

Aus dem
Charité Centrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Lehrstuhl für Experimentelle Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. M. Endres

Habilitationsschrift

Der Einfluss interner Monitoringsignale auf sensomotorische Entscheidungsprozesse

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt vor dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Florian Ostendorf
geboren am 12. Juli 1972 in Freiburg im Breisgau

Eingereicht: Oktober 2012

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Markus Lappe

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Hans-Peter Thier

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1 Visuelle Stabilität und Augenbewegungen	6
1.2 Rolle des Thalamus für Transmission von internen Monitoringsignalen.....	8
1.3 Fragestellungen	9
2. Publikationen.....	11
2.1 Der Einfluss visueller Faktoren auf perisakkadische visuell-räumliche Wahrnehmung	11
2.2 Der Einfluss okulomotorischer Monitoringsignale auf perisakkadische visuell-räumliche Wahrnehmung.....	21
2.3 Der Einfluss okulomotorischer Monitoringsignale auf transsakkadische visuell-räumliche Wahrnehmung und visuelle Stabilität	27
2.4 Die Rolle des frontalen Augenfeldes für transsakkadische visuell-räumliche Wahrnehmung und visuelle Stabilität	38
2.5 Der Einfluss interner Monitoringsignale auf flexiblen Wechsel von Stimulus-Antwort-Assoziationen.....	50
3. Diskussion.....	61
4. Zusammenfassung	71
5. Literaturverzeichnis	73
6. Abkürzungen.....	78
Danksagung	79
Eidesstattliche Erklärung.....	80

1. Einleitung

Einer wirkmächtigen Theorie von Charles Scott Sherrington (1906) folgend, kann Verhalten als eine Abfolge von Wahrnehmungseindrücken und aus ihnen resultierenden motorischen Reaktionen verstanden werden: Hierbei folgt der sensorischen Reizaufnahme und afferenten neuronalen Projektion eine sensomotorische Verarbeitung und nachfolgende efferente Projektion des resultierenden motorischen Kommandos zum jeweiligen Effektor (dem zugeordneten Muskel bzw. den zugeordneten Muskelgruppen). Diese Theorie steht für den Anfang des heute etablierten Verständnisses einer integrativen Funktionsweise des zentralen Nervensystems (ZNS), wie sie in Sherringtons Formulierung des Reflexbogens paradigmatischen Ausdruck gefunden hat (Sherrington, 1906). Hervorgehoben wird hierbei von Sherrington der unidirektionale Informationsfluss von afferenten zu efferenten Anteilen des zentralen Nervensystem, in welchem das einzelne Neuron als "polarisierter Leiter" ("*polarized conductor*") fungiert.

Problematisch wird das Konzept eines strikt unidirektionalen Informationsflusses im ZNS allerdings in Situationen, in welchen motorische Aktionen selbst zu einer sensorischen Afferenz führen: Streichen wir mit geschlossenen Augen mit der Hand über einen Gegenstand, so ist die resultierende afferente Berührungssensation unter Umständen identisch mit der durch eine externe Bewegung dieses Gegenstandes ausgelösten Afferenz bei unbewegter Hand – tatsächlich können wir aber problemlos zwischen diesen beiden Ursachen einer identischen afferenten Information unterscheiden. Eine "Reflextheorie" des ZNS kann hierzu keine plausible Erklärung liefern. Als Lösung dieses Problems schlugen von Holst und Mittelstaedt 1950 eine "neue Denkart" vor:

"Das kennzeichnende Merkmal dieser neuen Denkart ist eine Blickwendung um 180°. Wir fragen nicht nach der Beziehung zwischen einer gegebenen Afferenz und der durch sie bewirkten Efferenz, also nach dem 'Reflex', sondern gehen umgekehrt von der Efferenz aus und fragen: was geschieht im ZNS mit der von dieser Efferenz über die Effektoren und Rezeptoren verursachten Afferenz, die wir die 'Reafferenz' nennen wollen?"

(von Holst & Mittelstaedt, 1950, S. 464)

Kernpunkt des durch von Holst und Mittelstaedt vorgeschlagenen "Reafferenzprinzips" ist die Einführung einer sogenannten "Efferenzkopie": Eine Kopie des motorischen Kommandos könne genutzt werden, um die durch eine motorische Aktion induzierten perzeptuellen Veränderungen als selbst generiert (d.h., als sogenannte "Reafferenz") zu identifizieren und von extern verursachten perzeptuellen Veränderungen (der sogenannten "Exafferenz") zu unterscheiden (siehe Abbildung 1).

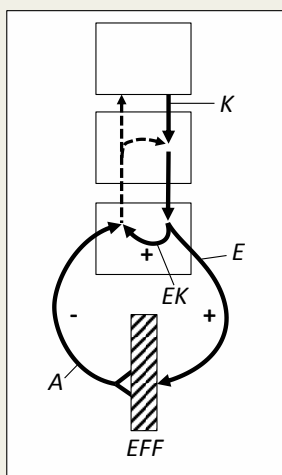


Abbildung 1. Konzept einer Efferenzkopie, wie durch von Holst und Mittelstaedt (1950) vorgeschlagen (Schemazeichnung nach Abbildung in Originalaufsatz, *ibid.* Fig. 4): Ein Kommandosignal (**K**) führt auf einer distalen Ebene des ZNS zu einem efferenten motorischen Signal (**E**), welches zu dem jeweiligen Effektor (**EFF**) projiziert und eine motorische Aktion bewirkt. Regelhaft assoziiert ist diesem efferenten Signal eine Efferenzkopie (**EK**), welche zu sensorischen Arealen projiziert und dort mit dem durch die motorische Aktion hervorgerufenen sensorischen Signal, der Reafferenz (**A**), verrechnet werden kann.

Tatsächlich konnte inzwischen direkte experimentelle Evidenz für die Existenz und systemphysiologische Relevanz von Efferenzkopiesignalen für verschiedene Sinnesmodalitäten und unterschiedliche Spezies gewonnen werden (für einen Überblick siehe Crapse & Sommer, 2008). Efferenzkopiesignale inhibieren beispielsweise den sensorischen Input, der bei Fluchtreflexen in Kakerlaken (Delcomyn, 1977) oder Flusskrebse (Krasne und Bryan, 1973) durch die motorische Fluchtreaktion selbst hervorgerufen wird. So wird eine erneute Auslösung bzw. eine Habituation dieses Fluchtreflexes durch seine eigene sensorische Reafferenz wirkungsvoll verhindert.

Während hier Efferenzkopiesignale eine generelle und unspezifische Inhibition des sensorischen Inputs vermitteln, sind inzwischen auch spezifischere Interaktionen zwischen Efferenzkopiesignalen und der sensorischen Afferenz beschrieben: Beispielsweise nutzen Nilhechte (Mormyriden) schwache elektrische Signale zur Orientierung und Kommunikation und generieren hierfür pulsatile elektrische Felder, welche dann durch spezielle Elektrozeporen perzipiert werden können. Bell (1981) konnte den neurophysiologischen Nachweis erbringen, dass Nilhechte eine Efferenzkopie des zur elektrischen Entladung führenden motorischen Kommandos verwenden, um eine interne Voraussage über die zu erwartende sensorische Reafferenz zu generieren. Durch experimentelle Manipulation des

Efferenzkopiesignals bzw. der elektrischen Reafferenz konnte in dieser Arbeit demonstriert werden, dass dieses interne Voraussagesignal durch Lernvorgänge adaptierbar ist und einem "Negativbild" der erwarteten Reafferenz entspricht (Bell, 1981). Dieser Befund bietet direkte Unterstützung für das oben dargestellte Konzept, nach welchem Efferenzkopiesignale spezifisch den Teil der sensorischen Afferenz kompensieren, der als sensorische Reafferenz erwartet wird.

Aufbauend auf diesem und vergleichbaren Befunden wird eine spezifische Kompensation der erwarteten Reafferenz durch Efferenzkopiesignale auch mit Hilfe eines sogenannten "Vorwärtsmodells" beschrieben: Hierbei wird ein Efferenzkopiesignal mit dem sensorischen Status vor einer motorischen Aktion in Form eines Vorwärtsmodells kombiniert, um eine interne Prädiktion über die zu erwartenden sensorischen Konsequenzen dieser Aktion zu generieren (siehe Abbildung 2). Diese interne Prädiktion könnte dann mit den tatsächlichen sensorischen Konsequenzen der motorischen Aktion verglichen werden. Arbeitet ein solcher neuronaler Mechanismus fehlerfrei, sollte eine Subtraktion des internen Prädiktionssignals von der sensorischen Reafferenz letztere vollständig annullieren. Verbleibende Prädiktionsfehler würden dann eine externe Umweltveränderung indizieren (Wolpert und Miall, 1996).

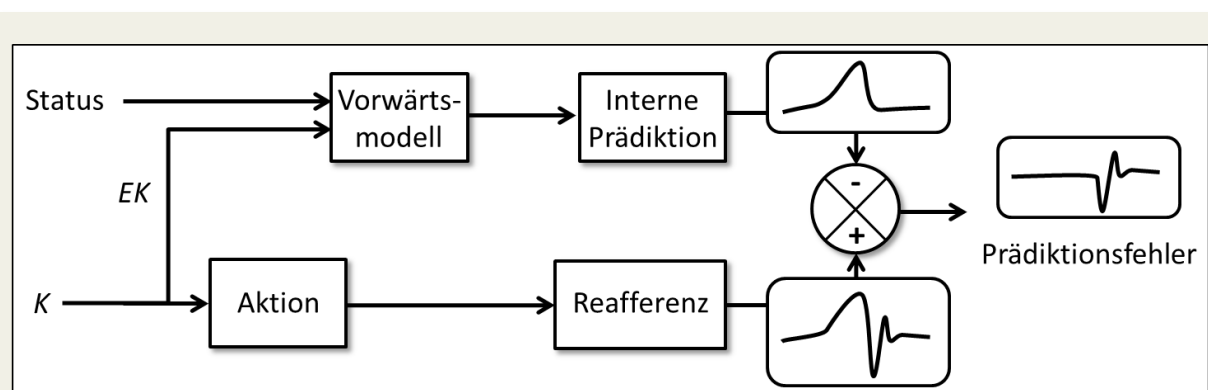


Abbildung 2. Konzept eines Vorwärtsmodells (vgl. Wolpert & Miall, 1996). Ein motorisches Kommando (K) führt zu einer motorischen **Aktion** und konsekutiven Veränderung des sensorischen Inputs (**Reafferenz**). Eine Efferenzkopie (EK) des motorischen Kommandos wird mit dem sensorischen Zustand vor der motorischen Aktion (**Status**) kombiniert, um eine **Prädiktion** der sensorischen Zustandsänderung zu generieren. Ein nach Subtraktion dieser internen Prädiktion von der tatsächlichen Reafferenz verbleibender **Prädiktionsfehler** indiziert eine externe Veränderung des sensorischen Input.

Die in der hier vorliegenden Schrift zusammengefassten Studien beschäftigen sich mit der durch ein Vorwärtsmodell beschreibbaren Monitoring- und Prädiktionsfunktion von Efferenzkopiesignalen bei sensomotorischen Integrationsleistungen. Als sensomotorisches Modellsystem wird ganz überwiegend das visuomotorische System verwendet, welches methodisch eine einfache und genaue Quantifizierung des sensorischen Inputs wie auch der motorischen Antwortparameter erlaubt (Becker, 1989) und hinsichtlich der anatomischen und neurophysiologischen Substrate gut charakterisiert ist (Leigh und Zee, 1999). Nicht zuletzt stellt es bislang das einzige sensomotorische System dar, bei welchem die funktionell-anatomische Charakterisierung eines Efferenzkopiepfades im Primatenhirn gelungen ist (Crapse und Sommer, 2008).

1.1 Visuelle Stabilität und Augenbewegungen

Das visuomotorische System bietet sich zur Untersuchung der Rolle von Efferenzkopiesignalen für sensomotorische Integrationsleistungen auch deshalb an, weil sich hier das Problem einer Unterscheidung von Re- und Exafferenz in besonders akzentuierter Form stellt: Auf Grund der nicht homogenen neuronalen Repräsentation des Gesichtsfeldes richten wir den am besten auflösenden, fovealen Teil unseres Gesichtsfeldes ständig auf potentiell relevante Aspekte einer visuellen Szene aus. Dabei führen wir in schneller Abfolge ruckartige Augenbewegungen, sogenannte Sakkaden, durch (Becker, 1989). Sakkadische Augenbewegungen erlauben es dem visuomotorischen System, in kurzer Zeit unterschiedliche Ausschnitte einer visuellen Szene mit hoher Auflösung zu erfassen. Sie führen aber auch zu grundlegenden Verarbeitungsproblemen bezüglich des visuellen Inputs: So führt jede der zwei bis vier Sakkaden, welche wir pro Sekunde durchführen, zu einem starken Bewegungsartefakt und einem Versatz der gesamten visuellen Szene auf der Retina. Kontrastierend zu dieser ständigen, selbst verursachten Veränderung der visuellen Wahrnehmung nehmen wir unsere Umwelt aber als konstant und unbewegt wahr. Dieses Phänomen der "Raumkonstanz" hat seit vielen Jahrhunderten Philosophen und nachfolgend Psychologen und Neurowissenschaftler beschäftigt (für einen historischen Überblick siehe Grüsser, 1986). Hermann von Helmholtz schlug bereits 1866 als mögliche Lösung des Raumkonstanzproblems vor, dass die zur Ansteuerung der Augenmuskeln benötigte "Willensanstrengung" genutzt werden könnte, um den durch eine Augenbewegung

verursachten retinalen Bildversatz zu kompensieren (von Helmholtz, 1866). Dieser Vorschlag ist dem heutigen Konzept einer Efferenzkopie bereits sehr nah.

Ein erstes mögliches neurophysiologisches Korrelat der Effekte von Efferenzkopiesignalen auf visuelle Verarbeitung wurde 1992 in visuomotorischen Anteilen des parietalen Kortex von nichtmenschlichen Primaten identifiziert: In dieser Arbeit konnte demonstriert werden, dass sich die räumlich-selektiven rezeptiven Feldeigenschaften eines großen Teils der abgeleiteten Neurone unmittelbar vor einer bevorstehenden sakkadischen Augenbewegung dynamisch veränderten (Duhamel et al., 1992a). Dieses Phänomen ist deskriptiv vereinbar mit einer transienten Verschiebung der rezeptiven Felder auf den Bereich des Gesichtsfeldes, der *nach* der erfolgten Augenbewegung dem ursprünglichen rezeptiven Feld des abgeleiteten Neurons entsprechen wird. Die rezeptiven Feldeigenschaften dieser Neurone schienen somit den durch die Sakkade ausgelösten Bildversatz zu antizipieren, weshalb dieses Phänomen auch als "prädiktives Remapping" ("*predictive remapping*") bezeichnet wird. Ein solches prädiktives Remapping könnte das mögliche neuronale Korrelat des in einem Vorwärtsmodell postulierten internen Prädiktionssignals sein (siehe Abbildung 2, S.5) und konnte inzwischen funktionell-bildgebend für den Menschen bestätigt werden (Merriam et al., 2003) sowie durch Einzelzelleitungen auch in früheren visuellen Arealen (Nakamura und Colby, 2002), aber auch in okulomotorischen Kortexarealen wie dem frontalen Augenfeld (Umeno und Goldberg, 1997) nachgewiesen werden.

Erst 2002 gelang dann in einer wegweisenden Arbeit an nichtmenschlichen Primaten der direkte Nachweis eines Efferenzkopiepfades. In dieser Arbeit konnte ein bisynaptischer Pfad identifiziert werden, welcher von der Vierhügelplatte ausgehend über den mediodorsalen Thalamuskern zum frontalen Kortex projiziert (Sommer und Wurtz, 2002). Die Richtung dieser Projektion war somit dem kortikofugalen Projektionsmuster motorischer Signale entgegengesetzt und damit vereinbar mit einem potentiellen Efferenzkopiesignal. Die Autoren dieser Arbeit konnten weiterhin nachweisen, dass in diesen Pfad eingebundene Neurone streng an okulomotorische Kommandosignale gebundene, phasische Aktivität vermittelten. Eine transiente pharmakologische Inaktivierung dieses Pfades in seinem thalamischen Relaiskern führte zu keiner Störung einfacher sakkadischer Augenbewegungen zu visuell verfügbaren oder erinnerten Zielpositionen. Augenbewegungssequenzen, bei denen die korrekte Ausführung der Sequenz ein internes Monitoring bereits ausgeführter Sakkaden benötigt (sogenannte "*Double-step*"-Sakkaden), wiesen dagegen in

dieser Inaktivierungsbedingung ein partielles, mit einem gestörten Efferenzkopiersignal zu vereinbarendes Defizit auf (Sommer und Wurtz, 2002).

Ein partielles Monitoringdefizit für sakkadische Augenbewegungen konnte auch bei Patienten mit fokalen thalamischen Ischämien (Gaymard et al., 1994; Bellebaum et al., 2005) sowie Patienten mit parietalen kortikalen Läsionen (Duhamel et al., 1992b; Heide et al., 1995) in einem vergleichbaren okulomotorischen Paradigma beobachtet werden. Ob transthalamisch vermittelte Monitoringsignale aber auch tatsächlich eine Rolle bei *perzeptueller* Raumkonstanz spielen, ist bislang weitgehend unklar. Lediglich in einem Einzelfallbericht konnte bislang Anhalt für eine Störung der perzeptuellen Raumkonstanz bei einem Patienten mit ausgedehnten und bihemispheriellen parietalen Läsionen gewonnen werden (Haarmeier et al., 1997).

1.2 Rolle des Thalamus für Transmission von internen Monitoringsignalen

Eine erste anatomisch geleitete Beschreibung der klinisch-neurologischen Konsequenzen von fokalen und selektiven Thalamusläsionen erfolgte 1906 durch Dejerine und Roussy (Dejerine und Roussy, 1906): In einer teilweise histologisch aufbereiteten Fallserie konnten diese Autoren eine Assoziation von Ischämien im ventroposterioren Thalamusbereich und einem klinischen Syndrom dokumentieren, welches die Autoren mit dem Begriff des "*Syndrome thalamique*" belegten. Bei diesem auch als zentrales neuropathisches Schmerzsyndrom (Klit et al., 2009) bezeichneten klinischen Bild imponiert neben einer vor allem die propriozeptive Dimension betreffenden Hemihypästhesie eine begleitende Plussymptomatik mit Hyper- und/oder Dysästhesie der betroffenen Körperpartien. Diese Plussymptomatik ist nicht zwanglos mit einer rein passiven Relaisfunktion des ventroposterioren Kerngebietes vereinbar. Tatsächlich stammt der überwältigende Anteil (90-95%) des Inputs von sensorischen Kerngebieten nicht etwa von primär sensorischen Afferenzen (d.h. somatosensorischen Afferenzen für den ventroposterioren Thalamus oder visuellem Input für das Corpus geniculatum laterale), sondern wird durch Input von u.a. kortikalen Arealen, lokalen Interneuronen und dem retikulären Thalamuskern gebildet (Basso et al., 2005). Offensichtlich kommt also schon diesen sensorischen Kerngebieten eine wichtige aktiv modulierende Rolle bei der Verarbeitung sensorischer Information zu.

Der überwiegende Teil der sogenannten *assoziativen* Thalamuskern ist im Unterschied zu den sensorischen Kerngebieten in kortiko-thalamo-kortikale sowie kortiko-striato-thalamo-

kortikale Projektionsschleifen eingebunden (Cummings, 1993; Guillery und Sherman, 2002). Die spezifische Rolle dieser transthalämischen Projektionen ist (im Unterschied zu direkten kortiko-kortikalen Projektionen) gegenwärtig nicht geklärt. Eine Hypothese schreibt ihnen eine interne Monitoringfunktion zu (Guillery und Sherman, 2002): Diese Autoren begründen die Hypothese mit der anatomischen Erkenntnis, dass ein großer Teil der kortiko-thalamo-kortikalen Projektionen Kollaterale von efferenten axonalen Projektionen zu mesencephalen bzw. spinalen Zentren darstellen. Unter dieser Perspektive wäre möglicherweise die Funktion assoziativer Thalamuskernere generell mit der Transmission interner Monitoring-signale zu beschreiben, analog zu o.g. okulomotorischen Efferenzkopiepfad, der seinen Ursprung von visuomotorischen Neuronen des Colliculus superior nimmt. Aus einer klinisch-neurologischen Perspektive besteht eine gute Korrespondenz zwischen Läsionen in sensorischen thalamischen Kerngebieten und den konsekutiven sensorischen Defiziten der betroffenen Patienten sowie weiterhin auch motorischen bzw. mnestischen Defiziten bei Läsionen in ventrolateralen bzw. anterioren Kerngebieten (Schmahmann, 2003; Carrera und Bogousslavsky, 2006). Weniger eindeutig gestaltet sich eine Beziehung zwischen exekutiven Störungen und Thalamusläsionen (Schmahmann, 2003; Van der Werf et al., 2003; Carrera und Bogousslavsky, 2006).

1.3 Fragestellungen

In den folgenden Arbeiten haben wir uns einerseits die Frage gestellt, ob die räumlich-zeitliche Dynamik von okulomotorischen Efferenzkopiesignalen bzw. das o.g. neurophysiologische Phänomen des prädiktiven Remapping auf einer behavioralen Ebene zu erfassen ist. Tatsächlich konnte bereits 1965 erstmals nachgewiesen werden, dass blitzartig für nur wenige Millisekunden präsentierte Stimuli kurz vor einer sakkadischen Augenbewegung systematisch fehllokalisiert werden (Matin und Pearce, 1965). Eine solche Fehllokalisation könnte ein behaviorales Korrelat der dynamischen Veränderung visueller rezeptiver Felder vor einer Sakkade sein (Ross et al., 1997; Schlag und Schlag-Rey, 2002). Alternativ könnte sie aber auch der neuronalen Verarbeitung von nur sehr kurz präsentierten visuellen Stimuli zuzuschreiben sein (MacKay, 1970; Schlag und Schlag-Rey, 2002).

Wenn okulomotorische Efferenzkopiesignale einen wichtigen Beitrag zu visueller Stabilität über Augenbewegungen leisten, sollte ihre Störung auch zu Störungen der perzeptuellen

Raumkonstanz führen. Wir haben uns deshalb weiterhin die Frage gestellt, ob eine Läsion bzw. transiente Interferenz mit einem neurophysiologisch an nichtmenschlichen Primaten charakterisierten Efferenzkopiepfad zu einer veränderten Raumwahrnehmung bei sakkadischen Augenbewegungen des Menschen führt. Hierfür haben wir eine fokale und selektive zerebrale Ischämie des zentralen Thalamus als Modell für eine Störung dieses okulomotorischen Efferenzkopiepfades im humanen ZNS verwendet. Andererseits haben wir an gesunden Normalprobanden die Technik der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) genutzt, um die Exzitabilität des kortikalen Zielareals dieses Efferenzkopiepfades [das frontale Augenfeld (FEF)] transient zu unterdrücken.

Eine vorgestellte Arbeit greift abschließend die Fragestellung auf, ob sich exekutiv-kognitive Defizite bei Thalamusläsionen weiter zuordnen lassen hinsichtlich möglicherweise spezifischer Teilleistungsstörungen und der involvierten thalamischen Kerngebiete.

2. Publikationen

2.1 Der Einfluss visueller Faktoren auf perisakkadische visuell-räumliche

Wahrnehmung

Ostendorf, F., Fischer, C., Gaymard, B., & Ploner, C.J. (2006) Perisaccadic mislocalization without saccadic eye movements. *Neuroscience*, **137**, 737–745.

URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.032>

Als ein mögliches auf der Verhaltensebene erfassbares Korrelat der räumlich-zeitlichen Dynamik von visuomotorischen Efferenzkopiesignalen wurde unter experimentellen Bedingungen die sogenannte *perisakkadische Fehllokalisation* genutzt: Für nur wenige Millisekunden präsentierte Teststimuli werden von gesunden Normalprobanden systematisch fehllokalisiert wahrgenommen, wenn sie kurz vor bzw. während einer sakkadischen Augenbewegung präsentiert werden. Dieses Phänomen ist von seiner zeitlichen Dynamik her gut mit dem in der Einleitung geschilderten neurophysiologischen Befund eines *predictive remapping* vereinbar, könnte aber zumindest teilweise auch visuellen Faktoren zuzuschreiben sein (MacKay, 1970). In der Arbeit von Ostendorf et al. (2006) haben wir diese Fragestellung aufgegriffen und die resultierende Fehllokalisation vor und während sakkadischer Augenbewegungen mit einer Bedingung verglichen, in welcher die visuellen Konsequenzen einer Augenbewegung experimentell simuliert werden, ohne dass die untersuchten Probanden eine Augenbewegung durchführen. Tatsächlich zeigte sich auch für simulierte Sakkaden eine systematische perzeptuelle Fehllokalisationen, welche sowohl vom zeitlichen Verlauf wie auch dem räumlichen Verteilungsmuster gut mit der perisakkadischen Fehllokalisation korrespondierte. In einem Zusatzexperiment zeigte sich darüber hinaus für simulierte Sakkaden eine systematische Modulation des Fehllokalisationsmusters durch die Verfügbarkeit visueller Referenzstimuli, wie sie auch für die perisakkadische Fehllokalisation beschrieben ist (Lappe et al., 2000). Diese Befunde lassen den Schluß zu, dass das Phänomen der perisakkadischen Fehllokalisation maßgeblich von visuellen Faktoren determiniert wird. Allerdings zeigten sich in dieser Arbeit auch Unterschiede im Fehllokalisationsmuster zwischen realen und simulierten Sakkaden. Diese Unterschiede legen nahe, dass die Stärke und Art der beobachteten perzeptuellen Fehllokalisation durch Efferenzkopiesignale moduliert wird, welche im Fall realer, nicht aber simulierter Sakkaden in die perzeptuelle Lokalisationsentscheidung involviert sind.

2.2 Der Einfluss okulomotorischer Monitoringsignale auf perisakkadische visuell-räumliche Wahrnehmung

Ostendorf, F., Fischer, C., Finke, C., & Ploner, C.J. (2007) Perisaccadic compression correlates with saccadic peak velocity: differential association of eye movement dynamics with perceptual mislocalization patterns. *J. Neurosci*, **27**, 7559–7563.

URL: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2074-07.2007>

Die genannten Unterschiede zwischen den perzeptuellen Fehllokalisationsmustern bei realen und simulierten Sakkaden (Ostendorf et al., 2006) legen nahe, dass ein Efferenzkopiesignal die Stärke und das räumliche Muster der perzeptuellen Fehllokalisation moduliert. In der zweiten vorgestellten Studie wurden an 10 gesunden Normalprobanden einerseits die Dynamik der perzeptuellen Fehllokalisation und andererseits die Parameter der korrespondierenden Sakkaden bestimmt (sakkadische Reaktionszeit, Spitzengeschwindigkeit und Amplitude). Tatsächlich ließ sich in dieser Analyse eine signifikante Korrelation zwischen der maximalen Stärke einer spezifischen Komponente der perisakkadischen Fehllokalisation (perisakkadische Raumkompression) und der sakkadischen Spitzengeschwindigkeit beobachten, während andere Sakkadenparameter (Amplitude, Reaktionszeit) keine solche Assoziation aufwiesen. Diese Befunde lassen den indirekten Schluss zu, dass die Stärke der perisakkadischen Raumkompression mit der Stärke der korrespondierenden okulomotorischen Kommandosignale und der mit ihnen assoziierten Efferenzkopiesignale korreliert: Für das Ursprungsareal eines neurophysiologisch charakterisierten okulomotorischen Efferenzkopiepfades, die Colliculi superiores der Vierhügelplatte, ist eine strenge Assoziation von okulomotorischer Feuerrate und Spitzengeschwindigkeit der korrespondierenden Sakkade beschrieben (Waitzman et al., 1991). Für die zweite Hauptkomponente der perisakkadischen Fehllokalisation, einen uniformen Versatz der wahrgenommenen Stimuluspositionen in Sakkadenrichtung, ließ sich keine signifikante Korrelation der maximalen Fehlerstärke mit den erhobenen okulomotorischen Parameter beobachten. Diese Dissoziation lassen im Einklang mit anderen Arbeiten (Morrone et al., 1997; Lappe et al., 2000) darauf schließen, dass den zwei Hauptkomponenten der perisakkadischen Fehllokalisation unterschiedliche Entstehungsmechanismen zugrunde liegen.

2.3 Der Einfluss okulomotorischer Monitoringsignale auf transsakkadische visuell-räumliche Wahrnehmung und visuelle Stabilität

Ostendorf, F., Liebermann, D., & Ploner, C.J. (2010) Human thalamus contributes to perceptual stability across eye movements. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**, 1229–1234.
URL: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0910742107>

In einer wegweisenden neurophysiologischen Arbeit an nichtmenschlichen Primaten konnte ein bisynaptischer Efferenzkopiefad identifiziert werden, welcher von der Vierhügelplatte (Colliculus superior) ausgehend über den mediodorsalen Thalamuskern zum frontalen Kortex (dem frontalen Augenfeld, FEF) projiziert. Die korrekte Ausführung von raschen Augenbewegungssequenzen scheint zumindest partiell an die Integrität dieses Efferenzkopiefades gebunden zu sein (Sommer und Wurtz, 2002). Arbeiten an Patienten mit fokalen zerebralen Ischämien legen eine vergleichbare Rolle für den zentralen Thalamus des Menschen nahe (Gaymard *et al.*, 1994; Bellebaum *et al.*, 2005). Ob transthalamisch vermittelte Monitoringsignale auch eine Rolle bei perzeptueller Raumkonstanz spielen, ist bislang unklar. In der hier vorgestellten Arbeit wurde deshalb am Modell eines Patienten mit einer fokalen und selektiven ischämische Läsion des rechten Thalamus eine ausführliche Untersuchung dieser Fragestellung verfolgt. Die Koregistrierung eines hochauflösenden MRT-Datensatzes des Patienten mit einem anatomischen Atlas des menschlichen Thalamus ermöglichte die Bestimmung der in diese Läsion involvierten thalamischen Kerngebiete. Auf der Verhaltensebene haben wir zunächst das o.g. Defizit für rasche Augenbewegungssequenzen nachvollzogen. Zusätzlich haben wir ein Paradigma eingesetzt, welches die perzeptuelle Raumintegration über Sakkaden hinweg in einem psychometrischen Design untersucht (Deubel *et al.*, 1996). Im Vergleich zu einer männlichen Kontrollgruppe vergleichbaren Alters wies der Patient hierbei in einer kritischen Testbedingung eine lateralisierte Verschiebung der psychometrischen Kurve auf. Eine zusätzliche Analyse zeigte darüber hinaus auf, dass Normalprobanden in diesem Paradigma in der Lage waren, den jeweiligen Zielfehler der Sakkaden von tatsächlichen Stimulusverschiebungen zu unterscheiden. Dagegen konnte für die defizitäre Sakkadenrichtung des Patienten die stimulusunabhängige Variabilität des perzeptuellen Reports weitgehend mit der Variabilität der Sakkadenlandeposition erklärt werden. Offensichtlich konnte der Patient für die perzeptuelle Entscheidung keine interne Monitoringinformation über die jeweilige Landeposition einer ausgeführten Augenbewegung und den assoziierten Zielfehler nutzen.

2.4 Die Rolle des frontalen Augenfeldes für transsakkadische visuell-räumliche Wahrnehmung und visuelle Stabilität

Ostendorf, F., Kiliyas, J., & Ploner, C.J. (2012) Theta-burst stimulation over human frontal cortex distorts perceptual stability across eye movements. *Cereb. Cortex*, **22**, 800–810.
URL: <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhr143>

Die oben angeführte Arbeit legt nahe, dass transthalamisches vermittelte Monitoringsignale eine Rolle sowohl für die Planung von Augenbewegungssequenzen wie auch bei perzeptueller Raumintegration spielen. Bisher konnten humane Läsionsstudien keinen Anhalt für eine entsprechende Rolle des kortikalen Zielareals dieses Pfades, des frontalen Augenfeldes (FEF), gewinnen (Rivaud et al., 1994; Heide et al., 1995). Eine mögliche Erklärung für die negative Befundlage mögen einerseits postläsionelle Plastizitätsmechanismen sein (Schiller et al., 1979), andererseits zusätzliche okulomotorische Defizite, welche ein mögliches Monitoringdefizit maskieren. Wir haben in der Studie von Ostendorf et al. (2012) mittels transkranialer Magnetstimulation (TMS) transient mit der Aktivität des rechten frontalen Kortex interferiert. TMS ist eine sichere und unter Berücksichtigung publizierter Richtlinien sichere Methode, umschrieben und transient mit Kortexaktivität zu interferieren. Nach einer vorhergehenden funktionellen Charakterisierung der mutmaßlichen rechten FEF-Region haben wir bei gesunden Normalprobanden ein *Offline*-Stimulationsprotokoll verwendet, die sogenannte kontinuierliche Theta-burst-TMS. Hierbei kann durch die Applikation von 600 unterschwelligem Einzelpulsen (200 Bursts von 3 Pulsen mit 30 Hz-Frequenz mit 100 Millisekunden Burstintervall) die Erregbarkeit des stimulierten Kortexareals für bis zu 40-60 Minuten supprimiert werden (Huang et al., 2005). Im Vergleich zu zwei experimentellen Kontrollbedingungen (ohne vorige Stimulation bzw. nach Vertexstimulation als Kontrollstimulationsort) zeigt sich für die kritische Testbedingung nach rechtsseitiger FEF-Stimulation ein Defizit in der perzeptuellen Raumintegration über sakkadische Augenbewegungen mit einer lateralisierten Verschiebung der psychometrischen Kurve. Dieses Defizit trat für nach kontralateral (bezüglich des stimulierten rechten FEF) gerichtete Sakkaden auf und ist vereinbar mit einem gestörten internen Monitoringsignal. Durch zusätzliche Analysen konnten wir im Einklang mit anderen Arbeiten nachweisen, dass die TMS-Intervention zu keiner signifikanten Veränderung der okulomotorischen Antwortparameter führte, welche eine alternative Erklärungsmöglichkeit für die beobachteten perzeptuellen Veränderungen hätte darstellen könnte.

2.5 Der Einfluss interner Monitoringsignale auf flexiblen Wechsel von Stimulus-Antwort-Assoziationen

Liebermann, D., Ploner, C.J., Kraft, A., Kopp, U.A., & **Ostendorf, F.** (2011) A dysexecutive syndrome of the medial thalamus. *Cortex* **49**:40–49.

URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.005>

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von 19 Patienten mit einem fokalen, nicht-hämorrhagischen Thalamusinfarkt in einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Neben einem Schätzer der prämorbidem Intelligenz und Erfassung der Händigkeit fokussierte diese Batterie auf Tests zur Erfassung von visuell-räumlichen sowie verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistungen (Rey-Osterrieth Figur, verbale Spanne, Blockspanne) sowie exekutiven Leistungen [Stroop-Interferenztest, lexikalische und semantische Wortflüssigkeit, Wisconsin Card Sorting Test (WCST)]. Zusätzlich erhielten die Patienten eine hochauflösende MRT-Bildgebung des Kopfes, diese Datensätze wurden einer Normalisierung unterzogen und die Läsionen als 3D-Volumina rekonstruiert. In der neuropsychologischen Testung imponierte kein signifikanter globaler Unterschied der Testleistungen für die Patientengruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Allerdings zeigten sich für einen relevanten Anteil (42,1%) der Patientengruppe deutlich schlechtere Leistungen für ein bzw. mehrere Teilergebnisse des WCST. Diese Subgruppe der Patienten unterschied sich weder nach demographischen Kriterien noch bezüglich der Läsionsvolumina bzw. des Läsionsalters von Patienten mit unauffälligem Testbefund im WCST. Wir kontrastierten in einem nächsten Schritt die normalisierten Läsionsvolumina der WCST-beeinträchtigten versus WCST-unauffälligen Patienten in einer sogenannten Overlap-Subtraktions-Analyse. Diese Analyse erlaubt die Identifizierung eines für eine bestimmte Verhaltensleistung kritischen Hirnareals (Rorden und Karnath, 2004). Hierdurch konnten wir ein Areal im Bereich des linken ventromedialen Thalamus identifizieren, welches signifikant häufiger bei Läsionen von WCST-beeinträchtigten versus WCST-unauffälligen Patienten involviert war und in einer weiterführenden Koregistrierung mit korrespondierenden Atlasschichten vor allem auf die Region des linken CM-Pf-Komplexes projizierte. Dieses Kerngebiet scheint für eine oder mehrere im WCST erforderlichen kognitiven Teilleistungen eine wichtige Rolle zu spielen. Wir vermuten, dass der CM-Pf-Komplex eine wichtige Rolle bei dem internen Monitoring und flexiblen Wechsel der aktuell gültigen Regel bei der Bewältigung des WCST spielt und diese Rolle über die enge reziproke Verbindung mit dem Striatum vermittelt wird.

3. Diskussion

Die hier vorgestellten Publikationen beschäftigten sich mit der Monitoring- und Prädiktionsfunktion von Efferenzkopiesignalen bei sensomotorischen Integrationsleistungen. Das Prinzip einer Efferenzkopie wurde erstmals explizit durch von Holst und Mittelstaedt (1950) sowie Sperry (1950) beschrieben. Efferenzkopiesignale erscheinen aus einer Reihe von Gründen für sensomotorische Integrationsleistungen wichtig (Wolpert und Miall, 1996). Sie könnten mit perzeptueller Information vor der Ausführung einer motorischen Aktion in Form eines sogenannten Vorwärtsmodells kombiniert werden, um die perzeptuellen Konsequenzen eigenen motorischen Verhaltens voraussagen (vgl. Einleitung, S.5 und Abb. 2). Ein Abgleich einer solchen internen Voraussage und der tatsächlichen, aus einer motorischen Aktion resultierenden Wahrnehmungsveränderung könnte entscheidend sein, um eigeninduzierte Veränderungen der perzeptuellen Information (Reafferenz) von extern generierten Wahrnehmungsveränderungen (Exafferenz) zu unterscheiden. Arbeitet ein solcher Mechanismus fehlerfrei, sollten aus diesem Abgleich resultierende Prädiktionsfehler eine externe Umweltveränderung indizieren. Eine vollständig durch eine interne Prädiktion erklärte Reafferenz sollte dagegen als unveränderter Status der externen Umwelt interpretiert werden können.

Ein durch Efferenzkopiesignale getriebenes Vorwärtsmodell sollte darüber hinaus auch für motorische Planungs- und Lernvorgänge hilfreich sein: Rasche Bewegungsabfolgen können in ihrer Akkuratheit und Präzision von einer internen Prädiktion der Konsequenzen vorhergehender motorischer Aktionen profitieren (Sommer und Wurtz, 2002). Sollten sich andererseits durch ein Vorwärtsmodell generierte Prädiktionsfehler systematisch wiederholen, könnten sie motorische Lern- und Adaptationsvorgänge vermitteln, um durch Modifikation der motorischen Aktion das gewünschte perzeptuelle Resultat erzielen zu können (Jordan und Rumelhart, 1992).

Zwei der hier vorgestellten Arbeiten beschäftigten sich mit einem experimentellen Phänomen, welches eine Erfassung der räumlich-zeitlichen Dynamik von visuomotorischen Efferenzkopiesignalen auf behavioraler Ebene erlauben könnte und aus diesem Grund breitere wissenschaftliche Beachtung gefunden hat (Morrone et al., 1997; Ross et al., 1997; Honda, 1999; Lappe et al., 2000; Schlag und Schlag-Rey, 2002). Dieses Phänomen einer

sogenannten perisakkadischen Fehllokalisation wurde erstmals 1965 von Matin und Pearce beschrieben: Diese Autoren instruierten gesunde Normalprobanden, die wahrgenommene Position von für nur wenige Millisekunden präsentierten Stimuli anzugeben. Sie konnten hierbei eine deutliche und systematische Fehllokalisation beobachten, wenn diese Stimuli während einer sakkadischen Augenbewegung der Probanden präsentiert wurden (Matin und Pearce, 1965). Nachfolgende Studien zeigten, dass dieser Effekt mit einer systematischen und weitgehend uniformen Verschiebung der wahrgenommenen Stimulusposition in Sakkadenrichtung beschrieben werden kann, welche bereits vor einer Augenbewegung einsetzt und ihre maximale Ausprägung zu Beginn der Augenbewegung erreicht (Dassonville et al., 1992). Dieser Befund ist grundsätzlich gut vereinbar mit einem okulomotorischen Efferenzkopiesignal, welches für die Lokalisationsaufgabe mit dem visuellen Input kombiniert wird: Die transiente perisakkadische Fehllokalisation könnte dann Ausdruck der zeitlichen Dynamik eines solchen Signals sein, welche den Zeitverlauf der korrespondierenden Augenbewegung nicht akkurat abbildet, sondern sie bereits antizipiert (Schlag und Schlag-Rey, 2002).

Werden neben dem zu lokalisierenden Stimulus weitere, stabile Referenzstimuli präsentiert, ändert sich das Muster der perisakkadischen Fehllokalisation deutlich: Stimuli, die exzentrisch zu dem Sakkadenziel präsentiert werden, werden nun entgegen der Sakkadenrichtung auf dieses Ziel hin verschoben wahrgenommen, die Richtung der Fehllokalisation ist nun also nicht mehr uniform, sondern hängt von der relativen Position des Teststimulus in Bezug zur Zielposition der Augenbewegung ab (Honda, 1999). Dieser Effekt einer allgemeinen Verkürzung der wahrgenommenen Distanzen zwischen Teststimulus und Sakkadenziel wurde auch als perisakkadische Raumkompression bezeichnet (Ross et al., 1997; Lappe et al., 2000). Die deutliche Modulation der perisakkadischen Fehllokalisation durch visuelle Faktoren legt nahe, dass neben der möglichen Dynamik eines Efferenzkopiesignals auch visuelle Faktoren zu diesem Phänomen beitragen (Schlag und Schlag-Rey, 2002; Pola, 2004). Tatsächlich scheint eine experimentelle Simulation der retinalen Konsequenzen einer sakkadischen Augenbewegung unter Fixationsbedingungen zu vergleichbaren Fehllokalisationsmustern führen zu können (MacKay, 1970). Das spezifische Muster einer transienten Raumkompression wurde bisher allerdings nur für reale, nicht aber experimentell simulierte Sakkaden beschrieben (Morrone et al., 1997). Ein möglicher Grund

für unterschiedliche Fehllokalisationsmuster in dieser Studie könnte die ungleiche Verfügbarkeit der visuellen Referenzen bei echten und simulierten Sakkaden sein.

Wir haben diese Hypothese in zwei der vorgestellten Arbeiten verfolgt und einerseits die Fehllokalisationsmuster vor realen und simulierten Sakkaden unter möglichst gut vergleichbaren visuellen Bedingungen verglichen (Ostendorf et al., 2006). Tatsächlich zeigte sich in dieser Arbeit auch für simulierte Sakkaden ein Fehllokalisationsmuster, welches als transiente Raumkompression beschreibbar ist. Vergleichbar zu perisakkadischen Fehllokalisationsbefunden (Lappe et al., 2000) zeigt sich darüber hinaus auch für simulierte Sakkaden eine klare Abhängigkeit des Fehllokalisationsmusters von der Verfügbarkeit visueller Referenzstimuli, welche in einem zweiten Experiment dieser Studie systematisch manipuliert wurde (Ostendorf et al., 2006). Die Befunde dieser Arbeit können eine plausible Erklärung liefern, warum bislang eine transiente Raumkompression nur im Fall realer Sakkaden beobachtet wurde (Morrone et al., 1997) und unterstützen die Hypothese, dass ein großer Teil der perisakkadischen Fehllokalisation visuellen Faktoren zuzuschreiben sein dürfte (Schlag und Schlag-Rey, 2002; Pola, 2004). Allerdings zeigten sich in dieser Arbeit auch Unterschiede im Fehllokalisationsmuster zwischen realen und simulierten Sakkaden. So imponierte das geometrische Zentrum der maximalen perzeptuellen Raumkompression im Fall von simulierten Sakkaden weiter exzentrisch als bei realen Sakkaden und die uniforme Verschiebung der wahrgenommenen Positionen in Sakkadenrichtung fiel konsekutiv stärker aus (Ostendorf et al., 2006).

Diese Unterschiede legen nahe, dass die Stärke und Art der beobachteten perzeptuellen Fehllokalisation durch Efferenzkopiesignale moduliert wird, welche im Fall realer, nicht aber simulierter Sakkaden in die perzeptuelle Lokalisationsentscheidung involviert sind. Unter Annahme dieser Hypothese sollte eine differentielle Stärke eines Efferenzkopiesignals in einem unterschiedlichen Fehllokalisationsmuster resultieren. Ein mutmaßlich involviertes Efferenzkopiesignal ist als internes Monitoringsignal nicht der direkten behavioralen Messung zugänglich. Allerdings ist für das Ursprungsareal eines neurophysiologisch charakterisierten okulomotorischen Efferenzkopiepfades (Sommer und Wurtz, 2002), den Colliculi superiores der Vierhügelplatte, eine strenge Assoziation von okulomotorischer Feuerrate und Spitzengeschwindigkeit der korrespondierenden Sakkade beschrieben (Waitzman et al., 1991). Da transthalamisch vermittelte Efferenzkopiesignale wiederum direkt an die colliculäre okulomotorische Aktivität gebunden zu sein scheinen (Sommer und

Wurtz, 2002), könnten auf behavioraler Ebene erfassbare Sakkadenparameter und hierbei insbesondere die sakkadische Spitzengeschwindigkeit einen Surrogatmarker der Stärke einer korrespondierenden Efferenzkopie darstellen. Tatsächlich ließ sich in einer zweiten Arbeit an Normalprobanden eine signifikante Korrelation zwischen der maximalen Stärke der perzeptuellen Raumkompression und der mittleren Spitzengeschwindigkeit der korrespondierenden sakkadischen Augenbewegungen beobachten (Ostendorf et al., 2007).

Diese Korrelation lässt den Schluss zu, dass die Stärke der perisakkadischen Raumkompression durch die Stärke korrespondierender okulomotorischer Kommandosignale und assoziierter Efferenzkopiesignale moduliert werden könnte. Eine interessante Konsequenz dieser Interpretation wäre, dass bei Patienten mit distalen Läsionen des okulomotorischen Systems eine Dissoziation zwischen mittlerer Sakkadenspitzen- geschwindigkeit und der Stärke der perisakkadischen Raumkompression auftreten sollte: Hier sollte die Stärke des Efferenzkopiesignals disproportional stark ausfallen im Verhältnis zur Metrik der tatsächlich ausgeführten Sakkade. Denkbare Patientenpopulationen für eine solche Untersuchung wären Patienten mit einer spinocerebellären Ataxie Typ 2, bei welchen in frühen Stadien ganz überwiegend eine pontine Degeneration und korrespondierende pathologische Reduktion der Geschwindigkeiten von horizontalen Sakkaden beobachtet werden kann (Buttner et al., 1998), oder auch Patienten mit partiellen peripheren Augenmuskelparesen.

Elektrophysiologische Arbeiten konnten einen anatomischen Pfad für die Transmission visuomotorischer Efferenzkopiesignale in nichtmenschlichen Primaten identifizieren, welcher von der Vierhügelplatte (Colliculus superior) über den mediodorsalen Thalamuskern zum frontalen Kortex projiziert (Sommer und Wurtz, 2002). Um eine kausale Rolle dieses Pfades für an okulomotorische Efferenzkopiesignale gebundenes Verhalten zu belegen, verwendeten die Autoren dieser Studie eine Aufgabe, für welche die Primaten trainiert wurden, eine Sequenz von zwei Augenbewegungen zu zwei nur sehr kurz präsentierten visuellen Zielstimuli auszuführen [sogenanntes "*Double-step*"-Paradigma, vgl. Becker & Jürgens (1979)]. Hierbei wird für die korrekte Ausführung der zweiten sakkadischen Augenbewegung neben einer Gedächtnisrepräsentation der zweiten Stimulusposition auch ein internes Monitoring der ersten ausgeführten Sakkaden benötigt. Tatsächlich wiesen die untersuchten Primaten nach transientser pharmakologischer Inaktivierung des mediodorsalen Thalamus ein partielles, mit einem gestörten Efferenzkopiesignal zu vereinbarendes

Defizit für nach kontralateral zu dem inaktivierten Thalamus gerichteten Sakkadensequenzen auf (Sommer und Wurtz, 2002). Arbeiten an Patienten mit fokalen zerebralen Ischämien legen eine vergleichbare Rolle für den zentralen Thalamus des Menschen nahe [d.h., für laterale Anteile des mediodorsalen Kerns, intralaminäre Thalamusanteile sowie mediale Anteile des ventrolateralen Kerns (Gaymard *et al.*, 1994; Bellebaum *et al.*, 2005)].

Ob transthalamisch vermittelte Monitoringsignale auch eine Rolle bei perzeptueller Raumkonstanz spielen, ist bislang unklar. In einer hier vorgestellten Arbeit haben wir deshalb an einem Patienten mit einem einseitigen Thalamusinfarkt eine ausführliche Untersuchung dieser Fragestellung verfolgt (Ostendorf *et al.*, 2010). Dieser Patient wies eine fokale und selektive ischämische Läsion des rechten Thalamus auf, welche hinsichtlich der betroffenen Kerngebiete (laterale Anteile des mediodorsalen Kerns, intralaminäre Anteile und medialer Anteil des ventrolateralen Kerns) weitgehend mit den homologen Arealen korrespondierte, in welchen bei nichtmenschlichen Primaten okulomotorische Efferenzkopiesignale nachgewiesen werden konnten (Sommer und Wurtz, 2002; Tanaka, 2007). Auf der Verhaltensebene zeigte sich für das oben genannte *Double-step*-Paradigma ein gut mit o.g. Inaktivierungsbefunden an nichtmenschlichen Primaten zu vereinbarender Befund eines lateralisierten Defizites. Zusätzlich haben wir ein Paradigma eingesetzt, welches die perzeptuelle Raumintegration über Sakkaden hinweg in einem psychometrischen Design untersuchte [vgl. Deubel *et al.* (1996)]. Im Vergleich zu einer männlichen Kontrollgruppe vergleichbaren Alters wies der Patient hierbei in einer kritischen Testbedingung, nicht aber in einer Kontrollbedingung eine lateralisierte Verschiebung der psychometrischen Kurve auf, welche konsistent zu dem Befund im o.g. *Double-step*-Paradigma ein lateralisiertes Efferenzkopiedefizit nahelegt.

In einer weiteren Arbeit haben wir aufbauend auf diesem Befund die Frage gestellt, ob eine gestörte neuronale Aktivität im Zielareal dieses transthalamischen Efferenzkopiepfads, dem frontalen Augenfeld (FEF), ebenfalls zu einer Störung der perzeptuellen Raumintegration führt (Ostendorf *et al.*, 2012). Wir haben hierfür mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) an Normalprobanden eine transiente Interferenz mit neuronaler Aktivität des rechten frontalen Kortex in der Region des mutmasslichen humanen FEF angestrebt. Aufbauend auf Vorbefunden sollte das verwendete *Offline*-Stimulationsprotokoll (kontinuierliche Theta-burst-TMS) die Exzitabilität des stimulierten Kortexareals transient supprimieren (Huang *et al.*, 2005). In der kritischen Testbedingung nach TMS-Applikation zeigte sich auch in dieser

Studie eine lateralisierte Verschiebung der psychometrischen Kurven, welche mit einem gestörten Efferenzkopiesignal vereinbar ist. Sowohl in der Patientenstudie wie auch der Stimulationsstudie konnte durch eine detaillierte Analyse der okulomotorischen Parameter ausgeschlossen werden, dass das beobachtete Defizit auf einer alterierten Metrik der korrespondierenden Augenbewegungen beruhte (Ostendorf et al., 2010, 2012).

Das Defizit in der Stimulationsstudie (Ostendorf et al., 2012) zeigte sich überwiegend für nach kontralateral (bezüglich des rechten stimulierten FEF) gerichtete Sakkaden, konsistent mit einer überwiegenden Repräsentation des kontralateralen visuellen Raumes und nach kontralateral gerichteter Sakkaden im FEF nichtmenschlicher Primaten (Bruce und Goldberg, 1985). Dieser Befund erscheint darüber hinaus konsistent mit der Charakterisierung eines vom Colliculus superior zu ipsilateralem Thalamus und FEF projizierenden Efferenzkopiepfades (Sommer und Wurtz, 2002). Nicht passend dazu erscheint allerdings die Lateralisierung des behavioralen Defizites in der Patientenstudie (Ostendorf et al., 2010): Hier wurde ein Defizit in der *Double-step*-Aufgabe wie auch für perzeptuelle Raumintegration ganz überwiegend für nach rechts, d.h. ipsilateral zum betroffenen Thalamus, gerichtete Sakkaden beobachtet. Ein ipsilaterales Defizit für die *Double-step*-Aufgabe wurde ebenfalls bei früheren Patientenstudien für einen Teil der Patienten beobachtet (Gaymard et al., 1994; Bellebaum et al., 2005) Neuere elektrophysiologische Befunde an nichtmenschlichen Primaten mögen einen möglichen Erklärungsansatz für diese überraschenden Befunde bieten: Tatsächlich sind auf thalamischer Ebene Efferenzkopie-signale für Sakkadenvektoren beider visueller Hemifelder repräsentiert (Tanaka, 2007) und das FEF erhält korrespondierend hierzu Input von beiden Colliculi superiores (Crapse und Sommer, 2009). Ein präferentiell ipsilaterales Defizit könnte dann durch die überwiegende Affektion ipsilateraler Monitoringinformation im Rahmen der jeweiligen thalamischen Läsiontopographie erklärbar sein. Ein solcher Erklärungsansatz muss allerdings gegenwärtig spekulativ bleiben, unter anderem scheint im humanen Hirn visuomotorische Verarbeitung im Vergleich zu nichtmenschlichen Primaten allgemein einer stärker asymmetrischen Lateralisierung zugunsten der rechten Hemisphere zu unterliegen (Kagan et al., 2010).

Bei den beiden diskutierten Arbeiten (Ostendorf et al., 2010, 2012) führte eine thalamische Läsion bzw. die transiente Interferenz mit dem rechten FEF zu einem nur partiellen systematischen Fehler der transsakkadischen Raumintegration, vereinbar mit einer systematischen Unterschätzung der tatsächlich ausgeführten Sakkade um 11% (Ostendorf et

al., 2010) bzw. 11.5% (Ostendorf et al., 2012). Dieser Befund ist konsistent mit Inaktivierungsstudien an nichtmenschlichen Primaten (Sommer und Wurtz, 2002) und einer vorhergehenden Patientenstudie (Bellebaum et al., 2005), die für rasche Augenbewegungssequenzen ebenfalls ein nur partielles systematisches Defizit (19 – 21%) beobachteten. Diese Befunde legen nahe, dass in allen Fällen die jeweilige Läsion bzw. Intervention nur zu einer partiellen Störung der Verarbeitung bzw. Nutzung interner Monitoringinformation führte. Aus einer ökologischen Perspektive wäre zu erwarten, dass eine elementare sensomotorische Leistung wie die Aufrechterhaltung visueller Stabilität durch redundante zentralnervöse Mechanismen abgesichert sein sollte. Residuale Monitoringinformation könnte einerseits durch den nicht lädierten Thalamus bzw. das kontralaterale FEF, aber auch durch andere, teilweise ebenfalls transthalämische Efferenzkopiepfade (Sommer, 2003) vermittelt werden. Ein weiteres möglicherweise relevantes Signal könnte propriozeptive Information über die Augenmuskelstellung und die jeweilige konsekutive Augenposition darstellen (Donaldson, 2000; Wang et al., 2007). Eine Arbeit an nichtmenschlichen Primaten konnte allerdings nachweisen, dass eine Deafferenzierung der Augenmuskelpropriozeption zu keiner behavioralen Einschränkung bei der Bewältigung der *Double-step*-Aufgabe führte (Guthrie et al., 1983). Möglicherweise dient propriozeptive Information somit eher der Langzeitkalibrierung visueller Stabilitätsmechanismen (Wang et al., 2007; Sommer und Wurtz, 2008).

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass visuelle Alltagsszenen in aller Regel aus einer Mehrzahl von unterscheidbaren Objekten bestehen. Der Vergleich der relationalen Position zwischen Objekten vor und nach einer Augenbewegung kann dann einen zweiten, unabhängigen Mechanismus darstellen, um die visuelle Stabilität der Umwelt zu evaluieren (Gibson, 1966). Die bisherige experimentelle Evidenz legt nahe, dass sich Normalprobanden in perzeptuellen Entscheidungen stark von relationaler Positionsinformation leiten lassen (Currie et al., 2000; Deubel, 2004), so dass diese Informationsquelle im Fall einer gestörten Efferenzkopieverarbeitung kompensatorisch genutzt werden mag. In diesem Kontext wäre es lohnend, in weiterführenden Untersuchungen die Frage zu beantworten, ob perzeptuelle Entscheidungen ausschließlich von relationaler Positionsinformation bestimmt werden, wenn diese Informationsquelle zur Verfügung steht, wie von einigen Autoren postuliert (Gibson, 1966; Currie et al., 2000; Deubel, 2004). Aus theoretischen Überlegungen einer optimalen Entscheidungsfindung wäre alternativ zu postulieren, dass das visuomotorische

System beide Informationsquellen nutzen sollte, d.h. durch Efferenzkopiersignale vermittelte interne Monitoringinformation und relationale visuelle Information. Hierbei sollte für die Generierung einer perzeptuellen Entscheidung der Informationsgehalt beider Quellen in Abhängigkeit von ihrer jeweiligen Güte gewichtet werden (Clark und Yuille, 1990). Tatsächlich konnte eine solche optimale Informationsintegration experimentell beobachtet werden für andere perzeptuelle Entscheidungen, bei denen sensorische Information in verschiedenen Sinnesmodalitäten vorlag (Ernst und Banks, 2002; Alais und Burr, 2004; Fetsch et al., 2009).

Der genannte okulomotorische Efferenzkopierpfad lässt sich in nichtmenschlichen Primaten auf thalamischer Ebene in lateralen Anteilen des Nucleus mediodorsalis (pars parvocellularis) lokalisieren (Sommer und Wurtz, 2002). Weitere neurophysiologische Evidenz an nichtmenschlichen Primaten wie auch humane Läsionsstudien legen nahe, dass bei internem Monitoring okulomotorischer Information involvierte Thalamusbereiche anatomische Kerngrenzen nicht respektieren und darüber hinaus auch in intralaminären sowie medialen ventrolateralen Kernanteilen lokalisiert sind (Gaymard et al., 1994; Bellebaum et al., 2005; Tanaka, 2007; Ostendorf et al., 2010). Wie in der Einleitung ausgeführt (siehe S. 8 ff.), ist dagegen der überwiegende Teil der sogenannten assoziativen Thalamuskern in kortiko-thalamo-kortikale sowie kortiko-striato-thalamo-kortikale Projektionsschleifen eingebunden (Cummings, 1993; Guillery und Sherman, 2002). Ihre Konnektivität mit frontalen und präfrontalen Arealen legt eine Rolle bei exekutiv-kognitiven Leistungen nahe (Fuster, 2008), ihre spezifische Rolle im Gegensatz zu den (quantitativ überwiegenderen) *direkten* kortiko-kortikalen Projektionen ist allerdings weitgehend unklar. Klinisch ergibt sich tatsächlich Evidenz für eine Beteiligung paramedianer Thalamusanteile an exekutiven Leistungen (Van der Werf et al., 2003; Hermann et al., 2008), allerdings sind auch exekutive Defizite bei anterioren und lateralen Thalamusinfarkten beschrieben worden (Van der Werf et al., 2000; Schmahmann, 2003; Carrera und Bogousslavsky, 2006). Gründe für die heterogene Befundlage mögen einerseits der hohe Parzellierungsgrad der thalamischen Anatomie mit einer Vielzahl kleiner Kerngebiete sein, welche eine eindeutige Zuordnung von vaskulären Läsionen und betroffenen Kerngebieten erschwert. Andererseits mögen thalamische Läsionen abhängig von den betroffenen Kerngebieten zu spezifischen exekutiven Teilstörungen führen, welche durch die Erhebung von globalen Scores für die Erfassung exekutiver Störungen maskiert werden könnten.

In der fünften vorgestellten Arbeit haben wir deshalb ein Kollektiv von Patienten mit fokalen und weitgehend selektiven Thalamusinfarkten in einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht, welche auf in der Literatur beschriebene kognitive Defizite bei Thalamusinfarkten fokussierte (Liebermann et al., 2013). Weiterhin erhielten diese Patienten zum Testzeitpunkt eine hochauflösende strukturelle Bildgebung, um eine möglichst dezidierte Läsionsrekonstruktion zu ermöglichen. In der neuropsychologischen Testung imponierte für einen Teil der untersuchten Patienten ein deutliches Defizit in einem klassischen Test für exekutive Funktionen, dem sogenannten *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Dieses Defizit korrespondierte in einer weitführenden Analyse mit einem Areal im linken ventromedialen Thalamus, dem CM-Pf-Komplex, welcher signifikant häufiger in die thalamische Läsion involviert war bei Patienten mit einem behavioralem Defizit im WCST. Dieser Befund legt eine wichtige Rolle des linken CM-Pf-Komplex für das Erlernen und flexible Wechseln von regelbasierten Verhalten nahe als den exekutiven Teilfunktionen, welche als wesentlich für die erfolgreiche Bewältigung des WCST angesehen werden (Nyhus und Barceló, 2009). Passend zu dieser Interpretation führte in neurophysiologischen Arbeiten an nichtmenschlichen Primaten eine unilaterale pharmakologische Inaktivierung des CM-Pf-Komplex zu Defiziten in flexiblem Wechsel von einer aktuell gültigen zu einer neuen Stimulus-Antwort-Assoziation (Minamimoto et al., 2005). Der CM-Pf-Komplex ist anatomisch nicht mit präfrontalen Arealen verbunden, für welche eine kausale Rolle im WCST nachgewiesen wurde (Tranel et al., 1994). Stattdessen ist er eng und reziprok mit dem Striatum verbunden (Sadikot et al., 1992). Interessanterweise sind auch für Patienten mit striatalen Dysfunktionen wie dem M. Parkinson Defizite im WCST beschrieben worden (Taylor et al., 1986; Green et al., 2002). Eine mögliche Rolle des CM-Pf-Komplexes für regelbasiertes Verhalten und flexible Verhaltenswechsel könnte in der Weiterleitung relevanter sensorischer Feedbackinformation an striatale Strukturen liegen (Van der Werf et al., 2002; Smith et al., 2011).

Einschränkend muss hervorgehoben werden, dass der WCST als multifaktorielles Testinstrument nicht spezifisch das Erlernen und flexible Wechseln von regelbasiertem Verhalten prüft. Eine weiterführende Testung der thalamischen Patientengruppe mit speziellen Aufgaben, die eine selektivere Identifikation dieser exekutiven Teilfunktionen erlauben, sollte deshalb das Ziel weiterführender Untersuchungen sein (Owen et al., 1991; Nyhus und Barceló, 2009). Weiterhin wies die untersuchte Patientengruppe überwiegend

Läsionen in ventralen Thalamusanteilen auf. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Bereiche des Thalamus bei der Bewältigung des WCST involviert sind. Die Befunde belegen jedoch, dass bereits erstaunlich kleine Läsionen subkortikaler Strukturen zu deutlichen kognitiven Störungen führen können und spezifische exekutive Teilleistungen an die Integrität distinkter thalamischer Kerngebiete gebunden sein könnten. Der CM-Pf-Komplex wird zunehmend als möglicher Zielort der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit heterogenen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie therapierefraktären Epilepsien, dem M. Parkinson oder Tourette-Syndrom in Betracht gezogen (Sadikot und Rymar, 2009). Ein genaueres Verständnis der kritischen Rolle dieses Kernkomplexes für kognitiv-exekutive Leistungen erscheint nicht zuletzt auch aus dieser Perspektive relevant.

4. Zusammenfassung

Die vorgestellten Arbeiten beschäftigen sich mit einem elementaren Teilaspekt sensomotorischer Integrationsleistungen: Um durch eigene motorische Aktionen verursachte Veränderungen des sensorischen Inputs von externen Umweltveränderungen zu unterscheiden, sollte das ZNS auf ein internes Monitoring motorischer Aktionen zurückgreifen können. Ein internes Monitoring motorischer Aktionen könnte durch sogenannte Efferenzkopiesignale vermittelt werden: Da ihr postuliertes Projektionsmuster dem üblichen sensomotorischen Informationsfluss entgegengerichtet ist, könnten sie Information über stattfindende motorische Aktionen und die resultierenden Wahrnehmungsveränderungen an sensorische Hirnareale vermitteln. Die Existenz eines solchen Efferenzkopiefades wurde in neurophysiologischen Arbeiten an nichtmenschlichen Primaten für das visuomotorische System nachvollzogen. Der hierbei identifizierte Efferenzkopiefad verläuft von den Colliculi superiores über zentrale Thalamusanteile zum frontalen Augenfeld (FEF).

Das visuomotorische System eignet sich in besonderer Weise für die funktionelle Charakterisierung von Efferenzkopiesignalen, welche der experimentellen Erfassung auf der Verhaltensebene nicht unmittelbar zugänglich sind. Einerseits sind die in die Verarbeitung von visueller Information, der anschließenden sensomotorischen Transformation sowie der Planung und Ausführung von Augenbewegungen involvierten kortikalen und subkortikalen Areale vergleichsweise gut verstanden. Andererseits stellt sich das skizzierte Problem einer Unterscheidung selbstinduzierter versus extern verursachter Wahrnehmungsveränderungen hier besonders akzentuiert: Jede der mehrmals pro Sekunde ausgeführten, ruckartigen Augenbewegungen (Sakkaden) führt zu einem relevanten Versatz der retinalen Information. Um den Eindruck visueller Stabilität zu erhalten, muss diese ständige Wahrnehmungsveränderung intern kompensiert werden.

Zwei der hier vorgestellten Arbeiten beschäftigen sich mit dem Phänomen der sogenannten perisakkadischen Fehllokalisierung: Nur kurz für wenige Millisekunden präsentierte visuelle Stimuli unterliegen einer systematischen Fehllokalisierung, wenn diese Stimuli unter Laborbedingungen kurz vor bzw. während einer Sakkade präsentiert werden. Dieses Phänomen hat breiteres wissenschaftliches Interesse gefunden, da es die räumlich-zeitliche Dynamik von okulomotorischen Efferenzkopiesignalen reflektieren könnte. Alternativ könnte

es aber – zumindest teilweise – auch durch visuelle Faktoren erklärt sein. Wir demonstrieren in einer Arbeit, dass das grundsätzliche Fehllokalisationsmuster auch ohne begleitende Augenbewegungen auftreten kann, wenn die visuellen Konsequenzen einer Sakkade experimentell simuliert werden. Offensichtlich spielen visuelle Faktoren also eine wichtige Rolle bei der Entstehung der perisakkadischen Fehllokalisierung. Die Befunde einer zweiten vorgestellten Arbeit legen weiterführend nahe, dass die maximale Ausprägung der perisakkadischen Fehllokalisierung durch Efferenzkopysignale moduliert wird.

Zwei weitere der hier vorgestellten Arbeiten beschäftigen sich mit einer möglichen Rolle eines transthalamischen Efferenzkopypfades für visuelle Stabilität beim Menschen. Wir konnten nachweisen, dass eine mutmaßliche Läsion dieses Pfades durch eine fokale Ischämie in homologen Thalamusanteilen des Menschen zu einer partiellen Störung visueller Stabilitätsmechanismen führt: Die perzeptuelle Identifizierung von während einer Sakkade experimentell induzierten Stimulusversätzen war für die betroffene Sakkadenrichtung gestört. Ein vergleichbarer Befund liess sich in einer zweiten Studie erheben. Hier haben wir mit Hilfe der sogenannten transkraniellen Magnetstimulation (TMS) transient die Exzitabilität des Zielareals dieses Efferenzkopypfades, des FEF, in gesunden Normalprobanden moduliert. Die in beiden Arbeiten unter experimentellen Bedingungen als partielles Defizit imponierende, nicht aber subjektiv bemerkte Störung visueller Stabilitätsmechanismen spricht für eine Teilkompensation dieser essentiellen Leistung durch andere Signalwege bzw. Informationsquellen.

Die fünfte vorgestellte Arbeit demonstriert, dass der ventromediale Thalamusbereich für spezifische exekutive Teilleistungen eine wichtige Rolle spielt. Patienten mit fokalen Thalamusinfarkten, welche sich in einer Läsionsrekonstruktion auf den linken CM-Pf-Komplex projizierten, wiesen ein deutliches Defizit im sogenannten Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST) auf. Das beobachtete Defizit ist vereinbar mit einer Störung regelbasierten Verhaltens, bei welchem ein Stimulus flexibel mit einer passenden Kategorie assoziiert werden muss. Auch dieses Defizit wäre grundsätzlich mit einem gestörten internen Monitoring von sensorischem Input, motorischer Aktion und resultierendem Feedback vereinbar. Eine mögliche Rolle des CM-Pf-Komplex für den flexiblen Wechsel von Stimulus-Antwort-Assoziationen könnte die Weiterleitung verhaltensrelevanter Feedbackinformation zu striatalen Strukturen darstellen.

5. Literaturverzeichnis

- Alais D, Burr D (2004) The ventriloquist effect results from near-optimal bimodal integration. *Curr Biol* 14:257–262.
- Basso MA, Uhrich D, Bickford ME (2005) Cortical Function: A View from the Thalamus. *Neuron* 45:485–488.
- Becker W (1989) The neurobiology of saccadic eye movements. *Metrics. Rev Oculomot Res* 3:13–67.
- Becker W, Jürgens R (1979) An analysis of the saccadic system by means of double step stimuli. *Vision Res* 19:967–983.
- Bell CC (1981) An efference copy which is modified by reafferent input. *Science* 214:450.
- Bellebaum C, Daum I, Koch B, Schwarz M, Hoffmann K-P (2005) The role of the human thalamus in processing corollary discharge. *Brain* 128:1139–1154.
- Bruce CJ, Goldberg ME (1985) Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *J Neurophysiol* 53:603–635.
- Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW (1998) Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 55:1353–1357.
- Carrera E, Bogousslavsky J (2006) The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes. *Neurology* 66:1817–1823.
- Clark JJ, Yuille AL (1990) *Data Fusion for Sensory Information Processing Systems*. Boston: Kluwer Academic.
- Crapse TB, Sommer MA (2008) Corollary discharge across the animal kingdom. *Nat Rev Neurosci* 9:587–600.
- Crapse TB, Sommer MA (2009) Frontal eye field neurons with spatial representations predicted by their subcortical input. *J Neurosci* 29:5308–5318.
- Cummings JL (1993) Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50:873–880.
- Currie CB, McConkie GW, Carlson-Radvansky L a, Irwin DE (2000) The role of the saccade target object in the perception of a visually stable world. *Perception & psychophysics* 62:673–683.
- Dassonville P, Schlag J, Schlag-Rey M (1992) Oculomotor localization relies on a damped representation of saccadic eye displacement in human and nonhuman primates. *Vis Neurosci* 9:261–269.
- Dejerine J, Roussy G (1906) Le syndrome thalamique. *Revue neurologique* 14:521–532.

- Delcomyn F (1977) Corollary discharge to cockroach giant interneurons. *Nature* 269:160–162.
- Deubel H (2004) Localization of targets across saccades: Role of landmark objects. *Visual Cognition* 11:173–202.
- Deubel H, Schneider WX, Bridgeman B (1996) Postsaccadic target blanking prevents saccadic suppression of image displacement. *Vision Res* 36:985–996.
- Donaldson IM (2000) The functions of the proprioceptors of the eye muscles. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 355:1685–1754.
- Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME (1992a) The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 255:90–92.
- Duhamel JR, Goldberg ME, Fitzgibbon EJ, Sirigu A, Grafman J (1992b) Saccadic dysmetria in a patient with a right frontoparietal lesion. The importance of corollary discharge for accurate spatial behaviour. *Brain* 115:1387–1402.
- Ernst MO, Banks MS (2002) Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature* 415:429–433.
- Fetsch CR, Turner AH, DeAngelis GC, Angelaki DE (2009) Dynamic reweighting of visual and vestibular cues during self-motion perception. *J Neurosci* 29:15601–15612.
- Fuster JM (2008) *The Prefrontal Cortex*. London: Academic Press.
- Gaymard B, Rivaud S, Pierrot-Deseilligny C (1994) Impairment of extraretinal eye position signals after central thalamic lesions in humans. *Exp Brain Res* 102:1–9.
- Gibson JJ (1966) *The Senses Considered as Perceptual Systems*. Boston: Houghton Mifflin.
- Green J, McDonald WM, Vitek JL, Evatt M, Freeman A, Haber M, Bakay RAE, Triche S, Sirockman B, DeLong MR (2002) Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology* 59:1320–1324.
- Grüsser OJ (1986) Interaction of efferent and afferent signals in visual perception. A history of ideas and experimental paradigms. *Acta psychologica* 63:3–21.
- Guillery RW, Sherman SM (2002) Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron* 33:163–175.
- Guthrie BLL, Porter JDD, Sparks DLL (1983) Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system. *Science* 221:1193.
- Haarmeier T, Thier P, Reppow M, Petersen D (1997) False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature* 389:849–852.
- Heide W, Blankenburg M, Zimmermann E, Kömpf D (1995) Cortical control of double-step saccades: implications for spatial orientation. *Ann Neurol* 38:739–748.

- Hermann DM, Siccoli M, Brugger P, Wachter K, Mathis J, Achermann P, Bassetti CL (2008) Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke* 39:62–68.
- Honda H (1999) Modification of saccade-contingent visual mislocalization by the presence of a visual frame of reference. *Vision research* 39:51–57.
- Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45:201–206.
- Jordan MI, Rumelhart DE (1992) Forward Models: Supervised Learning with a Distal Teacher. *Cognitive Science* 16:307–354.
- Kagan I, Iyer A, Lindner A, Andersen RA (2010) Space representation for eye movements is more contralateral in monkeys than in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:7933–7938.
- Klit H, Finnerup NB, Jensen TS (2009) Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet neurology* 8:857–868.
- Krasne FB, Bryan JS (1973) Habituation: regulation through presynaptic inhibition. *Science* 182:590–592.
- Lappe M, Awater H, Krekelberg B (2000) Postsaccadic visual references generate presaccadic compression of space. *Nature* 403:892–895.
- Leigh RJ, Zee DS (2006) *The Neurology of Eye Movements*, 4th ed. New York: Oxford University Press, USA.
- Liebermann D, Ploner CJ, Kraft A, Kopp UA, Ostendorf F (2013). A dysexecutive syndrome of the medial thalamus. *Cortex* 49:40–49.
- MacKay DM (1970) Mislocation of test flashes during saccadic image displacements. *Nature* 227:731–733.
- Matin L, Pearce DG (1965) Visual Perception of Direction for Stimuli Flashed During Voluntary Saccadic Eye Movements. *Science* 148:1485–1488.
- Merriam EP, Genovese CR, Colby CL (2003) Spatial updating in human parietal cortex. *Neuron* 39:361–373.
- Minamimoto T, Hori Y, Kimura M (2005) Complementary process to response bias in the centromedian nucleus of the thalamus. *Science* 308:1798–1801.
- Morrone MC, Ross J, Burr DC (1997) Apparent position of visual targets during real and simulated saccadic eye movements. *J Neurosci* 17:7941–7953.
- Nakamura K, Colby CL (2002) Updating of the visual representation in monkey striate and extrastriate cortex during saccades. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:4026–4031.

- Ostendorf F, Fischer C, Finke C, Ploner CJ (2007) Perisaccadic compression correlates with saccadic peak velocity: differential association of eye movement dynamics with perceptual mislocalization patterns. *J Neurosci* 27:7559–7563.
- Ostendorf F, Fischer C, Gaymard B, Ploner CJ (2006) Perisaccadic mislocalization without saccadic eye movements. *Neuroscience* 137:737–745.
- Ostendorf F, Kiliyas J, Ploner CJ (2012) Theta-burst stimulation over human frontal cortex distorts perceptual stability across eye movements. *Cereb Cortex* 22:800–810.
- Ostendorf F, Liebermann D, Ploner CJ (2010) Human thalamus contributes to perceptual stability across eye movements. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1229–1234.
- Pola J (2004) Models of the mechanism underlying perceived location of a perisaccadic flash. *Vision Res* 44:2799–2813.
- Rivaud S, Müri RM, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C (1994) Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res* 102:110–120.
- Rorden C, Karnath H-O (2004) Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nature reviews Neuroscience* 5:813–819.
- Ross J, Morrone MC, Burr DC (1997) Compression of visual space before saccades. *Nature* 386:598–601.
- Sadikot AF, Parent A, François C (1992) Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *J Comp Neurol* 315:137–159.
- Sadikot AF, Rymar VV (2009) The primate centromedian-parafascicular complex: anatomical organization with a note on neuromodulation. *Brain research bulletin* 78:122–130.
- Schiller PH, True SD, Conway JL (1979) Effects of frontal eye field and superior colliculus ablations on eye movements. *Science* 206:590–592.
- Schlag J, Schlag-Rey M (2002) Through the eye, slowly: delays and localization errors in the visual system. *Nature reviews Neuroscience* 3:191–215.
- Schmahmann JD (2003) Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 34:2264–2278.
- Sherrington CS (1906) *The integrative Action of the Nervous System*. New Haven: Yale University Press.
- Smith Y, Surmeier DJ, Redgrave P, Kimura M (2011) Thalamic Contributions to Basal Ganglia-Related Behavioral Switching and Reinforcement. *Journal of Neuroscience* 31:16102–16106.
- Sommer MA (2003) The role of the thalamus in motor control. *Current Opinion in Neurobiology* 13:663–670.

- Sommer MA, Wurtz RH (2002) A pathway in primate brain for internal monitoring of movements. *Science* 296:1480–1482.
- Sommer MA, Wurtz RH (2008) Brain circuits for the internal monitoring of movements. *Annu Rev Neurosci* 31:317–338.
- Sperry RW (1950) Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol* 43:482–489.
- Tanaka M (2007) Spatiotemporal properties of eye position signals in the primate central thalamus. *Cerebral cortex* 17:1504–1515.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE (1986) Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 109:845–883.
- Tranel D, Anderson RW, Benton A (1994) Development of the concept of “executive function” and its relationship to the frontal lobes. In: *Handbook of Neuropsychology* (Boller F, Grafman J, eds), pp 125–148. Amsterdam: Elsevier.
- Umeno MM, Goldberg ME (1997) Spatial processing in the monkey frontal eye field. I. Predictive visual responses. *J Neurophysiol* 78:1373–1383.
- Van der Werf YD, Scheltens P, Lindeboom J, Witter MP, Uylings HBM, Jolles J (2003) Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia* 41:1330–1344.
- Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002) The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev* 39:107–140.
- von Helmholtz H (1866) *Handbuch der physiologischen Optik*. Leipzig: Voss.
- Waitzman DM, Ma TP, Optican LM, Wurtz RH (1991) Superior colliculus neurons mediate the dynamic characteristics of saccades. *J Neurophysiol* 66:1716–1737.
- Wang X, Zhang M, Cohen IS, Goldberg ME (2007) The proprioceptive representation of eye position in monkey primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 10:640–646.
- Wolpert DM, Miall RC (1996) Forward Models for Physiological Motor Control. *Neural networks* 9:1265–1279.

6. Abkürzungen

CM-Pf	CM-Pf-Komplex (Nucleus centromedianus und parafascicularis) des Thalamus
cTBS	continuous theta-burst stimulation (kontinuierliche theta-burst Stimulation)
FEF	Frontal eye field (Frontales Augenfeld)
MD	Nucleus mediodorsalis des Thalamus
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
WCST	Wisconsin-Card-Sorting-Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Christoph J. Ploner aus der Neurologischen Klinik der Charité bedanken. Seine langjährige, immer inspirierende und konstruktive Begleitung und Unterstützung haben meinen wissenschaftlichen und klinischen Werdegang entscheidend geprägt. Weiterhin möchte ich mich, stellvertretend für alle Mitarbeiter der *AG Brain and Behaviour*, bei Herrn Dr. Carsten Finke, Frau Dipl.-Psych. Constance Fischer und Frau Daniela Liebermann sowie bei allen Mitarbeitern der Neurologischen Klinik für die klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Prof. Matthias Endres danke ich herzlich für seine Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Entwicklung.

Nicht zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank Frau Dr. Julia Patermann und meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung und stete Hilfe nicht nur bei der Entstehung dieser Arbeit.

Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden;
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 13.10.12

Dr. med. Florian Ostendorf