# Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf

Prof. Dr. med. C. Weiller

## "Cerebelläre Kontrolle der Dynamik koordinierter Blickbewegungen bei Patienten mit Kleinhirnerkrankungen"

"control of the dynamics of coordinated head and eye movements in patients with impaired cerebellar function"

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich der Universität Hamburg vorgelegt von

> Hendrik Behrmann aus Hamburg

Hamburg, 2002

## Inhaltsverzeichnis:

1. Einleit 1.1a 1.1b 1.1c 1.1d 1.1e 1.1f	Einführung Cerebellum Cerebellum & spez. Anatomie im Hinblick auf Augenbewegungen Willkürmuskulatur & Cerebellum im Hinblick a. Kopfbewegungen Koordinierte Blickbewegungen	4 7 15 24 33 37
1.2	Fragestellung	39
2. Metho	dik (A)	
2.1	Beschreibung des Versuchsaufbaus	40
2.2	Beschreibung des Untersuchungsablaufes	40
2.3	Datenaquisition	
2	.3.1 Beschreibung der Meßtechniken	42
2	.3.2 Beschreibung der verwendeten Geräte	44
2.4	Beschreibung der Datenverarbeitung	46
2.5	Beispiel einer typischen koordinierten Blickbewegung	49
Metho	dik (B)	
2.6	Präsentation der Patienten	53
2.7	Normalprobanden	58
3 Ergebn	isse	

3.1 Reine Kopfbewegungen	59
3.1.1 Verhältnis EMG-Veränderungen zu Erkrankungsschweregrad	61
3.1.2 EMG - Pulsdauern	66
3.1.3 EMG – Latenzen	72
3.1.4 EMG – Amplituden	75
3.1.5 Dysmetrien	77
3.1.6 Bewegungssdynamik	80
3.2 Reine Augenbewegungen	86
3.2.1 Latenzen	86
3.2.2 Saccadendauer und Maximalgeschwindigkeit	88
3.2.3 Saccadendysmetrie	90
3.3 Koordinierte Blickbewegungen	93
3.3.1 EMG – Pulsdauern	93
3.3.2 EMG – Latenzen	96
3.3.3 Saccaden- und CEM – Dauer	101
3.3.4 Kopfbewegungsdysmetrie	104
3.3.5 Kopfbewegungsdynamik	107
3.3.6 Augenbewegungsdynamik	111
3.3.7 Gain	114

4 Diskuss	sion	
4.1 Einleitung und Zusammenfassung der Ergebnisse		
4.2 Betrachtung der Kopfbewegungen		
4.3 Betrachtung der Augenbewegungen		
4.4 Betrachtung der koordinierten Blickbewegung		
4.5	Gain	142
4.6	Perspektiven (Conclusions)	143
5 Zusammenfassung		144
6 Literaturverzeichnis		146
7 Danksagung		157
8 Lebenslauf		158
9 Erklärung		159
[Annahmevermerk		160]

### 1 Einleitung

#### 1.1 a) Allgemeines

4

Der Mensch verläßt sich zum Orientieren in seiner Umwelt mehrheitlich auf das visuellsensorische System, den "Sehsinn" also. Damit die Chance besteht, auf Reize in der Umgebung adäquat zu reagieren, müssen diese selbstredend zunächst fixiert werden. Sofern der einzustellende Blickwinkel nicht mehr als 10Grad (Schmidt-Thews) bzw. 15Grad (Moschner, Zangemeister 1993) beträgt, wird die Blickfixierung durch eine reine Augenbewegung versucht. Liegt das zu fixierende Objekt außerhalb dieses Blickwinkels, so erfolgt die Fixierung meist durch eine synergistische Kombination von Kopfdrehung und Augenbewegungen (genannt: ,Gaze'). Ab einem Blickwinkel von 40-60Grad (je nach Lage des Objektes im Gesichtsfeld) finden sich praktisch immer koordinierte Blickbewegungen (also Synergesie von Auge und Kopf). Abweichungen hiervon kommen normalerweise nur bei bewußter Kontrolle durch das Individuum vor, beispielsweise läßt sich durch Willkürinnervation ein Blickwinkel des Auges von insgesamt über 90Grad (Schmidt-Thews) erzielen (der maximale oculomotorische Bereich beträgt nach Guitton (1987) ±55Grad und nach Goossens (1997) ±45 Grad). Normalerweise betragen die Blickwinkelbewegungen der Augen ein Bruchteil dieses Wertes, so etwa beim freien Umherblicken mit Werten von wenigen Winkelminuten bis hin zu genannten 10Winkelgraden. Die Geschwindigkeit einer Augenbewegung ist bei großen Blickamplituden am größten (es gibt annähernd einen proportionalen Zusammenhang) und erreicht Werte um 500Grad/Sekunde. Sollte das Auge dann das Ziel erreicht haben und dieses eine entsprechend große Ausdehnung besitzen, mit anderen Worten nicht einheitlich auf der Fovea Centralis abzubilden sein, wird es durch kleine ruckartige Augenbewegungen, also Saccaden abgetastet. Die Saccadendauer mißt beim freien Blicken 10-80ms und zwischen Saccaden finden sich Fixationsperioden von 200-600ms (Schmidt-Thews), wobei die Saccadenamplitude vom Objekt abhängig ist und vorgenannten Werten entspricht. Eine Saccade besteht aus zwei Komponenten, einer kurzdauernden während der das Augen bewegt wird (im englischen Sprachgebrauch als "pulse" Bezeichnet) und einer längerdauernde, bei der das Auge verharrt ("step"). Man muß bedenken, daß sich die Abbildung eines Objektes auf der Fovea Centralis nicht nur durch Wegbewegen des Objektes ändern kann, sondern auch durch Bewegen des Auges relativ zum Objekt, beispielsweise durch un- oder willkürliche Körperbewegungen, aber auch durch ständig vorhandenen geringfügigen Augentremor und unwillkürliche Mikrosaccaden. Diese Einflüsse verschieben das retinale Bild etwa alle 200 bis 600 ms (Schmidt-Thews). Es ist eine Leistung des ZNS, aus diesen sich ständig ändernden Netzhautbildern den Eindruck eines einheitlichen Bildes zu generieren. Ein "Mechanismus" der in diesem Punkt hilft, Abbildungsfehler durch unwillkürliche Kopfbewegungen auszugleichen indem gegensinnige Augenbewegungen erfolgen, ist der Vestibulooculäre Reflex (VOR), über den unter Paragraph 1.1f Näheres folgt. Neuroanatomisch eng benachbart ist der Okulozephale Reflex (OCR) der über denselben Reflexbogen vermittelt wird, jedoch zusätzlich Afferenzen von der Nackenmuskulatur erhält (Masuhr, Neumann 1992). Wird ein sich langsam bewegendes Objekt mit den Augen verfolgt, so geschieht dies wiederum durch langsame, gleitende Augenbewegungen (Smooth Pursuit). Dies ist möglich, sofern die Geschwindigkeit des Objektes nicht größer ist als 60-80 Grad/s; bei schnelleren Objekten muß eine "unterstützende" gleichsinnige Kopfbewegung erfolgen. Während einer derartigen Blickfolgebewegung wird das Objekt innerhalb eines Blickfeldes von  $\pm 1$  Grad ausgehend von der Fovea Centralis gehalten (Schmidt-Thews), was durch kleine Korrektursaccaden gewährleistet wird. Es ist anzunehmen, daß für eine motorische Steuerung der Augen, die eine Bewegungspräzision im Bereich von Winkelminuten und Bewegungsgeschwindigkeiten über 500 Grad/s gewährleistet, sich entsprechend aufwendige anatomische und neuroanatomische Korrelate nachweisen lassen können. Deutlich wird dies bereits an der Größe der motorischen Einheiten beim Augenmuskel (M. Rectus Oculi lateralis bietet 1740 motorische Einheiten pro Muskel oder 13 Muskelfasern pro Einheit; im Gegensatz dazu der M. Bizeps Brachii mit 774 Motorischen Einheiten pro Muskel bzw. 750 Fasern pro Einheit; (Schmidt-Thews). Außerdem handelt es sich bei Augenmuskel um sehr schnell kontrahierende Muskeln im Gegensatz zu langsam kontrahierenden Muskeln zum Beispiel des Nackens (Bizzi, Kalil, Tagliasco 1973; Zangemeister, Stark 1981/1982). In Verbund mit der größeren Masse und damit Trägheit des Kopfes ergibt sich, daß die Augen bei einer Blickbewegung ein Ziel sehr viel rascher erreichen können, als es dem Kopf möglich ist. Wenn also, unter oben erwähnten Bedingungen, eine Koordinierte Blickbewegung erfolgt, so erreicht zuerst das Auge das Ziel und fixiert es dann. Mit einer gewissen Latenz trifft der Kopf auf dem nötigen Blickwinkel ein. Damit durch diese Kopfbewegung die Augen nicht über das Ziel hinausbewegt werden, ist eine gegensinnige und - im Idealfalle - gleich schnelle Augenbewegung nötig. Diese Augenbewegung wird Compensatory Eye Movement (CEM) genannt und stellt prinzipiell sicher, daß das Objekt sicher auf der Fovea Centralis abgebildet bleibt, wenn es erst einmal vom Auge erreicht wurde. Die CEM wird durch den VOR gesteuert.



Abb. 1 Beispiel einer Koordinierten Blickbewegung

Diese Grafik (Abb. 1) verdeutlicht die soeben beschriebene Dynamik einer koordinierten Blickbewegung mit der Blickamplitude in diesem Fall von 30 Grad.

Es wurde dargestellt, daß es teilweise schon für das Erkennen eines Reizes aus der Umwelt, insbesondere bei den koordinierten Blickbewegung unserer Willkürmuskulatur bedarf. Spätestens jedoch nach dessen weitergehender Verarbeitung müßte sie eingesetzt werden, um entsprechend reagieren zu können. Einer Bewegung dieser Muskulatur liegt dabei ein Zusammenspiel von Agonist und Antagonist zugrunde, welches sich durch Ableitung mittels Hautelektroden (und nach Verstärkung des Signals; EMG = Elektromyogramm) nachvollziehen läßt. Schon 1926 analysierten man (Wachholder, Altenburger) an "Hin- und Herbewegen" im Handgelenk elektrische Muskelaktivität. Es war damit möglich geworden, zu erkennen ob der Muskel und zu welchem Zeitpunkt er aktiv ist oder nicht, wie stark er aktiv ist und wann die Tätigkeit zu- und wann abnimmt. Es wurde u.a. 1981 von Zangemeister, Stark et.al. ein triphasisches Aktivitätsmuster von Muskulatur am Beispiel schneller Kopfbewegung beschrieben (Zangemeister, Stark, Meienberg, Waite 1982) und weiter spezifiziert (Zangemeister, Dee, Arlt 1992; Zangemeister, Dee 1991; Zangemeister, Lehmann, Stark 1981; Zangemeister, Stark 1980). Man findet im EMG eine Aktivität des Agonisten, der (zum Beispiel) den Kopf in eine Richtung beschleunigt, den sogenannten "A-Pulse" (englisch = "Action-Pulse"). Er wird zu einem bestimmten Zeitpunkt und meist mit Überlappung von einer Aktivität des Antagonisten gefolgt, den "B-Puls" (= "Braking-Pulse"), welcher den Kopf wieder abbremst. Schließlich findet man eine zweite Aktivität des Agonisten, den "C-Pulse" (= "Clamping-Pulse"), die den Kopf dann in der gewünschten exzentrischen Stellung fixiert. Eine Modulation von 1) Amplitudengröße des Pulses, 2) Dauer des Pulses und 3) der Latenzen, also des zeitlichen Einsetzens der Pulse zueinander können solche Bewegung beeinflussen und auf den gerade vorliegenden Bedarf abstimmen. So wird für eine schnelle Kopfwendung ein A-Puls

mit hoher Amplitude nötig sein und für eine Kopfwendung weit nach lateral ein späteres Einsetzen des B-Pulses sinnvoll. Es gibt selbstredend auch eine durch den, beim nichtmedikamentös beeinflußtem Individuum ständig vorliegenden Ruhetonus eine permanente Aktivität im EMG, die aber im Vergleich zu den Aktionspulsen sehr gering ist und bei den Untersuchungen vernachlässigt wird und werden kann. Es wurde in den angesprochenen modellhaften Untersuchungen die Bedeutung des B-Pulses auf die Dynamik einer Bewegung hervorgehoben.

#### b) Cerebellum

#### Anatomie und allgemeine Funktion

(Quelle: Forssmann, Heym). Das Kleinhirn entwickelt sich vom Hirnstamm auf Höhe des Rautenhirnes und dorsal des IV. Ventrikels. Es besteht aus zwei Hemisphären, welche durch den mittig liegenden Kleinhirnwurm (Vermis) miteinander verbunden sind. Die Kleinhirnrinde wird durch zwei besonders tiefe Furchen, die Fissura prima und dorsolateralis in drei Lappen unterteilt: den Lobus Cranialis, Lobus Medialis und Lobus Caudalis. Der Lobus Flocculonodularis ist basal angegliedert. In der nachstehenden Abbildung (2&3) sind Lobus Cranialis und Caudalis dunkelgrau eingefärbt, der Lobus Medialis weiß und der Lobus Flocculonodularis schwarz. Als Phylogenetisch älteste Rindenregion (Archäocerebellum) wird dem Lobus Flocculonodularis eine Funktion im Sinne des Gleichgewichtes zugeschrieben, es ist mit dem Nervus Vestibularis verbunden. Lobus Cranialis und Caudalis sind die "zweitältesten" Kleinhirnteile (Paleocerebellum); sie bilden das Spinocerebellum (so genannt wegen der Afferenzen vom Rückenmark) mit Informationen der Tiefensensibilität speziell von der Halsmuskulatur und regulieren den Muskeltonus. Der Lobus medius ist der "jüngste" Teil des Kleinhirnes (Neocerebellum) und erhält via der Pons Informationen von den motorischen Systemen der Großhirnrinde (daher auch Pontocerebellum genannt); die Aufgabe liegt in der Feinabstimmung der willkürlichen Muskelbewegungen, der Bewegungskoordination also. Funktionell übernimmt das Pontocerebellum allerdings auch Aufgaben des Spinocerebellums.



Abb.: 2, Kleinhirn von oben gesehen



Abb.: 3, Kleinhirn von unten gesehen

Läsionen des Neocerebellums führen infolge mangelhafter Koordination agonistischer und "Glättung" Muskeln Zielungenauigkeit und fehlender antagonistischer zu von Bewegungsabläufen mit überschießenden oder auch nicht ausreichenden Bewegungsamplituden. Klinisch imponiert dies als Ataxie und Intentionstremor (Kunze). Die Lappen der Kleinhirnrinde werden noch weiter unterteilt. Dies ist in der nächsten Abbildung (4), bei der die Rinde auf eine Ebene ausgefaltet ist ersichtlich. Diese weitere Unterteilung kommt durch besonders tiefe Einfaltungen innerhalb der Kleinhirnlappen zustande.



Abb.: 4 Kleinhirnrindenfelder (nach Nieuwenhuys et. al. 1980)

Nach den Efferenzen der Kleinhirnrinde zu den Kleinhirnkernen (Näheres weiter unten) unterscheidet man eine mediale Rindenzone (in der Abbildung 4 dunkel gerastert) mit Verbindung zum Nucleus Fastigii, dann eine intermediäre bzw. paravermale Rindenzone (hell gerastert) mit Verbindung zu den Nuclei Emboliformis und Globosi, sowie eine laterale Zone (weiß) die den Hemisphären entspricht und dem Nucleus Dentatus zuleiten. Die Abschnitte des Kleinhirnwurmes sind fortlaufend numeriert (in der Abbildung in arabischen Zahlen, sonst in Römischen): 1 = Lingula, 2 = Lobus centralis, 3 = Culmen, 4 = Declive, 5 = Folium, 6 = Tuber, 7 = Pyramis, 8 = Uvula und 9 = Nodulus.

Nachstehend ein Mediansagittalschnitt durch das Kleinhirn, wobei der Lobus anterior quer schraffiert, der Lobus medius weiß, der Lobus posterior punktiert und der Lobus flocculonodularis kariert worden sind.



Abb.5 Kleinhirnwurmregionen im medianen Sagittalschnitt

In Verbindung mit dem Hirnstamm steht das Kleinhirn über drei paarige Kleinhirnstiele (Pedunculus). Es kommen vor: Pedunculus cerebellaris cranialis (Verbindung zum Mesenzephalon) der hauptsächlich efferente Bahnen zum Mittelhirn trägt, Pedunculus cerebellaris medius (Verbindung zum Metenzephalon) der als kräftigster Stiel überwiegend afferente Bahnen von der Pons enthält und Pedunculus cerebellaris caudalis (Verbindung zum Myelenzephalon) der überwiegend afferente Bahnen enthält und das Kleinhirn mit der Medulla Oblongata verbindet. Im letzteren Stiel laufen die spinocerebellaren Bahnen und die Fasern des Nervus Vestibularis.

Die Kleinhirnrinde selbst hat eine Stärke von 1mm, die sich in drei Schichten gliedern läßt. Die Abbildung 6 repräsentiert ein Schnittbild durch die Rinde. Die am oberflächlichsten gelegenen *Molekularschicht* (Stratum moleculare) beherbergt Sternzellen (Nummer 4 in dieser Abbildung), Korbzellen (Nummer 2) und Golgizellen (nicht abgebildet, kommen nur selten vor und entsprechen großen Körnerzellen; s.u.). Diese sind in dieser Schicht locker eingegliedert und bilden ein Assoziationssystem innerhalb derselben. Die nächsttiefergelegene Schicht wird *Ganglienzellschicht* (Stratum ganglionare) genannt und in ihr liegen die Purkinjezellen dicht nebeneinander. Die Perikaryen dieser Zellen sind mit einem Durchmesser von 30µm und einer Länge von 60µm sehr groß. Von den Purkinjezellen gehen wenige (2-3) Dendriten in die Molekularschicht, wo sie sich fächerförmig verzweigen. Die Perikaryen dieser Zellen werden von Axonen der Korbzellen "korbförmig" umlagert, wobei eine Korbzelle jeweils mehrere

Purkinjezellen beschickt. Die Axone der Sternzellen stehen auch mit den Purkinjezellen in Verbindung und wirken auf letztere inhibitorisch; die Dendriten der Sternzellen verzweigen sich "sternförmig" innerhalb der Molekularschicht. Die Axone der Purkinjezellen schließlich durchziehen die am tiefsten gelegene Schicht, die *Körnerzellschicht* (Stratum granulosum) und enden in den im Kleinhirnmark liegenden Kleinhirnkernen (s.u.). Die Axone der Purkinjezellen stellen die einzigen efferenten Fasern der Kleinhirnrinde. Die Körnerzellschicht besteht aus dicht aneinandergelagerten Körnerzellen, deren Dendriten von Moosfasern erreicht werden. Diese Fasern stellen Verbindungen (Afferenzen) zum Rückenmark, Ponskernen und zur Medulla oblongata dar. Die Axone der Körnerzellen ziehen in die Molekularschicht, wo sie sich "T"-förmig spalten und parallel zum Rindenverlauf durch die Dendritenbäume der Purkinjezellen ziehen (daher Parallelfasern) und dort exitatorische Synapsen bilden. Der zweite "Pfosten" der Afferenzen zur Kleinhirnrinde besteht neben den Moosfasern in den Kletterfasern, die direkt aus der Olive stammen und dann an Dendriten der Purkinjezellen enden. Sowohl Moos-, als auch Kletterfasern geben auf dem Weg in die Rinde Kollaterale zu den Kleinhirnkernen ab.



Abb.: 6, Kleinhirnrinde

Zum Funktionsprinzip des Kleinhirnes wird folgendes beschrieben: es erreichen alle Afferenzen des Kleinhirnes durch Kollateralen die Kleinhirnkerne. Diese stehen unter dem hemmenden Einfluß der Purkinjezellen und haben somit eine recht hohe Erregungsschwelle und so muß erst

der Einfluß der Purkinjezellen wegfallen oder abgeschwächt werden, damit die Kerne ihre Erregung weiterleiten können.

Es wurde weiter oben erwähnt, daß die Purkinjezellen die einzigen Efferenzen der Kleinhirnrinde bilden. Sie ziehen dann zu den Kleinhirnkernen, welche sich im Kleinhirnmark befinden und weiter oben schonmals angesprochen wurden. Von medial nach lateral bezeichnet gibt es: Nucleus Fastigii (First-, oder Dachkern), Nucleus Globosus (Kugelkern), Nucleus Emboliformis (Propfkern) und Nucleus Dentatus (Zahnkern). Es ist insbesondere der Nucleus in Zusammenhang Augenbewegungen Fastigii, der mit in das Interesse von Forschungsbemühungen gerückt ist.



Abb.: 7, Kleinhirnkerne

Es ziehen die Bahnen des Ncl. Fastigii und Ncl. Globosus zu Kernen der Medulla Oblongata, die des Ncl. emboliformis zum Thalamus und die des Ncl. dentatus zu Thalamus und Ncl. ruber. Die Rinde des Kleinhirnwurmes ist dabei über den Ncl. Fastigii mit beiden Seiten des Rückenmarkes verbunden, während die Efferenzen der übrigen Rinde zu den anderen Kleinhirnkernen der gleichen Seite zieht und dann via den Kleinhirnstielen in Thalamus, Nucleus ruber oder Zentralem Höhlengrau der Formatio reticularis enden. Die dann dort entspringenden Bahnen kreuzen später im Rückenmark zur Gegenseite, so daß jede Kleinhirnhemisphäre letztlich auf die gleiche Seite ihren Einfluß ausübt. In den nachfolgenden Tabellen sind alle afferenten und efferenten Bahnen des Kleinhirnes nochmals aufgeführt.

Afferente Kleinhirnbahnen (Ursprung)	Zielort im Kleinhirn
Tractus vestibulocerebellaris	Lobus flocculonodularis
Tractus nucleocerebellaris	Lobus flocculonodularis
Tractus spinocerebellaris ventralis	Lobi cranialis und caudalis
Tractus spinocerebellaris dorsalis	Lobi cranialis und caudalis
Tractus cuneocerebellaris	Lobi cranialis und caudalis
Tractus reticulocerebellaris	Lobi cranialis und caudalis
Tractus olivocerebellaris	gesamte Rinde
Tractus pontocerebellaris	ges. Rinde, speziell Lobus medialis
Tractus arcuatocerebellaris	Lobus flocculonodularis
Tabelle 1	·

Efferente Bahnen (Zielort)	Beginn im Kleinhirn
Tractus cerebellonuclearis	Ncl. fastigii, Lobus flocculonodularis
Tractus cerebelloreticularis	Ncl. Fastigii
Tractus cerebelloolivaris	Ncl. emboliformis, globosi, dentatus
Tractus cerebellorubralis	Ncl. emboliformis, globosi, dentatus
Tractus cerebellothalamicus	alle Kleinhirnkerne

Tabelle 2

Seit einiger Zeit rückt man davon ab, dem Kleinhirn nur eine motorische Aufgabe zuzusprechen im Sinne des Gleichgewichtes, Muskeltonus und der Bewegungskoordination. Diese Aussagen wurden nach tierexperimentellen Untersuchungen (Ablationsexperimente - Rolando,1809) postuliert und durch spätere Arbeiten verifiziert (Ferrier, 1894. Klinische Untersuchungen bei Tumoren oder Schußverletzungen – Stewart, Holmes, 1904 und 1917). Es galt, daß Kleinhirnläsionen keinerlei Einfluß auf kognitive oder intellektuelle Fähigkeiten ausüben. Eine 1995 erschienene Veröffentlichung hob nach Auswertung der zur Verfügung stehenden Literatur hervor, daß dieses "Axiom" möglicherweise so streng nicht gesehen werden kann (Ackermann, Daum 1995). Zugrunde lagen dieser Relativierung die Beobachtungen, daß 1) das Neocerebellum reziproke Verbindungen zum cerebralen Assoziationskortex aufweist, 2) mittels funktioneller Bildgebung gezeigt worden war, daß kognitive Aufgaben zu einer Aktivitätserhöhung umschriebener cerebellärer Strukturen führt, 3) daß bei Patienten mit cerebellärer Malformation oder Degeneration psychopathologische Auffälligkeiten und neuropsychologische Defizite bemerkt worden sind und 4) im Rahmen schizophrener und autistischer Erkrankungen gehäuft eine Verschmächtigung des Cerebellums vorkommen soll; wobei der letzte Punkt umstritten ist, da sich dabei auch cytoarchitektonische Veränderungen extracerebellärer Strukturen finden.

Ein untersuchtes Patientenkollektiv von Kindern, die eine Erkrankung an Akuter ließ Lymphatischer Leukämie (ALL) überlebt hatten, eine Degeneration der Kleinhirnwurmregionen I – V und besonders VI – VII erkennen (Ciesielski, Yanofsky, Ludwig, Hill, Hart, Astur, Snyder 1994), welche für Augenbewegungen recht relevant sind. Dieser Umstand wurde einer intrathekalen Injektion von Methotrexat (Mtx) im Rahmen der Therapie zugeschrieben. Diese Arbeit untersuchte jedoch im wesentlichen die Auswirkungen dieser Degeneration auf kognitive und visuell-motorische Konsequenzen während auf Augenbewegungen leider nicht weiter eingegangen wurde. Man fand signifikante Defizite in sensorisch-motorischem Lernen, Figurengedächtnis, Sprachverständnis, Sprachflüssigkeit und manueller Geschicklichkeit.

Townsend et.al (1999) (Townsend, Courchesne, Covington, Westerfield, Harris, Lyden, Lowry, Press 1999) stellten fest, daß die Reaktionszeit cerebellärer Patienten (Tumor, Postischämisch, Autistische Patienten – die zu 90% Purkinjezelldegenerationen aufweisen) bei der 3dimensionalen Orientierung im Raum von 100ms deutlich auf 800-1200ms verlängert war. Die Untersuchung war so eingerichtet, daß motorische Defizite die Messung nicht beeinflußten. Diese Ergebnisse deuteten gleichfalls darauf hin, daß das Kleinhirn nicht nur in der Kontrolle der motorischen Funktionen eine Rolle spielt. Ferner wurde – in Anlehnung an Kleinhirnmodellen (wie sie nach tierexperimentellen Untersuchungen erstellt wurden) – hypothetisiert, daß ein Kleinhirnschaden die Neurone außer Kraft setzt, welche die für eine orientierende Blickwendung nötigen Koordinaten des Zieles im dreidimensionalen Raum codieren und zusätzlich die folgende Blickbewegung negativ beeinflußt.

#### c) Cerebellum und spezielle Anatomie im Hinblick auf Augenbewegungen

Man weiß seit längerer Zeit, daß Augenbewegung von Kleinhirnläsionen nicht unbeeinflußt bleiben sondern die Cerebellektomie (als Extremform einer Läsion) bei Primaten (deren neurologische Strukturen dem Menschen wohl am ehesten ähneln) schwerwiegende und dauerhafte Defizite in Bezug auf präzise Augenbewegungen verursacht und Blickfolgebewegungen (smooth pursuit) nicht mehr möglich sind. Es handelte sich genauer um 1) "Gaze-Holding"- Defizite, also eine Saccade in das laterale Blickfeld konnte dort nicht stabilisiert werden, sondern es folgte gleich eine zentripetale Blickdeviation; 2) "Smooth-Pursuit"-Bewegungen wurden überhaupt nicht mehr beobachtet; 3) Konvergenzdefizit, derart, daß Augenkonvergenz für etwa eine Woche nach Cerebellektomie gar nicht, und danach Schwierigkeiten dabei zu beobachten waren, die Augen in Konvergenz zu fixieren; 4) Saccaden in allen Amplituden, Richtungen und Geschwindigkeiten werden weiterhin -auch normalausgeführt; 5) augenscheinlich zeigen sich keine abnormen Reaktionen der Augen auf vestibuläre Reize und kein Spontannystagmus des beispielsweise auf der Seite liegenden Tieres; 6) die zuvor genannten Symptome gelten ausnahmslos für alle der vier komplett cerebellektomierten Affen und die zwei, bei denen kleine Teile des anterioren Kleinhirnwurmes und lateralen Kleinhirnlappen verblieben / die sonstigen typischen Cerebellektomiesymptome wie Ataxie, Adiadochokinese, Dyssynergie und Dysmetrie (die schon 1842 von Flourens beschrieben wurden) sind vorhanden; außerdem wird bis zu 3 Wochen nach dem Eingriff eine kontinuierliche (und teils weitreichende) Erholung der beeinträchtigten somatomotorischen Funktionen präsentiert, wohingegen derartiges bei den "Smooth-Pursuit"- Defiziten gar nicht vorkommt (Westheimer, Blair 1973).

Diese Arbeit wurde dann noch etwas erweitert und zwar indem man den Effekt *unilateraler* Cerebellektomie untersuchte. Folgende Ergebnisse wurden veröffentlicht: A) Saccaden-Bewegungen bleiben unbeeinträchtigt (dieser Punkt muß kritisch hinterfragt werden, schließlich deuten alle anderen Arbeiten auf eine Beeinträchtigung in diesem Punkt hin, zudem hat Westheimer untrainierte Tiere untersucht und es ist denkbar, daß Hypermetrien oder Oszillationen als Saccaden mitgezählt wurden); B) Augenkonjugation beim "Gaze" bleibt unbeeinträchtigt; C) Vertikale "Smooth-Pursuit"- Folgebewegungen in 0,2-2Hz sind identisch mit normalen Tieren; 1) Blickfixation im Gesichtsfeld ipsilateral der Läsion ist nicht möglich und wird durch repetitierende Saccaden in das Zielbereich zu kompensieren versucht 2) "Smooth-Pursuit"- Blickfolgebewegung von einem Ziel, das sich aus der Mittellinie in

Richtung zu der Läsion bewegt ist nicht möglich; 3) Die langsame Komponente von Targetsearch-/Fixierungssaccaden ist verlangsamt und zwar besonders in Richtung auf die Läsion; 4) In Dunkelheit wird ein langsamer Augendrift contralateral zur Läsion bemerkt; 5) Vestibulär provozierte Augenbewegungen (Kalorisch, Postrotatorisch) sind asymmetrisch, bzw. die langsamen Komponenten des Nystagmus ist contralateral der Läsion schneller und längerandauernd; 6) es liegt ein vorübergehender Konvergenzdefekt vor. Es wurde aus den Ergebnissen geschlossen, daß zwar eine Saccade funktionell durch eine Blickfixierung abgeschlossen wird, anatomisch jedoch die verantwortlichen Bereiche für die Blickfixierung und "Smooth-Pursuit" zusammengehören und Saccaden anderenorts beheimatet sind (Westheimer, Blair 1974). Die überraschende Botschaft schließlich war. daß somatomotorischen Systeme nach Cerebellektomie erwartungsgemäß und bekanntermaßen zwar beeinträchtigt sind, was sich ja durch dessen sonst wirkenden positiven Einfluß auf die Bewegungskoordination erklären läßt, aber doch eine komplette Abhängigkeit von Blickfolgebewegungen zu einer normalen Kleinhirnfunktion vorliegt. Auch dies bricht mit der zuvor angesprochenen Lehrmeinung, daß jegliche Bewegung vom Kleinhirn nur moduliert wird und betont noch die Bedeutung des Kleinhirnes für Augenbewegungen.

Klinische Untersuchungen von Patienten mit verschiedenartigen cerebellären Läsionen (Selhorst, Stark, Ochs, Hoyt 1976a,b sowie Zee, Yee, Cogan, Robinson, Engel 1976) hatten gezeigt, daß die Aufgabe des Kleinhirns nicht in der Planung und Initiierung von Augensaccaden liegt, sondern vielmehr in der Ausführung exakter Saccaden auf das Ziel hin. Im Rahmen anderer Arbeiten wurden bei Affen künstlich cerebelläre Läsion gesetzt, wobei sich dann dysmetrische Saccaden fanden, wenn der posteriore Kleinhirnwurm betroffen war (Ritchie 1976). Außerdem wurde klar (Keller, Slakey, Crandall 1983 und Ohtsuka, Noda 1991), daß dysmetrische Saccaden artifiziell durch elektrische Mikrostimulation im Kleinhirnwurm während visuell geführter Saccaden erzeugt werden können. Bei genauerer Betrachtung handelt es sich um die Kleinhirnwurmregionen VIc und VII, die in Zusammenhang mit Saccaden stehen (Fujikado, Noda 1987 und Noda, Fujikado 1987), so daß von dieser Region im allgemeinen als "Oculomotor Vermis" gesprochen wird. In dieser Region ließ sich eine saccadenabhängige Aktivität von Purkinjezellen beobachten (Kase, Miller, Noda 1980), worauf weiter unten noch zurückgekommen wird. Doch nicht nur die Mikrostimulation dieser Kleinhirnwurmbezirke verursacht saccadische Augenbewegungen, sondern auch die chirurgische Exstirpation derselben (Optican, Robinson 1980 und Ritchie 1976). Die Axone der Purkinjezellen dieser Region enden nahezu ausschließlich in einer Region, die "Fastigial Oculomotor Region (FOR)" genannt wird und sich in der caudalen Region des Nucleus Fastigii

lokalisieren läßt (Fuchs, Robinson, Straube 1993. und Yamada, Noda 1987). Es ist der Nucleus Fastigii ansonsten funktionell in eine Zone der rostralen Neurone (rFN, rostral Fastigial Nucleus) und eine der caudalen Neurone (cFN) zu unterteilen (Büttner, Fuchs, Markert-Schwab, Buckmaster 1991). Die aus Zellen der FOR ausgehenden Entladungen beeinflussen die Zielgenauigkeit von Saccaden direkt (Ohtsuka, Noda 1991 und Sato, Noda 1992) und es wurde unlängst spezifiziert, daß die Purkinjezellen in Abhängigkeit von Richtung und Amplitude der Saccade die Zellen die Aktivität der Zellen der FOR hemmen (Ohtsuka, Noda 1995). Diese Aktivität der Purkinjezellen wird für die Präzision von Saccaden als unerläßlich eingeschätzt. Man muß bedenken, daß dies nicht für Spontansaccaden gilt, sondern nur für visuell geführte (visually guided) Saccaden oder solche die willkürlich ausgeführt werden (memory guided); Spontansaccaden gehen ohne Aktivität der FOR-Zellen einher (Ohtsuka, Noda 1992). In den rostralen Grenzgebieten der FOR sind Zellen lokalisiert, deren Aktivität richtungsabhängig-proportional mit der Abweichung der Augen von der Mittelachse ansteigt ("eye position cells") - (Ohtsuka, Noda 1992 und Kase, Miller, Noda 1980). Man vermutet, daß diese Zellen zu nachgeschalteten Nuclei ipsi- und contralateral projizieren (Escudero, DeLaCruz, Delgado-Garcia 1992 und Lopez-Barneo, Darlot, Bertoz, Baker1982 und McFarland, Fuchs 1992) welche wiederum die Entladungen des Motoneurons (Bspl.: Ncl. Abducens) beeinflussen und somit die Augenposition fixieren (Cannon, Robinson 1987). So ließen sich durch Injektion stimulierender oder inhibierender Substanzen im Bereich der Zellen des Ncl. Fastigii Augendeviationen nach ipsi- oder contralateral relativ zur Injektionsstelle provozieren (Sato, Noda, 1992 und Robinson, Straube, Fuchs 1993). Es kommt bei Infarkten der A. cerebelli superior zu Beeinträchtigung der Kreuzung der Fasern des Ncl. Fastigii im rostralen Kleinhirn. Dieses führt klinisch zu kontraversiv hypometrischen und ipsiversiv hypermetrischen Augenbewegungen.

Büttner et.al. stellten am Affen fest (1991), daß die rostralen Neurone des Nucleus Fastigii (rFN) auf contralaterale Kopfrotation und ipsilaterale optokinetische Stimulation (durch eine sich drehende "Gitterstäbetrommel" auf eine Leinwand projizierte, wandernde Lichtstreifen) mit erhöhter Entladungsrate reagieren. Bei gegensinnigen Bewegungen hingegen erniedrigte sich die Entladungsrate und es wurde keine zu Spontansaccaden oder sich langsam bewegenden Targets (im Hinblick auf "Smooth-Pursuit") abhängige Aktivität beobachtet. Die Neurone des caudalen Nucleus Fastigii (cFN) fand sich eine Abhängigkeit "Smooth-Pursuit"- Bewegungen, neben einer deutlichen Ansprechbarkeit auf vestibuläre Reize. Die meisten dieser Neurone entladen bei Vorhandensein von contralateralen Kopfbewegungen und contrateralem "Smooth-Pursuit", so daß sie *nicht* anprechen wenn der VOR aktiv ist oder sich das Target nicht selbst

bewegt (d.h. ein beispielsweise rechts im Gesichtsfeld liegendes Target durch die Augen fixiert bleibt, während sich der Kopf nach links bewegt; im englischen Sprachgebrauch als "Stationary In The World" bezeichnet = SIW). Die übrigen Neurone entladen bei contralateralen Kopfbewegungen und ipsilateralen Augenbewegungen, sprechen also genau in den soeben geschilderten Bedingungen an (SIW). Man faßte an dieser Stelle, in Einklang mit den anderen damals vorliegenden Untersuchungen zusammen, daß die Neurone des rFN u.a. mit der Kontrolle der somatischen Muskulatur und der cFN mit Augenbewegungen zu tun haben.

Dennoch läßt sich ein Zusammenhang der rostralen Neurone des Ncl. Fastigii mit Augenbewegungen nicht absprechen. Eine recht neue Arbeit untersuchte den Einfluß dieser Neurone auf Gaze-Blickbewegungen, indem der rFN einseitig mit Muscimol ("Fliegenpilzgift", wirkt als GABAa-Rezeptoragonist hemmend) umspritzt und damit inaktiviert wurde. In Erweiterung wurde auch der cFN umspritzt und mit den anderen Ergebnissen verglichen (Pélisson, Goffart, Guillaume 1998). Man fand, daß der Gaze ipsiversiv zur Läsion hypermetrisch (verursacht durch übermäßige Augenbewegung) und kontraversiv hypometrisch (durch ungenügende Augen- und Kopfbewegung; wobei hier der Kopfanteil überwiegt) war und zwar proportional zur Abweichung des Targets von der Mittellinie. Mit anderen Worten war durch die Muscimolinjektion der Beitrag der Kopfbewegung an ipsiversivem Gaze verringert und an kontraversivem Gaze verstärkt. Während sich die kontraversive Hypometrie bei Inaktivation von rFN als auch cFN messen ließ, war die ipsiversive Hypermetrie für Inaktivation der fRN spezifisch. Außerdem zeigte sich, daß die Latenz zwischen Augen- und Kopfbewegung bei ipsiversivem Gaze sich auf 88-92% verringerte, wohingegen sie sich bei contraversivem Gaze auf 145-149% verlängerte. Ferner war ein Fehler bzw. eine Abweichung vom Target bei der Fixierung desselben unter Inaktivation des cFN doppelt so groß wie bei solcher des cFN (6% : 3%). Den Neuronen des rostralen Nucleus Fastigii wurde im wesentlichen auf Basis dieser Ergebnisse eine Funktion (Initiierung und Kontrolle) bei koordinierten Augen-Kopfbewegungen zugesprochen.

Es wurden neuronale Verbindungen zwischen dem Colliculus Superior, welcher u.a. den "oculomotorischen motor error" also den Fehlerbetrag zwischen Augen-Ist und Augen-Soll-Position kodiert und dem Nucleus reticularis tegmenti pontis (NRPT) gefunden (Waitzmann et.al. 1991). Dieser Nucleus wiederum ist mit dem Oculomotor-Vermis verbunden, so daß man davon ausgeht, daß letzterer Informationen über den Augenpositionsfehler erhält. Diese Signale werden dann über die Purkinjezellen zu der angesprochenen FOR geleitet.

Bei den zuvor erwähnten Untersuchungen mit Mikrostimulation hatte sich gezeigt, daß es einen Schwellenwert gab bis zu dem der Strom erhöht werden mußte, um beispielsweise Saccaden auszulösen. Das Minimum der Ströme lag bei 2-3µA, blieb aber unter 10µA. Die geringsten Ströme wurden nun nicht in Gebieten von hoher Zellkörperdichte gemessen, sondern in der weißen Substanz. Es stellte sich daher die Frage, ob man es mit einer orthodromen Reizweiterleitung über die direkt gereizten Axone der Purkinjezellen zu tun hatte, oder über eine sozusagen retrograde Reizleitung via den afferenten Moosfasern und Kletterfasern und dann erst wieder (nach Umschaltung) die Entladung der Purkinjezellen den Effekt verursachte. Diese Frage wurde durch eine Untersuchung beantwortet, bei der ein Neurotoxin ("Kainat, kainic acid") in die Bezirke niedriger Reizschwelle injiziert wurde, welches dafür bekannt ist, die Nervenzellkörper zu zerstören und dabei die Axone intakt zu lassen. Die nachfolgende Beobachtung der durch Mikrostimulation hervorgerufenen Saccaden lieferte das Ergebnis, daß eine orthodrome Reizungsantwort der Axone vorlag und nicht eine retrograde der afferenten Fasern (Noda, Fujikado 1987).

Die Kleinhirnwurmregionen VI und VII kamen aber noch weiter in den Blickpunkt. So scheint hier die Geschwindigkeit der sich bewegenden Augen, als auch die Geschwindigkeit des sich auf der Retina bewegenden Targets kodiert zu sein. Deutlich wurde dies durch Purkinjezellen, deren Entladungsrate direkt abhängig von diesen Faktoren ist (Robinson1965 und Suzuki, Noda, Kase 1984 und Suzuki, Keller 1988a,b und Kase, Miller 1980). Da für eine Berechnung der Geschwindigkeit des Targets auch die Geschwindigkeit der Kopfbewegung bekannt sein muß, suchte und fand man dafür zuständige Purkinjezellen in der gleichen Kleinhirnregion. Die Hälfte der Purkinjezellen reagierte auf ipsilaterale Kopfbewegungen, die andere Hälfte auf contralaterale – wobei die Entladungsrate linear mit der Geschwindigkeit anstieg (Suzuki, Keller 1988).

Schon früher wurde entdeckt, daß Neurone des Nucleus Fastigii sich abhängig von horizontalen und vertikalen Kopfbewegungen entladen (Gardner, Fuchs 1975). Die Entladungsrate war dabei unabhängig von Augensaccaden, jedoch wurde eine eventuelle Abhängigkeit zu "Smooth-Pursuit"-Bewegungen oder bei Suppression durch den VOR nicht untersucht.

Frühere Arbeiten hatten den Flocculus mit "Smoot-Pursuit"-Augenbewegungen in Zusammenhang gebracht (Lisberger, Fuchs 1978 und Miles, Fuller, Braitman, Dow 1980 und Noda 1979 und Noda, Suzuki 1979 und Leigh, Zee 1991). Es sollen sich in ihm Purkinjezellen befinden, die Augenposition und –geschwindigkeit beim "Smooth-Pursuit" kodieren. Außerdem ist er für den VOR von Bedeutung, da vermutlich hier ein geschwindigkeitsabhängiges vestibuläres Signal in ein positionsabhängiges Signal umgerechnet wird. Außerdem scheint hier ein bei VOR-Aktivität dem vestibulärem Signal entgegengerichtetes Signal vorzuliegen. Bei artifiziellen Läsionen des Flocculus am Primaten

zeigen sich Störungen der langsamen Blickfolgebewegungen und der Blickstabilisierung, als auch eine verminderte Fähigkeit, den VOR zu supprimieren. Klinische Untersuchungen am Menschen (Moschner, Zangemeister 1993) fanden eine Störung des ipsilateralen "Smooth-Pursuit" und einen Nystagmus bei Blickfixierung im lateralen Gesichtsfeld, sowie einen Rebound-Nystagmus als auch die mangelhafte VOR-Suppression. Bei beidseitigen Läsionen zeigte sich ein Down-beat Nystagmus in Ausgangsposition und eine Enthemmung des VOR, so daß eine Modulation des VOR durch den Flocculus sehr wahrscheinlich ist. Der Flocculus erhält von vestibulären Kernen, vom Nukleus präpositus hypoglossi, von der Olive und vom paramedianen Trakt (PM, paramedian tract; ihm werden Kopien von Augenbewegungssignalen zugeordnet) also vestibuläre, motorische und visuelle Afferenzen, die Efferenzen ziehen ipsilateral zu den Nuclei vestibulares im Hirnstamm.

Da jedoch deutlich gemacht werden konnte, daß die Fähigkeit von Primaten, "Smooth-Pursuit"-Blickfolgebewegungen zu generieren durch Entfernung des Flocculus und Paraflocculus nicht restlos verloren gegangen war, mußten zumindest für diese Blickfolgebewegungen noch andere Strukturen verantwortlich oder zumindest mitverantwortlich sein (Zee, Yamazaki, Butler, Gücer 1981).

Eine unlängst veröffentlichte Arbeit beschäftigte sich mit speziell mit der Funktion des "Oculomotor Vermis", der Regionen VIc und VII des Kleinhirnwurmes (posteriorer Kleinhirnwurm) in Bezug auf "Smooth Pursuit"- Augenbewegungen (Ohtsuka, Enoki 1998). Man wußte bereits durch Microstimulationsversuche an Primaten (Noda, Fujikado 1987a), daß diese Region ipsilaterale horizontale Saccaden beschleunigt und contralaterale abbremst. Ein gleichartiger Zusammenhang des posterioren Vermis zum "Smooth-Pursuit" war denkbar und sollte durch direkte und einseitige Stimulation dieser Region mittels Transcranieller Magnetstimulation (TMS) abgeklärt werden. Daß TMS die Neurone des Oculomotor Vermis modulieren kann, ohne tieferliegende Zentren (Hirnstamm) zu beeinflussen, war vorauszusetzen (Hashimoto, Ohtsuka 1995). Man konnte erkennen, daß Stimulation bei ipsiversivem "Smooth-Pursuit" zu einer abrupten Beschleunigung der Augenbewegung, als auch der Anfangsbeschleunigung der Bewegung führte. Contraversiver "Smooth-Pursuit" wurde in diesen beiden Qualitäten abrupt abgebremst. Der posteriore Kleinhirnwurm muß also Anfangsbeschleunigung der Blickfolgebewegung und die Blickfolgebewegung selbst richtungsabhängig kontrollieren. In dieser Arbeit wurde ein Schema eines "horizontal pursuit generator" präsentiert, welches hier abgebildet ist:



#### Abb.: 8; Erklärung im Text

Es bedeuten: ABD = nucleus abducens, FN = Nucleus Fastigii, MVN = Nucleus vestibularis medialis, OM = Nucleus oculomotorius, PN = Nucleus prepositus. Zur besseren Übersicht wurden rechter MVN, PN und Flocculus sowie linker FN und Purkinjezellen vorenthalten und schwarz gefärbte Zellkörper sind inhibitorisch.

Vor dieser Arbeit war der Effekt von TMS (gerichtet auf die Kleinhirnwurmregionen VIc und VII) auf Saccaden und eventuell dadurch ausgelöste Dysmetrien untersucht worden (Hashimoto, Ohtsuka 1995). Die Stimulation visuell geführter kontralateraler (bzw. kontraversiven) Saccaden zeigte nur einen Effekt, wenn sie mit einer "Null-Latenz" zur Saccade durchgeführt wurde; dann fand sich eine hypometrische Saccade, die von einer Korrektursaccade gefolgt wurde. Spätere Stimulation (nach 20, 40 oder 60 ms) war ohne Effekt. Die Stimulation bei den ipsilateralen Saccaden mit den Latenzen Null, 20 und 40ms führte zu hypermetrischen Saccaden mit postsaccadischem Drift zum Target. Die spätere Stimulation nach 60ms wiederum war ohne Einfluß. Der Gain (Augenbewegungsgeschwindigkeit dividiert durch Stimulusgeschwindigkeit) war dementsprechend bei ipsiversiven Blickfolgebewegungen erhöht und bei kontraversiven erniedrigt. Außerdem war die Maximalgeschwindigkeit (Peak Velocity) der ipsilateralen Saccaden mit TMS deutlich erhöht. Auch im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Modell präsentiert, diesmal jenes eines "Horizontal Burst Generators":



Abb. 9; Erklärung im Text

Es handelt sich um die vereinfachte Darstellung mit der Aufzeichnung von Aktivität der FOR-Zellen während linksgerichteter horizontaler Saccaden (linkes Bild) und während rechtsgerichteter Saccaden (rechtes Bild). Die Axone der FOR kreuzen noch im Kleinhirn und enden 1) in der sogenannten PPRF ("paramedian pontine reticular formation"), wo sich die exitatorischen "Burst"-Neurone befinden ("Saccadic Burst Generator"), 2) in der DMRF ("dorsomedial medullary reticular formation"), wo sich die inhibitorischen "Burst"-Neurone befinden und 3) ventrokaudal der PR ("pontine raphe"), wo sich die "Omnipause Neurons" befinden. Es bedeuten: ABD = Nucleus abducens, EBN = exitatorisches Burst-Neuron, IBN = inhibitorisches Burst-Neuron, OM = Nucleus oculomotorius, OPN = Omnipause-Neuron und PC = Purkinjezelle.

Eine sehr neue Arbeit (Nagel, Zangemeister 2001) bemerkte, daß es bei prädiktiven orientierenden Blickbewegungen zu einer Verkürzung der Latenzzeit zwischen Stimulus und Saccadenbeginn kam, sofern vor der Saccade mit TMS stimuliert wurde. Bei randomisierten orientierenden Blickbewegungen wurde unter TMS – Stimulation zwischen 1-25ms nach dem Stimulus eine Erhöhung der Saccadenmaximalgeschwindigkeit verzeichnet. Desweiteren fand sich – in Abhängigkeit vom Stimulationszeitpunkt – eine Dissoziation der koordinierten Blickbewegung, dahingehend, daß bei dem örtlich-prädiktivem Target die Augen dem Kopf vorauseilten wohingegen sich dies sonst andersherum verhält.

Bei der Untersuchung von Zentralvestibulären Störungen (Pykkö, Schalen 1982) zeigte sich, bei Augensaccaden bei rein cerebellären Störungen normalerweise nicht verlangsamt, sondern gleich schnell bis beschleunigt sind. Ferner wurde eine Häufung von Saccadendysmetrien (in diesem Fall Hypo- und Hypermetrien) festgestellt. Eine aufbauende Studie (Isotalo, Niemelä, Pykkö, Summanen1997) mit der Aufgabe, die Validität von Oculomotorikuntersuchungen (Pseudo Random Smooth Pursuit Test – PRPEM) zu überprüfen, stellte hervor, daß nach operativer Entfernung cerebellärer Hämangioblastome unterschiedlicher Lokalisation ein mangelhaftes Timing des Saccadenbeginns die charakteristische Veränderung von willkürlichen Augenbewegungen darstellte. Es waren die Maximalgeschwindigkeiten der Patienten erniedrigt (auf 89%), die Latenzen verlängert (um 19%) und die Dysmetrien verstärkt (von +-3 Grad auf +-5Grad, entsprechend 60%).

Eine aktuelle Arbeit untersuchte die Auswirkungen von degenerativen Krankheiten die zu Ataxie führen, nämlich die Friedreich Ataxie (FA), Kleinhirnatrophie (CA, cerebellar atrophy) und olivopontocerebellare Atrophie (OPCA) auf Augenbewegungen (Wessel, Moschner, Wandinger, Kömpf, Heide 1988). Ziel war es, durch Augenmotorikuntersuchung (mittels EOG) die Differentialdiagnose zu ergänzen. Bei der Kleinhirnatrophie (das Patientenkollektiv bot Atrophien unterschiedlicher Lokalisation) wurden speziell Saccadendysmetrie, Beeinträchtigung des "Smooth-Pursuit" und optokinetischen Nystagmus, als auch eine verminderte Suppression des VOR durch vestibuläre oder visuelle Informationen gefunden. Dies kann teilweise durch die Kenntnisse der für beispielsweise die Saccaden verantwortlichen Strukturen mit intracerebelläre Lage erklärt werden; wobei u.a. der Zusammenhang von Saccaden zu Purkinjezellen des Vermis (Region VIc und VII) mit deren inhibitorischer Efferenz zu Zellen des Nucleus fastigii zuvor schon beleuchtet wurde. Andererseits wurden ein pathologisch erniedrigter VOR-Gain fast ausschließlich bei Friedreich-Ataxie und Olivopontocerebell.-Atrophie gemessen. Dieses könnte durch "retrograde Degeneration" vestibulärer Kerne verursacht sein, die durch diese Erkrankungen von ihren cerebellären Afferenzen quasi abgeschnitten sind. Eine verminderte Saccadengeschwindigkeit war typisch für die OPCA, ohne daß man hinreichende Aussagen über die zugrundeliegenden Defekte neuronaler Strukturen hätte machen können; es war an pathologischen Substraten Verstorbener mit OPCA die PPRF (paramediane pontine reticular formation) als "Saccadic Burst Generator" (Noda, Murakami, Yamada, Tamada, Tamaki, Aso 1988) bei manchen Patienten mit Saccadenverlangsamung gut erhalten geblieben und in diesen Fällen die Substantia nigra oder Atrophie von rostralen Mittelhirnstrukturen diskutiert worden.

Eine ältere Arbeit beschäftigte sich mit den Adaptionsprozessen bei Saccaden, nachdem zunächst die horizontale Augenbewegung durch Schwächung seitlicher Augenmuskel erfolgte und nach dieser Adaption eine teilweise oder komplette Cerebellektomie an Affen erfolgte (Lance, Optican 1980). Die erste Versuchsbedingung rief hypometrische Saccaden mit postsaccadischen Drift hervor, die nach drei Tagen wieder weitgehend orthograd waren. Der dahinterstehende Mechanismus war eine Verstärkung von Pulse und Step – Phase der Saccade, während der postsaccadische Drift durch Anpassung des Puls- und Step – Verhältnisses zueinander erfolgte. Es waren auch nach Setzen cerebellärer Läsionen Saccaden aller Richtungen und Amplituden möglich, jedoch machte eine totale Cerebellektomie die genannten Anpassungsprozeße dauerhaft unmöglich. Die Teilcerebellektomierten Tiere ließen erkennen, daß Kleinhirnwurmregionen IV-IX für die Wiederherstellung orthometrischer Saccaden (via der Puls-Komponente), nicht aber zur Eliminierung des postsaccadischen Driftes verantwortlich ist. Letzteres wurde dem Flocculus zugeschrieben. Man faßte zusammen, daß das Kleinhirn eine Funktion zur Reparatur dysmetrischer Augensaccaden über Modifikation der Gains der Puls- und Step – Komponenten wahrnimmt.

#### d) Bewegung der Willkürmuskulatur und Kleinhirn im Hinblick auf Kopfbewegungen

Die motorischen Bahnen, die letztlich an der Endplatte der Willkürmuskulatur enden beginnen nach allgemeiner Lehrmeinung an dem Gyrus praecentralis des Großhirnes und werden Pyramidenbahnen genannt. Das erste Neuron zieht vom praecentralen Gyrus durch die Capsula interna hindurch, von dort weiter durch die Großhirnschenkel in die Medulla oblongata und kreuzt größtenteils auf Höhe des Überganges zum Rückenmark (Decussatio pyramidum) um dann im Seitenstrang des Rückenmarkes abwärts zu ziehen. Auf der jeweiligen Rückenmarkshöhe wird das 1. Neuron über ein Interneuron auf das 2.Neuron umgeschaltet, welches (als peripherer Nerv) zum Muskel zieht; Hirnnervenbahnen verlaufen nach Durchtritt durch die Capsula interna nur ein kurz zusammen mit der Pyramidenbahn. In diese Bahnen ist das Kleinhirn nicht eingeschaltet, sondern es übt seinen Einfluß über ein weitgehend parallel laufendes Bahnensystem aus. So ziehen von dem Gyrus praecentralis Kollaterale der Pyramidenbahn zu den Basalganglien (Corpus Striatum) und nach Kreuzung im Rautenhirn ins das Kleinhirn. Die Efferenzen des Kleinhirnes entstammen dann dem Nucleus dentatus und projizieren in den Thalamus (Ncl. ventralis lateralis und anterior) von wo aus zum Gyrus praecentralis zurückgeleitet wird, so daß schließlich ein Regelkreis entstanden ist. An dieser Stelle muß darauf hingewiesen werden, daß eine Verbindung nach Art der Pyramidenbahn (wie für Kopfbewegungsmuskeln gültig) für Augen nicht nachgewiesen worden ist, die Kerne der Augenmuskeln enthalten keine Fasern die direkt der Großhirnrinde entstammen.

Um die Muskelinnervation sinnvoll modulieren zu können erhält das Kleinhirn Informationen von Vestibulariskernen der Rautengrube (die zumeist dem Gleichgewichtsorgan, aber auch dem Rückenmark entstammen und in den Lobus flocculonodularis ziehen), Informationen der Tiefensensibilität (die von den Muskelspindeln und Sehnenorganen kommen und über das Rückenmark zugeleitet werden; ein Teil dieser Fasern schaltet zu den Vestibulariskernen um), Informationen der sensiblen Bahnen (die sich dafür im Nucleus ruber der Formatio reticularis sammeln und dann via Olive als Kletterfasern ins Kleinhirn gelangen) und die im vorherigen Absatz besprochenen Kollateralen des motorischen Großhirnrinde; diese stellen dem Kleinhirn quasi eine Kopie der efferenten motorischen Signale zur Verfügung (Forssmann, Heym). Die efferenten Bahnen des Kleinhirnes wurden im vorherigen Text erläutert.

Eine Arbeit (Miall, Weir, Stein 1987) untersuchte das Arbeitsprinzip des Kleinhirnes bei Blickfolgebewegungen und Motorik. Es wurden Affen, bei denen der Nucleus interpositus oder laterale Kleinhirnrinde reversibel gehemmt werden konnte darin trainiert, ein sich langsam bewegendes Target mittels eines Joysticks zu verfolgen. Es war ersichtlich, daß unter Hemmung die Maximalgeschwindigkeit von "Such"-Saccaden zunahm, während deren Präzision abnahm. Ohne Hemmung gab es außerdem eine deutliche proportionale Abhängigkeit der Targetgeschwindigkeit zu Geschwindigkeit der motorischen Antwort (Joystickbedienung), während unter Hemmung eine schnelle motorische Antwort meist auch von großer Amplitude war, und zwar ohne den normalen Zusammenhang zu hoher Targetgeschwindigkeit. Dieser Effekt wurde so interpretiert, daß für solche verfolgenden Bewegungen ("tracking") zunächst, sozusagen als "Versuchsballon" primitive Bewegungen produziert werden, die dann nach dem entsprechenden Bedarf moduliert werden. Das Kleinhirn schien in diesem Kontext eine für diese Anpassungsarbeit verantwortlich zu sein und diese Aufgabe über inhibitorische Einflußnahme auszuüben. Diese Arbeit stützte das Prinzip einer "Feedforward"-Datenverarbeitung.

Bei einer *Feedforward*-Regelung wird, nachdem der Bedarf von einer "Verrechnungseinheit" dafür gesehen wird ein Erfolgorgan angesteuert. Dieses Erfolgsorgan selbst beeinflußt nicht rückwirkend die Verrechnungseinheit. Ein Beispiel für dieses Prinzip wäre ein Muskeleigenreflex: Von der Muskelspindel wird ein Signal zum Rückenmark geleitet (= "Verrechnungseinheit"), welches dann einen Muskel ansteuert. Auch der Vestibulooculäre

Reflex fällt in diese Kategorie. Das Komplementär zum Feedforward ist das "*Feedback*"-Prinzip. Ein Beispiel hierfür wäre der hormonale Regelkreis der Hypophyse, aber auch der Vestibulozephale Reflex: eine Kopfdrehung reizt das Gleichgewichtsorgan und gibt der "Verrechnungseinheit" Anlaß, den Kopf gegensinnig zu drehen – wodurch wiederum das Gleichgewichtsorgan beeinflußt wird. In der folgenden Graphik werden diese Prozesse bildlich wiedergegeben; Beispiel (A) entspricht einer Feedback-Regelung, (B) einer Feedforward-Regelung:



Abb. 10; Feedback und Feedforward (am Beispiel Reflex) nach Ito

Es gibt mehrere Erklärungsversuche die versuchten, die Funktionsweise des Kleinhirnes modellhaft auszudrücken und den Anspruch haben, neuronale Bahnen zu entsprechen. Dabei kann eine Feedback- oder Feedforward Datenverarbeitung zum Tragen kommen. Es ist zu beachten, daß diese Modelle nicht unbedingt einander konkurrieren; es gibt für jedes theoretische und/oder konkrete Hinweise zur Stützung und ein gleichzeitiges Vorliegen ist genauso gut denkbar - wenn nicht gar anzunehmen. Es werden genannt (Ito 1984):

- 1. Sidepath-model
- 2. Loop-model
- 3. Lateral interaction model

Das *Sidepath*-modell wurde eigentlich schon zuvor beschrieben. Es werden zwei Kontrollzentren vorausgesetzt, die hintereinander geschaltet sind, wobei ein Reiz der zum ersten gelangt auf das zweite weitergeleitet wird und dann zum Erfolgsorgan gelangt. Zwischen den beiden Kontrollzentren befindet sich eine Schaltstation die von einer von einem dritten Kontrollzentrum von "zweiter Reihe" aus (= sidepath) beeinflußt wird. Es folgt eine graphische Aufarbeitung; es entspricht (S) dem genannten dritten Kontrollzentrum, (G1) und (G2) den beiden erstgenannten Kontrollzentren, (e<sub>i</sub>) den Eingangssignal und (T) dem Ausgangssignal.



Abb. 11; Sidepath-modell nach Ito

Die Berechnung erfolgt nach der Formel T=(G1-S)\*G2. Wenn also der Wert von (S) genau dem von (G1) entspricht, so ist das Ergebnis der Formel – also der Wert von (T) – gleich Null. Das ändert sich, sobald der Wert von (G1) den von (S) übertrifft. Dieses Modell ist am besten durch neuroanatomische Untersuchungen gestützt (siehe Funktionsprinzip des Kleinhirnes im Kontext der Anatomie der Kleinhirnrinde).

Das *Loop-modell* wurde im Prinzip auch schon erklärt, nämlich bei der Darlegung der somotatomotorischen Efferenzen des präzentralen Cortex (Pyramidenbahnen) und die Einbindung des Kleinhirns in einer Kontrollschleife darin. Die folgende Graphik spiegelt eine intracerebelläre Kontrollschleife wieder; es bedeuten: FN = Nucleus fastigii, LRN = Nucleus reticularis lateralis, LVST = Tractus vestibulospinalis lateralis, SG = Segmentaler Neuronpool (der  $\alpha$ 1-Motoneurone), MN = Motoneuron, Mittellinie ist gestrichelt.



Abb. 12; Schleifenanordnung neuronaler Kleinhirnbahnen (nach Ito)

Das *Lateral Interaction-Modell* ist eher hypothetisch, da sich die entsprechenden Nervenbahnen noch nicht haben nachweisen lassen; dennoch ist es in Anbetracht der unübersichtlichen Verknüpfungen in der Kleinhirnrinde gut denkbar. Das Prinzip ist, daß eine Bahn beim Überkreuzen einer anderen Kollateralen (inhibitorisch oder exitatorisch) an letztere abgibt. Bei der nächsten Abbildung steht CNMC für Corticonuclear-Microcomplex (Verbindung zwischen Kleinhirnrinde und Kleinhirnkern).



Abb. 13; Lateral-Interaction-Modell

Wie schon erwähnt, halten sich die oben genannte drei Modelle an die neuronalen Bahnen und Verknüpfungen und nähern sich der Kleinhirnfunktion ähnlich einem elektrischen Schaltplan. Man kann die Leistungen des Kleinhirnes aber auch auf einer abstrakteren Ebene diskutieren. Es bestehen dazu drei Theorien:

- 1. Das Kleinhirn als Lerneinheit
- 2. Das Kleinhirn als Koordinator der Bewegung
- 3. Das Kleinhirn als Zeitmessungseinheit

Zur Veranschaulichung dient nachfolgende Graphik:



Abb. 14; Kleinhirnafferenzen & -efferenzen nach Brooks

Die Ansichtweise *des Kleinhirnes als Lerneinheit* geht davon aus, daß die Kleinhirnrinde Information über die Propriozeption (mittels Moosfasern) und Purkinjezellen solche über den generierten Bewegungsimpuls (mittels Kletterfasern) erhalten. Ferner läßt sich annehmen, daß Parallelfasern die Propriozeptionssignale (also die Stellung der Extremitäten) im Kollateralschluß auch an die Purkinjezellen leiten. Wenn sich diese Verbindung nun bei ständig repetitierenden Bewegungen intensiviert, hätte das Kleinhirn gelernt eine Bewegung innerhalb eines bestimmten Bewegungsrahmen selbst auszuführen. Welsh und Harvey (1989) bestritten diese Hypothese nach der Versuchen mit Augenlidschlußbewegungen und behaupteten, daß das Kleinhirn lediglich dazu diene, die "Performance" von Bewegungen zu verbessern. Nachfolgende Arbeiten (Steinmetz, Lavond, Ivkovich, Logan, Thompson 1992) sprechen jedoch deutlich dafür, daß das Kleinhirn beim Lernen und Erinnern von konditionierten Bewegungen eine wichtige Rolle spielt.

Das Kleinhirn als *Koordinator einer Bewegung* anzusehen ist historisch (gestützt durch experimentelle Arbeiten) so tief verwurzelt und hat derart Einzug in die Lehrbücher gehalten, daß man kaum von einer Theorie sprechen mag. Das Kleinhirn würde demnach – unter Abgleich mit allen Afferenzen über beispielsweise Gleichgewicht und Extremitätenlage sowie über Bewegungsintention– zwischen Bewegungsprogramm des Großhirncortex und Muskelaktion koordinierend wirken, indem es die Amplituden jeder Einzelbewegung der Gesamtbewegung aufeinander abstimmt.

Die letzte Theorie sieht das *Kleinhirn als Zeitmessungseinheit*. Es wird angenommen, daß das Kleinhirn von der Großhirnrinde Information über die beabsichtigte Bewegung und deren Zielposition (Endposition) erhält. Vom Rückenmark erhält das Kleinhirn (über Kletterfasern) die Information über sie Startposition der Bewegung (also Lage der zu bewegenden Extremität zum Zeitpunkt der Bewegungsinitiierung). Nun wird das Signal der Moosfasern (Endposition) via Parallelfasern zu den Kletterfasern geleitet und letztlich zu den Purkinjezellen gelangen. Die Distanz dieser, durch die Parallelfasern entstandenen Verbindung wäre unterschiedlich lang sein und damit eine Latenzzeit bestimmen. Diese Latenzzeit repräsentiert dabei die Dauer einer Muskelkontraktion, denn sobald das Signal an der Purkinjezelle angelangt, wird die Muskelaktion beendet.

Von der, bekanntermaßen für die Dynamik einer antagonistisch innervierten Muskelbewegung sehr wichtigen Aktivität des B-Pulses im EMG ausgehend, untersuchten Zangemeister und Dee (Dee, Zangemeister 1998) klinisch, inwieweit eine horizontale Kopfbewegung phänotypisch und im EMG verändert ist, sofern cerebelläre Funktionsdefizite (durch Tumore oder Atrophien) vorliegen. Es wurden neun Normalprobanden und neun cerebelläre Patienten auf deren Kopfbewegungsdynamik untersucht. Die Testbedingungen entsprachen denen unserer Arbeit (siehe Punkt 4, Methodik; Es wurde weitgehend dieselbe Untersuchungshardware mitbenutzt), d.h. es mußte ein auf eine Leinwand projizierter Laserpunkt mit Amplitude von ±30 Grad mit dem Kopf verfolgt werden. Um möglichst auszuschließen, daß eine koordinierte Blickbewegung nicht mehr zu verwerten war, wurde auf einem Helm eine Taschenlampe mit einem Lichtkegel zentrisch befestigt; es galt, den Lichtkegel ständig mit dem Laserpunkt in Deckung zu halten. Die Normalprobanden präsentierten bei typischen triphasischem Pulsmuster

ein zeitlich recht stabiles Einsetzen des B-Pulses mit kleiner Streuung. Die Dauer des A-Pulses betrug 177ms und der B-Puls folgte nach 114ms (±28) mit einer Pulsdauer von 238ms (Durchschnittswerte). Der C-Puls begann nach 245ms und dessen Dauer betrug 198ms. Ein vierphasisches Pulsmuster konnte nicht (bzw. nur zu 0,8%) und Kokontraktionen (Zeitgleiche Aktivität von Agonist und Antagonist) nur zu 9,8% beobachtet werden Accelereration und Deceleration des Kopfes waren in Bezug auf Amplitude der Beschleunigung und Dauer der Phase vergleichbar. Die Bewegungen waren exakt, bzw. zu 90% orthometrisch mit 7,5% Hypermetrien und 2,5% Hypometrien. Die Patienten boten lediglich 35% Orthometrien, wohingegen Bewegungen zu 37% hypermetrisch und zu 28% hypometrisch. Das Pulsmuster war in den meisten Fällen auch triphasisch (50%), jedoch zu 22% vierphasisch und es kamen gehäuft Kokontraktionen vor (28%). Das Einsetzten des B-Pulses entsprach nur bei zwei der Patienten der Norm, zu zwei Drittel fand sich ein um 60ms verspätetes Einsetzen und bei einem Patienten ein verfrühtes. Das verspätete Einsetzen des B-Pulses deckte sich mit einer Vielzahl anderer Untersuchungen (Becker, Kunesch, Freund 1990 und Flament, Hore 1986 und Diener, Dichigans 1992 und Gottlieb, Corcos, Agarwal, Latash 1990 und Ivry, Keele 1989). Während die Normalprobanden recht einheitliche Meßergebnisse boten, war bei den Patienten insgesamt ein inhomogenes Bild präsent. Dies drückte sich in einer größeren Streuung der Daten aus und es kamen Dynamiken zutage, die Normalprobanden "fremd" waren - so beispielsweise ein B-Puls der sich über die ganze Bewegung erstreckte.

Die Pulsdauern selbst und deren Amplituden hingegen waren zwischen den beiden Personengruppen nicht auffällig verschieden.

Untersuchungen, die die elektomyographische Aktivität bei mechanisch begrenzten Bewegungen maßen (Hallet, Marsden 1979 und Marsden, Obeso, Rothwell 1983) stellten fest, daß eine Aktivität des B-Pulses verschwand. Dies war eine, im Sinne der Testbedingung sinnvolle Adaption des Individuums, denn durch die mechanische Begrenzung wurde die Bewegung ja vollständig gebremst und eine bremsende Muskelaktivität überflüssig.

Eine Untersuchung des cerebellären Intentionstremors (Vilis, Hore 1981) an Primaten, bei denen das Kleinhirn durch implantierte (im Bereich der Nuclei dentatus und interpositus) Kältesonden gestört wurde konnte zeigen, daß mit zunehmender Störung die Frequenz des Tremors abnahm (von 6-8 auf 3-5 Hz), während die Amplitude zunahm. Man interpretierte dies als eine zunehmende Latenzzeit bzw. reduzierte Leitungsgeschwindigkeit in den Kleinhirnbahnen. In dieser Arbeit wurde außerdem die EMG-Aktivität der antagonistischen Oberarmmuskeln und EEG-Aktivität im Bereich des für Armbewegungen zuständige präzentralen Gyrus abgeleitet und während einer passiven Ablenkung (so daß der M trizeps

brachii gedehnt wurde) des Armes sowie der nachfolgenden Relexantwort und darauffolgenden Korrekturbewegung verfolgt. Es zeigte sich nach der auf Rückenmarksebene ablaufenden Reflexantwort des M.Trizeps bei den intakten Kleinhirnen eine EMG-Aktivität des M. Bizeps (gleichbedeutend mit dem Beginn einer Korrekturbewegung), welcher eine erste EEG-Aktivität der Großhirnrinde (a) voranging. Danach sah man eine zweite (b) Aktivität der Großhirnrinde, welche von EMG-Aktivität des Antagonisten der Korrekturbewegung (also nun wieder des M. Trizeps) gefolgt wurde. Wurde das Kleinhirn gekühlt, fand man eine zeitlich normale Aktivität des ersten EEG-Pulses (a), jedoch setzte der zweite EEG-Puls (b) nach der, nebenbei verspäteten EMG-Aktivität des dazugehörigen Muskels ein. Klinisch findet man eine verspätet abgebremste und somit hypermetrische Korrekturbewegung des Armes. Auf Boden dieser Ergebnisse nahm man an, daß nach der Reflexbewegung des Armes die Großhirnrinde ein Signal erzeuge, welches der die Korrekturbewegung des Armes antagonisierenden Muskulatur befehle, die Armbewegung abzubremsen. Da das Kleinhirn bei Kühlung dem Großhirn nicht im voraus die nötigen Daten liefere, könne das Großhirn nur nachträgliche eintreffende Informationen von den Muskelspindeln verarbeiten. Dieses Signal des Großhirnes verlängere durch sein späteres Einsetzen die EMG-Aktivität des Muskels, welche dadurch die Bewegung "oszillierend" erscheinen ließe und einen zweiten Reflexbogen initiiere. Kleinhirntremor sei also eine Abfolge von sich antagonisierenden Streckreflexen, zum Teil vom Großhirn getragen. Ein normales Kleinhirn würde diesen Kreis durchbrechen, indem es dem Großhirn im voraus (also zeitverschoben bzw. "phasenverschoben") eine Information über die Muskelspindelafferenz anbietet und somit unpassende Großhirnefferenzen unterdrückt würden. Eine Folgearbeit (Flament, Hore 1986), bei der schnelle Armbewegungen von Primaten auch durch Kleinhirnkühlung gestört wurden, lieferte ergänzende Ergebnisse. Hypermetrisch Bewegungen waren gehäuft mit dahinterstehender "asymmetrischer Beschleunigung", das heißt, die Accelerationsphase der Bewegung war kleiner als die Dezelerationsphase. Der Beginn des ersten Agonistenpulses wies eine geringere Amplitude und längere Dauer auf und der antagonistische Puls war oft verspätet. Die Untersucher diskutierten eine Funktion des Kleinhirnes zur zeitlichen Terminierung des übergeordneten zentralen Bewegungsimpulses, wodurch die phasische Komponente der den Agonisten steuernden Großhirnaktivität eingeläutet würde. Die verspätete Aktivität des B-Pulses erklärte man sich folgenderweise: Das Großhirn liefert (bekanntermaßen) eine Kopie des Bewegungsprogrammes an das Kleinhirn, das wiederum ein Signal an das Großhirn zurückschickt welches die Generierung des Antagonistenpulses veranlasse. Durch die Kühlung erklärt sich eine verlängerte Leitungszeit dieser Signale und das Großhirn müsse mithilfe spinaler Afferenzen (die ja teilweise erst durch die schon ablaufenden Bewegung entstehen) über den zeitlichen Einsatz des Antagonistenpulses entscheiden, dies natürlich insgesamt zu spät.

In einer früheren Arbeit wurde das Kleinhirn unter Bezugnahme auf die bekannten Kleinhirnrindenstrukturen mit einer im Millisekundentakt laufenden Uhr verglichen (Braitenberg 1967). Es wurde angenommen, daß eine Parallelfaser bei ihrem räumlichen Verlauf nacheinander mehrere Purkinjezellen beschickt. Zwischen den Purkinjefasern würde das elektrische Signal (Aktionspotential) etwa mit einer Laufzeitdifferenz von einer Zehntel Millisekunde eintreffen. Die derartige Generierung unterschiedlicher Latenzzeiten könnten der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes oder der Kontrolle feiner Bewegungsabläufe dienen.

#### e) Koordinierte Blickbewegungen

Im Anfang der Einleitung (siehe 3.1) wurde die prinzipielle Dynamik einer koordinierten Blickbewegung beschrieben. Jedoch erschließt sich gemäß der Anpassung eines Individuums an die jeweilige Umwelt- bzw. Untersuchungsbedingung eine gewisse Variabilität in diesen Blickbewegungen und während bei Extremitäten die neuroanatomischen Zusammenhänge vergleichsweise übersichtlich sind, so scheinen diese Faktoren in Bezug auf koordinierte Blickbewegungen zunächst unüberschaubar.

Zangemeister und Stark (Zangemeister, Stark 1982) ließen Probanden koordinierte Blickbewegungen nach einem prädiktivem und nicht-prädiktivem Stimulus bei unterschiedlichen Targetbewegungsfrequenzen und –amplituden durchführen. Damit konnten diese Blickbewegung phänotypisch in vier voneinander abgrenzbare Typen eingeordnet werden.

 <u>Typ I</u>. Die Bewegungsimpulse für Augen- und Kopfmuskulatur (im EMG) werden zeitgleich abgegeben, jedoch erreicht das Auge das Ziel sehr viel früher als der Kopf und verharrt dann (unter dem Kopf gegensinniger Bewegung) auf dem Ziel während der Kopf weiterbewegt wird (CEM). Es fand sich eine große Variabilität infolge unterschiedlicher CEM-Geschwindigkeit und Kopfbeschleunigung. Dieser Blicktyp bildete 34% aller koordinierten Blickbewegungen und trat bevorzugt bei großer Helligkeit des Zieles und geringer Vigilanz der Probanden auf. Ein häufigeres Vorkommen bei prädiktivem Target (zeitlich und örtlich) oder bei Bemühen des Probanden, dem Target schnell zu folgen konnte nicht beobachtet werden.

- <u>Typ II</u>. Das Einsetzen der Kopfbewegung konnte so spät erfolgen, daß das Auge schon vorher auf dem Target eingetroffen war. Dann war es möglich, daß das CEM auch noch vor der Kopfbewegung einsetzte und so die Fixierung des Targets durch das Auge wieder beeinträchtigte. Dieser Bewegungstyp war bei Normalprobanden selten (4%), aber bei Patienten mit occipitaler Hemianopsie sehr häufig.
- 3. <u>Typ III</u>. Hierbei kam es zuerst zu einer Kopfbewegung und Beginn der Augenbewegung kurze Zeit danach. Der dabei aktive VOR führte zu einer anfänglich gegensinnigen Saccade, die dann aber rasch wieder in Richtung des Targets lief. Koordinierte Blickbewegungen werden zu 43% aus diesem Bewegungstyp gebildet. Er trat bevorzugt dann auf, wenn die Bewegungsamplitude groß war, denn die Erfassung des Targets mit Saccaden bei deren durchschnittlicher Amplitude von 15% wäre da weniger erfolgversprechend. Auftreten dieses Typs konnte durch prädiktives Ziel und das Bemühen des Probanden, sehr schnell das Ziel im lateralen Feld zu erreichen, gefördert werden. Diese Bedingungen entsprechen den Versuchsbedingungen unserer Arbeit und daher kommt dieser Bewegungstyp denen unserer Probanden am nächsten. Man kann diesen Typ noch einmal unterteilen, nämlich in IIIa und IIIb. Untertyp <u>IIIa</u> war durch eine verkürzte Dauer der Saccade gekennzeichnet, so daß das Ziel erst nicht vom gaze erreicht wird, dies wird durch eine anschließende Korrektursaccade oder eine Verminderung des CEM-gains erreicht. Beim Untertyp <u>IIIb</u> setzte die Saccade erst dann ein, wenn das Compensatory Eye Movement schon angefangen hatte. Das führte gelegentlich zum Nachfolgen mehrerer Saccaden.
- 4. <u>Typ IV</u>. Dieser Typ wird charakterisiert durch eine Saccade, die erst am Ende von, oder auch erst nach der Kopfbewegung einsetzt. Der VOR war meist noch vor der Saccade beendet. Bei großer Variabilität des Saccadeneinsetzens erfolgte diese oft so spät, daß es sehr lange dauerte, bis das Target endlich foveal abgebildet war – auch trotz schneller Kopfbewegung. Dieser Typ tritt meist bei sehr großen Bewegungsamplituden des Targets, Bemühen des Probanden rasch das Target zu erreichen und geringer Helligkeit des Targets auf. Dieser Blicktyp hatte 19% Anteil an den koordinierten Blickbewegungen.

Andere Arbeiten beschäftigten sich mit den zugrundeliegende anatomischen Strukturen speziell des Colliculus superior, welcher auf Höhe des Mittelhirns dem Tectum aufliegt. Diese Region erhält Afferenzen von der Sehbahn (N.Opticus) und gilt als Zentrum für optisch provozierte Reflexe (Forssmann, Heym). Man entdeckte an Katzen (Guitton et.al. 1990, Guitton 1992 und Guitton, Volle 1987), daß die Mikrostimulation der Colliculi superior koordinierte Blickbewegungen auslöst. Eine gleichartige Stimulation derselben Region rief eine in Bezug auf Amplitude und Richtung gleiche Gaze-Shifts (englisch für: Koordinierte Blickbewegung) hervor, jedoch konnte dabei der Anteil der Augen- bzw. Kopfbewegung an der Gesamtbewegung sich von mal zu mal sehr unterscheiden. Untersuchungen an Primaten (Robinson, Cowie 1993) legten den Schluß nahe, daß im Colliculus superior eine topographische Zuordnung der Zellen vorliegt, die Richtung und Amplitude der Blickbewegung (die nötig ist, um den jeweils gerade vorliegenden Abbildungsfehler des Zieles – also die Winkeldifferenz zwischen Ziel-Ist-Position und Target-Ist-Position, mit anderen Worte "gaze-error") festlegen.

Bemerkenswert ist die hohe Variabilität des Einsatzes von Augen- oder Kopfbewegungsanteil und zwar nicht nur interindividuell, sondern auch intraindividuell bei derselben Untersuchungsbedingung (Tweed 1997). So kann man, um ein Ziel 20 Grad rechts zu fixieren entweder nur die Augen um diesen Betrag bewegen und den Kopf zentrisch lassen, oder Augen und Kopf jeweils um 10 Grad zum Ziel hin bewegen. Alle Zwischenstufen sind denkbar. Je weiter sich das Ziel lateral befindet, desto wahrscheinlicher ist aber ein "Miteinsatz" des Kopfes; vermutlich ist es sinnvoll für das Individuum und wird daher angestrebt, die Augen auf dem Target zentrisch im Kopf zu halten – angenommen die Augen stehen zentrisch im Kopf so wäre ein Blickschwenk nur mit den Augen auf 30 Grad nach rechts eine Bewegungsamplitude von 30 Grad bedeuten und problemlos möglich sein. Hätte für dieses Beispiel eine Kopfdrehung von 60 Grad nach links vorgelegen, so hätten die Augen (alleinigen Augeneinsatz vorausgesetzt) sich insgesamt um 90 nach rechts bewegen müssen, was anatomisch doch eher problematisch ist. Man weiß (Sparks, Mays 1990/1983), daß sich im Colliculus superior Zellen befinden, die vor einem gaze-shift den gaze-error (s.o.) kodieren und diesen Wert während der gesamten Bewegung beibehalten. Es wird deutlich, daß alleine der "gaze-error" nicht für die Programmierung des gaze-shiftes ausreicht, denn dann wären die Untersuchungsergebnisse einheitlicher. Ferner werden im Colliculus sup. Zellen vermutet, die den sich während des gazeshiftes entwickelnden gaze-error kodieren (Munoz, Wurtz 1995a,b), jedoch ist man sich über deren Bedeutung unklar. Ein Modell auf Basis dieser Erkenntnisse geht von der Verrechnung von: Bewegung des Zieles relativ zum Auge, Zielbewegung im Raum, Kopfposition, Augenposition, gewünschte Kopfzielposition, gewünschte Augenzielposition und VOR-Signal aus.

Die angesprochene große Variabilität von Kopfbewegung bei gaze-shiftes ist gegenwärtig trotz aller Bemühungen noch nicht geklärt. Man kann sich diesem Problem logisch nähern und zwei Bedingungen unterscheiden, nämlich 1) findet überhaupt ein Einsatz des Kopfes statt und 2) zu welchem Ausmaß wird der Kopf benutzt (Stahl 1999). Man konnte klinisch untersuchte Personen in solche einteilen, die bevorzugt den Kopf einsetzten und andere, die dies weniger tun – sogenannte "head-movers" und "non-head-movers" (Afanador, Aitsebaono, Gertsman1986 und Bard, Fleury, Paillard 1992und Fuller 1992), die Gründe dafür sind nicht bekannt. Genauso verhält es sich mit dem Ausmaß des Kopfeinsatzes und auch in diesem Punkt ist man über das Stadium von Hypothesen nicht hinaus. Es sind mehrere Möglichkeiten denkbar, wie die Kopfbewegung beim gaze-shift berechnet werden könnte: ein direkt proportionaler Zusammenhang von Kopfamplitude zu Gaze-Amplitude, ein direkt proportionaler Zusammenhang von Kopfamplitude zu Winkeldifferenz der Target-Position, das Anstreben einer bestimmten Exzentrizität der Augen bei Fixieren des Zieles und ein Zusammenhang zu der zu erwartenden Augenexzentrizität die ohne Kopfeinsatz entstehen würde. Die Studie von Stahl stützt die letztgenannte Abhängigkeit; in dieser Arbeit wurde das gesamte mit einer koordinierten Blickbewegung erreichbare Gebiet in Gruppen unterteilt, nachdem man Probanden unter verschiedenen Amplituden ein Ziel schnell hatte fixieren lassen: 1) eine "Eye-Only-Range", also es wird zum Fixieren eigentlich nur das Auge benutzt (Kopfbewegungen wurden verworfen, wenn sie kleiner als 10% von der Zielamplitude ausmachten) – dieser Bereich umfaßte 36Grad ±32Grad und 2) einen "Customary Ocular Motor Range", bei dem Kopf und Augen eingesetzt werden und bei dem die postsaccadische Augenexzentrizität (scheinbar) in einem für das Individuum bequemen Rahmen bleibt. Dieser Bereich umfaßt 44Grad ±24Grad.

Bedeutsam ist zweifelsohne eine Prädiktivität des Zieles in Bezug auf Ort und Zeit. Ist dies der Fall, so wird bei größerer Amplitude (>40 Grad) eine Kopfbewegung noch vor der Saccade erfolgen, ansonsten ist es umgekehrt (Zangemeister 1981). Wenn auch die Untersuchungsbedingungen in unserer Arbeit hauptsächlich prädiktiv waren, so fügten wir einen Testdurchlauf mit zeitlich zufälligem Stimulus aus diesen Gründen hinzu. In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit zu erwähnen, die nicht nur –wie die meisten vormaligen Arbeiten– eine Beziehung von Blickamplitude zum Ausmaß der Kopfbeteiligung sah, sondern als zweiten Faktor noch die Prädiktivität (Moschner, Zangemeister 1993).

Wo die genannten Ergebnisse auf Untersuchung zweidimensionaler Gaze-Shifts basieren, so befassen sich neuere Forschungen mit der Augen-Kopfkoordination bei Fixation eines Zieles im (dreidimensionalen) Raum. Durch die "Search-Coil"-Technik wird eine der Realität entsprechende Untersuchungbedingung ermöglicht und es könnten sich auf Boden der Messungen validere Modelle entwickeln lassen. Von Interesse wäre dabei vermutlich ein Vergleich von Normalprobanden mit solchen mit Strabismus.
#### f) VOR:

Der Vestibulo-Okuläre-Reflex (VOR) dient dem Ausgleich nicht-willentlicher Kopfbewegungen, die die Abbildung eines Objektes auf der Retina dadurch stören würden, daß die Augen mitabgelenkt werden. Das geschieht im Alltag ständig, so zum Beispiel beim Gehen und der Reflex ist dabei derart empfindlich, daß sogar Kopfbewegungen welche durch Pulsieren der Arteria Carotis verursacht werden, kompensiert werden können. Der VOR ist dabei nicht nur bei horizontalen Kopfablenkungen aktiv, sondern auch bei vertikalen (Barmack 1981) oder rotatorischen (Krejcova, Highstein, Cohen 1971); allerdings beruhen die meisten Erkenntnisse auf Untersuchung des horizontalen VOR's. Wenn dann eine Kopfablenkung kompensiert werden muß, so geschieht das durch gegensinnige Bewegung der Augen. Ein "reiner" VOR, also eine nur durch diesen Reflex gesteuerte (und nicht durch willentliche oder sonstigen Einflüsse durchmischte) Augenbewegung läßt sich nur bei Untersuchung in Dunkelheit beobachten - wenngleich gezeigt werden konnte, daß der VOR bei Dunkelheit willentlich unterdrückt werden kann (McKinley, Peterson 1985 und Baloh, Lyerly, Yee, Honrubia 1976 und Barr, Schultheis, Robinson 1976 und Melvill, Berthoz, Segal 1984). Bei einer willentlichen Kopfbewegung würde der VOR seinerseits stören, wenn er bei einer geplanten koordinierten Blickbewegung nach rechts die Augen entgegen des Zieles nach links steuern würde – und so wird er unter dieser Bedingung supprimiert. Es scheint andererseits, als würde der VOR auch während einer geplanten Saccade aktiv und dabei der Blickstabilisierung dienen (Bizzi, Kalil, Tagliasco 1971 und Morasso, Bizzi, Tagliasco 1973 und Dichigans, Bizzi, Tagliasco 1973), so daß die Supprimierung selbst beeinflußbar ist. Wenn bei einer koordinierten Blickbewegung die Augen das Ziel erreicht haben (was sie aufgrund ihrer geringeren Massenträgheit vor dem Kopf vermögen - siehe Einleitung am Anfang; vorausgesetzt es handelt sich um ein nicht-prädiktives Ziel - siehe 3.4) dann ist eine volle Aktivität des VOR wiederum sinnvoll, um das Ziel während der nachhängenden Kopfbewegung foveal abgebildet zu halten. Dieser Abschnitt der Bewegung wird "Compensatory Eye Movement" (CEM) genannt. Der VOR ist in seiner Funktion zu erstaunlicher Anpassung fähig. So wurde in einem Experiment Probanden Prismenbrillen aufgesetzt, welche das gesehene Bild seitenvertauschten (Gonshor, Melvill-Jones, 1976a,b). In einer vier Wochen währenden Versuchslaufzeit adaptierte sich der VOR allmählich daran, bis er schließlich die Richtung ganz geändert hatte.

Neuroanatomisch besteht der VOR aus einem drei Neurone umfassenden Reflexweg: 1) das Vestibularorgan ist über den Faszikulus longitudinalis mit den Vestibularkernen verbunden – diese Kerne moduliert der Flocculus des Kleinhirnes zur Steuerung des Reflexes, 2) eine Verbindung von den Vestibularkernen zu den Okulomotorischen Kernen und von dort schließlich zu 3) den sechs verschiedenen Augenmuskeln. Experimente, bei denen der Flocculus funktionell exstirpiert wurde (eine chirurgische Entfernung führt zu retrograder Degeneration von olivocerebellaren Neuronen und könnte so die Aussagefähigkeit schmälern, daher folgten Arbeiten bei denen der Flocculus chemisch inaktiviert wurde – durch Injektion von Kainsäure oder Lidocain; die Olivenbahnen sind deshalb wichtig, da sie ein Signal der retinalen Fehlabbildung zum Flocculus leiten.) zeigte, daß dies eine extreme Abnahme des VOR-Gains nach sich zieht, während die VOR-Adaption versiegte. Eine Entfernung von Nodulus, Uvula, Paraflocculus oder des posterioren Kleinhirnwurmes war ohne Effekt und so deutet man den Flocculus als den Ort der VOR-Berechnung.

Das Verhältnis der Werte, an denen der Beobachter den Output des VOR festmachen kann wird "Gain" genannt. Man unterscheidet den Amplituden-Gain vom Geschwindigkeits-Gain, welche sich folgendermaßen berechnen:

	▲ Eye movement	Eye velocity
Amplituden-Gain =		GeschwGain =
	▲ Head movement	Head velocity

(▲Eye-movement errechnet sich durch den Differenzbetrag von der Augenposition bei erstem Erreichen des Zieles zur Position am Ende der Bewegung. Für ▲Head-movement gilt dies analog. Bei dem Geschwindigkeits-Gain werden die Maximalgeschwindigkeiten zueinander in Beziehung gesetzt, wobei die Absolutwerte zu einem vergleichbaren –im Optimalfall identischem– Zeitpunkt genommen werden. Um diese Bedingung zu wahren ist es nicht immer möglich, den Maximalwert zu nehmen)

Der Zahlenwert des Gains ist in beiden Fällen "Eins", wenn Augenbewegungsstrecke bzw. – geschwindigkeit genauso groß ist, wie Kopfbewegungsstrecke bzw. –geschwindigkeit. Relativ niedrige Gain-Werte wurden in Kaninchen und Hühnern gemessen (0,43 bis 0,5), während bei Katzen, Affen und Menschen Werte unter den meisten Bedingungen nahe "Eins" liegen, selbst bei Kopfgeschwindigkeiten von mehr als 350 Grad/s. Eine Steigerung der Blickbewegungen bei Primaten auf 4Hz steigert den Gain auf 1,3 und eine solche auf 6Hz den Gain auf Werte bis 2 (Ito, 1984, Kapitel 25).

#### 1.2) Fragestellung

Es ist also seit langem bekannt und liegt in der Natur der Kleinhirnfunktionen, daß Läsionen desselben (seien es Atrophien, Blutungen oder Tumore) auf die Muskelbewegungen Einfluß zeigen. Bisher wurden Augenbewegungen sowie Kopfbewegungen gründlich – wenngleich natürlich nicht erschöpfend – untersucht. Die bestehenden Arbeiten konzentrieren sich in aller Regel entweder nur auf die Augen- oder nur auf die Kopfbewegungen und so bleibt zum einen die Frage offen, welche Bewegungen schwerwiegender (oder in welchem Ausmaß) von Kleinhirnläsionen betroffen sind. Diese Arbeit kann hier zur Klärung beitragen, indem durch Untersuchen beider Bewegungen bei cerebellären Patienten und Normalprobanden ein direkter Vergleich möglich gemacht wird. Wie anfangs erwähnt, war der Einfluß cerebellärer Läsionen auf Blicksaccaden oder Kopfbewegungen schon Forschungsgegenstand - doch es verblieb zu klären, inwiefern koordinierte Blickbewegungen betroffen sind. Durch Einschluß dieses Blickfolgemusters in die Untersuchungsroutine sollte hier eine Aussage erzielt werden.

# 2 Methodik (A)

#### 2.1 Beschreibung des Versuchsaufbaus

Die Testpersonen saßen auf einem Stuhl, der sich im Zentrum einer konzentrisch gewölbten weißen Wand befand. Diese Wölbung gewährleistete, daß jeder Punkt der Wand vom Auge der Testperson gleich weit entfernt war – wobei die Entfernung etwa 160cm betrug. Mittels einer Spiegeloptik konnte ein roter Laser-Lichtpunkt in Kopfhöhe auf die o.g. Wand projiziert werden. Dieser Laserpunkt wurde vor jeder einzelnen Messung auf den genauen Mittelpunkt der weißen Wand (direkt vor die Testperson) projiziert, um den Mittelpunkt der später folgenden Kopf-/ Augenbewegung eichen zu können; sodann wurde der Laserpunkt auf der Horizontalen bewegt, d.h. der Laserpunkt wurde auf beispielsweise +10 Grad gelenkt, verharrte dort eine bestimmte Weile, um dann rasch auf –10 Grad gelenkt zu werden und so fort.

#### 2.2 Beschreibung des Untersuchungsablaufes

Die Testpersonen erhielten unter verschiedenen Testbedingungen die Aufgabe, dem roten Laserpunkt (Stimulus) folgen, also eine durch den Laserpunkt vorgegebene Amplitude mit maximaler Geschwindigkeit nachzuvollziehen; dies entweder nur mit dem Kopf, nur mit den Augen, oder in einer koordinierten Blickbewegung. Es wurden Messungen in zwei verschiedenen Amplituden vorgenommen, nämlich in ±10 Grad und in ±30 Grad – wobei unter jeder dieser Amplituden Meßdurchläufe in fünf unterschiedlichen Frequenzen der Laserpunktsteuerung erfolgten; bei einer Vorgabe von 1Hz wanderte der Laserpunkt so innerhalb einer Sekunde einmal hin- und her. Bei vier der fünf unterschiedlichen Frequenzen wurde der Laser rhythmisch (und somit prädiktiv) angesteuert, in der fünften Geschwindigkeit sorgte ein Zufallsalgorithmus für eine immer etwas unterschiedliche Zeitdauer zwischen den Lasersprüngen (random).

Ein kompletter Testdurchlauf sah dergestalt aus:

±10 Grad	0,3Hz	(= Task 1)
	0,5Hz	(= Task 2)
	1,0Hz	(= Task 3)
	1,4Hz	(= Task 4)
	Random (0,38Hz)	(= Task 5)
±30 Grad	0,3Hz	(= Task 7)
	0,5Hz	(= Task 8)
	1,0Hz	(= Task 9)
	1,4Hz	(= Task 10)
	Random (0,38Hz)	(= Task 11)

Dieser Testdurchlauf wurde, wie schon erwähnt unter drei verschiedenen Bedingungen durchlaufen:

- 1) reine Kopfwendungen
- 2) reine Blickbewegungen
- 3) koordinierte Blickbewegungen

Insgesamt wurden also 30 Messungen durchgeführt, jede mit einer Dauer von zwei Minuten – ausgenommen der Durchlauf bei 1,4Hz, der auf eine Minute beschränkt war. In den einzelnen Meßdurchläufen kamen je nach Frequenz zwischen 72 und 240 Einzelbewegungen zusammen. Die angestrebte Untersuchungszeit betrug 54 Minuten, welche von den Normalpersonen zuverlässig erreicht wurde. Dies war nicht allen Patienten möglich, so vermochten zwei Patienten nicht der Maximalfrequenz des Stimulus von 1,4Hz zu folgen und baten um Auslassen dieser Untersuchungsfrequenz (Es handelte sich dabei um die Patienten 4 und 5; siehe Patientenpräsentation - Punkt 2.6).

#### 2.3 Datenaquisition

#### 2.3.1 Beschreibung der Meßtechniken

Es gibt mehrere Möglichkeiten, die relative Position der Augen zum Kopf und damit letztlich Augenbewegungen zu untersuchen. Die Elektrookulographie (EOG) ist die technisch einfachste Lösung (durch unterschiedliche elektrische Ladung von Retina und Konjunktiva bildet der Augapfel einen elektrischen Dipol, der durch Hautelektroden abgeleitet wird), jedoch bei kleinen Augenbewegungen nicht sehr präzise, bleibt aber auch bei sehr großen Augenbewegungsamplituden (+- 30 Grad und höher) aussagefähig. Bessere Ergebnisse lassen sich durch eine "Brille" erzielen, welche die Augenposition direkt-optisch detektiert (siehe Methodik). Bei größeren Bewegungsamplituden werden die "Brillen" technisch-geometrisch bedingt meist ungenauer, allerdings fiel der Fehler in den hier untersuchten Amplituden (+-30Grad Maximum) nicht nennenswert ins Gewicht. Eine gleichzeitige EOG-Aufzeichnung kann aber verifizierend wirken. Es lassen sich mit beiden Methoden die Augenbewegungen zweidimensional abgreifen, wobei vertikale Bewegungen durch synergistische und störende Lidbewegungen prinzipiell problematischer zu untersuchen sind. Eindimensionale Messungen, also die der horizontalen Augenbewegungen sind für die meisten Fragestellungen ausreichend und wir beschränken uns auch in dieser Arbeit darauf. Neuere Untersuchungen verwenden die "Search-Coil"-Methode, die eine freie Bewegung des Kopfes und der Augen im Raum ermöglicht und somit realistischere Untersuchungen ermöglicht. Es werden dabei jeweils zwei in Silikon eingegossene Metallspiralen rechtwinklig zueinander an Auge, Kopf und Schulter aufgeklebt. Durch drei große Magnetspulen in geeigneter geometrischer Anordnung wird ein Magnetfeld erzeugt, in dessen Zentrum sich die Versuchsperson befindet. Die dann in den in den aufgeklebten Metallspiralen induzierte Spannung kann abgegriffen werden und daraus auf Position und Bewegungsgeschwindigkeit geschlossen werden bis zu Amplituden von +-50Grad mit hinreichender Genauigkeit (Radau, Tweed, Vilis 1994 und Judge, Richmond, Chu 1980). Es ist ersichtlich, daß der apparative Aufwand eine breite Anwendung erschwert.

Das Elektromyogramm (EMG) ermöglicht die Messung des Muskelaktionspotentiales über Einstichelektroden oder Oberflächenelektroden. Letztere bieten sich nicht nur wegen der zu erwartenden besseren Compliance der zu untersuchenden Personen, sondern auch bei bewegten Untersuchungen an, wenn sich die Haut über dem Untergrund verschiebt. Man erhält allerdings ein geringeres Ausgangssignal, welches stärker verstärkt werden muß – wobei man eventuelle Fehler gleich mitverstärkt. Eine richtige Plazierung der EMG-Elektroden ist sowohl für Messung des richtigen Muskels als auch für ein verwertbares Signal sehr wichtig. Die Abbildung 15 (Zangemeister, et al. 1982) verdeutlicht das Zusammenwirken agonistischer und antagonistischer Muskel bei einer Kopfrotation. Gezeichnet sind die Mm. Sternocleidomeastoidei und Mm. Splenius capitis mit Ansatz- und Endpunkten. Die linke Bildhälfte zeigt eine zentrische horizontale Kopfposition, die rechte eine horizontale Kopfrotation um 60 Grad nach rechts bei der rechter M. splenius und linker M. sternocleidomastoideus synergistisch wirken. Für eine EMG-Aufzeichnung einer Kopfrotation ist die beidseitige Ableitung der Mm. splenii capitis ausreichend. Dazu benötigt man zwei Elektroden über dem jeweiligen Muskel in einem bestimmten Abstand zueinander; desweiteren eine Referenzelektrode, die an einer entfernten Stelle (möglichst ohne darunterliegende muskuläre Aktivität) angebracht wird.



Abb. 15; schematische Anatomie der Kopfrotatoren nach Zangemeister et al. 1982

Die nächste Abbildung (16) zeigt die EMG-Ableitung an unterschiedlichen Lokalisationen (Nam, Hannaford, Stark 1989). Die Position 2 brachte die besten Ergebnisse. Die Ableitung der M. splenii gelingt dort mit den geringsten Störsignalen, die z.B. durch Interferieren des antagonistischen Muskels (hier: des M.Sternocleidomastoideus) zustande kommen. Dieser Effekt wird "Cross-Talk" genannt und kommt besonders bei zu enger Anordnung der Elektroden zustande. Als optimal gelten in diesem Bereich ein Abstand von 3cm.



Abb. 16; EMG-Elektrodenanordnung nach Nam, Hannaford, Stark 1989

#### 2.3.2 Beschreibung der verwendeten Geräte

Um die relevanten dynamischen Parameter der koordinierten Blickbewegung, d.h. die Augenbewegungen und die Kopfwendungen genau erfassen zu können, benutzten wir folgende Messungen bzw. folgende Geräte:

Zur Messung der <u>Kopfposition</u> wurde den Testpersonen ein leichter (53g) Helm aufgesetzt, der über eine eingelenkige Kardanwelle mit einem Potentiometer [IT-07/10Ncm der Fa. Staiger, Mohik & Co.] verbunden war. Eine in das Potentiometer eingespeiste Spannung von 3 Volt wurde entsprechend einer Rotation des Kopfes linear verändert.

Direkt am Helm war ein <u>Accelerometer</u> (ASBC1500) befestigt, welches mit 20g Gewicht kein Hindernis für die Testpersonen darstellte und mittels eines induktiv gelagerten Trägheitsmessers die gemessene Kopfbeschleunigung an einen Verstärker (Fa. Walter Elektronik) lieferte. Das <u>EMG-Signa</u>l wurde durch Oberflächenelektroden (aufklebbare Einmalelektroden, mit etwas Kontaktgel) abgeleitet. Von diesen wurden beiderseits über dem Musc. Splenius Capitis jeweils zwei Elektroden plaziert, mit jeweils einer Referenzelektrode am Handgelenk. Der M.Splenius ist recht gut in der Lücke zwischen M.Sternocleidomastoideus und M.Trapezius zu lokalisieren und ist an der Kopfwendung zur gleichen Seite beteiligt. Die Weiterverarbeitung des Signals erfolgte durch Vorverstärker (Tönnies EV100) und Hauptverstärker (BIO-V2, Walter Elektronik; eingestellt auf eine Aufnahmefrequenzbreite von 20 bis 600 Hz).

Die horizontalen Augenbewegungen wurden mit <u>EOG</u>-Oberflächenelektroden (gleichen Typs wie bei der EMG-Messung) abgeleitet. Plazierung der Elektroden in typischer Weise. Die Referenzelektrode wurde median auf der Stirn aufgeklebt. Das Oberflächensignal wurde von einem Vorverstärker (Fa. Tönnies) und Hauptverstärker (DC-Verstärker, Fa. Tönnies) weiterverarbeitet. Das EOG hat seine Stärke bei größeren Auslenkungen von Augenbewegungen und wurde in Ergänzung zu unten genannter Infrarotbrille eingesetzt.

Für eine sehr präzise und hoch auflösende Messung speziell kleiner und mittelgroßer Augenbewegungen mit genügender Genauigkeit bei großen Augenbewegungen wurde eine <u>Infrarotbrille</u> verwendet (Model 200 Eye Movement Monitor, von Gulf+Western Applied Science Laboratories). Bei dieser Brille wird eine IR-Sende-LED in Abstand von 1cm vor die Unterhälfte der rechten Pupille eingestellt, wobei jeweils eine Photodiode links und rechts von der IR-Quelle Veränderungen des von Iris und Sklera reflektierte IR-Lichtes in ein eichbares Signal umwandeln. Als Nachteil gereicht das Gewicht der Brille, welches insbesondere von Nichtbrillenträgern nach einer Weile als störend empfunden wird.

Alle durch die hier genannten Geräte ermittelten Signale wurden auf einem <u>DAT-Kassettenrecorder</u> (TEAC, RD-222T PCM Data Recorder & Anti-Aliasing-Filter-Unit T2-314FA) (mit bis zu acht Eingangskanälen) gespeichert, dessen eingebautes Oszilloskop eine bescheidene On-Line Kontrolle der Messungen bzw. aller 7 gemessenen Kanäle gestattete. Immerhin konnte dieses Oszilloskop dazu beitragen, grobe technische Fehler schon am Anfang einer Untersuchung festzustellen und Fehlmessungen mindern.

Es belegten:

Kanal 1 = Stimulus (Laserpunkt) Kanal 2 = EMG rechts Kanal 3 = EMG links Kanal 4 = Accelerometer Kanal 5 = Potentiometer Kanal 6 = EOG Kanal 7 = IR-Brille horizontal

#### 2.4 Beschreibung der Datenverarbeitung

Die, wie soeben erwähnt auf DAT gesicherten Messungen wurden zwecks besserer Weiterverarbeitung auf dem Personalcomputer und schnelleren Zugriffs auf Compact Discs transferiert. Dies geschah mit einer MS-DOS Anwendung die von Matthias Nagel (Neurologischen Abteilung des UKEppendorfs, Hamburg)unter Verwendung von Test-Point® der Fa. Keithley erstellt wurde. Eine weitere Test-Point®-Anwendung von M. ermöglichte die eigentliche Analyse der Messungen. Es waren in Zwei-Sekunden-Ausschnitten einer Messung alle sieben aufgezeichneten Kanäle gleichzeitig sichtbar; bei Bedarf konnte in kleinere Ausschnitte gezoomt werden. Jeder Kanal ließ sich auf Winkelgrade hin eichen und mit einem Cursor konnte man einen gerade bearbeiteten Kanal in 2s-Schritten durchgehen, während in einem Fenster die dem jeweiligen Zeitpunkt entsprechende Spannung (bzw. geeichte Winkelgradzahl) angezeigt wurde, dies in einer Genauigkeit von 10<sup>-12</sup> Volt.

Mit diesem "Werkzeug" wurden aus jedem der 2 Minuten langen (und unter 4.2 erwähnten) Meßdurchläufe 10 Bewegungen ausgesucht - derart, daß z.B. keine Ko-Kontraktion im EMG vorliegen sollte (es war möglichst ein triphasisches EMG erwünscht), Bewegungen mit Blinks verworfen wurden, eine in der Bewegung gestoppte und dann sofort weitergeführte Bewegung gleichfalls verworfen wurde und desweiteren sollte eine gute Signalintensität vorliegen; zusammenfassend wurden also technisch schlechte Bewegungen ausgemerzt

. Es wurde jedoch keine Vorauswahl getroffen, ob beispielsweise ein verspäteter Antagonisteneinsatz im EMG, oder irgendein anderer besonderer Bewegungstypus vorlag.

Bei jeder Bewegung wurden vorher festgelegt Zeitpunkte aufgesucht und notiert, sowie teilweise Winkelgradzahlen bei diesen Zeitpunkten, oder auch Daten wie zum Beispiel Geschwindigkeit oder Beschleunigung. Auf Basis dieser Daten war eine Analyse von zeitlichen Zusammenhängen und Bewegungsdauern möglich.

Die zu bestimmenden Zeitpunkte bzw. Werte waren wie folgt:

- 1. Einsetzen Stimulus (Laser)
- 2. Agonist-1 Anfang
- 3. Agonist-1 Ende
- 4. Antagonist Anfang
- 5. Antagonist Ende
- 6. Agonist-2 Anfang

- 7. Agonist-2 Ende
- 8. Auge Beginn
- 9. Winkelgrad des Auges bei 8.
- 10. Winkelgrad des Kopfes bei 8.
- 11. CEM Beginn (Compensatory Eye Movement)
- 12. Winkelgrad des Auges bei 11.
- 13. Winkelgrad des Kopfes bei 11.
- 14. CEM Ende (= Auge Ende)
- 15. Winkelgrad des Auges bei 14.
- 16. Winkelgrad des Kopfes bei 14.
- 17. Kopf Anfang
- 18. Winkelgrad des Kopfes bei 17.
- 19. Kopf Ende
- 20. Winkelgrad des Kopfes bei 19.
- 21. Accelerationsamplitude der Kopfbewegung
- 22. Decelerationsamplitude der Kopfbewegung
- 23. Dauer der Accelerationsphase der Kopfbewegung
- 24. Dauer der Decelerationsphase der Kopfbewegung
- 25. Maximalgeschwindigkeit der Kopfbewegung
- 26. Maximalgeschwindigkeit der Augenbewegung

Diese Punkte wurden später sinnvoll zueinander in Beziehung gesetzt, um qualitative Aussagen über eine Bewegung und Vergleiche anstellen zu können. Die verschiedenen Untersuchungsbedingungen bedingten, daß nicht immer alle Meßpunkte aufgesucht werden stehen bei konnten. beispielsweise reinen Blickbewegungen keine Daten von Kopfbeschleunigung zur Verfügung. Für die statistische und graphische Weiterverarbeitung wurde Excel® von Microsoft benutzt. Weiteres hierzu unter Punkt 5 (Ergebnisse).

! Die durch diese Arbeit ermittelten Ergebnisse werden zumeist in den allgemein üblichen Balkendiagrammen präsentiert. Die Abszisse bezieht sich dabei auf die oben genannten Tasks, das heißt – der Balken linksbündig (also Task 1) entspricht einer  $\pm 10$  Grad Bewegungsamplitude mit einem Stimulus der Frequenz 0,3Hz; der rechtsbündige Balken (Task 11) dagegen einer ±30 Grad Amplitude bei randomisiertem Stimulus mit durchschnittlicher Frequenz von 0,38Hz.

! Um einen direkten Vergleich von Patienten und Kontrollgruppe (Normalprobanden) zu ermöglichen, sind die entsprechenden Meßergebnisse in direkt benachbarten Balken aufgeführt. Der linke Balken eines Balkenpaares bezieht sich immer auf Patienten, der Rechte stets auf Normalprobanden.

! Auf der Abszisse der Balkendiagramme findet sich die Position 6, bei dem nie ein Balken aufgetragen ist. Es handelt sich um eine absichtlich eingefügte Lücke, um die beiden Testbedingungen (= kleine und große Bewegungsamplituden) in dem Diagramm voneinander abzusetzen. Der erste Balken der großen Bewegungsamplitude beginnt somit erst auf Position 7. Dies ist durch die verwendete Software bedingt, die ein andersartiges Einfügen von Lücken nicht zuläßt.

! Für die Anzeige des Fehlerwertes wurde nicht die Standarddeviation, sondern der Standarderror gewählt. Dieser kennzeichnet den Wertebereich, in dem der nächste gemessene Wert erwartungsgemäß zu finden ist.

# 2.5 Ein Beispiel einer typischen koordinierten Blickbewegung:

## Normalproband:



EMG rechts, Abb.:19



Accelerometer, Abb.: 20



Potentiometer, Abb.: 21



Brille, Abb.: 22



Stimulus, Abb.: 23



EMG links, Abb.: 24



EMG rechts, Abb.: 25



Accelerometer, Abb.: 26



Poti, Abb.: 27



Brille, Abb.: 28

# Methodik (B)

#### 2.6 Präsentation der Patienten

#### Patient 1:

Männlich, 55 Jahre alt. Diagnose: Kleinhirnatrophie (Roussy-Levy-Syndrom) Anamnese: seit 20a progredienter Intentionstremor (beginnend mit der re. Hand, im Verlauf Einbeziehen des ganzen Armes; seit 1 Jahr auch des gesamten li. Armes). CCT: die Altersnorm überschreitende Volumenminderung mit cerebellärer Betonung. Medikation: ASS 100 1x1, Mevinacor 1x1, Dociton 3x20mg

#### Patient 2:

Weiblich, 53 Jahre alt.

Diagnose: Kleinhirnspätatrophie (Marie-Foix-Alajouanine)

Anamnese: Seit 5 Jahren zunehmende Gangunsicherheit. Seit 3 Jahren undeutliche Aussprache.

CCT: deutliche, die Altersnorm in erheblichem Umfang überschreitende Kleinhirnvolumenminderung bei regelhaften Hirnstamm- und Großhirnstrukturen. Keine fokalen Substanzläsionen.

Medikation: keine.

#### Patient 3:

Männlich, 37 Jahre alt.

Diagnose: Kleinhirnatrophie (hochgradiger Vd.a. toxische Genese)

Anamnese: Seit 3 Jahren zunehmende Gangstörung und –unsicherheit. Dystaktische Bewegungen, kein Intentionstremor. Häufig Schwindel.

NMR: deutliche Volumenminderung des Kleinhirns. Kein Nachweis umschriebener Substanzläsionen, supra- wie infratentoriell. Kein Anhalt für Liquorzirkulationsstörungen oder Raumforderungen.

Medikation: keine.

#### Patient 4:

Weiblich, 62 Jahre alt.

Diagnose: Blutung im Kleinhirnwurm, unter leichter Mitbeteiligung d. 4. Ventrikels.

Anamnese: Plötzliches Eintreten von Fallschwindel nach vorn, Übelkeit, cerebelläre Gangstörung, Ruhe- und Blickrichtungsnystagmus nach links.

CCT: es zeigt sich eine maximal 1,5cm durchmessende Hyperdensität im Dach des IV. Ventrikels im Sinne einer Blutung, Blut im Aquädukt. Keine signifikante Raumforderung durch diesen Prozeß. Kein Hydrozephalus.

Medikation: keine.

#### Patient 5:

Männlich, 52 Jahre alt

Diagnose: cerebellär bedingte Störung der Feinkoordination links, Drehschwindel bei Körperdrehung n. rechts.

Anamnese: Seit etwa einem halben Jahr beginnende Beschwerden.

Bildgebung: keine.

Medikation: keine.

#### Patient 6:

Weiblich, 32 Jahre alt.

Diagnose: Kleinhirn- (1x) & Retinaangiome (Hippel-Lindau-Cysts) rechts

Anamnese: Seit <sup>3</sup>/<sub>4</sub> Jahr intermittierende Sehstörungen im Sinne Verschwommensehen einseitig. Bildgebung: In der rechten Kleinhirnhemisphäre ein kleiner (etwa 0,5cm durchmessend) solitärer Tumor mit KM-Enhancement, kein Raumforderungscharakter. Medikation: keine.

#### Patient 7:

Männlich, 48 Jahre alt.

Diagnose: Kleinhirninfarkt linksseitig.

Anamnese: vor 5 Jahren plötzlich Sehstörungen, Gangunsicherheit mit Abdriften nach links.

CCT: hypodenser Defekt im Bereich des linken Kleinhirnunterwurms.

Medikation: ASS 100 1x1, Denan 20 1x1.

#### Patient 8:

Männlich, 56 Jahre alt.

Diagnose: Metastase eines Bronchial-Ca's links-cerebellär.

Anamnese: Seit mehreren Wochen analgetikaresistente Kopfschmerzen, Übelkeit, Fallneigung nach rechts (bei Blindgang), Stauungspupillen, ataktischer Gang, Dysdiadochokinese li>re.

NMR: großer raumfordernder Tumor der linken Kleinhirnhemisphäre mit Verlagerung der Kleinhirntonsillen nach caudal und von Teilen des Kleinhirns nach supratentoriell. Keine weiteren Läsionen, kein Hämangiom, am ehesten Metastase.

[Untersuchung vor OP]

Medikation: Fortecortin.

#### Patient 9:

Männlich, 51 Jahre alt.

Diagnose: Metastase eines großzelligen Lungen-CA's rechts-cerebellär.

Anamnese: Seit zwei Wochen Schwindel beim Gehen und Gangabweichung nach rechts. Starke Kopfschmerzen. Sprachstörung.

CCT: 3x3cm messender Tumor rechts-cerebellär mit kontrastmittelanreicherndem Anteil. Durch Raumforderung wird der IV. Ventrikel von dorso-lateral-rechts komprimiert und nach ventral-links verlagert. Supratentoriell ist das Ventrikelsystem mittelständig gelegen und normal weit. Rindenfurchunszeichnung ist in altersentsprechendem Umfang abgrenzbar. Keine weiteren Hirnparenchymläsionen.

[Untersuchung vor OP]

Medikation: Fortecortin.

#### Patient 10:

Weiblich, 55 Jahre alt.

Diagnose: links-cerebelläres Hämangiom mit Einblutung.

Anamnese: Seit 1 Monat zunehmend Sehstörungen (Doppelbilder), Schwindel, Übelkeit, Horizontalnystagmus, dystaktischer Gang, Intentionstremor, Bradydysdiadochokinese li.

CCT: Befund ist vereinbar mit einem Kavernom des Kleinhirnschenkels links. KM-Enhancement, Verkalkungen (DD: Restblut). NMR: links-cerebelläres, eingeblutetes cavernöses Hämangiom mit Zentrum im Pedunculus cerebellaris med. Nicht mehr ganz frisches Hämatom mit Hämosiderinsaum in der Peripherie und typischer "Salz- und Pfefferstruktur" in der T2-Wichtung. Der geringe raumfordernde Charakter der Läsion erklärt sich dabei dadurch, daß die Läsion in der zysternenartigen Struktur eingebettet ist, was am schmalen signalarmen Saum in der T1-Wichtung erkennbar ist. Nach KM-Gabe keine erkennbare Anreicherung in der Läsion. Keine weiteren Herde, ansonsten unauffällig.

Medikation: keine.

Klinischer Schweregrad der Erkrankung:

Es wurde vor der Untersuchung ein neurologischer Status erhoben, damit man sich ein vergleichendes Bild von den Patienten machen konnte. Dazu wurden zwölf Kriterien bzw. Symptome, die sich typischerweise bei cerebellären Erkrankungen finden (Dysmetrie, ..., Sprachstörung), herangezogen und jeweils von 0 (normal) bis 10 (ausgeprägter Befund) bewertet. Gemäß der Summe der Punkte erfolgte die Zuordnung jedes Patienten zu einem von drei Schweregraden:

$$I = 0-20$$
Punkte  
II = 21-40  
III = 41-60

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dysmetrie	6	2	2	4	2	0	1	3	2	4
Ataxie	10	2	6	4	3	0	2	3	2	3
Intentionstremor	10	1	1	1	3	0	1	1	2	2
Rebound-Phän.	5	2	4	1	1	0	2	1	3	4
Dysdiadochok.	5	1	5	3	2	0	1	2	1	3
Romberg (Stand)	5	2	5	7	2	0	4	1	4	7
Gangataxie	5	1	6	7	1	0	3	1	1	3
Schwindel	0	0	2	5	2	0	0	0	0	4
Sehstörung	0	0	0	4	0	3	0	2	0	5
Fingerfolgevers.	0	1	0	2	3	0	3	0	1	3
Nystagmus	8	3	5	3	5	2	4	2	4	6
Sprachstörung	2	2	3	2	0	0	3	0	2	0
Summe	56	17	39	43	24	5	24	16	22	44
Schweregrad	III	Ι	II	III	II	Ι	II	Ι	II	III

Tabelle 3

### 2.7 Normalprobanden

Es wurden insgesamt acht Normalprobanden im Alter zwischen 21 und 39 Jahren untersucht. Dabei handelte es sich um 5 Frauen und 4 Männer. Die untersuchten Personen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund und boten in der Anamnese keinerlei nennenswerte Vorerkrankungen. Die neurologische Untersuchung war dementsprechend regelrecht.

# 3 Ergebnisse

## Legende der Balkendiagramme

Die folgende Legende ist für alle Balkendiagramme des untenstehenden Typs identisch, wird aber aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit mehrfach wiederholt.

LEGENDE					
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )				
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random				
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random				

## 3.1 Reine Kopfbewegungen



Abb.: 29

[StError]

60	
υu	

Latency of Laser – Start of Agonist 1 (Mean Values)						
$\pm 10 \text{ degree}$ $\pm 30 \text{ degree}$ min. max.						
Patients	0,005s (±0,011s)	0,017s (±0,001s)	-0,055s	0,129 s		
Control	Control 0,037s (±0,005s) -0,003s (±0,005s) -0,144s 0,115s					

Die Zahlenwerte des Balkendiagrammes (wobei bei Patienten und Normalprobanden die jeweils fünf Werte von  $\pm 10$  und  $\pm 30$  Grad gemittelt wurden) :

Bewegt sich der Stimulus gleichförmig ist der Zeitpunkt seines Einsetzens für den Probanden vorherbestimmbar. Die untersuchten Probanden – also Patienten und Normalpersonen – hatten alle den Auftrag erhalten, solange zu warten bis sich der Stimulus (also der Laserpunkt) zum entgegengesetzten Zielpunkt fortbewegt hatte und erst dann die Folgebewegung zu beginnen. Dies wurde von den Probanden tendenziell nur bei kleinen Bewegungsfrequenzen befolgt. Je größer die Bewegungsamplitude oder Bewegungsfrequenz, desto eher neigten die Probanden dazu, dem Stimulus vorauszueilen. Diese Prädiktionsfähigkeit jedoch ist bei cerebellären Patienten beeinträchtigt.

Es ist ersichtlich, daß ein Defizit an Prädiktionsfähigkeit sich bei unterschiedlichen Bewegungsamplituden nur wenig, hingegen bei schnelleren Bewegungsfrequenzen deutlich bemerkbar macht. Während sich Patienten Normalprobanden und bei kleinen Bewegungsfrequenzen nur wenig unterscheiden  $(0,3Hz, bei \pm 10Grad = 0,02$  Sekunden /  $\pm 30$ Grad = 0.037 Sekunden) finden sich bei schnellen Frequenzen deutliche Differenzen  $(1,4Hz, bei \pm 10Grad = 0,08$  Sekunden /  $\pm 30Grad = 0,15$  Sekunden). Die Meßwerte unterscheiden sich dabei nicht nur optisch signifikant (p < 0.03 in allen Fällen). Das Prädiktionsdefizit ist dabei umso größer, je schneller sich der Stimulus bewegt; so neigen Normalprobanden dazu, bei sehr hohen Bewegungsfrequenzen (1Hz und 1,4Hz) dem Laser sogar vorauszueilen. Bereits während der Untersuchung war zu sehen, daß selbst die Normalprobanden bei 1,4Hz Stimulusfrequenz allmählich die Grenze erreichen, bis zu der eine dem Stimulus synchrone Bewegung möglich ist (aus Gründen geringer zur Verfügung stehender Zeit). Die Patienten konnten in der Regel nicht mehr so schnell folgen und mußten zwischendurch immer wieder Pausen einlegen, um sich mit dem Stimulus neu zu synchronisieren. Bewegungen, die offensichtlich ohne Bezug zu dem Laser stattfanden, wurden nicht ausgewertet. Es ist noch bemerkenswert, daß unter pseudorandomisierten Bedingungen bei den Patienten die Latenz während kleiner Bewegungsamplituden länger ist, als bei der Kontrollgruppe – wohingegen dies bei großen Bewegungsamplituden genau umgekehrt darstellt. Die Latenzzeit der Normalprobanden hat sich zwischen den Bewegungsamplituden nur wenig verändert und läßt so auf eine präzise Steuerung der Bewegung schließen.

#### 3.1.1 Verhältnis von EMG-Veränderungen zu Schweregrad der cerebell. Erkrankung :

Die zehn Patienten wurden nach Einschätzung des Schweregrades ihrer klinisch zu bemerkenden neurologischen Defizite in drei Gruppen eingeteilt, wobei Grad 1 eher leichten Veränderungen und Grad 3 schweren Veränderungen entsprach. Die genaue Vorgehensweise wurde kurz zuvor unter Punkt 2.6 beschrieben. Es soll hier erwähnt werden, inwieweit Veränderungen im EMG sich in Beziehung zu der Ausprägung der cerebellären Erkrankung setzen ließen.

# Darstellung der Agonisten- und Antagonistenpulse der Normalprobanden im Vergleich zu den oben genannten Patientengruppen :

In den folgenden Darstellungen bedeuten Säule

- $1 = Normalprobanden \pm 10 Grad$
- 2 = Patienten Gruppe1  $\pm 10$  Grad
- $3 = Patienten Gruppe2 \pm 10 Grad$
- 4 = Patienten Gruppe3  $\pm 10$  Grad

- 5 = Normalprobanden  $\pm 30$  Grad
- 6 = Patienten Gruppe1  $\pm 30$  Grad
- 7 = Patienten Gruppe2  $\pm 30$  Grad
- 8 = Patienten Gruppe $3 \pm 30$  Grad



Zuerst sind die Dauern der jeweiligen Muskelpulse abgebildet:



[StError]





• Bei den Dauern der EMG-Pulse unterscheiden sich Patienten nur wenig von Normalprobanden; es findet sich jedoch meistens eine geringfügige Verlängerung der Pulsdauern bei Patienten um durchschnittlich 10%. Die Standarderror nehmen beim Agonist1 proportional des Schweregrades zu, bei Antagonist und Agonist2 ist das Bild inhomogen – sehr auffällig hingegen ist der sehr geringe Standarderror bei den Patienten des Grades3 in diesen Pulsdauern bei kleinen Bewegungsamplituden.



Nun die Latenzen der Muskelpulse:

Abb.: 33

[StError]



Abb.: 34

[StError]

• Die Latenz von Agonist1 zu Antagonist ist bei Patienten aller Schweregrade deutlich verlängert und zwar zwischen 50% und 74%, wobei sich noch eine geringe Verlängerung innerhalb der Patientengruppe gleichsinnig zum Krankheitsschweregrad abzeichnet – und zwar im Mittel zwischen 6% und 17%. Außerdem zeigen Patienten mit Schweregrad 3 (max.) den größten Standarderror.

• Latenz von Antagonist zu Agonist zeigt bei großen Bewegungsamplituden das gleiche Bild, bei kleinen Amplituden ist eine derartige Regelmäßigkeit nicht zu erkennen, wohl aber findet sich eine Zunahme des Standarderrors wie oben beschrieben.

**Zusammenfassend** stellt sich ein proportionales Verhältnis vom Schweregrad der Erkrankung zu Veränderungen bei den EMG-Pulsen dar, das besonders ausgeprägt bei den Latenzen und weniger augenfällig bei den Pulsdauern ist.

#### 3.1.2 EMG-Pulsdauern:

Soeben wurden die Dauern der EMG-Pulse und deren Latenzen aufgeschlüsselt nach Erkrankungsgrad gezeigt. Damit eine bessere Übersicht und Vergleichsmöglichkeit innerhalb dieser Arbeit und zu anderen Arbeiten möglich ist, folgt noch eine Darstellung der EMG-Pulse und Latenzzeiten in Abhängigkeit der Bewegungsfrequenz; die Patienten treten dabei als gemeinsame Gruppe im Vergleich zu den Normalprobanden auf. Es wird dabei auffallen, daß sich die Kurvenverläufe der Patienten eher gering von den Normalprobanden unterscheiden. Nun muß eingeräumt werden, daß drei der zehn Patienten vom klinischen Schweregrad ihrer Erkrankung sich eher den Normalprobanden zuordnen ließen. In diesem Punkt sei deshalb nochmals auf die vorigen Seiten verwiesen, bei denen sich ein proportionales Verhältnis zwischen Schweregrad der Erkrankung und Differenzen bei Pulsdauern und Latenzen im Vergleich beider Gruppen dargelegt wurde. Wir haben die Pulsdauern der Normalprobanden daher einerseits mit denen der Gesamtheit der Patienten (10) verglichen und darunter zusätzlich noch einen Vergleich gestellt, bei dem nur die sieben klinisch "kranken" ("severly impaired" bzw. die Patienten der Krankheitsgradgruppen II und III) zur Berechnung herangezogen wurden.



Abb.: 35







[StError]



Abb.: 37





[StError]



Abb.: 39







[StError]

Die Zahlenwerte der obenstehenden Balkendiagramme werden nochmals in ihren Zahlenwerten aufgeführt. Dabei wurden aus den Werten der fünf Bewegungsgeschwindigkeiten für die zwei Bewegungsamplituden der Mittelwert errechnet (d.h. von Task 1-5 und von Task 7-8). Minimal- und Maximalwerte werden auch genannt :

Duration of Agonist 1 (Mean Values)						
$\pm 10 \text{ degree} \qquad \pm 30 \text{ degree} \qquad \text{min.} \qquad \text{max.}$						
Patients	0,141s (±0,005s)	0,156s (±0,008s)	0,121s	0,169s		
Control	0,129s (±0,005s)	0,144s (±0,007s)	0,120s	0,165s		

Duration of Agonist 1 (Mean Values of Patient Group II & III)						
$\pm 10 \text{ degree} \qquad \pm 30 \text{ degree} \qquad \text{min.} \qquad \text{max.}$						
Patients	0,143s (±0,007s)	0,163 s (±0,008s)	0,133 s	0,174 s		
Control	0,129s (±0,005s)	0,144s (±0,007s)	0,120s	0,165s		

Duration of Antagonist (Mean Values)						
$\pm 10 \text{ degree}$ $\pm 30 \text{ degree}$ min. max.						
Patients	0,226s (±0,007s)	0,251s (±0,009s)	0,197s	0,271s		
Control	0,217s (±0,005s)	0,245s (±0,007s)	0,186s	0,251s		

Duration of Antagonist (Mean Values of Patient Group II & III)					
$\pm 10 \text{ degree}$ $\pm 30 \text{ degree}$ min. max.					
Patients	0,233s (±0,007s)	0,269s (±0,009s)	0,210s	0,287s	
Control	0,217s (±0,005s)	0,245s (±0,007s)	0,186s	0,251s	

Duration of Agonist 2 (Mean Values)						
$\pm 10 \text{ degree}$ $\pm 30 \text{ degree}$ min. max.						
Patients	0,209s (±0,010s)	0,228s (±0,089s)	0,192s	0,222s		
Control	0,197s (±0,008s)	0,217s (±0,066s)	0,190s	0,216s		

Duration of Agonist 2 (Mean Values of Patient Group II & III)					
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,216s (±0,010s)	0,224s (±0,011s)	0,209s	0,227s	
Control	0,197s (±0,008s)	0,217s (±0,066s)	0,190s	0,216s	

Betrachtet man die Pulsdauern von Agonist1, Antagonist und Agonist 2 – und zwar erst einmal die aller Patienten als eine Einheit – so fallen leichte Unterschiede zu der Kontrollgruppe auf. Tendenziell sind die Muskelpulse bei den cerebellären Patienten länger, jedoch können die Differenzwerte (Muskelpulse bei den Patienten um durchschnittlich 3% verlängert) nicht durchweg als aussagefähig gelten (p= zwischen 0,028 und 0,650), deutlicher ist die ausgeprägtere Varianz der Werte bei den Patienten. Erkennbar ist auf jeden Fall, daß sich die Pulsdauern bei Patienten und Normalpersonen gleichsinnig verhalten. In beiden Gruppen nehmen die Pulsdauern zu höheren Bewegungsfrequenzen nur sehr wenig ab, dies unabhängig davon, ob zeitlich prädiktiv oder pseudorandomisiert gesteuert wurde. Auch ist der A-Puls in beiden Gruppen kürzer als der B-Puls und der C-Puls liegt zwischen den beiden.

Die Abbildungen, bei denen nur die Patienten mit auch klinisch ausgeprägteren Symptomen herangezogen wurden, machen deutlich, daß cerebelläre Läsionen eindeutig (p >0,0015 <0,46) zu längeren Pulsdauern und zu weitaus größerer Varianz der Meßwerte führen. Dennoch ist dieser Effekt verhältnismäßig geringer ausgeprägt, als bei den Latenzen – die im folgenden besprochen werden; wobei wir hier auf eine Aufschlüsselung der Patienten verzichteten, da signifikante Unterschiede auch ohne diese Maßnahme deutlich werden.



Abb.: 41










Abb.: 43

[StError]





[StError]

LEGENDE	
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random

Latency of Agonist 1 – Antagonist (Mean Values)						
	$\pm 10 \text{ degree}$ $\pm 30 \text{ degree}$ min. max.					
Patients	0,112s (±0,007s)	0,120s (±0,009s)	0,097s	0,132s		
Control	0,094s (±0,005s)	0,097s (±0,006s)	0,082s	0,111s		

Latency of Agonist 1 – Agonist 2 (Mean Values)					
	$\pm 10 \text{ degree}$ $\pm 30 \text{ degree}$ min. max.				
Patients	0,209s (±0,009s)	0,224s (±0,010s)	0,179s	0,247s	
Control	0,201s (±0,004s)	0,218s (±0,005s)	0,170s	0,245s	

Anders als bei den Muskelpulsdauern finden sich bei den Latenzen zwischen den Muskelpulsen durchaus –signifikante– Auffälligkeiten. So erfolgt das Einsetzen des Antagonistenpulses bei den Patienten um 0,018s (bei ±10Grad;  $\triangleq$ 18%) beziehungsweise 0,023s (bei ±30 Grad;  $\triangleq$  23%) verspätet. Der Puls des Agonisten 2 setzt bei den Patienten nur um 0,07s ( $\triangleq$  3%)verspätet ein (sowohl bei ±10, als auch ±30 Grad), hier müssen die Werte als nicht signifikant verschieden gelten.

Diese Ergebnisse entsprechen denen von J.Dee, der in seiner Arbeit ein verspätetes Einsetzen des Antagonistenpulses um 0,036s ( $\triangleq$  32%) und ein verfrühtes Einsetzen des zweiten Agonistenpulses um 0,007s ( $\triangleq$  3%) maß. Mit anderen Worten: bei cerebellären Patienten kann mit einem um durchschnittlich 20% (respektive 32%) verspäteten Einsetzen des Antagonistenpulses gerechnet werden, während das Timing des zweiten Agonistenpulses nicht verändert ist. Zu bemerken ist, daß J.Dee bei seinen untersuchten Patienten eine große Varianz der Meßergebnisse bei den Latenzen zwischen den Pulsen feststellte. So variierte das Einsetzen des Antagonistenpuls zwischen 0,087s minimal bis 0,229s maximal nach Beginn des Agonisten. Es war daher auf eine Zusammenfassung in einem Durchschnittswert verzichtet

worden. Auch im Rahmen dieser Untersuchung fand sich eine große Variabilität – der Minimalwert für das Einsetzen des Antagonistenpulses betrug 0,98s und der Maximalwert 0,216s. Jedoch handelte es sich um Extremwerte, die nicht regelhaft auftraten, so daß hier doch Durchschnittswerte berechnet wurden.



### 3.1.4 EMG-Amplituden :







Abb.: 46

[StError]



Abb.: 47

Zahlenwerte:

<u>A-Pulse</u>	[m\	/]	B-Pulse [mV] C-Pulse	<u>e [m]</u>	<u>V]</u>
Patient	1	2,5	Patient 1 2,23 Patient	1	1,5
Patient	2	1,98	Patient 2 1,35 Patient	2	1,67
Patient	3	2,24	Patient 3 1,85 Patient	3	3,05
Patient	4	4,27	Patient 4 2,66 Patient	4	3,59
Patient	5	3,7	Patient 5 2,45 Patient	5	2,01
Patient	6	2,95	Patient 6 2,34 Patient	6	2,87
Patient	7	3,06	Patient 7 2,17 Patient	7	2,36
Patient	8	2,86	Patient 8 1,85 Patient	8	1,89
Patient	9	2,24	Patient 9 2,47 Patient	9	2,75
Patient	10	2,52	Patient 10 1,99 Patient	10	2,14
Control	12	3,42	Control 12 2,24 Control	12	2,35

Die (Extrem-) Werte der EMG-Pulsamplituden betrugen [mV]

Patienten	A-Puls	B-Puls	C-Puls
Minimal	2,24mV (±0,28)	1,35mV (±0,21)	1,5mV (±0,15)
Maximal	4,27mV (±0,51)	2,66mV (±0,36)	3,59mV (±0,28)
Control	3,42mV (±0,21)	2,24mV (±0,14)	2,35mV (±0,18)

Es muß angemerkt werden, daß die gemessenen Amplituden von mehreren Faktoren in ihren Absolutwerten beeinflußt werden. Beispielsweise verringern erhöhter Hautwiderstand, schlechter Elektrodenkontakt, geringe Eingangsverstärkung und mäßige Patientencompliance die gemessenen Werte. Besondere Aussagen lassen sich anhand dieser Absolutwerte also nicht treffen, sie sind eher der Vollständigkeit halber angeführt.

### 3.1.5 Dysmetrien der Kopfbewegungen :

Ein nicht optimales Zusammenspiel der Muskelpulse muß Auswirkungen auf die Bewegung haben. Wichtig ist das Einsetzen der Muskelpulse im richtigen zeitlichen Verhältnis zueinander, als auch die Dauer der einzelnen Pulse und die Amplitude der EMG-Pulse (gemessen in mVolt). Fehlerhafte Regulierungen drücken sich als Hypo- oder Hypermetrien aus, Korrekte als Orthometrien. Auch bei Gesunden sind nicht alle Bewegungen orthograd, es kommen durchaus Hypo- und Hypermetrien vor, jedoch in geringerem Maße als bei den cerebellären Patienten. Diese zeigen beispielsweise infolge des verspäteten Einsetzens des Antagonisten häufiger Hypermetrien. J.Dee fand bei der isolierten Betrachtung von Kopfbewegungen bei cerebellären Patienten zu etwa 50% Orthometrien, zu etwa 20% Hypometrien und zu etwa 30% Hypermetrien. Die dabei verglichenen Normalprobanden boten zu fast 90% Orthometrien, zu etwa 3% Hypometrien und zu etwa 7% Hypermetrien.

Als Kriterium für eine Orthometrie war festgelegt worden, innerhalb einer Bewegungsamplitude von 10% zu liegen. Diese Bedingung wurde für die hiesige Beurteilung übernommen.

Die nachfolgend graphisch präsentierten prozentualen Anteile von Dysmetrien bei den Bewegungen entsprechen bei den Patienten weitgehend den Ergebnissen von J.Dee. Hingegen gibt es bei den Normalprobanden doch unterschiedliche Verhältnismäßigkeiten insofern, daß der von J.Dee gemessene Anteil von Hypo- und Hypermetrien bei Normalprobanden teilweise deutlich niedriger liegt. Es ist aber in Anbetracht der bekannten Untersuchungen zu erwarten, daß Orthometrien bei cerebellären signifikant seltener sind als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Die in dieser Arbeit untersuchten Normalprobanden lieferten doppelt so viele Orthometrien als die Patienten. Es ist zu bemerken, daß in beiden Gruppen bei kleinen Bewegungsamplituden eher Hypermetrien gegenüber Hypometrien überwiegen, wohingegen sich dieses Verhältnis bei großen Bewegungsamplituden umkehrt.



Kleine Bewegungsamplitude:





Abb.: 49

Große Bewegungsamplitude:



Abb.: 50







Die Dauer der Acceleration ist im Vergleich in erster Sicht ähnlich. Bei näherer Betrachtung entsteht aber der Eindruck, daß die Accelerationsdauer der Patienten meist etwas verlängert ist, was nicht in allen – aber in der Mehrheit der Fälle signifikant ist (Signifikanz schwankt zwischen p=0,0023 bis p=0,231). Die Standardabweichungen differieren um ähnliche Beträge. Man kann insgesamt von einer aussagefähigen, wenngleich geringeren Verlängerung der Accelerationsdauer ausgehen. Dieses Ergebnis ist gut mit dem verspäteten Einsetzen des Antagonistenpulses zu vereinbaren, schließlich ist es die Aktivität des antagonistischen Muskels, welche den beschleunigten Kopf abbremst und den Übergang von der Akzelerations-zur Decelerationsphase bestimmt.



Bei der Dauer der Dezeleration sieht man fast regelhaft signifikante (p= 0,0031-0,0634), wenn auch nicht drastische Verlängerung bei den Patienten. So sind die Werte bei den Patienten und bei geringer Bewegungsamplitude um durchschnittlich 7% und bei großer Amplitude um durchschnittlich 6% verlängert. Betrachtet man nur eine Bewegungsamplitude zur Zeit, findet sich jeweils eine geringe Abnahme der Dauer im Zuge schnellerer Targetfrequenzen, dies effektiv unabhängig von der Bewegungsamplitude und bei den Patienten noch etwas stärker ausgeprägt. Bemerkenswert ist die Gleichartigkeit der Decelerationsdauer zwischen den Bewegungsamplituden, was sich in beiden untersuchten Gruppen widerspiegelt. Die einzige Ausnahme findet sich bei dem pseudorandomisierten Test der Patienten, hier beträgt der Wert bei  $\pm 10$  Grad 0,220ms , wohingegen er bei  $\pm 30$  Grad mit 0,258ms deutlich höher liegt (was einem Anstieg von 16% gleichkommt). Zusammenfassen läßt sich bis auf die letztgenannte Ausnahme von einer um 6-7% verlängerten Decelerationsdauer ausgehen, weitere Aussagen sind nicht möglich.





[StError]



Die Amplituden der Beschleunigung und negativen Beschleunigung unterscheiden sich eindeutig – die Patienten erreichen nie die hohen Beschleunigungswerte, die Normalprobanden

möglich sind (p<0,0001). Der Standarderror schwankt um ein gleich großes Maß. Beide Gruppen zeigen hier, wie schon bei den Beschleunigungsdauern, eine gewisse Abhängigkeit zur Bewegungsfrequenz; es ist ein Ansteigen zu schnelleren Bewegungsfrequenzen hin erkennbar (besonders deutlich in der Dezeleration der Normalprobanden bei  $\pm 30$ Grad).



Abb.: 56

[StError]

LEGENDE	
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random

Die Maximalgeschwindigkeit der Kopfbewegung paßt zu den vorangehenden Tabellen. Eine deutlich höher Akzelerationsamplitude ist sehr gut mit einer höheren Maximalgeschwindigkeit des Kopfes vereinbar und wurde auch effektiv erreicht. Zwingend ist dieser Zusammenhang nicht, denkbar wäre eine sehr starke Beschleunigung am Anfang der Bewegung – in einem Bereich geringer absoluter Geschwindigkeit also, bei dann durchweg langsamer Akzeleration und somit geringer "Endgeschwindigkeit". Die gemessenen Kurven nehmen aber sowohl bei Patienten, als auch bei Normalprobanden einen gleichmäßigen Verlauf und die oben genannte Folgerung ist somit prinzipiell statthaft.

Die Zahlenwerte der obenstehenden, die Bewegungsdynamik beschreibenden Balkendiagramme folgen nun:

Duration of Accelerationphase - Mean Values					
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,164s (±0,013)	0,164s (±0,013)	0,150s	0,185s	
Control	0,156s (±0,009)	0,159s (±0,010)	0,132s	0,164s	

Duration of Decelerationphase - Mean Values					
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,230s (±0,018)	0,240s (±0,011)	0,184s	0,273s	
Control	0,216s (±0,021)	0,227s (±0,015)	0,183s	0,268s	

Amplitude of Accelerationphase (Mean Values)			$*=[deg/s^2]$	
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	565 <sup>*</sup> (±102,4 <sup>*</sup> )	1218 <sup>*</sup> (±118,8 <sup>*</sup> )	522*	1319*
Control	1050 <sup>*</sup> (±65 <sup>*</sup> )	2051 <sup>*</sup> (±71,1 <sup>*</sup> )	850*	2216*

Amplitude of Decelerationphase (Mean Values)			$*=[deg/s^2]$	
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	485,4* (±86,8*)	808,4* (±94,8*)	405*	919*
Control	849,0* (±56,4*)	1732,6* (±68,7*)	657*	2029*

Peak Velocit	*[	deg/s]		
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	97* (±10,6*)	305,6* (±4,43*)	85*	356*
Control	142,2* (±7,5*)	400,0* (±10,66*)	121*	426*

### Folgerungen:

Die vorangehenden Kurven lassen einige Rückschlüsse auf die Bewegungsdynamik des Kopfes zu. Sie zeigten, daß die Muskelpulsdauern bei Patienten und Normalprobanden sehr ähnlich ist. Desweiteren wurde dargelegt, daß die Dauer der Beschleunigungsphase und Dezelerationsphase des Kopfes bei den Patienten etwas verlängert ist und zwar unabhängig von der Bewegungsamplitude. Dabei muß bei der großen Bewegungsamplitude in derselben Zeit der dreifache Weg zurückgelegt werden. Die weiteren Kurven lassen erkennen, daß die Normalprobanden dies durch eine stärkere Muskelaktivierung lösen – was sich in stärkerer Beschleunigung (und dadurch notwendig – eine stärkere Abbremsung) ausdrückt. Folgerichtig ist die Maximalgeschwindigkeit der Bewegung bei Normalprobanden höher. Während bei geringen Bewegungsamplituden das verspätete Einsetzen des B-Pulses der cerebellären Patienten und die etwas längere Beschleunigungs- und Dezelerationsdauer vermehrte hypermetrischen Bewegungen hervorruft, so kommt bei großen Bewegungsamplituden der Effekt der geringeren Beschleunigung zum Tragen; das äußert sich in den hier vermehrten hypometrischen Bewegungen.

### 3.2 Reine Augenbewegungen bzw. Augenbewegungen bei fixiertem Kopf

Um eine Einschätzung der einfachen horizontalen Blickbewegungen zu ermöglichen, wurde der Untersuchungsablauf (siehe 4.2) in beiden Amplituden (±10 und ±30 Grad) auch einmal mit der Maßgabe an die Versuchspersonen durchlaufen, dem Stimulus *nur mit Augenbewegungen* zu verfolgen. Damit sicher ausgeschlossen werden konnte, daß die Versuchspersonen die Blickbewegungen durch Kopfbewegungen ergänzten – also im Sinne der Aufgabe verfälschten, bestand die Möglichkeit, den Kopf durch Blockierung der Kardanwelle – über welche die Messung der Kopfposition vorgenommen werden konnte – sicher zu fixieren. Diese Maßnahme hatte sich jedoch bei der guten Compliance der Versuchspersonen als überflüssig herausgestellt und barg lediglich die Gefahr der Demolierung von Untersuchungshardware. Außerdem wurden Kopfposition und –akzeleration auch in dieser Untersuchungsbedingung aufgezeichnet, so daß es bei der Auswertung ohne weiteres möglich war, durch Kopfbewegungen beeinflußte Augenbewegungen zu identifizieren und von der Auswertung auszuschließen.



#### 3.2.1 Latenzen Laser - Blicksaccade:

Abb.: 57

[StError]

LEGENDE	
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random

Latency of Laser – Start of Saccade (Mean Values)					
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,102s (±0,010s)	0,086s (±0,013s)	0,036s	0,142s	
Control	0,098s (±0,009s)	0,054s (±0,005s)	-0,03s	0,116s	

Die bereits bei den Kopfbewegungen festgestellte Minderung der Prädiktionsfähigkeit von cerebellären Patienten findet sich hier besonders bei hohen Amplituden ausgeprägt. Während niedriger Frequenzen eilen die Patienten den Normalprobanden sogar voraus, was auf eine Überkompensation eines erkannten Defizits schließen lassen kann Eine negative Latenz, also ein Beginn der Saccade bevor der Stimulus überhaupt seinen Platz gewechselt hat, kommt bei den Patienten in keinem Fall, bei den Normalprobanden jedoch unter schnellen Bewegungsfrequenzen und hohen Amplituden sehr oft vor. Die schnelle oszillierende Bewegung der Augen über einen breiten Blickwinkel hinweg wurde von den untersuchten Personen als sehr mühsam empfunden und es ist selbst Normalprobanden nicht möglich gewesen, eine derartige Blickfolge (±30Grad bei 1,4Hz Stimulierungsfrequenz; d.h. der Laser wechselte alle 0,7 Sekunden seinen Ort) über einen längeren Zeitraum wie beispielsweise eine Minute aufrechtzuerhalten. Die Patienten hatten hier noch mehr Probleme und - wenn es überhaupt möglich war, dem Punkt synchron zu folgen (in drei Fällen konnte die Stimulierungsfrequenz von 1,4Hz nicht durchgeführt werden; Normalprobanden vermochten diesen Testdurchlauf alle mit nur wenigen Pausen zu vollenden) – mußten sehr häufig Pausen einlegen, um sich neu zu synchronisieren. Das Voreilen der Normalprobanden kam dadurch zustande, daß sie die zur Verfügung stehende Zeit für sich besser "nutzten"; das heißt: hätten die Probanden (gemäß der Aufgabenstellung) nach dem Hinterhereilen und Erreichen des Targets noch eine Wartezeit bereitstellen müssen bis das Target sich erneut bewegte, wäre die Bewegung zu anstrengend geworden. Durch Ausnutzen eines Teiles dieser "Stand By - Zeit" zum Vorauseilen vor dem Target konnte die Aufgabe vereinfacht werden.

Die Blickbewegung beginnt bei reinen Augenbewegungen mit einer Blicksaccade, die im Idealfall direkt auf dem Target (bzw. Stimulus) endet. Nicht selten ist ein Overshoot zu beobachten.



### Abb.: 58

[StError]

LEGENDE	
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random

Duration of Saccade (Mean Values)					
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,201s (±0,009s)	0,253s (±0,008s)	0,153s	0,315s	
Control	0,203s (±0,001s)	0,223s (±0,003s)	0,150s	0,272s	

Bei den soeben gezeigten Dauern der Blicksaccaden finden sich zusammenfassend geringfügig längere Dauern der Saccaden bei Patienten. Auffällig scheint, daß bei Normalprobanden die Saccadendauer von der Bewegungsfrequenz etwa in dem Maße beeinflußt wird, wie es bei den Patienten der Fall ist.



Abb.: 59

[StError]

Peak Veloc	eity of Eye Saccade	*= [deg/s]		
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	323,9* (±13,2*)	473,0* (±31,3*)	302,2*	551,5*
Control	388,5* (±12,6*)	549,7* (±20,0*)	312,0*	627,0*

Man sieht bei den Patienten eine signifikant verringerte Maximalgeschwindigkeit der Saccade (p=0,0196), wobei dies relativ unabhängig von der Bewegungsfrequenz ist. Im Vergleich mit der Kopfbewegung fällt der Unterschied in der Maximalgeschwindigkeit geringer aus. Speziell bei den großen Bewegungsamplituden steigt die Varianz der Meßwerte (Standarderror) der Patienten deutlich an, während es bei kleinen Bewegungsamplituden diesbezüglich keine unterschiede gibt. Erwartungsgemäß sind die meßbaren Maximalgeschwindigkeiten abhängig von der Bewegungsamplitude erhöht, ein gleichartiger Bezug zu Bewegungsfrequenzen ist vorhanden, aber viel weniger ausgeprägt.

















Der Vergleich der Bewegungspräzision läßt deutlich werden, daß – wie auch bei den reinen Kopfbewegungen – bei den Patienten deutlich weniger Orthometrien vorkommen. Die Kriterien

für die Einstufung in Ortho-, Hyper- und Hypometrien wurden aus dem Kapitel der Kopfbewegungen übernommen. Bemerkenswert ist die durchweg höhere Präzision, sowohl bei Patienten, als auch bei Probanden, so sind 75% der Bewegungen von Probanden bei kleiner Amplitude genau und immerhin noch 64% bei großer Amplitude. Hyper- und Hypometrien halten sich bei Probanden während kleiner Bewegungsamplituden die Waage, während Hypermetrien bei großen Amplituden sehr selten sind. Wie erwähnt, ist der Anteil präziser Bewegungen bei Patienten vermindert, sie neigen während kleiner Amplituden zu Hypermetrien und bei großen Amplituden zu Hypometrien. An dieser Stelle drängt sich der Vergleich zu den Dysmetrien während der Kopfbewegungen auf: Auch dort boten die Patienten bei kleiner Bewegungsamplitude vermehrt Hypermetrien (38%) und bei großen Bewegungsamplituden vermehrt Hypometrien (52%), aber dieser Effekt ist bei den Augenbewegungen geringer. Der Anteil der Orthometrien ist bei den Patienten bei reinen Augenbewegungen deutlich größer ( $\pm 10$ Grad = 52% statt 35%, entspricht einer Verbesserung um 33%. Bei  $\pm$ 30Grad = 41% statt 27%, entspricht einer Verbesserung um 36%). Zwar zeigen auch die Normalprobanden bei reinen Augenbewegungen eine bessere Präzision, doch ist die Steigerung hier viel weniger ausgeprägt (bei  $\pm 10$  Grad um 15%, bei  $\pm 30$  Grad um 18%).

Zusammengefaßt sind Augenbewegungen in Bezug auf die Präzision vergleichsweise weniger von cerebellären Läsionen beeinflußt, als Kopfbewegungen.

# 3.3 Koordinierte Blickbewegungen

## 3.3.1 EMG-Pulsdauern :



Abb.: 64







[StError]



# Abb.: 66

[StError]

LEGENDE					
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )				
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random				
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random				

Duration of Agonist 1 - Mean Values					
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,126s (±0,004s)	0,136s (±0,004s)	0,108s	0,153s	
Control	0,123s (±0,003s)	0,126s (±0,003s)	0,107s	0,141s	

Duration of Antagonist - Mean Values					
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,213s (±0,003s)	0,244s (±0,007s)	0,178s	0,274s	
Control	0,200s (±0,004s)	0,241s (±0,003s)	0,179s	0,260s	

Duration Agonist 2 - Mean Values				
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	0,199s (±0,003s)	0,217s (±0,006s)	0,169s	0,248s
Control	0,175s (±0,002s)	0,202s (±0,003s)	0,158s	0,210s

- A) <u>Dauer des ersten Agonistenpulses</u>: In diesem Fall sieht man ein sehr homogenes Bild ohne nennenswerte Unterschiede zwischen Patienten und Normalpersonen bei pr\u00e4diktivem Stimulus. Die Abnahme der Pulsdauer bei schnelleren Bewegungsfrequenzen ist nur zu erahnen und auch eine gro\u00dfe Bewegungsamplitude scheint prinzipiell ohne Einflu\u00df auf die Pulsdauer. Bei pseudorandomisierter Untersuchung ist die Pulsdauer der Patienten genauso lang wie bei (gemittelt) vergleichbar schnell den Ort wechselndem Stimulus, w\u00e4hrend die der Normalpersonen um 10-13\u00df abnimmt.
- B) Dauer des Antagonistenpulses: die Pulsdauern hier sind recht "unruhig" im Vergleich zu denen bei isolierter Kopfbewegung (Abbildung Nummer: 36) und besonders zu den Agonist-1 Pulsen der koordinierten Blickbewegungen. Beispielsweise sind die Pulsdauern der Patienten bei geringer Bewegungsfrequenz verlängert (hier: p<0,393), bei höherer Bewegungsfrequenz hingegen fast genauso lang wie die der Normalprobanden (bei 1,4Hz). Deutlich immerhin ist, daß die Pulsdauern bei größerer Bewegungsamplitude etwas verlängert ist (um 15-20%) und unabhängig von der Amplitude mit höherer Bewegungsfrequenz tendenziell wieder abnimmt. Dies war bei reinen Kopfbewegungen nicht erkenntlich, dort fanden sich zwischen Patienten und Kontrollgruppe keine sicheren Unterschiede. Die Absolutwerte des Antagonistenpulses entsprechen in etwa denen bei reiner (isolierter) Kopfbewegung, bzw. liegen nur um 3-6% höher.</p>
- C) <u>Dauer des zweiten Agonistenpulses</u>: die beim Antagonistenpuls getroffenen Aussagen sind auch für den C-Puls gültig.

Wie bereits erwähnt, findet bei cerebellären Patienten ein verspätetes Einsetzten des Antagonistenpulses im EMG statt. Dieses Phänomen wird an dieser Stelle, das heißt im Rahmen der Koordinierten Blickbewegungen nochmals graphisch dargestellt:



Abb.: 67

[StError]



Abb.: 68

[StError]

LEGENDE	
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random

- A) Das Einsetzen des Antagonisten erfolgt bei den cerebellären Patienten etwa 50 Millisekunden verspätet, was bei den kleinen Zeiteinheiten einer prozentualen Verspätung um durchschnittlich 63% (kleine Bewegungsamplituden) bzw. 74% (große Amplituden) entspricht. Bei einer koordinierten Blickbewegung ist die Verspätung viel ausgeprägter, als bei einer reinen Kopfbewegung, so waren die Latenzen der Patienten bei isolierter Kopfrotation um 20% verlängert. In einer koordinierten Blickbewegung liegt das Niveau der Latenz der Patienten um 37-71% höher. Ansonsten entspricht das Bild dem einer reinen Kopfbewegungen mit nur dezenter Bewegunsfrequenzmodulation (schnellere Bewegungsfrequenz führt nur zu geringer Abnahme der Latenz) und Unabhängigkeit der Latenz von der Bewegungsamplitude.
- B) Die Latenzzeit zwischen erstem und zweiten Agonistenpuls zeigt ein ähnliches Bild, wie schon bei der Pulsdauer. Nur bei geringer Bewegungsfrequenz (0,3Hz und 0,5Hz) setzt der zweite Agonistenpuls der Patienten um etwa 20ms (11%; p=0,0422) später ein, bei schnellerer Frequenz liegen die Patienten mit den Normalprobanden gleichauf. Die Bewegungsamplitude macht keinen Unterschied.

Von besonderem Interesse ist nun, wie sich die Latenzen der Augenbewegungen in einer koordinierten Blickbewegung verhalten. Es folgt zunächst der Latenzzeitvergleich zwischen Normalprobanden und cerebellären Patienten in Bezug auf Agonist1 und Blicksaccadenbeginn, danach der Latenzzeitvergleich von Agonist1 und Beginn der Compensatory Eye Movement.



In diesem Fall sind keinerlei Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe zu erkennen (p>0,12). Beide bieten die gleichen Latenzzeiten und zeigen diegleiche Dynamik – also eine deutliche Zunahme der Latenzzeit proportional zur Bewegungsfrequenz. Unter dem Task 5 und 11 (also pseudorandomisiert) haben beide Gruppen annähernd diegleiche Latenz entwickelt, wie bei einem "gleich schnellen", prädiktivem Untersuchungslauf; der Einfluß einer Prädiktivität des Reizes kann somit als untergeordnet gelten.

Mit anderen Worten: Eine cerebelläre Läsion (jedenfalls solche der untersuchten Patienten) hat keinen Einfluß auf das Einsetzen der Blicksaccade.



Die Latenz zwischen Agonist 1 und Compensatory Eye Movement wird definiert von der Latenzzeit zwischen Agonist 1 und Saccade, sowie der Sakkadendauer (die unten dargestellt ist). Man sieht eine über alle Bewegungsfrequenzen hinweg gleichmäßig um etwa 15 bis 17ms verlängerte Latenzzeit der Patienten. Desweiteren sind die Latenzzeiten bei beiden Gruppen gleichsinnig mit zunehmender Untersuchungsfrequenz verlängert. Auch finden sich allgemein größere Latenzzeitwerte während einer großen Bewegungsamplitude (dabei gemittelt um etwa 35% verlängerte Latenz).

Die Zahlenwerte der Latenzen :

Latency of Agonist 1 – Antagonist - Mean Values					
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,112s (±0,007s)	0,115s (±0,003s)	0,096s	0,132s	
Control 0,068s (±0,008s) 0,065s (±0,003s) 0,069s 0,075s					

Latency of Agonist 1 – Agonist 2 - Mean Values							
$\pm 10 \text{ degree} \qquad \pm 30 \text{ degree} \qquad \text{min.} \qquad \text{max.}$							
Patients	0,210s (±0,003s)	0,217s (±0,003s)	0,171s	0,247s			
Control	Control 0,195s (±0,003s) 0,194s (±0,004s) 0,168s 0,218s						

Latency of Agonist 1 – Saccade - Mean Values					
$\pm 10 \text{ degree} \qquad \pm 30 \text{ degree} \qquad \text{min.} \qquad \text{max.}$					
Patients	0,046s (±0,002s)	0,051s (±0,003s)	0,021s	0,072s	
Control 0,045s (±0,003s) 0,054s (±0,002s) 0,023s 0,073s					

Latency of Agonist 1 – CEM - Mean Values				
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	0,125s (±0,004s)	0,172s (±0,003s)	0,095s	0,195s
Control	0,108s (±0,003s)	0,157s (±0,003s)	0,091s	0,172s

#### 3.3.3 <u>Saccaden- und CEM – Dauer :</u>



LEGENDE	
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1.4Hz / Task 11=Random

Bei dem Vergleich der Saccadendauer ist eine deutliche und signifikante (p<0,0025) Verlängerung der Saccaden bei den Patienten zu sehen und zwar um durchschnittlich 14% ( $\pm 30^{\circ}$ ) bis 20% ( $\pm 10^{\circ}$ ). Diese erstreckt sich gleichmäßig über alle Bewegungsfrequenzen und ist unabhängig von einer pseudorandomisierten Versuchsanordnung. Auch zu nennen ist, daß die Saccadendauer bei jeder Untersuchungsfrequenz relativ stabil ist und nur eine ganz geringe Abnahme während schnellerer Frequenzen vorliegt. Andererseits nehmen die Saccadendauern mit langer Bewegungsamplitude zu. In unserem Fall wird eine durchschnittliche Saccade durch den Wechsel von  $\pm 10$  Grad Amplitude zu  $\pm 30$  Grad Amplitude (und den damit einhergehenden längeren Weg) um 37% länger. Da die Augen in einer koordinierten Blickbewegung nicht nur sich selbst aktiv bewegen, sondern vom auch zum Target hin rotierendem Kopf "mittransportiert" werden, ist zu erwarten, daß die absolute Dauer der Saccade bis zum Einsetzen des CEM geringer ist, als bei einer Blickbewegung nur mit den Augen (wo die Augen ja die ganze Amplitude von 20 bzw. 60 Grad selbst überbrücken mußten) und so finden sich bei einem Blick auf Abbildung 58 (Duration Saccade bei isolierter Augenbewegung) dort Saccadendauern zwischen 150ms und etwa 300ms, mithin also um den Faktor 2-3 längere Saccaden. Es ist im Vergleich bemerkenswert, daß sich dort eine ganz klare Abhängigkeit der Saccadendauer zu der Bewegungsfrequenz findet; je schneller die Saccadenfolge, desto kürzer die Saccaden sind bei den Patienten ganz gleichmäßig verlängert (ohne Einfluß durch die Bewegungsfrequenz).





[StError]

Die Dauern der Compensatory Eye Movements sind bei den Patienten sehr gleichmäßig verlängert, nämlich um durchschnittlich 15% (kleine Bewegungsamplituden) bzw. 19% (große Amplituden). Die größeren Zeitdauern bei größeren Bewegungsamplituden lassen sich dadurch erklären, daß sich die dabei auftretenden Dysmetrien verstärken und die entsprechende

korrigierende Blickbewegung mehr Zeit bedarf. Es zeichnet sich außerdem ab, daß die CEM's bei beiden Bewegungsamplituden mit zunehmender Blickfrequenz immer kürzer werden, was sicher darin begründet ist, daß die zur Verfügung stehende Zeit um das Ziel präzise zu fixieren dabei abnimmt.

Die Zahlenwerte der beiden obenstehenden Balkendiagramme :

Duration Saccade - Mean Values				
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	0,079s (±0,002s)	0,121s (±0,003s)	0,073s	0,130s
Control	0,063s (±0,001s)	0,104s (±0,002s)	0,057s	0,121s

Duration CEM - Mean Values				
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	0,204s (±0,006s)	0,191s (±0,007s)	0,135s	0,255s
Control	0,177s (±0,004s)	0,164s (±0,005s)	0,116s	0,223s

### 3.3.4 Kopfbewegungsdysmetrien :

Kleine Bewegungsamplituden:









Große Bewegungsamplituden:



Abb.: 75





Die Dysmetrien beziehen sich auf die Abweichung der Kopfmitte zum Target am Ende koordinierten Blickbewegung. Im denkbaren Idealfalle im Sinne der Versuchsaufgabe müßten die Augen dann zentrisch in der Orbita stehen und die Kopfmitte genau auf das Target zeigen.

Ein direkter Vergleich zu isolierten Kopfbewegungen muß vorsichtig interpretiert werden, da es möglich ist, daß die Augen etwas exzentrisch stehen und so das Target trotz Deviation des Kopfes sicher fixiert wird.

Man findet wie bei reiner Kopfbewegung und auch bei den isolierten Blicksaccaden in Bezug auf Dysmetrien ein Überwiegen von Hypermetrien bei kleinen Amplituden und ein Überwiegen von Hypometrien bei großen. Eine Hypermetrie läßt sich nur durch einen am Target vorbeieilenden Kopf mit leichter kontraversiver Korrekturbewegung der Augen erklären. Der Anteil der Orthometrien ist im Vergleich zu reiner Kopfbewegung bei Patienten und Normalprobanden geringfügig erniedrigt, was bei insgesamt vermehrten Hypometrien für kurz vor dem Target beendete Kopfbewegung bei ausgleichender ipsiversiver Augenexzentrizität spricht.

## 3.3.5 Kopfbewegungsdynamik :

Es werden nun die Kinetikparameter der Kopfbewegung graphisch dargestellt. Anschließend daran folgt eine Erörterung:



Abb.: 77









Abb.: 79

[StError]







LEGENDE	
<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random
Die Ergebnisse sowohl der Amplituden, als auch der Beschleunigungsdauern sind mit denen, die bei reiner Kopfbewegung gemessen worden, sehr ähnlich. So weisen die Normalprobanden durchweg höhere Beschleunigungswerte auf, als die Patienten; dementsprechend sind die Maximalgeschwindigkeiten des Kopfes bei den Patienten niedriger. Ferner sieht man diegleiche Abhängigkeit zu der Bewegungsamplitude, in dem Sinne, daß große Amplituden mit größeren Beschleunigungen einhergehen. Letzteres ist ja eine sinnvolle Adaption an die Untersuchungsbedingung, schließlich läßt sich eine geringe Bewegungsamplitude in der gleichen zur Verfügung stehenden Zeit mit weniger Bewegungsarbeit überbrücken. Es bleibt anzumerken, daß die Patienten aber nicht imstande sind, ihre Beschleunigung der großen Bewegungsamplitude angemessen zu erhöhen. Möglicherweise ist auch das eine sinnvolle Adaption, denn eine gering beschleunigte Bewegung muß naturgemäß nicht so stark Die Dauer einer Beschleunigungsphase ist nicht von abgebremst werden. der Bewegungsamplitude oder Bewegungsfrequenz abhängig. Stets zeigen Patienten und Normalprobanden Werte im Bereich von 160ms, so wie sie schon bei reiner Kopfbewegung gesehen wurden, allerdings liegen die Werte der Patienten oft, aber nicht regelhaft ein wenig höher. Die Dezelerationsphase verhält sich genauso, bis auf die Ausnahme, daß die Dauer mit schnellerer Bewegungsfrequenz abnimmt.

Man kann zusammenfassen, daß sich cerebelläre Patienten von den Normalprobanden bezüglich der Kinetik eigentlich nur in der Amplitude einer Beschleunigung unterscheiden und beide Gruppen versuchen, einen großen Weg durch stärkere Beschleunigung, nicht aber durch längere Beschleunigung zu überwinden – was aber Patienten nicht so suffizient gelingt.

Die Maximalgeschwindigkeit der Kopfbewegungen:



Wie schon bei den reinen Kopfbewegungen beobachtet, so zeigen die Normalprobanden auch hier ausnahmslos und signifikant (p<0,002; außer bei Task 1: hier p= 0,0611) höhere Maximalgeschwindigkeiten als die Patienten. Bei geringen Bewegungsamplituden ist das Verhältnis zwischen den beiden Gruppen dasselbe, wie bei den reinen Kopfbewegungen – bei großen Bewegungsamplituden hingegen ist die Differenz deutlich größer, als es bei reinen Kopfbewegungen der Fall war (durchschnittlich um 80% höhere Werte anstelle von 30%). Ferner liegen die Geschwindigkeiten allgemein auf niedrigerem Niveau als bei reiner Kopfbewegung, bei besonders bei großer Bewegungsamplitude augenfällig ist. Es lagen dort

die gemittelten Werte der großen Amplitude der Patienten bei 305 deg/s im Gegensatz zu nun gemittelten 170 deg/s (20% weniger); die Normalprobanden boten bei reiner Kopfbewegung in großer Amplitude Werte um 400 deg/s statt 312 deg/s bei koordinierter Blickbewegung (30% weniger).

## 3.3.6 Augenbewegungsdynamik :



Die Maximalgeschwindigkeit der Augensaccade liegt bei Patienten in einer koordinierten Blickbewegung meist geringer, als die der Normalprobanden. Die Werte differieren um 10% (große Bewegungsamplitude) bis 30% (kleine Amplitude), die Saccaden der Normalprobanden sind stets schneller. Man kann sehen, daß die Patienten sich den Normalprobanden sowohl bei schnellerer Bewegungsfrequenz, als auch bei größerer Bewegungsamplitude tendenziell annähern. Im allgemeinen aber sind die Saccaden deutlich langsamer, als bei isolierten Blicksaccaden (Abbildung 59), dort fand man zwischen 30% bis 64% höhere Werte. Wiederum ist die Geschwindigkeit der Saccade einer koordinierten Blickbewegung bei einer großen Bewegungsamplitude erhöht, wenngleich nicht so ausgeprägt, wie bei reiner Augenbewegung.

Head Acceleration Amplitude		(Mean Values)	$*=[deg/s^2]$	
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	539,8* (±92*)	986,0* (±111*)	475*	1230*
Control	1002,8* (±76*)	2279,4* (±86*)	797*	1993*

Die Zahlenwerte der Kopfbewegungsdynamik bzw. Kopfbeschleunigung :

Head Deceleration Amplitude		(Mean Values)	$*=[deg/s^2]$	
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	541,4* (±76*)	801,5* (±86*)	513*	781*
Control	650,9* (±49*)	1539,7* (±74*)	598*	1637*

Duration Accelerationphase of Head (Mean Values)						
	$\pm 10 \text{ degree}$ $\pm 30 \text{ degree}$ min. max.					
Patients	0,165s (±0,021s)	0,173s (±0,019s)	0,150s	0,185s		
Control	0,148s (±0,014s)	0,159s (±0,013s)	0,145s	0,162s		

Duration Decelerationphase of Head (Mean Values)					
$\pm 10 \text{ degree} \qquad \pm 30 \text{ degree} \qquad \text{min.} \qquad \text{max.}$					
Patients	0,238s (±0,015s)	0,229s (±0,024s)	0,178s	0,259s	
Control	0,221s (±0,013s)	0,221s (±0,018s)	0,167s	0,271s	

Peak Velocity of Head Movement (Mean Values)			*=[deg/s]	
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	83,6* (±11,5*)	170,2* (±13,3*)	73*	211*
Control	111,6* (±8,69*)	311,4* (±21,7*)	87*	395*

Zahlenwerte der Bewegungsmaximalgeschwindigkeiten :

Peak Velocity of Eye Movement - Mean Values			*=[deg/s]	
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	227,4* (±11,0*)	306,8* (±11,5*)	185*	351*
Control	292,6* (±8,04*)	329,0* (±11,4*)	237*	378*

#### 3.3.7 Gain :



<b>left column</b> = Patients / <b>right column</b> = Controls	(Task $6 = is not used$ )
Task 1=0,3Hz / Task 2=0,5Hz / Task 3=1,0Hz / Task	4=1,4Hz / Task 5 =Random
Task 7=0,3Hz / Task 8=0,5Hz / Task 9=1,0Hz / Task	10=1,4Hz / Task 11=Random

Der CEM-Gain beschreibt den Anteil der Augenbewegungsamplitude an der Kopfbewegungsamplitude. (▲Eye/▲Head) und zwar während des Compensatory Eye Movements. Nehmen Augen und Kopf hier zu gleichen Anteilen an der koordinierten Blickbewegung teil, so erhält man einen Gain vom Zahlenwert Eins. Ein Überwiegen der Augenbewegung führt zu einem Gain größer als 1, ein Überwiegen der Kopfbewegung zu einem kleiner als 1.

Bei unserer Untersuchung stoßen wir auf einen CEM-Gain, der immer kleiner als Eins ist anteilsgemäß überwiegt also der Anteil der Kopfbewegung und zwar um so mehr, je größer die Gesamt-Bewegungsamplitude ist. Ein zeitlich nicht prädeterminierter Stimulus macht dabei keinen Unterschied – sehr wahrscheinlich ist, daß ein räumlich nicht vorhersagbarer Stimulus



Abb.: 84

[StError]

115

## Die Zahlenwerte :

CEM-Amplitude Gain - Mean Values			*= [▲Eye/▲Head]		
	±10 degree	±30 degree	min.	max.	
Patients	0,58* (±0,05*)	0,50* (±0,06*)	0,51*	0,79*	
Control	0,40* (±0,06*)	0,35* (±0,04*)	0,24*	0,39*	

Velocity - Gain - Mean Values			$*=[V_{eye}/V_{eye}]$	V <sub>head</sub> ]
	±10 degree	±30 degree	min.	max.
Patients	0,870* (±0,08*)	1,129* (±0,09*)	0,576*	1,283*
Control	1,230* (±0,07*)	0,715* (±0,05*)	0,411*	1,470*

Der Geschwindigkeits-Gain errechnet sich aus der (im Optimalfall) Maximalgeschwindigkeit der Augensaccade geteilt durch die Maximalgeschwindigkeit der Kopfbewegung; dabei sollen die Werte zu einem identischem Zeitpunkt bezogen werden, was es nicht immer möglich macht, auf den jeweiligen Maximalwert zuzugreifen. Wiederum bedeutet ein Geschwindigkeits-Gain von Eins, daß gleich schnelle Bewegungen der Augen und des Kopfes vorliegen, während ein Gain größer als Eins für eine schnellere Augenbewegung spricht.

Man kann erkennen, daß der Gain für Normalprobanden bei kleiner Bewegungsamplitude im allgemeinen etwas höher liegt als bei großer Amplitude, mithin finden sich bei kleinen Amplituden also etwas schnellere Saccaden bzw. langsamere Kopfbewegungen, als bei großen Amplituden. Bei Patienten kann man diese Aussage nicht ohne weiteres übernehmen. Zwar entsteht der Eindruck, daß auch bei den Patienten der Gain während kleiner Bewegungsamplitude insgesamt höher liegt, doch gibt es hier eine deutlichere Abhängigkeit zur Bewegungsfrequenz als bei großer Bewegungsamplitude – so liegt der Gain bei Task 1 deutlich unter dem von Task 7 und der Gain beim Task 4 hingegen deutlich über dem von Task 10; das Bild ist also nicht so gleichmäßig wie bei den Normalprobanden.

Einen eindeutigen Unterschied sieht man bei der Entwicklung des Gains in Abhängigkeit zur Bewegungsfrequenz. Während bei Patienten der Gain mit schnellerer Bewegungsfrequenz zunimmt, was für relativ schnellere Saccaden spricht, so ist es bei den Normalprobanden genau andersherum. Die Normalprobanden haben bei kleinen Bewegungsfrequenzen einen hohen Gain (also relativ schnelle Saccaden) und bei hohen Frequenzen einen niedrigeren Gain (also hier relativ schnellere Kopfbewegung). Diese Dynamik ist weitgehend unabhängig von der Bewegungsamplitude.

# 4. Diskussion

#### 4.1 Einleitung

Es wurden Patienten mit cerebellären Läsionen untersucht und mit einem gesunden Probandenkollektiv verglichen. Die gestellte Aufgabe bestand darin, einen Laserpunkt, welcher bei zwei verschiedenen Amplituden in jeweils fünf verschiedenen Geschwindigkeiten oszillierte zu verfolgen. Dies geschah in drei verschiedenen Modi, nämlich 1) durch isolierte Bewegung des Kopfes, 2) durch isolierte Bewegung der Augen und 3) mittels einer koordinierten Blickbewegung.

In den vergangenen Jahren sind einige Untersuchungen der Kopfbewegung und der Saccaden, seltener von koordinierten Blickbewegungen durchgeführt worden – zum Teil auch vor dem Hintergrund cerebellärer Defizite. Bestimmte Veränderungen der Kopf- oder Augenbewegung sind somit bekannt. Dadurch, daß wir an *einem* Kollektiv alle drei genannten Blick- bzw. Bewegungsbedingungen (im Hinblick auf Latenzen und Parameter der Bewegungsdynamik) testeten konnten wir versuchen, Aussagen von Vorarbeiten zu übertragen und direkt zu verifizieren. Außerdem war es dadurch sehr gut möglich, die drei Bewegungsbedingungen untereinander zu vergleichen und beispielsweise zu prüfen, ob sich eine bekannte Veränderung der isolierten Kopfbewegung auch bei der koordinierten Blickbewegung wiederfand.

## 4.2 Betrachtung der Kopfbewegungen

Eine effiziente und korrekte Bewegung des Kopfes ist von einem ungestörten Zusammenspiel der agonistischen und antagonistischen Muskulatur abhängig. Es handelt sich dabei um die Beschleunigung des Kopfes durch den Agonisten, das Abbremsen durch den Antagonisten und die Fixierung der Position abermals durch den Agonisten, wobei eine Varianz der Bewegung durch Veränderung der Muskelpulsamplitude, Pulsdauer und des zeitlichen Zusammenspiels der Pulse möglich ist. Cerebelläre Patienten weisen dabei typische Störungen auf, die im Folgenden genauer betrachtet werden sollen.

Es wird bei unseren Messungen deutlich, daß es cerebellären Patienten Schwierigkeiten bereitet, das Target durch eine reine Kopfbewegung zu fixieren. Das drückt sich in einem stark erhöhten Verhältnis von Hyper- und Hypometrien aus, wobei erstere bei geringen Bewegungsamplituden, letztere bei großen Amplituden überwiegen. Der Anteil an Orthometrien liegt um 45-50% niedriger als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Dahinter "stecken" Abnormitäten im Zusammenspiel der zuvor genannten Muskelpulse, derart, daß sich die Latenzen zwischen den Pulsen verschieben. Besonders augenscheinlich ist der vergrößerte Abstand (+20%) zwischen dem Agonisten und dem Antagonisten, weitaus weniger dramatisch die nur um 3% größere Latenz zwischen dem Antagonisten und dem zweiten Agonistenpuls. Das heißt also, daß besonders das Timing des Abbremsprozesses bei den cerebellären Patienten gestört ist, während der letzte Teil der Bewegung, das Fixieren, normal funktioniert. Die eigentlichen Muskelpulsdauern sind mit etwa 3% längerer Dauer vergleichsweise gering verändert, das eigentliche Kriterium hier ist die weitaus größere Varianz der Pulsdauern der Patienten. Wir stellten ferner fest, daß die Beschleunigungen des Kopfes cerebellärer Patienten um 24-32% geringer ausfielen, während die Dauer der Beschleunigungsphase sich weniger von den Normalpersonen unterschied (7%) – allerdings wieder bei viel größerer Varianz der Werte der Patienten. Damit einher geht eine um gut 30% erniedrigte Maximalgeschwindigkeit der Kopfrotation.

Diese Alterationen führen zu unpräzisen Bewegungen der Patienten. Der Anteil der zielgenauen, orthometrischen Bewegungen sinkt um 45-50%, es kommt also vermehrt zu Dysmetrien. Bei niedrigen Bewegungsamplituden ( $\pm 10$  Grad) steigt der Anteil der Hypermetrien um 100%, der der Hypometrien immerhin um fast 70%. Dieses Verhältnis verkehrt sich mit großen ( $\pm 30$ Grad) Bewegungsamplituden wo wir um einen Anteil an

Hypermetrien sahen, der um 75% gesteigert war, und einen um 53% gesteigerten Hypometrieanteil.

Zangemeister und Dee untersuchten unlängst den Einfluß cerebellärer Läsionen auf Kopfbewegungen (Dee, Zangemeister 1998). Die Messungen fanden in demselben Labor statt, aus dem auch unsere Ergebnisse stammen und die technische Durchführung der Muskelpotentialableitung und Kopfpositionsmessung und Beschleunigungsmessung war identisch; eine Vergleichsmöglichkeit besteht also und deswegen soll diese Arbeit hier etwas ausführlicher behandelt werden. In wenigen (drei) Fällen konnten sogar Patienten aus Dee's Messungen dafür gewonnen werden, sich erneut zur Verfügung zu stellen. Es waren elf cerebelläre Patienten und neun Normalpersonen untersucht worden; die Aufgabe war, einem sich in einer Amplitude von insgesamt 60Grad bewegenden Laserpunkt schnell zu folgen. Dies entspricht prinzipiell auch (einer) unserer Versuchsbedingungen, letztlich unternahmen wir aber zusätzlich Meßdurchläufe unter verschiedenen Bewegungsfrequenzen.

Dee fand bei den Normalpersonen ebenso wie wir ein sehr stabiles zeitliches Muster bezüglich der elektromyographisch gemessenen Aktivität kopfrotierender Muskulatur. Nach Beginn des ersten Agonistenpulses folgte der Antagonistenpuls nach durchschnittlich 114ms (±28ms Standardabweichung), der zweite Agonistenpuls setze nach 245ms (±22ms SA) ein. Wir können diese Ergebnisse grundlegend bestätigen. Die von uns gemessenen Antagonistenpulse setzten nach durchschnittlich 94ms (bei  $\pm 10$  Grad Bewegungsamplitude) bis 97ms ( $\pm 30$  Grad) ein, der zweite Agonistenpuls begann nach 201ms (±10 Grad) bis 218ms (±30 Grad); mithin stießen wir auf etwa 10% gleichmäßig früher einsetzende Pulse, wobei wir ergänzen können, daß eine große Bewegungsamplitude das Einsetzen des Antagonistenpulses kaum beeinflußt, das Einsetzen des zweiten Agonistenpulses hingegen dann um 8-9% hinausgezögert wird – dies gleichermaßen bei Patienten wie Probanden. Die von Dee bei Normalprobanden gesehene geringere Varianz der Meßwerte war auch bei unseren Normalprobanden vorhanden (Standarderror mit 9-10ms bei Patienten fast doppelt so hoch). Als nächstes können wir die von Dee gefundene Verspätung des Antagonistenpulses bei Patienten, die ein Schwerpunkt jener Arbeit war, bestätigen. So war die Latenzzeit zwischen erstem Agonistenpuls und Antagonistenpuls bei den Patienten um durchschnittlich 21% vergrößert, während Dee eine um 25% gesteigerte Latenz maß. Die Dauer der jeweiligen Muskelpulses unterscheidet bei unseren Patienten nicht ganz so aussagekräftig von denen der Probanden; dies war auch bei Dee der Fall. Wir stellten dabei noch eine leichte Verlängerung der Pulse im Zuge höherer Bewegungsamplituden fest, höhere Bewegungsfrequenzen führen zu einer Abnahme einer Muskelpulsdauer. Wir nahmen eine Differenzierung der Latenzen und Pulsdauern in Hinblick auf den klinisch eingeschätzten Krankheitsgrad der cerebellären Patienten vor und bemerkten ein proportionales Verhältnis zum Krankheitsgrad, welches besonders bei den Latenzen, weniger bei den Pulsdauern ausgeprägt ist.

Cerebelläre Patienten weisen, wie schon erwähnt, eine deutlich niedrigere Bewegungspräzision aus. Zwar kommen auch bei Normalprobanden Hyper- und Hypometrien oft vor, doch nie auf einem derartigen Umfang. Es zeigt sich, daß bei geringen Bewegungsamplituden unter den dysmetrischen Bewegungen die Hypermetrien überwiegen, wohingegen bei großen Bewegungsamplituden die Hypometrien mehr ins Gewicht fallen. Diese "Dynamik" ist auf die Normalprobanden übertragbar, auch hier halbiert sich unter großen Bewegungsamplituden der Anteil der Hypermetrien und verdoppelt sich der Anteil der Hypometrien, allerdings liegt der Anteil der Orthometrien (der von der Bewegungsamplitude nicht sehr abhängig ist) generell auf höherem Niveau. Diese Ergebnisse lassen sich durch Analyse von Maximalgeschwindigkeit des Kopfes und dessen Beschleunigung näher beleuchten. Wir sahen leicht verlängerte Beschleunigungs- und Abbremsphasen der Patienten und eine deutliche Minderung der Beschleunigungsamplituden bei den Patienten, neben verminderter Maximalgeschwindigkeit. Diese Ergebnisse deuten wir dahingehend, daß bei niedrigen Bewegungsfrequenzen das verspätete Einsetzen des B-Pulses häufiger zu einer hypermetrischen Bewegung führt, während es bei großen Bewegungsamplituden an der nötigen Beschleunigungsfähigkeit mangelt, was sich wiederum in tendenziell hypometrischen Bewegungen ausdrückt. Die Verspätung des Antagonistenpulses zeigt keine besondere Abhängigkeit zur Bewegungsamplitude und kommt demnach dabei nicht spürbar zum Tragen.

Manto et.al (1996) (Manto, Godaux, Jacquy, Hildebrandt 1996) stellten an drei Patienten mit erworbener Kleinhirndegeneration Hypermetrien fest, die bei korrektem Timing der drei Muskelpulse nicht durch Verspätung des Antagonisten erklärt werden konnten. Als Ursache der Hypermetrie in diesen Fällen wurde ein zwar normales Einsetzen des Antagonisten, der dann aber ein verlangsamtes Ansteigen der Muskelpulsamplitude aufwies genannt. Diese Arbeit will nicht infrage stellen, daß ein verspätetes Einsetzen des Antagonisten zu einer Hypermetrie führt, deutlich aber wird daran die große Variabilität der Muskelsteuerung. Wir nahmen vor diesem Hintergrund der Hypermetrien nochmals eine gezielte Analyse der hypermetrischen Bewegungen vor, wobei sich zeigte, daß nur in 14% der Fälle ein zeitkorrektes Einsetzen des Antagonistenpulses vorlag – die restlichen Fälle (der pathologischen Bewegungen) kam ein verspäteter Antagonist zum Tragen. Eine Abhängigkeit zu der Bewegungsamplitude oder Bewegungsgeschwindigkeit sahen wir nicht. Das bereits mehrfach angesprochene triphasische Innervationsmuster der kopfrotierenden Muskulatur wurde 1981 von Zangemeister und Stark beschrieben (Zangemeister, Stark, Meienberg, Waite 1982), wobei die Bedeutung eines korrekt ablaufenden triphasischen Musters für die Bewegungsdynamik nochmals zu betonen ist (Zangemeister, Dee 1991 und Ramos, Zangemeister, Dee 1995 und Arlt, Zangemeister, Dee 1992 und Agarwal, Gottlieb) Auch das verspätete Einsetzen eines Antagonistenpulses wurde in der Literatur schon mehrfach erwähnt (Diener, Dichigans, Guschlbauer, Rapp, Langenbahc 1990 und Gottlieb, Corgos, Agarwal, Latash 1990 und Ivry, Keele und Hore, Flament 1986 und Hallet, Shahani, Young 1975 und Hallet, Beradelli, Matheson, Rothwell, Marsdon 1991). Nicht-invasive Untersuchungen wie die unsere können Auffälligkeiten wie das verspätete Einsetzen des Antagonistenpulses zwar darlegen, nicht aber erklären. Flament und Hore nahmen 1981 und 1986 Studien an Primaten vor, bei denen das Kleinhirn durch Kältesonden (Ncl. dentatus bds.) reversibel inaktiviert werden konnte und studierten die Armbewegungen der Versuchstiere. Zunächst wurde ein Arm im Ellenbogengelenk passiv gebeugt und so eine Reflexantwort des M.Trizeps zwecks Rückführung des Armes in die Ausgangsposition hervorgerufen, letztere machte eine Abbremsung durch den M.Bizeps notwendig – wobei der Muskelaktivität des M.Bizeps eine Exitation des präzentralen Motorcortex vorausging. Nach Kühlung setzte diese Exitation zu spät ein und zeitgleich mit dem Bizepspuls. Das Resultat war eine verspätete Dezeleration und überschießende Bewegung des Armes durch den M.Trizeps. Daraus ließe sich theoretisch schließen, daß bei intaktem Cerebellum der Motorcortex diese Bewegung nur initialisiert, während sie bei defektem Kleinhirn von dort direkt generiert wird. Später wurden schnelle Armbewegungen der Primaten untersucht, wieder mit der Option zur Kühlung. Während vor der Kühlung sehr präzise Bewegungen festzustellen waren, so fanden sich danach ein in der Amplitude verminderter erster Agonistenpuls und ein häufig verspäteter Antagonistenpuls, desweiteren eine asymmetrische Beschleunigung infolge verlängerter Dezelerationsphase. Diese Ergebnisse passen zu denen der bei unseren Patienten gemessenen, beispielsweise bieten auch sie eine etwas verlängerte Dezelerationsphase. Man muß sich vergegenwärtigen, daß es sich bei unseren Patienten um eine inhomogene Gruppe handelt, beziehungsweise eine Mischung verschieden schwerer klinischer Beeinträchtigungen vorlag – was, wie wir zeigten, durchaus für das Ausmaß der gezeigten Bewegungsstörung von Bedeutung ist; außerdem können Adaptionsprozesse eine Rolle spielen – darauf wird später noch eingegangen. Bei einer Kühlung des Kleinhirnes kann man dagegen von einer gleichmäßigeren und effektiveren Beeinflussung ausgehen, als bei den cerebellären Läsionen unserer Patienten – mithin sind in

unserer Arbeit auch nicht ganz so deutliche Effekte zu erwarten und möglicherweise kleinere Unterschiede schon als bedeutsam zu betrachten. Flament und Hore schlossen, daß das Kleinhirn ein übergeordnetes Zentrum zeitlich determinieren könne. Sie entwarfen ein Modell, nach dem eine Kopie der Efferenz des Motorcortex zum Kleinhirn übermittelt würde. Das Kleinhirn würde dann bei der Generierung des Antagonistenpulses im Motorcortex zeitlich determinierend wirksam werden. Diese Funktion müßte bei beeinträchtigtem Kleinhirn insuffizient sein und so ließe sich ein nicht zeitgemäßes Einsetzen (effektiv: verspätet) des Antagonistenpuls erklären. Es wurde ferner überlegt (Dee, Zangemeister, 1991), daß die Generierung des Antagonistenpulses ersatzweise mittels Afferenzen der Propriozeption berechnet werden könnte. Der Motorcortex würde also zunächst frustran auf ein Signal des Cerebellums warten, um den Antagonistenpuls zu generieren und dann nach verzögert eintreffender Information aus dem Hinterstrang des Rückenmarkes (Propriozeption) schließlich den Antagonistenpuls unabhängig selbst initiieren. In diesem Fall würde also auf eine "Ist"-Position (z.B. des Kopfes) reagiert, währenddessen die Bewegung ja noch weiterläuft. Das Kleinhirn hätte die Möglichkeit, durch eine "Vorausberechnung" den Motorcortex rechtzeitig zu aktivieren. Diese Bedeutung des Faktors "Propriozeption" wird durch eine Arbeit von Radovanic et al. 1998 gestützt (Radovanovic, Jaric, Milanovic, Vukcevic, Ljubisavljevic, Anastasijevic 1998). Diese Gruppe fand ein vermehrtes Auftreten von Hypometrien, wenn die Extremität (Arm) vor der Bewegung einer Vibration untersetzt wurde. Als Grund wurde eine Störung der Propriozeption und somit fehlerhafte Anfangsinformation über die Armposition diskutiert. Letztlich reichen all diese Überlegungen nicht aus, um ein Modell für die Steuerung durch das Kleinhirn zu erstellen, sonst wäre ein normales oder gar verfrühtes Einsetzen des B-Pulses (das in vivo vorkommt) nicht denkbar. Es spielen zweifellos noch andere Faktoren eine Rolle, deren Wirkung, Einfluß und Bedeutung noch nicht genug abgegrenzt und offengelegt werden konnten. Zu nennen wäre die Alterierung von Bewegungsprogrammen, nachdem permanent dysmetrische Bewegungen bewußt registriert werden, oder ein Miteinbeziehen vorher "niederrangiger" Informationen wie beispielsweise ein optisches "Feedback" in eine "On-Line" – Kontrolle der Bewegung, desweiteren ein vermehrtes Hinzuziehen vestibulärer Afferenzen. Erschwerend kommt dabei hinzu, daß bei den Untersuchungen am Menschen der wirkliche Effekt der gerade vorliegenden cerebellären Läsion nicht gewiß sein kann; es wäre wohl denkbar, daß eine Raumforderung in einem Fall relevante Kleinhirnbahnen beeinträchtigt und in einem anderen nicht. Die große Flexibilität bei der motorischen Kontrolle (und der weitgehende Einfluß der Prädiktion), die im Hinblick auf corticale Korrekturmaßnahmen viel Raum zu Spekulationen gibt, offenbart sich an einer Studie von Hallet und Marsdon 1979

(Hallet, Marsdon 1979), bei der die EMG-Aktivität während Bewegung des Daumens gemessen wurde. Es kam hier zu einem völligen Fehlen des B-Pulses, wenn die Probanden sich darauf verlassen konnten, daß die Bewegung ihres Daumens von einem mechanischem Hindernis passiv gebremst wurde ("Hammerschlag"-phänomen). Alles in allem deuten aber auch unsere Ergebnisse auf die bereits postulierte Funktion des Kleinhirnes als zeitlich bestimmende Steuerungseinheit (Dee, 1991) hin.

Manto et al. (Manto, Hildebrandt, Jacquy 1998) untersuchten in einer Kasuistik den Verlauf einer 85 Jahre alten Patientin mit akuter cerebellärer Ischämie. Sie untersuchten Zielbewegungen der Faust und unterteilten in drei Phasen: 1) vermehrter Anteil an Hypermetrien infolge des auch uns bekannten verspäteten Einsetzens des Antagonisten und verminderter Intensität der antagonistischen und agonistischen EMG-Pulse. 2) Bewegungen waren nach wenigen Wochen durch oszillierende Bewegungen um das Target herum gekennzeichnet, während die Latenz des Antagonisten sich wieder normalisiert hatte. 3) Ein halbes Jahr später hatte sich auch die Intensität des antagonistischen EMG-Pulses normalisiert, während die des Agonisten vermindert blieb. Dies resultierte in stark hypometrischen Bewegungen. Ein großer Nachteil dieser Arbeit ist die geringe Fallzahl (n=1), so daß die Ergebnisse vorerst nicht als "regelhafter" Verlauf angesehen werden können. Ein gezielter "Blick" auf unsere Patienten mit akuten Kleinhirnaffektionen zeigte, daß alle drei genannten Erscheinungen zu finden waren (mit dem Erfolg einer großen Varianz der Meßwerte), wenngleich wir diesen zeitlichen Verlauf nicht unbedingt bestätigen können. Ein Patient mit cerebellärer Ischämie bot auch gut 2 Jahre nach dem Ereignis ein sehr hohes Maß an Hypermetrien (auch die anderen 2 Patienten die zuvor von Dee, und nun von uns nachuntersucht wurden hatten vermutlich nach vergleichbaren Zeiträumen ein "steady state" ihrer Adaptions-/Reparationsprozesse erreicht - jedenfalls stießen wir nicht auf nennenswert andere Ergebnisse, die von uns als stattgefundene Adaption hätten interpretiert werden können). Nun muß man einräumen, daß unsere Patienten auch unterschiedlich lokalisierte Läsionen aufwiesen. Eine frühere Arbeit der gleichen Autoren (Manto, Jacquy, Roland, Hildebrandt 1996) beschrieb bei einer dezidierten Läsion der lateralen Pons und des mittleren Kleinhirnschenkels nicht nur eine verlängerte Aktivität des Antagonisten, sondern auch eine verminderte Aktivität des Agonisten – was zu einer ausgeprägten Hypometrie führte. Es wurde gefolgert, daß die gekreuzten pontocerebellären Bahnen für die Generierung eines adäquaten Agonistenpulses nötig sind. Die angesprochene verringerte Aktivität des Agonisten wurde ja schon bei Flament und Hore beschrieben, die das Kleinhirn von Primaten reversibel durch Kältesonden außer Funktion setzten und auch dort handelte es sich um ein sofort einsetzendes

Phänomen. Wir leiteten durchweg über Oberflächenelektroden ab die naturgemäß sind. zusätzlichen Einflüssen Nadelelektroden unterlegen da unterworfen (z.B. Oberflächenwiderstand, Distanz zum Muskel, Temperatur). Es war stets nötig, das Eingangssignal bis zu einem verwertbaren Niveau zu verstärken, wobei man in Kauf nehmen mußte, Verzerrungen der abgebildeten Pulse zu erzeugen - die Latenzen können davon unbeirrt sehr präzise bestimmt werden, nur eben müssen wir uns in Aussagen über die reale Pulsamplitude und deren Ansteigen eher bedeckt halten. Immerhin stellten bei unseren Patienten untereinander ein recht große Varianz der Muskelpulsamplituden fest, können aber die obigen Beobachtungen über die Amplitudenminderung nach cerebellärer Läsion weder bestätigen noch bestreiten. Andererseits neigen wir sehr dazu, von einer geringeren Aktivität der agonistischen und antagonistischen Muskulatur auszugehen, da wir eine deutliche Minderung der positiven und negativen Beschleunigung sahen (Acceleration der Patienten um 41-47% verringert; Dezeleration um 43-54% verringert), zusätzlich zu einer geringen Maximalgeschwindigkeit (minus 24-32%). Wir können noch ergänzen, daß auch die Dauer der Beschleunigungsphasen verlängert sind – im Durchschnitt um 7%.

Zusammenfassend können wir sagen, daß cerebelläre Patienten ein um gut 20% verspätetes Einsetzen des Antagonisten aufweisen, von einer geringeren Amplitude der Muskelpulse ist auszugehen. Eine Veränderung der Pulsdauer ist nicht so auffällig (geringe Verlängerung). Als kommt zu Bewegungen mit Konsequenz es geringeren Beschleunigungsund Geschwindigkeitswerten einerseits und mit einem zu spät eintreffendem Bremsimpuls des Antagonisten. Letztlich führt das zu vermehrt hypermetrischen Bewegungen bei kleineren Bewegungsamplituden, während bei großen Bewegungsamplituden eine Verschiebung zu vermehrt hypometrischen Bewegungen zu beobachten ist; letzteres dürfte am ehesten durch die unzureichenden Muskelpulsstärken (also Beschleunigungen) hervorgerufen sein.

Es ist gegenwärtig in Ermangelung von Arbeiten mit präziser topisch-funktioneller Zielsetzung noch nicht klar, inwieweit diese Defizite Defekten ganz bestimmter Kleinhirnanteile (d.h.. Kernen, Rinde oder Tractus) zuzuschreiben sind und wie weit die corticale Kompensation (oder auch die der noch intakten Kleinhirnanteile) wirklich geht. Eine weitere Frage, die unsere Arbeit nicht beantworten kann ist die nach dem Verlauf der oben genannten Bewegungsdefizite nach Eintreffen einer akuten Kleinhirnläsion. Hier würde eine Arbeit, die Patienten nach einem beispielsweise Infarktereignis (wünschenswert, aber praktisch beim Menschen nicht umsetzbar wäre natürlich auch eine Untersuchung vor dem Ereignis) in engmaschigen Abständen über einen längeren Zeitraum nachuntersucht sicherlich aufschlußreich sein. Bis dahin favorisieren wir die Hypothese und das Arbeitsmodell, daß das Kleinhirn als ein zeitlich determinierendes Zentrum arbeitet, also das zeitliche Einsetzen der vom Großhirn generierten (Antagonisten-) Impulse dem Bedarf entsprechend variiert. Fehlt diese Funktion, muß das Großhirn zur Kompensation vermehrt auf propriozeptive Afferenzen zurückgreifen, um das Timing zu optimieren.

# 4.3 Betrachtung der Augenbewegungen

Für das (modellhafte) Verstehen der hinter Saccaden "stehenden" anatomischen Strukturen (auf die in der Einleitung und im weiteren Text bei Gelegenheit eingegangen wurde und wird) ist in Bezug auf die Initiierung der Saccaden wichtig zu wissen, daß sie auf vier verschiedenen Wege evoziert werden können, nämlich 1) auditiv, 2) visuell, 3) geplant und 4) aus der Erinnerung (Gancarz, Grossberg 1999) und daß dem Nervensystem ein "Umschalten" zwischen diesen Modi (beispielsweise Einbringen eines optischen Stimulus während einer aus der Erinnerung geführten Saccade) während einer Saccade nicht sicher möglich ist. Bei unserer Untersuchung handelte es sich um ein örtlich stets bekanntes Ziel, so daß unter zeitlich prädiktivem Einsetzen des Stimulus als auch unter pseudorandomisierter Versuchsbedingung von "aus der Erinnerung generierten" Saccaden ausgegangen werden kann. Da uns allerdings zunächst die Veränderungen in der Augenbewegung während der Saccade interessierten, ist der vorgenannte Umstand für uns nicht so sehr von Bedeutung.

Es ist bei unserer Untersuchung deutlich geworden, daß isolierte Augenbewegungen bzw. Saccaden nicht von cerebellären Defiziten unbeeinflußt bleiben. Es finden sich auch dysmetrische Saccaden und die Verschiebung tendenziell hypermetrischer Dysmetrie während kleiner Blickamplitude zu hypometrischer Dysmetrie bei großer Blickamplitude wurde bei Kopfbewegungen schon bemerkt. Ferner liegt der Anteil an präzisen Saccaden (im Vergleich zu Kopfbewegungen) bei beiden Gruppen höher, was möglicherweise in einer präziseren Kontrolle der Augenbewegung per se begründet liegt – schließlich ist eine genaue Einstellung der Augen auf auch entfernte oder kleine Objekte, sowie für das räumliche Sehen unabdingbar, das organische Korrelat dafür sind die reichhaltigen Motorischen Einheiten der Augenmuskeln.

Interessant ist nun, daß die bessere Präzision der Saccaden im Vergleich zur Kopfbewegung bei Patienten viel ausgeprägter ist, als bei Normalprobanden der Fall. So steigt der Anteil von Orthometrien ausgehend von Kopfbewegungen zu den Saccaden hin bei  $\pm 10$ Grad um 33% und bei  $\pm 30$  Grad um 36%, während dies bei der Kontrollgruppe nur um 15% beziehungsweise 18% der Fall ist. Es läßt sich also feststellen, daß Augenbewegungen in Bezug auf Dysmetrien von cerebellären Defiziten weniger stark beeinträchtigt werden, als Kopfbewegungen.

Wessel et al. (Wessel, Moschner, Wandinger, Kömpf, Heide 1998) untersuchten (mit dem Ziel, spezifische Veränderungen aufzudecken die sich konkordant zu den bekannten Gendefekten verhielten) bei Patienten mit Kleinhirnatrophie, Friedreich-Ataxie und Olivopontocerebellärer

Atrophie (OPCA) saccadische Augenbewegungen. Als ein Effekt aller Kleinhirnerkrankungen waren dabei im Vergleich zu Gesunden signifikant vermehrte hypometrische (33%) und hypermetrische Saccaden (22%) bei Blickamplituden von 40° bis 80° gemessen worden; der Anteil der Dysmetrien entspricht dabei dem von uns gemessenen (unter der Versuchsbedingung einer Bewegungsamplitude 60 Grad), doch stießen wir auf einen kleineren Anteil (-8%) von Hypo- und einen (+12%) größeren Anteil von Hypermetrien. Isotalo (Isotalo, Pykkö, Juhola 1995) belegte 1995 die Validität und Präzision eines Pseudo-Random-Smooth-Pursuit Testes (PEM) zur Unterscheidung von Normalprobanden zu Patienten mit Akustikus-Neurinom. Es wurde nebenbei auch festgestellt, daß Patienten eine schlechtere Präzision der Saccaden aufweisen. Versino et.al (Versino, Hurko, Zee 1996) differenzierten Saccadendysmetrie in Bezug auf Augendisconjugation bei cerebellären Patienten; dabei wurden konjugierte Dysmetrien (beide Augen sind korrekt zueinander ausgerichtet, verfehlen aber das Target) und disconjugierte Dysmetrien (Fehlstellung der Augen im Sinne eines Strabismus) gesehen und gemutmaßt, daß möglicherweise der Ncl. Fastigii und dorsale Kleinhirnwurm für die Amplitude der conjugierten Saccade und der Flocculus/Paraflocculus für die Konjugation der Augen während der Saccade zuständig sein könnten. In einer Untersuchung von Nagel und Zangemeister (2001) mit der Aufgabe, den Einfluß von TMS (Transcranieller Magnetstimulation) auf Sakkaden zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei reinen Sakkaden und koordinierten Blickbewegungen gesunder Probanden darzulegen wurden keine Unterschiede in diesem Punkt gefunden, unabhängig ob mit oder ohne TMS; dabei aber zu bedenken gegeben, daß möglicherweise durch die diffusere – und eben nicht einseitige – Stimulation der benutzten Spule die Gegenseite des Kleinhirnes bei einer Bewegung mitstimuliert werden und so ein Dysmetrieeffekt quasi ausgeglichen sein könnte. Barash et.al (1999) (Barash, Melikyan, Sivakov, Zhang, Glickstein, Thier1999) setzten bei Primaten einseitig kleine Läsionen an der Kleinhirnrinde im Bereich des Kleinhirnwurmes (oculomotor vermis) und sahen, daß contraversive horizontale Saccaden zunächst stets hypometrisch waren - sich diese Hypometrie aber besserte, wurden mehrere hundert repetitive Saccaden durchgeführt. Diese Adaption erfolgte jedoch nie wieder so schnell, wie ein Hypometrieausgleich bei normalen Tieren. Ipsiversive Saccaden waren weitaus weniger beeinträchtigt. Man schloß daraus, daß die Kleinhirnrinde permanent die Saccadenmotorik rekalibriert und so rasch auf biomechanische Einflußgrößen - wie z.B. die Ermüdung der Augenmuskeln - reagieren kann - so daß Hypometrien normalerweise seltener sind. Daneben läge ein weiterer, deutlich langsamerer Mechanismus vor, der die Verbesserung bei repetitiven Saccaden erklärte. PET (Positronen Emissions Tomography) – Untersuchungen lassen metabolische Aktivitäten in Zusammenhang mit dieser Adaption im Bereich der medioposterioren Kleinhirnrinde erkennen und den Rückschluß zu, daß diese Region für die Adaption nötig ist (Desmurget, Pelisson, Urquizar, Prablanc, Alexander, Grafton).

Ausgeprägte Saccadendysmetrien wurden auch bei Affen gemessen, die teilweise oder ganz cerebellektomiert wurden (Optican, Robinson 1980). Man fand bevorzugt hypermetrische Saccaden mit postsaccadischem Drift, was sich auch nach einer Adaptionszeit von 5-6 Tagen nicht besserte. Zum Vergleich wurde bei einigen Tieren zuvor – bei noch intaktem Kleinhirn – ein Augenmuskel geschwächt, was zu hypometrischen ipsiversiven Saccaden führte. In diesem Punkt konnte innerhalb einiger Tage eine Adaption beobachtet werden, die den Fehler teilweise vollständig wieder aufzuheben vermochte, was nach einer Cerebellektomie nicht möglich war und diese Fähigkeit ging nach der Cerebellektomie wieder verloren. Zwar waren noch Saccaden in alle Richtungen und mit allen Amplituden möglich (wie schon in der Arbeit von Westheimer und Blair 1973 am Primaten festgestellt), nur blieben sie mehrheitlich dysmetrisch. Es wurde gefolgert, daß die Korrektur dysmetrischer Saccaden eine Funktion des Kleinhirnes ist. Überträgt man diese Ergebnisse auf den Menschen, so führt eine Kleinhirnläsion zu vermehrter Dysmetrie und eine Korrektur wäre in Abhängigkeit des Schadens des Cerebellums nicht mehr möglich. Ein ähnlicher Prozeß läßt sich bei Menschen mit Refraktionsfehlern beobachten, wo das Kleinhirn (nach adäquater Brillenkorrektur) den VOR-Gain moduliert und das Großhirn die Rezeptorfelder der primären Sehrinde zu entsprechenden Einheiten neu gruppiert, um den durch die veränderte Bulbuslänge mitveränderten Lichteinfallswinkeln (wodurch auch die Augenbewegungen verändert sein müssen, um das Ziel korrekt zu erfassen) Rechnung zu tragen (Van Nechel 1997). Dabei stellte sich nebenbei heraus, daß hinter diesen (von Minuten bis zu mehreren Tagen währenden und von Faktoren wie: Brechungsfehlerschwere, Medikamenteninteraktion, Altersabhängigkeit) Adaptionsprozessen vermutlich Neurotrophine stehen, was prospektivisch einen neuen medikamentösen Ansatz begründen mag. Bei unserer Probanden stellt sich nun vorerst die Frage, ob bei einem sich vergleichsweise langsam entwickelnden Schaden (Tumor) andere Kleinhirnareale die Funktion des betroffenen Bezirkes übernehmen, oder ob andere Adaptionsmechanismen hervortreten. Es müßten demnach diffuse Läsionen schwerer wiegen, als lokale. Ein Vergleich unserer Patienten untereinander unter diesem Gesichtspunkt zeigte, daß dem nicht der Fall ist - es findet sich zwischen beiden Gruppen (wobei eine Aufsplittung der Ausgangsgruppe (n=10) in noch kleinere zur vorsichtigen Interpretation mahnen muß) eine gleichartige Varianz der Dysmetrien. Wir würden daher von einer besseren corticalen Kompensation ausgehen. Denkbar wäre, daß das Bewußtwerden einer retinalen Dysmetrie unter gehäuften hypermetrischen Saccaden das

Bewegungsprogramm derart beeinflußt, daß der Agonist weniger oder der Antagonist stärker innerviert wird. Die Kontrolle der Kopfposition (via propriozeptiver Bahnen) dürfte im Vergleich zu einem visuellen "Feedback" sehr ungenau sein, wodurch sich das höhere Niveau der Orthometrien bei Saccaden (im Gegensatz zur Kopfrotation) unserer Patienten erklären könnte.

In einer Untersuchung zweier Patienten mit umschriebenen Läsionen der Ncl. Fastigii beiderseits wurden Saccadenhypermetrien, aber keine Beeinträchtigung des Smooth Pursuits gefunden (Buttner, Straube, Spuler 1994). Dieses Ergebnis ist besonders bemerkenswert, da einseitige Ncl. Fastigii-läsionen in Vorarbeiten zu contralateraler Beeinträchtigung des Smooth Pursuit führten. Diese Ergebnisse heben hervor, wie wichtig es angesichts der gegenwärtig noch nicht restlos geklärten anatomisch-cerebellären Bahnen und Verknüpfungen ist, bei experimentellen Arbeiten präzise topographische Zuordnungen vorzuweisen. Auch wenn Smooth Pursuit - Bewegungen nicht direkt Gegenstand unserer Arbeit waren, ist dabei von Interesse, daß unlängst bei Patienten mit cerebellärer Degeneration nicht nur ein verminderter Velocity-Gain während der Folgebewegung, sondern auch eine verlängerte Latenz bis zur Initiierung der Bewegung festzustellen war, ohne daß Prädiktivität hier etwas verbessert hätte oder die Target-geschwindigkeit falsch eingeschätzt worden ist (Moschner, Crawford, Heide, Trillenberg, Kompf 1999). Man schloß daraus, daß die Beeinträchtigung des Smooth Pursuits nicht auf eine mangelnde (oder mangelhafte) Zuführung der nötigen Afferenzen beruhte. Diese Aussage kann jedoch – angesichts der nach Cerebellektomie stark unterschiedlichen Beeinträchtigungen von Saccaden beziehungsweise Smooth Pursuit (siehe "Cerebellum und spezielle Anatomie im Hinblick auf Augenbewegungen" in der Einleitung) – nicht ohne weiteres auf die bei uns relevanteren Saccaden und CEM übertragen werden. Daneben gibt es Anhalt dafür, daß ein inadäquates Smooth Pursuit selbst Ursache ist für eine ungenügende visuelle Analyse bzw. Einstufung sich bewegender Objekte ist (Haarmeier, Thier 1999).

Letztlich ist Konsens unserer Resultate mit den meisten anderen verwandten Arbeiten, daß Dysmetrien der Sakkaden bei cerebellären Erkrankungen beinahe regelhaft vermehrt auftreten – das Ausmaß unterscheidet sich häufig, je nach Art und Ausmaß der zugrundeliegenden Erkrankung. Ob für die relativ weniger dysmetrischen Augenbewegungen verglichen mit den Kopfbewegungen eine bessere corticale Kompensation, eine generell präzisere (und damit auch nach Defekt noch bessere) Kontrolle der Augenbewegungen oder andere intracerebelläre Kompensationsprozesse verantwortlich sind, muß gegenwärtig noch offen bleiben.

Patienten bieten bei Sakkaden, wie bei den Kopfbewegungen auch, verminderte Maximalgeschwindigkeiten, jedoch ist der Unterschied in diesem Punkt gleichfalls geringer. Wir fanden bei den Normalpersonen während Kopfbewegungen um 30-40% schnellere Bewegungen und bei den Augenbewegungen nur 16-19% schnellere Saccaden, verglichen mit den Patienten. Keller (Keller, Slakey, Randall 1983) drosselte (1983) bei Primaten durch direkte Microstimulation im Kleinhirnwurm die Geschwindigkeit contralateraler Saccaden und Hashimoto (Hashimoto, Ohtsuka 1995) erhöhte durch fokale Transcranielle Magnetstimulation im Vermis die Geschwindigkeit ipsiversiver Sakkaden, so daß man geneigt ist, dem Kleinhirnwurm eine Kontrolle der Sakkadengeschwindigkeit zuzuschreiben. Dies wird dadurch gestützt, daß man im posterioren Kleinhirnwurm Purkinjezellen nachweisen konnte, welche sich in Abhängigkeit von retinalen Signalen (Zielgeschwindigkeit und -richtung) entladen (Büttner, Fuchs, Markert-Schwab, Buckmaster 1991 und Suzuki, Keller 1988). Nagel und Zangemeister (2001) sahen unter TMS-Einfluß bei nicht streng fokaler Stimulation, daß sich die Saccadengeschwindigkeit bei pseudorandomisierten Saccaden durch frühe Stimulation (0-25ms vor der Saccade) von 400 Grad/s auf 600 Grad/s steigern ließ, auch hier wieder ohne Auffälligkeiten Dysmetrien. Die im Sinne von von uns gemessenen Saccadengeschwindigkeiten im Bereich von 300 – 630 deg/s konnten keine derartige Beschleunigung zeigen, schließlich wurde von uns nicht stimuliert. Deutlich wurde aber, daß die Maximalgeschwindigkeit von Saccaden bei den Patienten signifikant vermindert ist, während deren Dauer nicht so sehr verändert ist (die Saccadendauer ist zumeist nur geringfügig, also etwa um 5% verlängert und zwar insbesondere bei geringen Bewegungsfrequenzen; bei maximalen Bewegungsfrequenzen finden sich identische Dauern). Da, wie gerade schon angesprochen eine artifizielle Stimulation bei uns nicht vorhanden ist, gehen wir davon aus, daß der verminderten Sakkadengeschwindigkeit eine (durch die cerebelläre Erkrankung hervorgerufene) geringere Aktivität oder Efferenz des contralateralen Vermis zugrundeliegt. Eine Aufsplittung unserer Patienten in solche mit diffusen oder lokalen Läsionen und seitenabhängige Auswertung der letzteren Gruppe untermauert diese Aussage, ruft aber wieder das Problem der zu geringen Fallzahlen hervor und sollte deshalb hier nur kurz erwähnt werden. Die Signale der Purkinjezellen boten eine stärkere Varianz, die bei geringen Testanforderungen (langsame Bewegungen eines Blickzieles) weniger ausgeprägt war, als bei komplexen Testbedingungen. Man ging daher von einem starken Einfluß der Vigilanz aus. Damit ließen sich auch die bei uns festgestellten unterschiedlichen Meßergebnisse unter prädiktiven und pseudorandomisierten Bedingungen (bei ansonsten identischen Bedingungen) erklären. Die Frage, wie sich die verminderten Saccadengeschwindigkeiten neuroanatomisch erklären, kann gegenwärtig nicht sicher beantwortet werden. Doch kann vielleicht eine Arbeit, die an Katzen die Aktivitäten der Kleinhirnrindenneurone erforscht hat ein Erklärungsmodell bieten (Marple-Horvat, Criado, Armstrong 1998). Es wurden nach visuellen und akustischen Stimuli (Blitzlicht und Glockenton) Neuronentladungen in der Kleinhirnhemisphäre und den lateralen Kleinhirnkernen gefunden wobei das Entladungsmuster Anlaß zu der Interpretation gab, daß die Kleinhirnkerne auf den Stimulus reagieren und diese Reaktion durch inhibitorischen Einfluß der Rinde kontrolliert wird. So könnte man sich beispielsweise vorstellen, daß bei einer linkscerebellären cortical betonten Läsion und einer rechtsgerichteten Saccade die antagonisierenden Augenmuskeln (M.rectus lat. sin. und M. rectus med. dex) nicht bedarfsentsprechend supprimiert werden. Das Ergebnis wäre eine verlangsamte und vermutlich auch hypometrische Saccade. Leider war in keinem der von uns untersuchten Patienten durch bildgebende Maßnahmen (CCT) *sicher* zu differenzieren, ob eher eine corticale oder nucleäre Läsion vorlag, so daß wir unsere Hypothese hier nicht weiter untermauern können.

Es ist bekannt, daß nicht nur cerebelläre Läsionen zu einer geringeren Saccadengeschwindigkeit führen, sondern insbesondere auch Hirnstammatrophien: so wurden bei einer Untersuchung der Augenbewegungen mittels EOG von 49 Patienten letztlich 19 Patienten mit deutlich erniedrigter Sakkadengeschwindigkeit gefunden (Ohki, Nakamura, Aoyagi 1997); im Kernspintomogramm war bei dieser Gruppe eine ausgeprägte Ponsatrophie festzustellen. Ähnliches fand sich bei 3 Patienten mit der kongenitalen Spinocerebellären Atrophie Typ 1, wo es sehr früh zu erniedrigter Sakkadengeschwindigkeit und später zu Lähmung vertikaler und nachfolgend zu Lähmung horizontaler Blickbewegungen kam (Klostermann, Zuhlke, Heide, Kompf, Wessel 1997). Der Smooth Pursuit nebenbei bemerkt war dagegen wenig beeinträchtigt. Nun waren unter den von uns untersuchten Patienten mit Kleinhirnatrophien keine Hirnstammaffektionen zu finden, nur bei einigen der Patienten mit Raumforderungen kann eine Beeinträchtigung des Hirnstammes in Erwägung gezogen werden. Für die Fragestellung unserer Arbeit ist dieser Umstand daher nicht im Mittelpunkt, für ein umfassendes Verständnis der den Sakkaden zugrundeliegenden neuroanatomischen Strukturen hingegen schon; und Versuche, letztere modellhaft nachzuzeichnen beziehen den Hirnstamm stets mit ein, oder gehen gar von einem dort lokalisierten "saccade-generator" aus (Schweighofer, Arbib, Dominey 1996). Eine andere Gruppe konditionierte Affen darauf, erstens "memory-guided" und zweitens "visually-guided" Sakkaden durchzuführen (Kori, Kato, Hikosaka, Usui, Matsumura 1995). Nachdem durch medikamentösen Einfluß dopaminerge Neurone gehemmt wurden, sah man eine Verlängerung der Sakkadenlatenz bei contralateralen, bewußtseinsgenerierten Sakkaden (nicht bei visuell geführten Sakkaden !); diese Sakkaden gingen dabei manchmal sogar in die Gegenrichtung. Ansonsten waren die Saccadendauern bei beiden Sakkadentypen verlängert, die Sakkadengeschwindigkeit und Sakkadenpräzision (hier im Sinne einer *Hypo*metrie) bei beiden vermindert. Die Hemmung der dopaminergen Neurone hat dabei im Nucleus Caudatus stattgefunden hat und es wird daher deutlich, daß keinesfalls nur cerebelläre Funktionsdefizite zu Saccaden*dysmetrien* führen. Auch von anderen neurologischen Erkrankungen, wie z.B. Morbus Parkinson sind solche Erscheinungen bekannt. Der Unterschied allerdings liegt darin, daß Saccaden*hypermetrien* bei den "extra-cerebellären" ZNS – Erkrankungen die absolute Ausnahme sind.

Takagi (1998) (Takagi, Zee, Tamargo 1998) konnte durch Läsion des Kleinhirnwurmes bei Primaten die Amplituden und Latenzen von Saccaden beeinflussen und schloß daraus auf eine online-Kontrolle des Kleinhirnes. Hashimoto und Ohtsuka (Hashimoto, Ohtsuka 1995) untersuchten den Effekt von Transcranieller Magnetstimulation (TMS) auf das Kleinhirn, es führte dabei eine ipsilaterale Stimulation des posterioren Kleinhirnes zwischen 40-60ms vor einer Saccade zu einer hypermetrischen Saccade und eine kontralaterale Stimulation unmittelbar vor der Saccade zu einer hypometrischen Saccade, welche von einer Korrektursaccade gefolgt wurde. Andere Untersuchungen zeigten, daß die Stimulation während langsamer ipsiversiver Blickfolgebewegungen und innerhalb der ersten 60ms, diese die Folgebewegung weiter beschleunigen konnten. Eine Kontralaterale Stimulation unter gleichartiger Bedingung führte zu einem Abbremsen (Ohtsuka, Toshio 1998). Nagel und Zangemeister (2001), daß die Latenz zwischen Neupositionierung des Targets und dem Beginn der Blickfolgebewegung unter TMS abnimmt. Dies ist unter pseudorandomisierten Bedingungen nicht der Fall (Latenz bleibt bei 100-200ms). Es wurde außerdem bemerkt, daß ohne TMS die meisten Saccaden durchschnittlich bei 100ms beginnen, wohingegen sie mit TMS meist zwischen 1-75ms liegen - diese Verkürzung der Latenzzeit ist signifikant; dieser Punkt jedoch ist mit unserer Arbeit nicht nachvollziehbar: die cerebellären Läsionen unserer Patienten sind zumindest für den Untersuchungszeitraum permanent. Als Erklärung wird ein denkbarer exitatorischer Effekt einer sehr kurzzeitigen Magnetstimulation im Gegensatz zu inhibitorisch "wirksamen" cerebellären Läsionen diskutiert. Wir fanden in unserer Arbeit bzw. unserer Messung der Latenz zwischen Target und Saccade bei reinen Augenbewegungen unter pseudorandomisierten (die entsprechenden Latenzzeiten bei prädiktiven Reizen werden weiter besprochen) Bedingungen keinerlei Unterschiede zwischen unten Patienten und Vergleichsgruppe, in beiden Fällen lag die gemessene Zeit ziemlich genau bei 145ms. Man muß hierbei aber in Erinnerung halten, daß wir nur in einer Targetgeschwindigkeit (nämlich 0,38Hz) zeitlich pseudorandomisiert prüften. Bei auch zeitlich prädiktivem Target stellte sich in beiden Gruppen eine Abnahme der Latenzzeit dar wenn sich das Target schneller bewegte; doch während die Patienten bei geringer Blickamplitude (±10Grad) der Vergleichsgruppe noch "folgen" konnten, so war ihnen das bei großer Blickamplitude von ±30Grad nicht mehr möglich. Die Normalprobanden eilten bei sehr schneller Targetfrequenz sogar dem Target voraus, während die minimale Latenz bei den Patienten um 40ms maß. Eine Reduktion dieser Latenzzeit war bei den sehr schnellen Targetfrequenzen für die Probanden notwendig, wollte man dem Target zuverlässig folgen, denn für die Bewegung über 60Grad (die nötig war, um das Target wieder zu fixieren) stand dann ja weniger Zeit zur Verfügung. Eine derartige Dynamik erinnert ein wenig an die Dysdiadochokinese von cerebellären Patienten, beispielsweise durch Hin- und Her- Rotation des Unterarmes um seine Längsachse klinisch zu prüfen. Auch hier erreicht der Patient früher das Maximum an Geschwindigkeit, mit der rotiert werden kann. Bei einem zeitlich prädiktivem Stimulus kann davon ausgegangen werden, daß dem Großhirn auch bei den Patienten die notwendigen Informationen für das Generieren einer Bewegung zur Verfügung stehen; wir schließen daher darauf, daß dem beschriebenen Effekt eine beeinträchtigte Kontrolle durch das Kleinhirn während der Bewegung zugrundeliegt und schließen uns Takagis Ansicht über die online-Kontrolle von Saccaden an.

Es ist aus einer früheren Untersuchung (Isotalo, Pykkö, Juhola, Aalto 1995) bekannt, daß bei 35 Patienten mit Kleinhirnbrückenwinkeltumor unter prädiktiver Stimulierung generell verlängerte Latenzzeiten zwischen Stimulusstart und Bewegungsbeginn vorliegen, wohingegen es bei pseudorandomisiertem Target keinen derartigen Unterschied gibt. Unsere Messungen bei reinen Kopfbewegungen lieferten, wie soeben erwähnt, gleiche Ergebnisse, allerdings kommt der beschriebene Effekt hier insbesondere bei sehr schnellen Bewegungsfrequenzen zum Tragen. Bei sehr langsamen Frequenzen der isolierten Augenbewegungen (welche von der erwähnten Arbeit nicht untersucht wurden) hingegen war sogar eine kürzere Latenzzeit der Patienten festzustellen. Ein abstrakte Erklärung für diese Differenz könnte derart lauten, daß dies ein weiterer Ausdruck der vermuteten Adaptionsprozesse (beispielsweise eine Überkompensation bei "bewußtem" Defizit) ist, die bei zeitlich anspruchsvollen Untersuchungsbedingungen überfordert sind. Ansonsten lassen sich als Ursache für verlängerte Latenzzeiten beeinträchtigte Afferenzen, beispielsweise bei Kompression afferenter Bahnen durch raumfordernde Prozesse, diskutieren. Eine neuere Arbeite (Shalden, Newsome 1998), untersuchte die Reaktion von Großhirnrindenneuronen auf afferente Signale (synaptic input). Man stellte fest, daß ein einzelnes Neutron zwischen zwei Entladungen hunderte von exitativen Afferenzen enthält und ging davon aus, daß zu seiner eigenen Entladung nicht ein bestimmtes Signalmuster der Afferenzen führte, sondern die Anzahl der Signale (gemäß eines "integrate and fire" -

Rechenprozesses) bei Überschreitung eines Schwellenwertes. Weiterhin gab es Grund anzunehmen, daß man nicht von einzelnen bzw. isolierten Neuronen ausgehen sollte, sondern von Gruppen á etwa 100 Neuronen. Eine derartige Gruppe könnte innerhalb der möglichen kurzen Zeit zwischen zwei Entladungen (10-50ms) die Frequenzrate der Afferenzsignale zuverlässig abgeschätzt haben. An diesem einfachen Modell ließe sich die Bedeutung der ungestörten Afferenzen verdeutlichen, allerdings stützt die zu Anfang dieses Kapitels erwähnte Arbeit von Moschner et.al (1999) über den Smooth Pursuit eine solche Überlegung nicht gerade; daneben ist auch eine direkte Übertragung dieses Modells auf die Kleinhirnfunktion nicht zulässig, da man es hier ja hauptsächlich mit inhibitorischen Neuronen zu tun hat.

Zusammenfassend stellen wir insbesondere fest, daß –in Einklang mit Referenzarbeiten– Saccadendysmetrien bei cerebellären Erkrankungen typisch sind. Für eine Funktion bei der räumlichen Saccadenkontrolle werden in der Literatur zumeist Teile des Kleinhirnwurmes genannt, so daß bei Dysmetrien von deren Störung ausgegangen wird. Auffällig war, daß diese Dysmetrien weniger ausgeprägt waren als bei Kopfbewegungen und wir vermuten eine bessere corticale Kompensation dahinter. Die Geschwindigkeiten der Saccaden sind bei den cerebellären Patienten durchweg vermindert (um 14-17%) und auch hier wieder ist dieser Effekt bei Kopfbewegungen noch deutlicher (24-32%).

## 4.4 Betrachtung der Koordinierten Blickbewegungen

In einer koordinierten Blickbewegung wird bei einem örtlich prädiktivem Target normalerweise eine Blickfolgebewegung mit dem Kopf beginnen und die Augen nachfolgen (Zangemeister et al. 1981 und Stahl 1999 und Bizzi 1974). Selbstverständlich gibt es interindividuelle Unterschiede, beispielsweise fand Fuller (Fuller 1992) bei den von ihm untersuchten Personen Individuen, die ihre koordinierten Blickfolgebewegungen nicht nach dem oben beschriebenen Muster organisierten. Er sprach von sogenannten "Head-Movers" und "Non-Head-Movers". Jedoch bezogen sich seine Aussagen auf eine Blickamplitude von 40Grad, im Gegensatz zu den von uns gewählten 60Grad. Dementsprechend dürfte von Fuller die anfangs genannte Bedingung (große Bewegungsamplituden) nicht erfüllt worden sein, womit eine sichere Vergleichbarkeit nicht gegeben ist. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß bei einem nicht prädiktivem Stimulus (weder zeitlich noch räumlich) es regelhaft erst zu einer Augenbewegung kommt (Goldring, Dorris, Corneil, Ballantyne, Munoz 1996). Nagel und Zangemeister (2001) sahen, daß bei früher Stimulation des Cerebellums mit TMS (1-50ms) die Augenbewegung mehrheitlich (zu 80%) vor dem Kopf beginnt, während es ohne TMS fast immer (zu 90-95%) erst zu einer Kopfbewegung kam; es kann dabei ausgeschlossen werden, daß die am Kopf fixierte Magnetspule durch ihre Masse die Kopfbewegung erschwert hätte und die Probanden zugunsten der "leichteren" Augenbewegung die Kopfrotation vernachlässigt hätten, da die Spule permanent getragen wurde. Dieser Effekt ist sehr bemerkenswert, da davon ausgehend eine starke cerebelläre Kontrolle über die Kopf-/Augensynkinesie angenommen werden kann. Unsere Untersuchung ergab keine derartige Besonderheit, regelmäßig setzte die Kopfbewegung vor der Sakkade ein - und zwar mit einer bewegungsfrequenzabhängigen Zunahme der Latenzzeit (die bei schnellster Bewegungsfrequenz von 1,4Hz auf den dreifachen Wert, verglichen mit der langsamsten Frequenz von 0,3 Hz, anstieg). Wir müssen also feststellen, daß die cerebellären Läsionen unserer Patienten einen anderen Einfluß auf das Kleinhirn ausüben, als es bei der TMS der Fall ist. Möglicherweise spielt dabei die eher oberflächliche Wirkung der TMS eine Rolle, denkbar auch die schon angesprochene "exitatorische" Wirkung einer Stimulation verglichen mit eher "inhibitorischen" Kleinhirnläsionen.

In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von Goffart (Goffart, Guillaume, Pélisson 1998) interessant, der an Katzen den Nucleus Fastigii deaktivierte. Nun muß man anmerken, daß es bei Katzen scheinbar strengere Korrelationen zwischen Latenzen von Augen- und Kopfbewegungen gibt als beim Menschen und eine statthafte Übertragbarkeit auf den Menschen ist fraglich. Dennoch, es zeigte sich bei ipsiversivem Gaze eine Verringerung der Latenz zwischen Auge und Kopf, wohingegen sie bei contralateralem Gaze verlängert war (bei Inaktivation des rostralen Ncl. F.). Außerdem fand sich eine Verlängerung der Reaktionszeit (bzw. Beginn einer Blickfolgebewegung) auf eine Bewegung des Targets bei kontralateralen Bewegungen; daneben fand sich ein vermehrter Anteil der Kopfbewegung an ipsiversiven Blickfolgebewegungen, sowie ein relativ verminderter Einsatz des Kopfes bei den Kontraversiven. In einer anderen Arbeit ging Goossens von einer Repräsentation des Blickzieles an einer zentralen Stelle aus (Goossens, Van Opstal 1997) und lokalisierte sie in die Colliculi superiores. Er legte dar, daß bei koordinierten Blickbewegungen die Augen- und Kopfbewegungen unabhängig voneinander durch ein gemeinsames "target-control-system" kontrolliert werden, welches dann auf diese Colliculi zurückgreifen würde. Daß die Colliculi bei Blickbewegungen (Gaze) eine wichtige Rolle spielen, war schon 1988 von Grantyn nach Untersuchung der Vernetzungen, des Aufbaus der und pharmakologischen Aktivitäten einzelner Zellen vermutet worden (Grantyn 1988).

In unserer Arbeit war das Target ausnahmslos örtlich bekannt und demzufolge beobachteten wir bei Patienten und Normalprobanden regelhaft (siehe Beginn des Kapitels; Zangemeister et.al 1981) einen früheren Beginn des Kopfes, wobei die Augen -wie gesagt- umso später einsetzen, je schneller die Bewegungsfrequenz war. Zwischen den beiden Gruppen gibt es in diesem Punkt keinerlei Unterschiede. Überhaupt hat die cerebelläre Läsion auf den Beginn der Blickfolgebewegung keinen Einfluß; der Muskelpuls des ersten Agonisten - jenen Muskels also, der den Kopf auf das Target hin beschleunigt ist genauso lang (wenngleich die Beschleunigung der Patienten niedriger ist) und das Einsetzen der Augensaccade erfolgt nach der gleichen Latenzzeit. Danach kommt es aber doch zu Unterschieden. So erfolgt das Einsetzen des Antagonistenpulses auch jetzt deutlich verspätet und zwar noch ausgeprägter, als es bei einer reinen Kopfbewegung zutage tritt, d.h. die Latenzen sind nochmals um 30-70% (kleine/große Bewegungsamplitude) verlängert. Bei der Latenzzeit vom erstem bis zum zweiten Agonistenpuls gibt es solch eine deutliche Differenz nicht; es zeigen sich nahezu identische Werte zur isolierten Kopfbewegung und auch die dort beobachtete längere Latenz (+11%) der Patienten bei geringen Bewegungsfrequenzen kommt gleichartig vor (identische Latenz zur Kontrollgruppe bei höheren Bewegungsfrequenzen). Die im Vergleich zu isolierten Kopfbewegungen nochmals verlängerte Agonist1 – Antagonist – Latenzzeit der Patienten ist auffällig, da sie sich bei den Normalprobanden nicht wieder findet. Auch die maximale Kopfgeschwindigkeit der Patienten ist bei der koordinierten Blickbewegung nochmals geringer, jene der Normalprobanden nicht derart verändert. Einher mit den verminderten Geschwindigkeiten gehen geringere Beschleunigungs- und Abbremswerte der Bewegung.

Das verspätete Einsetzen des Antagonisten macht insofern Sinn, daß es einen Ausgleich darstellen könnte; derart, dass ansonsten – die geringere Kopfgeschwindigkeit der Patienten vorausgesetzt - ein "zeitkorrektes" Einsetzen zu einer früheren Abbremsung und damit Bewegungsterminierung führte, also vor dem gewünschten Ziel gestoppt würde. Zugrundeliegend könnte dabei sein, daß ein exitativer Einfluß des Kleinhirnes auf den Agonisten (Quaia et.al. 1999; s.u.) bei cerebellären Patienten geringer ausfällt und somit im Rahmen einer corticalen Kompensation der Antagonist nochmals später angesteuert wird. Das gesunde Kleinhirn würde während der Bewegung einen Abgleich der "Sollwerte" mit den "Ist-Werten" vornehmen und on-line auf die Bewegung Einfluß ausüben - eine weitergehende corticale Kontrolle also nicht nötig sein. Andererseits ist vorstellbar, dass die Ursache zwar in der insuffizienten on-line-Kontrolle (s.u.) der Bewegung cerebellärer Patienten liegt, aber ohne die Hypothese des exitativen Einflusses auf den Agonisten miteinzubeziehen: bei einer koordinierten Blickbewegung ist die Kopfbewegung selbstredend nicht unabhängig von der Augenbewegung zu betrachten und zu steuern. Mutmaßlich fliesse hier (also nicht wie bei isolierter Kopfbewegung) in die Berechnung des Antagonisteneinsatzes ein zusätzlicher, von der Augenposition abhängiger Parameter ein, der durch die ebenfalls veränderte Augenbewegung selbst pathologisch wäre. Jedoch erscheint diese Hypothese eher unwahrscheinlich, denn prinzipiell ist ja von einem Defekt der berechnenden Einheit, des Kleinhirnes also, auszugehen und nicht anzunehmen, dass ein pathologischer "Input" an sich korrekt weiterberechnet würde.

Während die Latenz vom ersten Agonistenpuls zur Augensaccade – wie kurz zuvor schon erwähnt – nicht unterschiedlich war, so bietet die Latenz vom ersten Agonistenpuls zum Compensatory Eye Movement (CEM) nun um 17ms (plus 24%, bei kleiner Bewegungsamplitude) bis 15ms (plus 10%, große Amplitude) längere Werte. Gleichbedeutend damit sind entsprechend verlängerte Dauern der Blicksaccaden (welche dem CEM ja vorausgehen). Und auch hier, wie zuvor bei den Kopfbewegungen (Antagonistenlatenz), liegt ein Unterschied der Augensaccaden einerseits bei isolierter Blickbewegung oder einer solchen im Rahmen der koordinierten Blickbewegung vor. Während nämlich bei isolierten Blickbewegungen eine Dynamik vorlag, derart, daß die Saccadendauer sowohl bei Patienten als auch Normalprobanden abnahm je schneller die Blickfolge war (wobei Patienten bei geringen Bewegungsfrequenzen aber doch etwas längere Saccaden boten, die sich bei höheren Frequenzen annäherten), so kommt es in der koordinierten Blickbewegung zu ganz gleichmäßig verlängerten Saccaden – dies auch wieder bei beiden untersuchten Gruppen, wobei die Patienten regelhaft um nochmals 14-20% längere Saccaden ausführten. Die angesprochene Dynamik findet sich dann erst (und dann ganz ähnlich wie jene der Blicksaccaden bei isolierter Augenbewegung) beim der Saccade folgenden CEM wieder.

Quaia et al. veröffentlichten 1999 nach Untersuchung der Colliculi Superiores vor dem Hintergrund bekannten cerebellären Einflusses auf Saccaden ein Modell zur Saccadenkontrolle (Quaia, Lefevre, Optican 1999). Es wurde angenommen, daß die Colliculi Superiores bei der Initiierung der Saccaden via Hirnstammbahnen (dort Hemmung von Omnipauseneuronen) eine wichtige Rolle spielen und die Saccadendauer primär so ausgelegt ist, hypermetrische Saccaden zu erzielen. Das Kleinhirn solle einen exitatorischen Einfluß auf die agonistische Muskulatur ausüben und daher die Akzeleration fördern, über einen Feedback-Mechanismus die "Ist"- und "Soll"-Position abgleichen, als auch die Saccade durch Unterbrechung des Einflusses der Colliculi beenden. Dieses Modell entspricht unseren Beobachtungen sehr gut und veranschaulicht, wie es erst zu einer normalen Saccadeninitiierung kommt, dann aber zu einer Die Frage, ob die Blickstörungen entweder verlängerten Saccadendauer. durch insuffiziente/falsche Modifizierung während der Bewegung ("on-line"-Kontrolle) oder durch falsche Ausgangswerte (quasi "prädeterminiert") verursacht sind, kann zwar nicht beweisend geklärt werden, doch scheint die erste Möglichkeit wahrscheinlicher - vereinbar mit der Hypothese des Kleinhirnes als Zeitmessungseinheit (siehe Kapitel 1.1d), oder auch mit der moderneren Ansicht des Kleinhirnes als "State Estimator", nach der das Kleinhirn auf neuronaler Ebene ein Äquivalent der Beziehungen des Individuums und seiner Anteile zur Umgebung schaffe (Paulin 1997); oder wie von Quaia ausgedrückt: Abgleich von "Ist"- und "Soll"-Position. Außerdem hatte sich bereits bei einer früheren Untersuchung von evozierten cerebralen Potentialen verbunden mit Kopfbewegungen herausgestellt, daß die cortical initiierte (und in jener Arbeit durch vestibulären Reiz veranlaßte) Kopfbewegung durch "Fine-Tuning" der Beschleunigung während der Bewegung modifiziert wird (Zangemeister, Hansen 1990) ohne allerdings die Rolle des Kleinhirnes dabei abzuklären.

Da Quaia's Modell sich nur auf reine Saccaden bezog, waren "Compensatory Eye Movements" nicht berücksichtigt. Eine andere Arbeit (Werner, Dannenberg, Hoffmann 1997) maß im Colliculus Superior von Primaten Entladungen, die abhängig von Muskelbewegungen der Extremitäten (Arm, Schulter, auch Stamm) waren und somit ist eine Übertragbarkeit von Quaia's Modell auf die Kopfbewegungen denkbar und bietet sich an. Schließlich fanden wir bei der Kopfrotation geringere Beschleunigungen und Maximalgeschwindigkeiten (gilt auch für die Augenbewegungen unser Patienten) und ein höheres Maß an Dysmetrien, genauer: bei kleiner Bewegungsamplitude vermehrt Hypermetrien (plus 31%) und gleich viele (24%) Hypometrien wie die Normalprobanden, bei großer Amplitude dann um 11% mehr Hypermetrien und 17%

mehr Hypometrien – was vermutlich durch die größere Massenträgheit des Kopfes verglichen mit den Augen herrührt. Die Dysmetrien im allgemeinen lassen sich nicht unbedingt auf die veränderte Dynamik der Bewegungen (z.B. verminderte Beschleunigung/Geschwindigkeit, Latenzverschiebungen) zurückführen, sondern eher auf gestörte cerebelläre Berechnung oder Speicherung der der Bewegung zugrundeliegenden räumlichen Koordinaten - dies war das klare Ergebnis von Goffart et al. 1998 (Goffart, Pelisson, Guillaume 1998) nach einer Untersuchung an Katzen, bei denen der Nucleus Fastigii – nach einer Vorarbeit bei der Bereitstellung der Zielkoordinaten einer Bewegung beteiligt – chemisch inaktiviert wurde. Andere "Bewegungsdaten", also Augenposition, Augengeschwindigkeit momentane und Kopfbewegungsgeschwindigkeit seien nach Ohno (1984) im Kleinhirnflocculus repräsentiert, welcher diese Daten zum Hirnstamm projiziere. Allerdings ist später von Belton und McCrea (1999) spezifiziert worden, daß die Purkinjezellen dieser Region und der angesprochenen Funktion (Augenposition, Augengeschwindigkeit etc.) sich zwar beim "Smooth Pursuit", nicht aber während Saccaden und Kopfbewegungen im Rahmen koordinierter Blickbewegungen entladen. Es wurde letztlich daraus gefolgert, daß die "individual functional modules" des Kleinhirnes, die funktionellen Einheiten also, nicht global in die Organisation und Koordination von Bewegungen eingebunden sind, sondern ihre Aufgabe vielmehr in der Bereitstellung der entscheidenden Parameter (bzw. Koordinaten) für die Bewegung ganz bestimmter Körperteile zu suchen ist. Diese Erklärungen sind durchaus kompatibel mit relativ frühen Beobachtungen aus der Saccadenanalyse, z.B. denen von Westheimer und Blair (1973); es waren nach Cerebellektomie an Primaten keine Veränderungen der Saccaden festgestellt worden; weiterhin waren Saccaden in jeder Richtung und Amplitude möglich. Andererseits beobachteten Optican und Robinson (1980; diese Arbeit wurde im vorhergehenden Kapitel genauer erörtert) gleichfalls, daß zwar Saccaden uneingeschränkt möglich waren, ergänzten aber, daß die Cerebellektomie sehr gehäuft zu hypermetrischen Saccaden führte. Dieselbe Arbeit legte dar, wie nach einer künstlichen Lähmung von Augenmuskeln das ZNS sich innerhalb weniger Tage daran vollständig adaptieren konnte und diese Fähigkeit mit der Cerebellektomie wieder verloren ging. Derartige Verlaufsbeobachtungen sind beim Menschen noch selten.

Zusammenfassung: Die von uns untersuchten cerebellären Patienten wiesen typischerweise koordinierte Blickbewegungen auf, bei denen es genau wie beim Gesunden erst zu einem Einsetzen der Kopfbewegung kam, welche die schon bei reiner Kopfbewegung zu beobachtenden Veränderungen der Bewegungspräzision, Beschleunigung und Geschwindigkeit aufwies; das EMG-Pulsmuster war auch hier durch ein verspätetes Einsetzen des Antagonisten

gekennzeichnet und mit ebenfalls noch größer Latenz als bei isolierter Kopfrotation. Die folgende Saccaden setzte nach identischer Latenz ein, war aber auffällig verlängert und zwar nochmals deutlicher, als bei isolierten Augenbewegungen.

Die meisten Arbeiten zu diesem Zusammenhang beschränken sich auf "Teilaspekte" einer koordinierten Blickbewegung oder beschreiben Effekte, welche nach Setzen gezielter Defekte bei Säugetieren festzustellen waren und auf dieser Basis waren schon vereinzelt Modelle über die Blicksteuerungen vorgeschlagen worden. Unsere Ergebnisse decken sich in wichtigen Punkten mit diesen Arbeiten und untermauern ein Modell, nach dem der zweite Teil einer koordinierten Blickbewegung (bei örtlich bekanntem Stimulus) - mithin die Saccade also - von den Colliculi Superiores initiiert würde, während das Kleinhirn nach Ausüben eines exitativen Einflusses auf die agonistische Muskulatur und die Koordination der beteiligten Kopfmuskulatur steuere, als auch die Saccade terminiere. Das Ausbleiben des exitativen Einflusses vermutlich führt zu einer verlangsamten Bewegung, deren (corticale) Kompensation durch eine spätere Antagonistenaktivierung versucht wird.

Es wird davon ausgegangen, daß die Zielkoordinaten einer Bewegung im Nucleus Fastigii repräsentiert sind, während die Bewegungsdaten (-koordinaten) im Flocculus vorliegen. Dadurch wird nachvollziehbar, daß die Bewegungen der cerebellären Patienten sich nicht in der Initiierung von den Normalpersonen unterscheiden, sondern vielmehr die nachfolgende Bewegung an sich und die Saccadendauer verändert ist und selbstverständlich dürfte die Störung der Bewegung sehr davon abhängen, welche Kleinhirnareale lädiert sind. Leider liegt es in der Natur unserer Arbeit, daß wir nur die zuvor angesprochenen Veränderungen der koordinierten Blickbewegungen beobachten und keine topographischen Zuordnungen Bewegungsveränderungen gewährleisten können, bedingt bestimmter durch unser Probandenkollektiv (mit diffusen und fokalen cerebellären Läsionen) und beispielsweise "unpräzisen" Einflusses einer intracerebralen Raumforderung (als "Vertreter" einer fokalen Läsion) und letztlich auch durch die Grenzen der zur Verfügung stehenden Bildgebung. Es wäre gewiß interessant, koordinierte Blickbewegungen und isolierte Augenbewegungen bei Defekten der Colliculi Superiores zu untersuchen - ausgehend von der Vorstellung einer intakten online-Kontrolle der Bewegung aber defizitärer Bewegungsinitiierung und die Unterschiede zu unseren Meßergebnissen zu vergleichen; weil aber keine Erkrankung bekannt ist die gezielt diese Region betrifft, ist zumindest eine Untersuchung am menschlichen Kollektiv praktisch unmöglich.

Wir stießen auf das Phänomen, daß die Saccadendauer sowohl der Normalprobanden als auch der cerebellären Patienten bei isolierten Augenbewegungen eine bewegungsfrequenzabhängige

Dynamik zeigt [a) prinzipiell längere Saccade bei kleiner Bewegungsfrequenz; b) die verlängerten Saccaden der Patienten kommen dabei vermehrt bei geringen Frequenzen vor], während die Saccadendauer beider Gruppen bei den koordinierten Blickbewegungen unabhängig von der Bewegungsfrequenz – nicht aber von der Bewegungsamplitude! – ist und zusätzlich die Saccadendauer der Patienten gleichmäßig verlängert ist.

Eine beweiskräftige Erklärung können wir nicht bieten, sicherlich aber ist eine Saccade der koordinierten Blickbewegung nicht als eine "Saccade-minus-Kopfbewegung" zu betrachten – es liegt nahe, von unterschiedlichen neuronalen Programmen für diese Blickbedingungen auszugehen. Dabei könnte dann die Saccadendauer in der koordinierten Blickbewegung schlicht eine Funktion der Bewegungsamplitude sein und in diesem Fall wäre eine Folgearbeit mit zwei Fragestellungen hilfreich: Erstens die Untersuchung von koordinierten Blickbewegungen mit mehreren Bewegungsamplituden (und nicht nur zwei Winkeln wie in unserer Arbeit), wodurch sich dieser Zusammenhang weiter herausstellen lassen könnte und zweitens eine Verlaufsbeobachtung der Patienten, um zu eruieren, ob sich die Saccadendauer der koordinierten Blickbewegung nicht etwa durch Adaptionsprozesse verändert.

#### 4.5 Gain

Der CEM–Amplituden-Gain beschreibt das Verhältnis von Augen- zu Kopfbewegung (siehe auch Resultate) während des Compensatory Eye Movements. Wir fanden einen Gain der Normalprobanden im Bereich von 0,35 bis 0,4 während der Gain der Patienten signifikant höher liegt (0,5 – 0,6). Wenn man davon ausgeht, daß die Normalprobanden das Target weitaus zuverlässiger mit der ersten Blicksakkade fixieren (schließlich erreicht die Saccade aufgrund der schnelleren Augengeschwindigkeit auch trotz späteren Beginns der Sakkade das Target zuerst), sind kleinere Ausgleichsbewegungen der Augen zur Korrektur von initialen Dysmetrien vonnöten. Dafür spricht der kleine Gain der Normalpresonen. Patienten weisen häufiger dysmetrische Saccaden und dementsprechend auch einen höheren Gain auf. Es ist anzunehmen, daß eine verminderte Fähigkeit zur Suppression des VOR, welche typisch für cerebelläre Patienten ist (Moschner, Zangemeister 1993) hierfür der Grund ist.

Noch wichtiger ist der Geschwindigkeits-Gain (V-Gain), das Verhältnis der maximalen Augengeschwindigkeit zu maximalen Kopfgeschwindigkeit (siehe Resultate). Normalprobanden weisen (amplitudenunabhängig) eine linear mit der Bewegungsfrequenz abnehmenden V-Gain auf, wobei dieser anfangs >1 ist und mit zunehmender Frequenz bis unter 0,5 abfällt. Anders gesagt beginnt die Geschwindigkeit des Kopfes mit zunehmender Bewegungsfrequenz diejenige der Augen zu "überholen", das heißt es tritt ein sogenanntes "Phase lead" des Kopfes gegenüber dem Auge auf.

Die Patienten zeigen eine komplett gegensinnige Entwicklung des V-Gaines, die Kopfgeschwindigkeit überwiegt zunächst und verliert mit der zunehmenden Bewegungsfrequenz, es kommt also nun zu einem "Phase lag" des Kopfes beziehungsweise einem Phase lead der Augen.

Wir interpretieren dies als weiteres Zeichen der gestörten Bewegungsdynamik cerebellärer Patienten; während Normalprobanden dazu fähig sind, die Geschwindigkeit der Kopfbewegung den Bedürfnissen der Untersuchung anzupassen, muß bei Patienten die geringgradiger beeinträchtigte Augenbewegung im Rahmen des Kompensationsversuches relativ überwiegen.

## 4.6 Perspektiven (Conclusions) :

Veränderungen im Timing der an einer Bewegung beteiligten agonistischen und antagonistischen Muskulatur sind für cerebelläre Erkrankungen typisch. Das EMG bietet eine gute Sensitivität, um ein gestörtes Timing, genauer: pathologische Latenzen zwischen Agonist und Antagonist zu eruieren. Es liegt dabei ein proportionales Verhältnis von klinischem Schweregrad der Erkrankung und Ausmaß der Timingauffälligkeiten vor; die EMG-Pulsdauern sind gleichartig, jedoch weniger ausgeprägt davon betroffen. Bei einer koordinierten Blickbewegung stößt man auf eine nochmals verlängerte Latenz, wobei zu klären bleibt, ob es sich um einen Adaptionsprozeß bzw. Kompensationsprozeß handelt, oder eine fehlerhafte Berechnung der Bewegung (online) dahintersteckt. Vielleicht ließe sich hier durch eine Folgearbeit, welche Patienten a) direkt nach einer akuten cerebellären Läsion, b) fakultativ wenige Wochen danach erneut und c) nach einem längeren Zeitraum abschließend untersucht zur Klärung beitragen. Ein Adaptionsprozeß müsste sich im Laufe der Zeit entwickeln, die Latenz also mit der Zeit zunehmen, während der Berechnungsfehler eher von Anbeginn vorhanden sein müsste und sich mit der Zeit eher verbessern dürfte. Nebenbei wäre dann sehr von Interesse, ob es sich bei den verminderten Kopf- und Augenbewegungsgeschwindigkeiten um ein stabiles Phänomen handelt, oder eines, welches eventuell auch einer Adaption zugänglich ist; denn es wäre ja durchaus auch eine Möglichkeit für das ZNS, die fehlende Exitation des ersten Agonisten durch das Cerebellum zu kompensieren - mithin also den Bewegungsablauf wieder weitgehend zu normalisieren.

Es zeigte sich bei der Untersuchung der Augenbewegungen, dass die Sakkadendauer bei isolierten Blickbewegungen von Bewegungsfrequenz abhängig ist – bei koordinierter Blickbewegung hingegen von der Bewegungsamplitude. Die kurz zuvor angeregte Folgearbeit könnte dabei z.B. eine "Adaptions-dynamik" bei cerebellärer Läsion herausstellen; zusätzlich ließe sich die angesprochene Abhängigkeit der Sakkadendauer von der Bewegungsamplitude durch Untersuchung in mehreren Blickwinkeln untermauern.

# 5 Zusammenfassung

Wir untersuchten Kopfbewegungen, Augenbewegungen und deren Kombination (koordinierte Blickbewegungen) bei Patienten mit cerebellären Läsionen im Vergleich zu gesunden Probanden anhand geeigneter Parameter, welche Aufschluß über Bewegungslatenzen, -dauern und –dynamik ermöglichten.

Die isolierte Betrachtung unserer Ergebnisse bei den Augen- und Kopfbewegungen fiel im wesentlichen in Konsens zu der entsprechenden Literatur aus, das heißt wir fanden ebenfalls ein verspätetes Einsetzen des Antagonistenpulses bei den Kopfbewegungen, welcher als Ausdruck einer insuffizienten cerebellären Berechnung des Timings und eines darauffolgenden (mehr Zeit inanspruchnehmenden) corticalen Kompensationsprozesses angesehen worden war – im Kontext der koordinierten Blickbewegung kam zutage, dass möglicherweise eine verminderte Exitation des Agonisten für diesen Effekt ursächlich sein könnte; der aussschlaggebende Einfluß wäre durch eine Folgearbeit zu klären. Bei den Augenbewegungen (d.h. Sakkaden) kommen vermehrt Dysmetrien vor, für die zumeist Läsionen des Kleinhirnwurmes verantwortlich gemacht werden. Die Dysmetrien sind dabei bei Kopfbewegungen ausgeprägter als bei Augensakkaden, weshalb wir eine bessere corticale Kompensation der Augenbewegung vermuten, vielleicht durch schnellere Information des Kortex mittels optischer Afferenzen bedingt.

Bei koordinierten Blickbewegungen findet sich eine normale zeitliche Initiierung von Augenund Kopfbewegung, zu Unterschieden kommt es erst während der Bewegung – durch eine mangelhafte online-Kontrolle der Bewegung des Kleinhirnes. Die Latenz vom Agonisten1 zum Antagonisten ist nochmals verlängert, als schon bei isolierter Kopfbewegung; ohne dass sich dieses Phänomen gegenwärtig erklären ließe. Eine verminderte Fähigkeit zur Suppression des VOR macht sich bei den Patienten durch einen größeren CEM-Amplituden-gain (eine größere Komponente der Augenbewegung beim CEM) bemerkbar. Daneben weisen Patienten eine gegensätzliche Dynamik der Bewegungsgeschwindigkeiten auf (Geschwindigkeits-Gain); genauer gesagt kommt es bei Patienten bei geringen Bewegungsfrequenzen zu einem Phaselead des Kopfes, das bei zunehmender Geschwindigkeit einem Phase-lead der Augen weicht und bei Normalprobanden verhält es sich genau andersherum. Die Normalprobanden scheinen also bei kleinen Amplituden mehr den Kopf als die Augen schnell auf das Ziel zu richten, während die beweglicheren Augen bei großen Amplituden quasi "betont" werden und passen sich derart an die Untersuchungsbedingung an. Die Patienten müssen sich schon bei kleineren
Amplituden mehr auf die weniger beeinträchtigten Augen "verlassen", was aber nur bei kleinen Amplituden gelingt und von uns als weiterer Ausdruck einer corticalen Kompensation interpretiert wird.

Die Dauer von Blicksaccaden nimmt bei isolierten Augenbewegung normalerweise mit höherer Bewegungsfrequenz ab, während sie bei koordinierten Blickbewegung nur von der Bewegungsamplitude abzuhängen scheint.

### 6 Literaturverzeichnis

- Ackermann H, Daum I; Kleinhirn und Kognition psychopathologische, neuropsychologische und neuroradiologische Befunde, Fortschr.Neurol.Psychiat. 63: 30-37, 1995
- Afanador AJ, Aitsebaono P, Gertsman DR; Eye and head contribution to gaze at near through multifocals: the usable field of view. Am.Journ.Optom.Physiol. 59: 863-869, 1986
- Agarwal GC, Gottlieb GL; An analysis of the electromyogramm by fourier simulation and experimental technics. IEEE Trans. Biomed. Eng. 1975 22: 225-229
- Arlt A, Zangemeister WH, Dee J; Sensitivity analysis of a human head movement model. In: Berthoz, Graf, Vidal (eds.), The Head-Neck Sensory Motor System. Oxford University Press, 1992, pp. 392-399
- Baloh RW, Lyerly, Yee RD, Honrubia V; Voluntary control of the human vestibulo-ocular reflex, Acta Otolaryngol. 97: 1-6, 1976
- Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P; Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. Journal Of Neuroscience, Dec 15, 1999, 19(24):10931-39
- Bard JW, Fleury M, Paillard J; Different patterns in aiming accuracy for head-movers and non-head-movers. In: Berthoz, Vidal, Graf (Eds.)-The Head-Neck sensory motor system. Oxford University Press, New York 1992, pp582-586
- Barr CC, Schultheis LW, RobinsonDA; Voluntary, non-visual control of the human vestibuloocular reflex, Acta Otolaryngol. 81: 365-375, 1976
- Becker WJ, Kunesch E, Freund HJ; Coordination of a multi-joint movement in normal humans and in patients with cerebellar dysfunction. J.Neurol.Sci. 17(3): 264-274, 1990
- Belton T, McCrea RR; Contribution of the cerebellar flocculus to gaze control during active head movements. J.Neurophysiol. 81(6):3105-3109, 1999
- Bergeron A, Guitton D; The superior colliculus and its control of fixation behaviour via projections to brainstem omnipause neurons. Prog.Brain.Res. 134:97-107, 2001
- Bizzi E, Kalil RE, Tagliasco V; Eye head coordination in monkeys: evidence for centrally patterned organization, Exp.Brain.Res. 173: 452-454, 1971
- Bizzi E; The coordination of eye-head movements. Sci.Am 231(4):100-6, Oct 1974
- Bizzi E, Kalil RE, Morasso P, Tagliasco; Central programming and peripheral feedback during eye-head coordination in monkeys, Bibliol.Opthal. 82: 220-232, 1972
- Bizzi E; The coordination of eye-head movements. Sci Am 1974 Oct., 231(4):100-6.

Braitenberg V; Is the cerebellar cortex a biological clock in the millisecond range ?, In: The Cerebellum, Progr.Brain.Res. 25: 334-346, 1967

Brooks VB, Motor Control, Raven Press 13:235-287, 1988

- Büttner U, Fuchs AF, Markert-Schwab, Buckmaster; Fastigial nucleus activity in the alert monkey during slow eye and head movements. J Neurophysiol June 1991, 65: 1360-71
- Büttner U, Straube A, Spuler A; Saccadic dysmetria and "íntact" smooth pursuit eye movement after bilateral deep cerebellar nuclei lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994, Jul; 57(7): 832-4
- Cannon SC, Robinson DA, Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkeys. J.Neurophysiol. 57:1383-1409, 1987
- Ciesielski KT, Yanofsky R, Ludwig RN, Hill DE, Hart BL, Astur RS, Snyder T; Hypoplasia of the cerebellar vermis and cognitive deficits in survivors of childhood leukemia, Arch.Neurol. 51: 985-993, 1994
- Cowie RJ, Robinson DL; Subcortical contributions to head movements in macaques. I Contrasting effects of electrical stimulation of a medial pontomedullary region and the superior colliculus. Journ.Neurophysiol. 72(6): 648-64, 1994
- Cowie RJ, Robinson DL; Subcortical contributions to head movements in macaques. II Connections of a medial pontomedullary head-movement region. Journ.Neurophysiol. 72(6): 2665-82, 1994
- Dee J, Zangemeister WH; Disturbances of antagonistic neck innervation in patients with cerebellar deficits, J.Neurolog.Sci., 155: 95-103, 1998
- Desmurget M, Pelisson D, Urquizar C, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST; Funtional anatomy of saccadic adaptation in humans. Nat.Neurosci 1998 Oct; 1(6):524-8
- Dichigans J, Bizzi E, Tagliasco V; Mechanisms underlying recovery of eye-head coordination following bilateral labytinthektomie in monkeys, Exp.Brain.Res. 18: 548-562, 1973
- Diener HC, Dichigans J, Guschlbauer B, Rapp H, Langenbach P; Associated postural adjustments with bodymovement in normal subjects and patients with parkinsonism and cerebellar disease. Prog Brain Res 1990. 104: 34-43
- Diener HC, Dichigans J; Pathophysiology of cerebellar ataxia, Mov.Disord. 7: 95-109, 1992
- Escudero M, DeLaCruz RR, Delgado-Garcia JM, A comparative neurophysiological study of prepositus hypoglossi and vestibular neurons projecting to the abducens nucleus in the alert cat, J.Physiol.Lond. 458:539-560, 1992
- Flament D, Hore J; Movement and elektromyographic disorders assoziated with cerebellar dysmetria, J.Neurophysiol. 55: 1221-1233, 1986

- Forssmann WG, Heym C; Neuroanatomie, 4.Auflage von1985, Heidelburger Taschenbücher Springer-Verlag (Kapitel: 2.2.1.2, 2.2.3.1, 2.2.5, 2.3.4).
- Fuchs AF, Robinson FR, Straube A; Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. I. Neuronal discharge patterns, J.Neurophysiol. 70: 1723-1740, 1993
- Fujikado T, Noda H; Saccadic eye movement evoked by microstimulation of lobule VII of the cerebellar vermis of macaque monkeys. J.Physiol.Lond. 394:573-594, 1987
- Fuller JH; Head movement propensity, Exp.Brain.Res. 92: 152-164, 1992
- Gancarz G, Grossberg S; A neural model of saccadic eye movement control explains taskspecific adaptation. Vision Res. 1999, Sept; 39(18):3123-43
- Gardner EP, Fuchs AF; Single unit responses to natural vestibular stimuli and eye movements in deep cerebellar nuclei of the alert rhesus monkey, J.Neurophysiol. 38: 627-649, 1975
- Goffart L, Guillaume A, Pélisson D; Compensation for gaze pertubation during inactivation of the caudal fastigial nucleus in the head-unrestrained cat. Journal Of Physiology, 1998 – 80:1552-57
- Goffart L, Pelisson D, Guillaume A; Orienting gaze shifts during muscimol inactivation of caudal fastigial nucleus in the cat. II. Dynamics and eye-head coupling. J.Neurophysiol. 1998 Apr;79(4):1959-76
- Goldring JE, Dorris MC, Corneil BD, Ballantyne PA, Munoz DP; Combined eye-head gaze shifts to visual and auditory targets in human. Exp Brain Res 1996 111: 68-78
- Gonshor A, Melvill-Jones G; Oculomotor response to rapid head oscillation (0.5-5.0 Hz) after prolonged adaptation to vision-reversal. "Simple" and "complex" effects. Exp Brain Res. 1982;45(1-2):45-58.
- Goossens HHLM, Van Opstal AJ; human eye-head coordination in two dimensions under different sensorimotor conditions. Exp Brain Res 1997 114:542-60
- Gottlieb GL, Corcos DM, Agarwal GC, Latash ML, Principles underlying single-joint movement strategies; in: Winter, J.M., Woo, S.L. (Eds.), Multiple Muscle Systems; Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-NewYork, pp236-260, 1990
- Grantyn R; Gaze control through superior colliculus: structure and function. Rev.Oculomot.Res. 1988;2:273-333).
- Guitton D, Munoz DP, Galiana HC; Gaze control in the cat: studies and modelling of the coupling between orienting eye and head movements in different behavioral tasks. Journ.Neurophysiol. 64(2):509-31, 1999
- Guitton D; Control of eye-head coordination during orienting gaze shifts. Trends Neurosci. 15(5): 174-9, 1992

- Guitton D, Volle M; Gaze control in humans: Eye-head coordination during orienting movements to targets within in beyond the oculomotor range. J.Neurophysiol. 58:427-459, 1987.
- Haarmeier T, Thier P; Impaired analysis of moving objects due to deficient smooth pursuit eye movements. Brain, Vol.122, No.8, 1495-1505, August 1999
- Hallet M, Beradelli A, Matheson J, Rothwell J, Marsdon CD; Analysis of simple rapid movements in patients with cerebellar deficits. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991 53: 124-133
- Hallet M, Marsdon CD; Ballistic flexion movement of the human thumb, J.Physiol. 294:33-50, 1979
- Hallet M, Marsden CD; Ballistic Flexion movement of the human thumb. J.Physiol. 1979 294:33-50
- Hallet M, Shahani BT, Young RR; EMG analysis in patients with cerebellar lesions. J Neurol Neurosurg. Psychiatry; 1975 38: 1163-1169
- Hashimoto M, Ohtsuka K; Transcranial magnetic stimulation over the posterior cerebellum during visually guided saccades in man, Brain. 118: 1185-1193, 1995
- Hore J, Flament D; Changes in motor cortex neural discharge associated with the development of cerebellar limb ataxia; J Neurophysiol 60: 1285-1302
- Isotalo E, Niemelä, Pyykkö I, Summanen P, Hemangioblastome and oculomotor pathology. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997: Suppl 529:119-122
- Isotalo E, Pykkö I, Juhola M; Pseudo random smooth pursuit test in patients with acoustic neurinoma. Acta Otolaryngol (Stockholm) 1995 Suppl 520: 295-297
- Ito M; Neural design of the cerebellar motor control systems. Brain Res. 40: 81-91, 1972
- Ito M; The cerebellum and neural control, New York, Raven Press. 1984
- Ito M, Sakura M, Tongroach P; Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar purkinje cells. J.Physiol. 324: 113-134, 1982
- Ivry R, Keele, S.W.; Timing functions of the cerebellum, J.Cogn.Neurosci.1989-1: 136-152
- Jones GM, Berthoz A, Segal B; Adaptive modification of the vestibulo-ocular reflex by mental effort in darkness, Exp.Brain.Res. 56: 149-153, 1984
- Judge SJ, Richmond GJ, Chu FC; Implantation of mangetic search coils for measurement of eye position: an improved method. Vision Res. 20:535-538. 1980

- Kase M, Miller DC, Noda H; Discharges of Purkinje cells and mossy fibers in the cerebellar vermis of monkeys during saccadic eye movements and fixation, J.Physiol.Lond. 300: 539-555, 1980
- Keller EL, Slakey DP, Crandall WF; Microstimulation of the primate cerebellar vermis during saccadic eye movement. Brain Res. 288: 131-143, 1983
- Klostermann W, Zuhlke C, Heide W, Kompf D, Wessel K; Slow saccades and other eye movement disorders in spinocerebellar atrophy type 1. J Neurol 1997 Feb; 244(2): 105-11
- Kori A, Kato M, Migashita N, Hikosaka O, Usui S, Matsumura M; Eye movements in monkeys with lokal dopamine depletion in the caudat nucleus. II. Deficits in voluntary saccades. Journal Of Neuroscience, Vol.15, 928-941, 1995
- Kunze K, Lehrbuch der Neurologie. Thieme Verlag 1994
- Lance M, Robinson DA; Cerebellar-dependant adaptive control of primate saccadic system, J.Neurophysiol. 44: 1058-1076, 1980
- Leigh R, Zee S; The neurology of eye movements edition, 2.contemporary series 1991. F.A. Davis company, Philadelphia
- Lisberger SG, Fuchs AF; Role of primate flocculus during rapid behavioral modification of verstibuloocular reflex. I. Purkinje cell activity during visually guided horizontal smoot-pursuit eye movements and passive head rotation, J.Neurophysiol. 41:733-763, 1978
- Lopez-Barneo J, Darlot C, Berthoz A, Baker R, Neuronal activity in prepositus nucleus correlated with eye movement in the alert cat, J.Neurophysiol. 47:329-352, 1982
- Manto M, Godaux E, Jacquy J, Hildebrandt J; Cerebellar hypermetria associatesd with a selective decrease of the rate of rise of antagonist activity. Ann Neurol. 1996 Feb., 39(2):271-4
- Manto M, Hildebrand J, Jacquy J; Shift from hypermetria to hypometria in an aberrant recovery following cerebellar infarction. J Neurol Sci 1998 Apr 15; 157(1):42-51
- Manto M, Jacquy J, Roland H, Hildebrand J; Mechanisms of hypometria caused by pontocerebellar infarction. Rev Neurol (Paris) 1996 Dec; 152(12):727-31
- Marple-Horvat DF, Criado JM, Armstrong DM; Neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat related to visual stimuli at rest, visually guided step modification and saccadic eye movements. J Physiol (Lond) 1998 Jan 15;506 (pt2):489-514
- Marsden JF, Obeso JA, Rothwell JC; The function of the antagonist muscle during fast limb movements in man, J.Physiol. 335: 1-13, 1983
- Masuhr F, Neumann M. Neurologie. 2. Auflage 1992. Hippokrates Verlag, Stuttgart

- McFarland JL, Fuchs AF, Discharge patterns in nucleus prepositus and hypoglossi and adjacent medial vestibular nucleus during horizontal eye movements in behaving macaques. J.Neurophysiol. 68, 219-332, 1992
- McKinley PA, Peterson BW; Voluntary modulation of the vestibulao-ocular reflex in humans and its relation to smooth pursuit, Exp.Brain.Res. 60: 454-464, 1985
- Miall RC, Weir DJ, Stein JF; Visuo-motor tracking during reversible inactivation of the cerebellum, Exp.Brain.Research 65: 455-464, 1987
- Miles FA, Fuller JH, Braitman J, Dow BM; long-term adaptive changes in primate vestibuloocular reflex III. Electrophysiological observations in flocculus of normal monkeys. J.Neurophysiol. 43:1437-1476, 1980
- Morasso P, Bizzi E, Dichigans J; Adjustment of saccade characteristics during head movements, Exp.Brain.Res. 16: 492-500, 1973
- Moschner C, Crawford TJ, Heide W, Trillenberg P, Kompf D; Deficits of smooth pursuit initiation in patients with degenerative cerebellar lesions; Brain 1999 Nov; 122 (Pt11): 2147-58
- Moschner C, Zangemeister WH; Preview control of gaze saccades: efficacy of prediction modulates eye-head interaction during human gaze saccades; Neurol.Research, 1993, 15:417-432
- Munoz DP, Pelisson D, guitton D; Movement of neural activity on the superior colliculus motor map during gaze shifts. Science 1991, 251(4999): 1358-60
- Munoz DP, Wurtz RP; Saccade related activity in monkey superior colliculus. II Speed of activity during saccades. Journ.Neurophysiol. 73(6): 2334-48, 1995
- Munoz DP, Wurtz, RP; Saccade related activity in monkex superior colliculus. I Characteristics of burst and buildup cells. Journ.Neurophysiol. 73(6): 2313-33, 1995
- Nagel M, Zangemeister WH; Transcranial magnetic stiumlation over the cerebellum delays predictive head movements in the coordinated gaze. ActaOtolaryng.Suppl. 2001, 545:140-4
- Nam MH, Hannaford B, Stark L; Cross talk, muscle synergie and electrode locations and their effect on electromyographic activity in neck muscles, Innov.Tech.Biol.Med. 10: 233-241, 1989
- Noda H, Fujikado T; Involvement of Purkinje Cells in evoking saccadic eye movements by microstimulation of the posterior cerebellar vermis of monkeys, J.Neurophysiol. 57:1247-1261, 1987
- Noda H, Fujikado T; Topography of the oculomotor area of the cerebellar vermis in macaques as determined by microstimulation, J.Neurophysiol. 58:359-378, 1987b

- Noda H, Murakami S, YamadaJ, Tamada J, Tamaki Y, Aso T; Saccadic eye movement evoked by microstimulation of the fastigial nucleus of macaque monkey, J.Neurophysiol. 60: 1036-1052, 1988
- Noda H, Suzuki D; The role of the flocculus of the monkey in saccadic eye movements, J.Physiol.Lond. 294:317-334, 1979
- Ohki M, Nakamura T, Aoyagi M; The relationship between ocular abnormalities and MRI findings in patients with spinocerebellar degeneration. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1997 Jan; 100(1): 27-35
- Ohno M; Oculomotor control by cerebellar flocculus studied in the monkey. Hokkaido, Igaku, Zasshi 1984 Mar; 59(2):117-27
- Ohtsuka K, Enoki T; Transcranial magnetic stimulation over the posterior cerebellum during smooth pursui eye movements in man, Brain 1998. 121:429-435
- Ohtsuka K, Noda H. Burst discharges of fastigial neurons in macaque monkey are driven by vision- and memory-guided saccades and not by spontaneous saccades. Neurosci.Res. 15: 224-228, 1992b
- Ohtsuka K, Noda H; Saccadic burst neurons in the oculomotor region of the fastigial nucleus of macaque monkeys. Journ. Neurophysiol. 1991 Jun;65(6):1422-34.
- Ohtsuka K, Noda H; Discharge Properties of purkinje cells in the oculomotor vermis during visually guided saccades in the macaque monkey. J.Neurophysiol. 74:1828-1840, 1995
- Ohtsuka K, Noda H; Saccadic Burst Neurons in the oculomotor region of the fastigial nucleus in the macaque monkey, J.Neurophysiol. 65: 1422-1434, 1992a
- Ohtsuka J, Noda H; The effect of microstimulation of the oculomotor vermis on discharges of fastigial neurons and visually-directed saccades in macaques. Neurosci.Res. 10: 290-295, 1991b
- Ohtsuka J, Toshio E; Transcranial magnetic stimulation over the posterior cerebellum during smooth pursuit in man. Brain 1998, 121: 429-435
- Optican LM, Robinson DA; Cerebellar dependent adaptive control of the primate saccadic system, J.Neurophysiol. 44:1058-1076, 1980
- Paulin MG; Neural representations of moving systems. Int.Rev.Neurobiol. 1997; 41:515-33
- Pélisson D, Goffart L, Guillaume A; Contribution of the rostral fastigial nucleus to the control of orientating gaze shifts in the head-unrestrained cat, J.Neurophysiol. 80:1180-1196, 1998
- Pykkö I, Schalen L. Evaluation of tests for the detection of central vestibula lesions. In: Oosterveld WJ, ed. Otoneurology. New York: Wiley, 1982: 157-94

- Quaia C, Lefevre P, Optican LM; Model of the control of saccades by superior colliculus and cerebellum. J.Neurophysiol. 1999 Aug;82(2):999-1018
- Radau P, Tweed D, Vilis T; Three-Dimensional Eye, Head and Chest Orientation after Large Gaze Shifts and the underlying Neural Strategies; Journal of Neurophysiology, Vol.72, No.6, Dezember 1994
- Radovanovic S, Jaric S, Milanovic S, Vukcevic I, Ljubisavljevic M, Anastasijevic R; The effects of prior antagonist muscle vibration on performance of rapid movements; J Electromyogr Kinesiol 1998 Jun; 8(3):139-45
- Ramos CF, Zangemeister WH, Dee J; Parameter identification of a neurological control model for the pathological head movements of cerebellar patients. Biol.Systems 1995 – 34: 129-141
- Ritchie L; Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements, J.Neurophysiol. 39:1246-1256, 1976
- Robinson FR, Straube A, Fuchs AF; Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation / Effects of muscimol inactivation, J.Neurophysiol. 79:1741-1758, 1993
- Robinson FR; The mechanics of human smooth pursuit eye movement. J.Neurophysiol.Lond. 180:569-591, 1965
- Roucoux A, Commelinck M; Eye movements evoked by superior colliculus stimulation in the alert monkey. Brain.Res. 106:349-363, 1976
- Sato H, Noda H; Saccadic dysmetria induced by transient functional decortication of the cerebellar vermis. Exp.Brain.Res. 88(2): 455-8, 1992
- Schmidt RF, Thews G. Physiologie des Menschen, 24. Auflage 1990, Urban & Schwarzenberg Verlag; Kapitel 5, 6, 8, 11
- Schweighofer N, Arbib MA, Dominey PF; A model of the cerebellum in adaptive control of saccadic gain. I) The model and ist biological substrate II) Simulation results. Biol Cybern 1996 Jul; 75(1) 19-28 & 29-36
- Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, Hoyt WF; Disorders in cerebellar ocular motor control. II Macrosaccadic oscillation. An oculographic, control system and clinico-anatomical analysis. Brain Res. 99(3):497-508, 1976
- Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, Hoyt WF; Disorders in cerebellar ocular motor control. I Saccadic overshoot dysmetria. An oculographic, control system and clinico-anatomical analysis. Brain Res. 99(3):509-522, 1976

- Shadlen MN, Newsome WT; The variable discharge of cortical neurons: implications for cennectivity, computation, and information coding. J Neurosci. May 15, 1998, 18(10): 3870-96
- Sparks DL, Mays LE; Spatial localisation of saccade targets. I Compensation for stimulation induced perturbations in eye position. Journ. Neurophysiol. 49(1): 45-63,1983
- Sparks DL, Mays LE; Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. Annu.Rev.Neurosci. 13: 309-36, 1990
- Stahl JS; amplitude of human head movements associated with horizontal saccades, Exp.Brain.Res. 126: 41-54, 1999
- Steinmetz JE, Lavond DG, Ivkovich D, Logan CG, Thompson RF, disruption of classical eyelid conditioning after cerebellar lesions: damage to a memory trace system or a simple performance deficit ?, Journal of neuroscience, Vol.12, 4403-26, 1992
- Suzuki D, Keller EL; The role of the posterior vermis of monkey cerebellum in smooth pursuit eye movement control. I. Eye and head movement related activity / II. Target velocity related Purkinje cell activity, J.Neurophysiol. 59: 1-18/19-40, 1988a,b
- Suzuki DA, Noda H, Kase M; Visual and pursuit eye movement-related activity in posterior vermis of monkey cerebellum, J.Neurophysiol. 46:1120-1139, 1984
- Suzuki DA, Noda H, Kase M; Target velocity signals of visual tracking in vermal purkinje cells of the monkey. Science. 205(4407): 717-20, 1979
- Takagi M, Zee DS, Tamargo; Effects of lesions of the oculomotor vermis on the eye movements in primate saccades; J Neurophysiol 1998 Oct; 80(4): 1922-31
- Tian J, Lynch JC; Subcortical input to the smooth and saccadic eye movement subregions of the frontal eye field in cebus monkey. Journ.Neurophysiol. 17(23): 9233-9247, 1997
- Townsend J, Courchesne E, Covington J, Westerfield M, Harris NS, Lyden P, Lowry TP, Press GA; Spatial attention deficits in patients with aquired or developmental cerebellar abnormality. Journal of Neuroscience, Luly 1, 1999, 19(13):5632-43
- Tweed D; Three-dimensional model of the human eye-head saccadic system, J.Neurophysiol. 77: 654-666, 1997
- Van Nechel C; Adaptation of the central nervous system to optical correction. Bull Soc Belge Opthalmol 1997; 264: 99-103
- Versino M, Hurko O, Zee DS; Disorders of binocular control of eye movements in patients with cerebellar dysfunction. Brain, Vol.119, Issue 6 1933-1950, 1996
- Vilis T, Hore J; Central neural machanisms contributing to cerebellar tremor produced by limb pertubation, J.Neurophysiol. 43: 279-291, 1981

- Wachholder K, Altenburger H; Beiträge zur Physiologie der willkürlichen Bewegung, Pflügers Arch.ges.Physiol. 214: 642-661, 1926
- Waitzmann DM, Ma TP, Optican LM, Wurtz RR; Superior colliculus neuros mediate the dynamic characteristics of saccades. Journ.Neurophysiol. 66(5): 1716-37, 1991
- Werner W, Dannenberg S, Hoffmann KP; Arm-movement-related neurons in the primate superior colliculus and underlying reticular formation: comparison of neuronal activity with EMG of muscles of the shoulder, arm and trunk during reaching. Exp.Brain.Res. 1997 Jun;115(2):191-205
- Wessel K, Moschner C, Wandinger KP, Kömpf D, Heide W; Oculomotor testing in the differential diagnosis of degenerative ataxic disorders, Arch.Neurol. 55: 949-956, 1988
- Westheimer G, Blair SM; Functional organization of primate oculomotor system revealed by cerebellectomy. Exp.Brain.Res. 21:463-472, 1974
- Westheimer G, Blair SM; Oculomotor defects in cerebellectomized monkeys, Invest.Ophtalmol. 12:618-621, 1973
- Yamada J, Noda H; Afferent and efferent connections of the oculomotor cerebellar vermis in macaque monkey. J.Comp.Neurol. 265: 224-241, 1987
- Zangemeister WH, Dee J, Arlt A; Sensitivity analysis of a humanhead movement model, In: The head-neck sensory-motor system, ed- by Berthoz a., Graf W., Vidal P.P., Oxford University Press: 392-399, 1992
- Zangemeister WH, Dee J; Simulation of head movements of cerebellar patients demonstrate defective timing of the antagonistic muscle, Rev.Europ. Technol.Biomed. 13:177-181, 1991
- Zangemeister WH, Stark L, Meienberg O, Waite T. Neurol control of head rotation: electromyographic evidence. J.Neurol.Sci. 1982 Jul, 55(1): 1-14
- Zangemeister WH, Hansen HC; Cerebral potentials evoked by fast head accelerations. Neurol Res. 1990, 12 (3):137-46
- Zangemeister WH, Lehmann S, Stark L; Sensitivity analysis and optimization for a head movement model. Biol.Cybern. 41: 33-45, 1981
- Zangemeister WH, Stark L, Meienberg O, Waite T; Neurological control of head rotations: electromyographic evidence, J.Neurol.Sci. 55: 1-14, 1982
- Zangemeister WH, Stark L; Simulation of head movement trajectories: model and fit to main sequence, Biol.Cybern. 41: 19-32, 1980
- Zangemeister WH, Stark L; Types of gaze movement: variable interactions of eye and head movements, Experim.Neurology. 77: 563-577, 1982

- Zangemeister WH; Active head rotations and eye-head coordination. Ann.NY.Acad.Sci. 374: 540-559, 1981
- Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gücer G; Effects of ablation of flocculus and paraflocculus on eye movements in primate, J.Neurophysiol. 46:878-899, 1981
- Zee DS, Yee RD, Cogan DG, Robinson DA, Engel WK; Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. Brain Res., 99(2): 207-234, 1976)

## 7 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich zuerst Herrn Prof. Dr. med. W.H. Zangemeister für die kompetente und engagierte Betreuung und vielzähligen Anregungen herzlich danken. Ich denke, dass eben diese Betreuung in ihrer fördernden Qualität sehr über das Maß des Selbstverständlichen hinausgegangen ist.

Durch die Entwicklung einer Auswertungssoftware auf Basis der Test-Point<sup>®</sup>-Applikation (Keithley Instruments) hat Herr Dr. med. Matthias Nagel im Rahmen seiner eigenen Dissertation eine sehr gute technische Voraussetzung zur Weiterverarbeitung der Messdaten geschaffen und damit nicht nur die Auswertung auch mir erleichtert, sondern ein präzises Arbeiten erst ermöglicht. Dafür danke ich ihm sehr.

Auch meiner Familie möchte ich Dank sagen. Meine Eltern und meine Ehefrau haben alles in ihrer Macht stehende getan, um mich beim Fertigstellen der Dissertation zu unterstützen.

# 8 Lebenslauf

#### Persönliche Daten:

Name:	Hendrik Hans Behrmann
Geboren:	am 28.März 1970 in Hamburg
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet, ein Kind
Wohnort:	Lindenweg 2, 49504 Lotte (bei Osnabrück)
Eltern:	Helmut H. Behrmann, Bundesbahnbeamter i.R.
	Magret Behrmann, geb. Bötel, gel. Sekretärin

#### Werdegang:

1976-1980:	Grundschule in Hamburg-Sülldorf
1980-1989:	Gymnasium "Kirschtenstraße" in Hamburg-Blankenese
1989-1990:	Wehrpflichtdienst
1990-1997:	Studium der Humanmedizin am Universitätskrankenhaus
	Eppendorf
Dez. 1997:	Ärztliche Prüfung
1998-1998:	AiP in der chirurg. Abteilung des AK Barmbek
seit 1998:	AiP, nach Vollapprobation 9/1999 Assistenzarzt in der
	internistischen Abteilung des christl. Klinikums Melle

## Erklärung :

Ich erkläre hiermit ausdrücklich, dass ich die der Universität Hamburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

#### "Cerebelläre Kontrolle der Dynamik koordinierter Blickbewegungen bei Patienten mit Kleinhirnerkrankungen."

in der Neurologischen Klinik der Universität Hamburg unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. W.H. Zangemeister selbstständig und ohne sonstige Hilfe verfaßt habe und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Die Dissertation habe ich nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben. Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am: <u>12.August 2002</u>

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität Hamburg

Dekan: <u>Prof. Dr. C. Wagener</u>

Referent: <u>Prof. Dr. W. Zangemeister</u>

Koreferent: Prof. Dr. C. Weiller