanzeige im Head-Up-Display (HUD) auf Belastung und Geschwindigkeits- und Ableseverhalten der Fahrer.“

1991-1995 Freier wissenschaftlicher Mitarbeiter der Forschungsgemeinschaft Auto-Sicht-Sicherheit e.V. in Köln

1995-1997 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Technischen Universität Dresden, Institut für Arbeitspsychologie, Lehrstuhl für Ingenieurpsychologie und kognitive Ergonomie, Prof. Dr. B. Velichkovsky

1997 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im MOTIV Project (Mobilität und Transport im intermodalen Verkehr), Teilprojekt „Ablenkung durch Mensch-Maschine Interaktionen“

1997-1999 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im BMBF Leitprojekt „Virtuelle Fachhochschule“ an der Fachhochschule Lübeck

1998- Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Lübeck, Klinik für Neurologie, Prof. Dr. D. Kömpf

11 Eigene Publikationen

Die Vorarbeiten zur Studie 1 sind in folgender Zeitschrift veröffentlicht:

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: 300-309

Die Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie 1 befinden sich in der Vorbereitung:

Sprenger A, Zapf S, Schulze V, Nagel M, Lencer R. Prediction as a mechanism to compensate for smooth pursuit deficits in schizophrenia.

Studie 2 wurde veröffentlicht unter:

Sprenger A, Zils E, Stritzke G, Krüger A, Rambold H, Helmchen C (2006) Do predictive mechanisms improve the angular vestibulo-ocular reflex in vestibular neuritis? *Audiol.Neurotol.* 11: 53-58

Weitere Veröffentlichungen

Verleger R, **Sprenger A**, Gebauer S, Fritzmanova M, Friedrich M, Kraft S, Jaskowski P (2008). On Why Left Events Are the Right Ones: Neural Mechanisms Underlying the Left-Hemifield Advantage in Rapid Serial Visual Presentation. *J Cognitive NeuroSci* (im Druck)

Lencer R, **Sprenger A**, Harris MSH, Reilly JL, Keshavan MS, Sweeney JA (2008). Effects of second-generation antipsychotic medication on smooth pursuit performance in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* (im Druck)

Sander T, **Sprenger A**, Machner B, Rambold H, Helmchen C (2008). Disjunctive saccades during smooth pursuit eye movements in ocular myasthenia gravis. *J Neurol* (im Druck)

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.

Kimmig H, Ohlendorf S, Speck O, **Sprenger A**, Rutschmann RM, Haller S, Greenlee MW (2008). fMRI evidence for sensorimotor transformations in human cortex during smooth pursuit eye movements. *Neuropsychologia* 46(8):2203-13.

Rambold H, Sander T, **Sprenger A**, Helmchen C (2008). Tracking in 3-D space under natural viewing condition. *Progr.Brain Res* 171: 459-465

- Sprenger A**, Neppert B, Koester S, Gais S, Koempf D, Helmchen C, Kimmig H (2008). Long-term eye movement recordings with a scleral search coil-eyelid protection device allows new applications. *J Neurosci Meth* 170(2): 305-309.
- Hübner J, **Sprenger A**, Klein C, Hagenah J, Rambold H, Zühlke C, Kömpf D, Rolfs A, Kimmig H, Helmchen C (2007). Eye movement abnormalities in spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17). *Neurology*. Sep 11; 69(11):1160-8.
- Helmchen C, Gottschalk S, Sander T, Trillenber P, Rambold H, **Sprenger A** (2007) Beneficial effects of 3,4-diaminopyridine on positioning downbeat nystagmus in a circumscribed uvulo-nodular lesion. *J.Neurol.* 254(8):1126-8.
- 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: 300-309
- Shikata E, McNamara A, **Sprenger A**, Hamzei F, Glauche V, Buchel C, Binkofski F (2007) Localization of human intraparietal areas AIP, CIP, and LIP using surface orientation and saccadic eye movement tasks. *Hum.Brain Mapp.* 29(4):411-21
- Trillenber P, **Sprenger A**, Petersen D, Kömpf D, Heide W, Helmchen C (2007) Functional dissociation of saccade and hand reaching control with bilateral lesions of the medial wall of the intraparietal sulcus: Implications for optic ataxia. *Neuroimage*. 36 Suppl 2: T69-T76
- Nagel M, **Sprenger A**, Zapf S, Erdmann C, Kömpf D, Heide W, Binkofski F, Lencer R (2006) Parametric modulation of cortical activation during smooth pursuit with and without target blanking. an fMRI study. *Neuroimage*. 29: 1319-1325
- Nitschke MF, Erdmann C, Trillenber P, **Sprenger A**, Kock N, Sperner J, Klein C (2006) Functional MRI reveals activation of a subcortical network in a 5-year-old girl with genetically confirmed myoclonus-dystonia. *Neuropediatrics* 37: 79-82
- Rambold H, Moser A, Zurowski B, Gbadamosi J, Kömpf D, **Sprenger A**, Helmchen C (2006) Saccade initiation in ocular motor apraxia. *J.Neurol.* 253: 950-952
- Spengler D, Trillenber P, **Sprenger A**, Nagel M, Kordon A, Junghanns K, Heide W, Arolt V, Hohagen F, Lencer R (2006) Evidence from increased anticipation of predictive saccades for a dysfunction of fronto-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 143: 77-88
- Sprenger A**, Rambold H, Sander T, Marti S, Weber K, Straumann D, Helmchen C (2006) Treatment of the gravity dependence of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine. *Neurology* 67: 905-907
- Sprenger A**, Zils E, Stritzke G, Kruger A, Rambold H, Helmchen C (2006) Do predictive mechanisms improve the angular vestibulo-ocular reflex in vestibular neuritis? *Audiol.Neurol.* 11: 53-58

- Trillenber P, Fuhrer J, **Sprenger A**, Hagenow A, Kömpf D, Wenzelburger R, Deuschl G, Heide W, Helmchen C (2006) Eye-hand coordination in essential tremor. *Mov Disord.* 21: 373-379
- Verleger R, Kotter T, Jaskowski P, **Sprenger A**, Siebner H (2006) A TMS study on non-consciously triggered response tendencies in the motor cortex. *Exp.Brain Res.* 173: 115-129
- 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: 1256-1259
- Machner B, **Sprenger A**, Kömpf D, Heide W (2005) Cerebellar infarction affects visual search. *Neuroreport* 16: 1507-1511
- Sprenger A**, Zils E, Rambold H, Sander T, Helmchen C (2005) Effect of 3,4-diaminopyridine on the postural control in patients with downbeat nystagmus. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1039: 395-403
- Zils E, **Sprenger A**, Heide W, Born J, Gais S (2005) Differential effects of sleep deprivation on saccadic eye movements. *Sleep* 28: 1109-1115
- Helmchen C, **Sprenger A**, Rambold H, Sander T, Kömpf D, Straumann D (2004) Effect of 3,4-diaminopyridine on the gravity dependence of ocular drift in downbeat nystagmus. *Neurology* 63: 752-753
- Lencer R, Nagel M, **Sprenger A**, Zapf S, Erdmann C, Heide W, Binkofski F (2004) Cortical mechanisms of smooth pursuit eye movements with target blanking. An fMRI study. *Eur.J.Neurosci.* 19: 1430-1436
- Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, **Sprenger A**, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, Deuschl G (2003) Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 126: 1319-1332
- Helmchen C, Rambold H, **Sprenger A**, Erdmann C, Binkofski F (2003) Cerebellar activation in opsoclonus: an fMRI study. *Neurology* 61: 412-415
- Helmchen C, Rambold H, Erdmann C, Mohr C, **Sprenger A**, Binkofski F (2003) The role of the fastigial nucleus in saccadic eye oscillations. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1004: 229-240
- Rambold H, Neumann G, **Sprenger A**, Helmchen C (2002) Blink effect on slow vergence. *Neuroreport* 13: 2041-2044
- Rambold H, **Sprenger A**, Helmchen C (2002) Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J.Neurophysiol.* 88: 1220-1233
- Sprenger A**, Kömpf D, Heide W (2002) Visual search in patients with left visual hemineglect. *Prog.Brain Res.* 140: 395-416

Rambold H, Heide W, **Sprenger A**, Haendler G, Helmchen C (2001) Perilymph fistula associated with pulse-synchronous eye oscillations. *Neurology* 56: 1769-1771

Sprenger A, Rottach K, Heide W (2000) Okulographische Methoden. *Klin.Neurophysiol* 31: 199-203

Hansen JP, Pomplun M, Ritter H, **Sprenger A**, Velichkovsky BM, Volke HJ. (1999): Neue Anwendungen der Augenbewegungsforschung in der Mensch-Computer-Interaktion. In: Rötting, M. (Hrsg.): *Blickbewegungen. in der Mensch-Maschine-Systemtechnik. (ZMMS Spektrum)*, Hrsg.: Rötting, M. , Seifert, K.. Pro Universitate Verlag, Sinzheim 1999

Velichkovsky BM, **Sprenger A**, Pomplun M. (1997): Auf dem Weg zur Blickmaus: Die Beeinflußung der Fixationsdauer durch kognitive und kommunikative Aufgaben. In: Liskowski, R., Velichkovsky, B.M. & Wünschmann, W. (Hrsg.). *Usability Engineering: Integration von Mensch-Computer-Interaktion und Software Entwicklung*. Teubner, Stuttgart

Velichkovsky BM, **Sprenger A**, Unema P. (1997): Towards gaze-mediated interaction: Collecting solutions of the "Midas touch problem". In S.Howard, J.Hammond & G.Lindgaard (Eds.), *Human-Computer Interaction: INTERACT'97* (Sydney, July 14-18th), London: Chapman & Hall.

Velichkovsky BM, **Sprenger A**, Pomplun M, Unema P. (1997). Augenbewegungen als kognitionswissenschaftlicher Forschungsgegenstand. In R.Kluwe (Hrsg.) *Strukturen und Prozesse intelligenter Systeme*. Wiesbaden: Deutscher Universitätsverlag, 65-106.

Sprenger A (1996). Kurzsichtigkeit und Nachtfahrten. In: Schlag, B. (Hrsg.): *Fortschritte der Verkehrspsychologie* 96. DPV

Sprenger A (1993). In-vehicle displays: Head-Up Display field tests. In: Gale A (1993). *Vision in Vehicles IV*. Elsevier North Holland, 301-309

Sprenger A (1992). Bewertung von Anzeigetechnologien im Kraftfahrzeug am Beispiel der Geschwindigkeitsanzeige im Head-Up Display; in: Reinschild (Hrsg.): *Bewertung von Windschutzscheiben, Anzeige- und Blickregistrierungstechniken*. Verlag TÜV Rheinland Köln

Sprenger A (1991). Auswirkungen der Geschwindigkeitsanzeige im Head-Up-Display (HUD) auf Belastung und Geschwindigkeits- und Ableseverhalten der Fahrer. Diplomarbeit an der Universität Hamburg Juni 1991