

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die perisakkadische Misslokalisierung bei
verlangsamten Sakkaden**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lorenz Schoder

aus Garmisch-Partenkirchen

Datum der Promotion: 11.12.2015

Abkürzungsverzeichnis

DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
FEF	frontales Augenfeld
FP	Fixationspunkt
FS SCA2	Fallstudie SCA2
LGN	Corpus geniculatum laterale
LIP	lateraler intraparietaler Kortex
M-System	magnozelluläres System
MD	mediodorsaler Thalamus
P-System	parvozelluläres System
PEF	parietales Augenfeld
PPC	posteriorer parietaler Kortex
PPRF	paramediane pontine Formatio reticularis
riMLF	medialer longitudinaler Faszikulus des Mesenzephalon
SC	Colliculus superior
SCA2	Spinozerebelläre Ataxie 2
SEF	supplementäres Augenfeld
SRT	Sakkadenreaktionszeit
V1	primärer visueller Kortex
ZP	Zielpunkt

Inhaltsverzeichnis

Abstract	4
1 Einleitung	6
1.1 Einführung	6
1.2 Das visuelle System	7
1.3 Das sakkadische System	8
1.4 Raumkonstanzmechanismen	10
1.5 Die perisakkadische Misslokalisierung	13
1.6 Die Zielsetzung der Arbeit	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Versuchspersonen	17
2.2 Allgemeiner Versuchsaufbau	18
2.3 Experimentelles Design	19
2.4 Datenerhebung und Datenanalyse	21
3 Ergebnisse	24
3.1 Fallstudie SCA2	24
3.2 Kontrollgruppe jung	31
3.3 Ergebniszusammenfassung	34
4 Diskussion	36
4.1 Methodik	37
4.2 Die SCA2 als Modell für eine distale Störung der Sakkadengenerierung . .	38
4.3 Theorien zur Misslokalisierung	38
4.4 Altersabhängigkeit	44
4.5 Ausblick	45
Literaturverzeichnis	46
Eidesstattliche Versicherung	56
Lebenslauf	57
Danksagung	58

Zur visuellen Erfassung unserer Umwelt führen wir mit unseren Augen mehrmals pro Sekunde schnelle Blicksprünge (sog. Sakkaden) aus, um die Fovea centralis, den retinalen Bereich des schärfsten Sehens, auf das Objekt unseres Interesses zu richten. Der daraus resultierende rapide Bildversatz auf der Retina stellt für eine stabile und kohärente visuelle Wahrnehmung eine große Herausforderung dar. Tatsächlich nehmen wir die visuellen Konsequenzen der Sakkaden aber nicht als störend wahr. Wiederholt wurde postuliert, dass dieser subjektive Eindruck von Raumkonstanz entscheidend durch sogenannte Efferenzkopiesignale vermittelt wird. Unter experimentellen Bedingungen werden blitzartig um den Sakkadenbeginn präsentierte Stimuli systematisch fehllokalisiert (sog. perisakkadische Kompression). Diese Fehllokalisation könnte in ihrer räumlich-zeitlichen Dynamik Aufschluss über die Mechanismen geben, welche unter Alltagsbedingungen Raumkonstanz gewährleisten.

In einem psychophysischen Experiment wurde die perisakkadische Wahrnehmung einer an spinocerebellären Ataxie 2 (SCA 2) erkrankten Patientin mit pathologisch verlangsamten Augenbewegungen im Vergleich zu zwei Kontrollgruppen untersucht. Eine Beteiligung von Efferenzkopiesignalen an der Entstehung der perisakkadischen Fehllokalisation sollte im Fall der Patientin eine Dissoziation von Sakkadenparametern und korrespondierender Fehllokalisation erwarten lassen. Trotz der niedrigen Sakkadenspitzen-geschwindigkeiten der Patientin erwies sich die Fehllokalisation im Vergleich zu zwei Kontrollprobandenkollektiven tatsächlich als relativ zu hoch. Eine solche Dissoziation der perisakkadischen Kompression von der Spitzengeschwindigkeit der Sakkade lässt auf einen relevanten Beitrag von okulomotorischen Efferenzkopiesignalen an perisakkadischen Wahrnehmungsleistungen und der Herstellung subjektiver Raumkonstanz schließen.

To visually register our environment, we make rapid eye movements (so-called saccades) with our eyes several times per second in order to direct the central fovea, the retinal area of sharpest vision, towards the object of our interest. The resulting rapid shift of the image on the retina poses a major challenge to the visual system to establish a stable and coherent visual perception. However, we don't perceive the visual consequences of saccades as disturbing. It has been repeatedly postulated that this subjective impression of space constancy is mediated by so-called efference copy. In fact briefly flashed stimuli presented around the saccade onset are systematically mislocalized under experimental conditions (so-called perisaccadic compression). The spatio-temporal dynamics of this mislocalization could shed light on the mechanisms that ensure space constancy under everyday conditions.

In a psychophysical experiment perisaccadic perception of a patient with spinocerebellar ataxia 2 (SCA 2) with pathologically slow eye movements was examined and compared to two control groups. An involvement of an efference copy in the origin of the perisaccadic mislocalization should lead to a dissociation of saccadic parameters and corresponding mislocalization in the case of this patient. Despite of the low peak velocities of the patient's saccades, the mislocalization proved to be relatively high compared to the two control groups. Such a dissociation of perisaccadic compression and saccadic peak velocity suggests a significant contribution of an oculomotor efference copy to perisaccadic perception and the subjective impression of space constancy.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Wenn wir unsere Umwelt erforschen, scheint es uns selbstverständlich, unterscheiden zu können, welche Objekte sich in einer visuellen Szene bewegen und welche ihre Position behalten. Noch weniger scheint es uns fraglich, ob wir uns selbst in einer Szene bewegen, oder sich die umliegenden Objekte gegenüber unserer Position verschieben. Doch schon nach kurzer Überlegung kann man sich an alltägliche Ereignisse erinnern, in denen uns diese Situationsbewertung zumindest vorübergehend vor Schwierigkeiten stellt. Ein Beispiel veranschaulicht eine dieser Situationen, wie sie wohl jeder Reisende in modernen Zügen bereits erlebt hat: Bei einem Halt an einem Bahnhof sieht man beim Blick aus dem Fenster nur einen Zug in Gegenrichtung auf dem Nachbargleis. Weder die Gleise, Bahnhofelemente noch der Himmel sind von dieser Position aus sichtbar. Wenn sich nun der eigene Zug gegenüber dem anderen Zug langsam und geräuschlos verschiebt, ist oft einige Sekunden nicht auszumachen, welcher Zug gerade anfährt. Wir bleiben jedoch nicht lange in diesem Zustand der Ungewissheit. Beobachten wir durch das Fenster, wie ein Strommast hinter dem anderen Zug vorbeigeleitet, spüren wir bei steigender Geschwindigkeit, wie wir aufgrund der Trägheit in die Sitze gedrückt werden und hören das anschwellende Motorengeräusch, so bringt dies Klarheit. Diese Sinneseindrücke behandeln wir in der Situation als visuelle, vestibuläre bzw. akustische Referenzen und benötigen sie für unsere Entscheidungsfindung.

Analog zu diesem Beispiel sehen sich Kognitionswissenschaftler seit über hundert Jahren mit der Frage konfrontiert, welche Referenzen wir nutzen, um zwischen einer durch unsere eigenen Augenbewegungen versus durch externe Objektbewegungen verursachten visuellen Veränderung unseres Blickfelds zu unterscheiden (Bridgeman, 2007; von Helmholtz, 1867; von Holst and Mittelstaedt, 1950). Erforschen wir unsere Umwelt, so führen wir zur visuellen Erfassung einer Szene im Durchschnitt drei bis fünf Blicksprünge pro Sekunde aus, mit dem Ziel, relevante Aspekte der visuellen Szene auf die Fovea centralis, den retinal am höchsten aufgelösten Bereich, zu projizieren. Diese Blicksprünge, auch Sakkaden genannt, produzieren einen schnellen und sprunghaften retinalen Bildversatz, der sich allein durch die retinale Information nicht von einer Umgebung unterscheiden ließe, die sich vor dem statischen Auge in die Gegenrichtung bewegt hat (siehe Abbildung 1.1). Auch müsste während einer Sakkade zwischen zwei Fixationen aufgrund dieses schnellen retinalen Bildversatzes die Wahrnehmung eines bewegungsunscharfen Bildes entstehen – eine weitere Herausforderung für unser visuelles System. Bei dieser diskontinuierlichen Informationsaufnahme während der Exploration einer visuellen Szene, die einer ruckartigen Handkameraaufnahme gleicht, scheint das Gefühl der Raumkonstanz nicht mehr selbstverständlich. Es muss Mechanismen geben, die uns wie im Zug-Beispiel als Referenzen

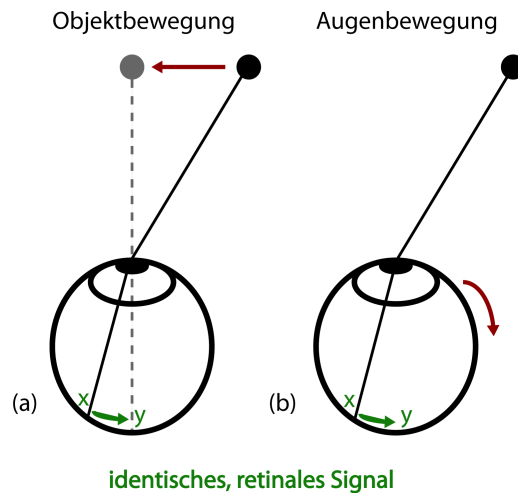


Abbildung 1.1: Die Abbildung zeigt den retinalen Bildversatz (grüner Pfeil) von x nach y eines Objektes in den beiden Situationen: (a) Ein Objekt bewegt sich nach links von Position schwarz zu Position grau bei statischem Auge. (b) Das Auge selbst bewegt sich nach rechts bei unbewegtem Objekt – die retinale Information ist identisch.

renzen dienen, um uns Augen- von Fremdbewegungen voneinander abgrenzen zu lassen, sowie Mechanismen, die die Wahrnehmung der Augenbewegung selbst unterdrücken und uns dadurch ein Gefühl der Raumkonstanz vermitteln.

Zunächst sollen nun die Merkmale sakkadischer Augenbewegungen sowie die Strukturen des visuellen und okulomotorischen Systems und deren Funktionsweise überblickt werden.

1.2 Das visuelle System

Auf das Auge eintreffendes Licht wird über die Hornhaut und die Linse des optischen Apparates gebündelt und auf die Netzhaut (Retina) fokussiert. Die Retina kleidet die Hinterwand des Augapfels aus und besteht aus einer Vielzahl von Zellen mit unterschiedlichen Funktionen. Die photosensiblen Zapfen und Stäbchen vollziehen die Umwandlung des Lichts in Nervenimpulse, die Zwischenschichten modulieren das Signal und die Axone der Ganglienzellen fügen sich zum Sehnerven (Nervus opticus) zusammen und leiten den Großteil der elektrischen Impulse nach einer Umschaltung im Corpus geniculatum laterale (LGN) des Thalamus über die Sehstrahlung (Radiatio optica) zum primären visuellen Kortex (V1) des Okzipitallappens. Bereits auf der Ebene der Ganglienzellen in der Retina vollführt sich die Trennung zweier visueller Systeme: des magnozellulären Systems und des parvozellulären Systems (M- und P-System). Namensgebend waren hierbei die Größe der Zellkörper, Axone und Dendriten der Umschaltung im LGN. Das M-System mit der demnach schnelleren Weiterleitung führt über die beiden ventralen Schichten des

LGN zu V1 und von dort über die „dorsale Route“ überwiegend zum parietalen Kortex. Über die vier äußeren Schichten des LGN zu V1 projiziert das P-System weitgehend über die „ventrale Route“ in den temporalen Kortex (Mishkin et al., 1983). Während über die dorsale Route Bewegungs-, Raum- und Kontrastinformationen zur schnellen Ausführung visuomotorischer Aktionen verarbeitet werden, spricht man der ventralen Route mit der Verarbeitung von Farb-, Muster- und Forminformation die Funktion einer weiterführenden Objekterkennung zu (Shen et al., 1999; Goodale et al., 2005; Baizer et al., 1991). Bei dem Reizmuster des Experiments dieser Arbeit ist mit einer vorwiegenden Verarbeitung der visuellen Informationen über den dorsalen Pfad des M-Systems auszugehen (vgl. Kapitel 2.3 auf Seite 21).

Die bei visueller Wahrnehmung involvierten neuronalen Mechanismen gehen gleichwohl weit über die passive Rezeption von visuellen Reizen hinaus. Die limitierte Kapazität bewusster Wahrnehmungs- und Kurzzeitgedächtnisleistungen setzt eine aktive Selektion und Interpretation relevanter Information voraus. Bereits auf der Ebene des primären visuellen Kortex konkurrieren visuelle Stimuli um ihre kortikale Repräsentation: auffälligere Stimuli unterdrücken durch ihre Gegenwart weniger auffällige Stimuli. Die visuelle Verarbeitung kann auch durch gezielte Aufmerksamkeit auf einen Bereich in unserem Gesichtsfeld moduliert und dadurch die visuelle Wahrnehmung gesteuert werden. Die Zentren für Aufmerksamkeitsmechanismen scheinen im frontalen (SEF, FEF) und im parietalen (LIP) Kortex zu liegen (Ungerleider and G., 2000).

1.3 Das sakkadische System

Es gibt Augenbewegungen, die der Stabilisation eines Bildes auf der Fovea dienen und Augenbewegungen, die eine Ausrichtung der Fovea auf ein neues Objekt zum Ziel haben. Letztere werden Sakkaden genannt und sind Gegenstand dieses Kapitels. Werden Sakkaden auf ein erinnertes Ziel, auf einen Zielpunkt gegenüber eines visuellen Stimulus (sog. Antisakkaden), oder prädiktiv und antizipatorisch auf einen zu erwartenden Stimulus ausgeführt, so werden diese Bewegungen den willentlichen Sakkaden zugerechnet. Folgt eine schnelle Augenbewegung auf einen neu und unerwartet erschienenen Stimulus, wird diese Sakkade unwillentlich oder reflexiv genannt. Die vorliegende Arbeit verwendet ein Untersuchungsdesign mit reflexiven Sakkaden zu einem plötzlich erscheinenden Stimulus.

Sakkaden sind die schnellsten Augenbewegungen des Menschen mit einer Winkelgeschwindigkeit von 300 – 600 °/s. Die Geschwindigkeit, wie auch die Dauer einer Sakkade, sind an die Größe der Sakkadenamplitude geknüpft, sie können nicht willentlich moduliert werden. Die Geschwindigkeit steigt unterhalb von 20° linear mit der Amplitude an und nähert sich darüber in einer Sättigungskurve an die individuell unterschiedliche maximale Sakkadenspitzen-geschwindigkeit (Leigh, 2006). Die Dauer einer Sakkade bei gesunden Probanden beträgt für eine Sakkade mit 10° Amplitude ca. 50 ms und steigt in annähernd linearer Beziehung für Amplituden bis 30° auf eine Dauer von bis zu 100 ms (Bahill et al., 1975). Die Geschwindigkeit ist in geringerem Maße zusätzlich abhängig von der Art und Richtung der Sakkade sowie den Eigenschaften der Stimuli,

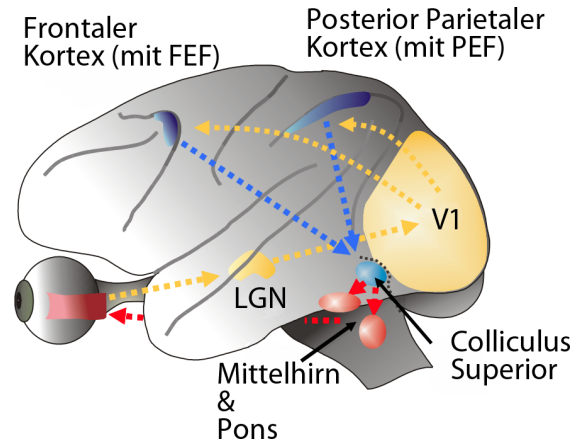


Abbildung 1.2: Schema des Systems für visuell geführte Sakkaden: Die visuelle Verarbeitung (gelb), Initiierung (blau) für reflexive (über das PEF) und willentliche (über das FEF) Sakkaden und die Generierung (rot) vertikaler (Mittelhirn) und horizontaler (Pons) Sakkaden. Modifiziert nach Wurtz (2008).

wie Stimuluskontrast und Hintergrundleuchtdichte. Die Zeitspanne vom Erscheinen eines Sakkadenziels bis zum Beginn einer Augenbewegung (Sakkadenreaktionszeit; SRT) beträgt bei jungen Probanden zwischen 140 und 250 ms. Sie wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie einerseits den physikalischen Stimuluseigenschaften des Sakkadenziels (Größe, Kontrast und Leuchtdichte), andererseits aber auch von subjektiven Faktoren, wie dem motivationalen Status und Alter des Probanden.

Als eine zentrale visuo-motorische Struktur des sakkadischen Systems kann der Colliculus superior (SC), der rostrale Teil der Vierhügelplatte des Hirnstamms, angesehen werden (Ramat et al., 2006). Er sammelt die kortikalen und subkortikalen Signale zur Sakkadenplanung, hilft bei der Sakkadenzielwahl (Krauzlis et al., 2004) sowie Sakkadeninitiierung (Bell et al., 2005) und leitet das Kommando in die Formatio reticularis des Hirnstamms zur Sakkadengenerierung. Daraus ergibt sich ein suprakolikulärer und ein infrakolikulärer Teil des sakkadischen Systems.

Das frontale Augenfeld (FEF), supplementäre Augenfeld (SEF) und der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) des frontalen Kortex sowie das laterale intraparietale Areal (LIP) des posterioren parietalen Kortex (PPC) (siehe Abbildung 1.2) bilden die am besten beschriebenen suprakolikulären Strukturen zur Steuerung zielgerichteter Sakkaden (Pierrot-Deseilligny et al., 2004, 2003b). Ein klarer Konsensus über die genaue Zuordnung der Funktionen besteht noch nicht bei allen Arealen. Dem frontalen Augenfeld mit seinen Projektionen zum SC und zum PPC wird eine zentrale Rolle bei der Triggerung willentlich ausgeführter Sakkaden zugeschrieben (Gaymard et al., 1999). Der DLPFC steht, wie das SEF, mit den FEF und zusätzlich mit dem SC in enger Beziehung und ist bei der Inhibition reflexiver Sakkaden wie auch bei räumlichen Kurzzeitarbeitsgedächtnisprozessen involviert (Kastner and Ungerleider, 2000; Pierrot-Deseilligny et al., 2003a).

Dagegen wird die kortikale Initiierung von visuell gesteuerten, auch reflexiv genannten, Sakkaden, im parietalen Augenfeld (PEF) des PPC lokalisiert (Gaymard et al., 2003). Das PEF erhält visuelle Informationen aus den striären und extrastriären Arealen des Okzipitallappens und hat eine direkte Projektion zum SC.

Der infrakolikuläre Pfad führt vom SC über den Sakkadengenerator des Hirnstamms zu den Augenmuskelkernen. Der Sakkadengenerator befindet sich für horizontale Sakkaden in der paramedianen pontinen *Formatio reticularis* (PPRF) des Pons und für vertikale Sakkaden im rostralen interstitiellen Kern des medialen longitudinalen Faszikulus (riMLF) des Mesenzephalon. In diesen Arealen findet letztlich die Translation des retinotopen Sakkadenvektors in ratenkodierte Bewegungskommandos für die einzelnen Augenmuskelkerne statt.

1.4 Raumkonstanzmechanismen

Als perisakkadische Wahrnehmung wird die Wahrnehmung im nahen Zeitfenster vor und nach (peri, griech.: περί = um etwas herum, ringsum, umgebend) Beginn einer sakkadischen Augenbewegung bezeichnet. Das perisakkadische Zeitfenster ist nicht fest definiert, aber man kann es mit der doppelten Sakkadendauer vor und nach Sakkadenbeginn ansetzen. In dieser Arbeit zum Beispiel betrug die Sakkadendauer einer 10° Sakkade um die 50 ms. Daraus ergibt sich ein perisakkadisches Fenster von 200 ms (100 ms vor Sakkadenbeginn + 100 ms nach Sakkadenbeginn). Wie in der Einführung erwähnt, führen wir bis zu 5 Sakkaden pro Sekunde aus. Addiert man die perisakkadischen Fenster dieser Sakkaden bei einer realistischen Durchschnittsamplitude von 5° und einer Sakkadendauer von 40 ms, erhält man einen perisakkadischen Zeitraum von 800 ms pro Sekunde. Die perisakkadische Wahrnehmung ist somit weniger eine Ausnahmesituation für das visuelle System, als vielmehr ein Teil des regelhaften, physiologischen Wahrnehmungsalltags.

Welche perisakkadischen Referenzen bieten sich einem nun, um die alltägliche und überlebenswichtige Unterscheidung zwischen Bewegungen in der Welt und durch Augenbewegungen ausgelöste visuelle Veränderungen treffen zu können – Raumkonstanz zu erfahren. Versuchte man in der Vergangenheit oft die Aufrechterhaltung der Raumkonstanz durch monokausale Ansätze zu erklären (von Helmholtz, 1867; von Holst and Mittelstaedt, 1950; Sperry, 1950; Gibson, 1966), so wird heutzutage von einer Integration mehrerer Raumkonstanzmechanismen ausgegangen, deren einzelner Beitrag situationsabhängig ist (Ostendorf et al., 2007; Dassonville et al., 1995; Wurtz, 2008).

Grundsätzlich können wir auf drei verschiedenartige Signale zurückgreifen (siehe Abbildung 1.3). Sofort offensichtlich ist die afferente retinale Information. In einer beleuchteten Umgebung scheint die Auswertung der retinalen Informationen großen Anteil an der wahrgenommenen Stabilität des Raumes zu haben. So ändert sich zum Beispiel durch eine Sakkade die retinale Information des gesamten visuellen Feldes aufgrund der Translation der Retina. Bei der Bewegung eines Objektes hingegen verändert sich die retinale Information nur in dem Teilbereich, der von dem Objekt durchquert wird. Unter der Prämisse, dass ein Sprung der ganzen Welt in eine Richtung unwahrscheinlich ist, kann

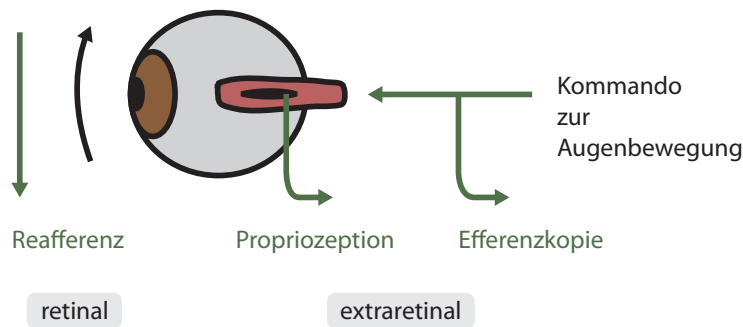


Abbildung 1.3: Drei Signale stehen uns als Referenzen zur Erhaltung der Raumkonstanz zur Verfügung: die retinale Information bei Augenbewegung (Reafferenz), die Propriozeption der Augenmuskeln (extraretinaler „inflow“) und die Efferenzkopie (extraretinaler „outflow“). Modifiziert nach Wurtz (2008)

die Tatsache einer retinalen Ganzfeldtranslation ein starker Indikator für eine Augenbewegung sein (Gibson, 1966). Von Holst and Mittelstaedt (1950) prägten den Begriff der „**Reafferenz**“ für das selbstgenerierte retinale Signal in Folge der Augenbewegung und benannten das retinale Signal einer Objektbewegung „**Exafferenz**“.

Wie geht das Hirn aber mit einer Situation um, in der diese Information nicht mehr angeboten wird, wenn ein Raum etwa abgedunkelt ist? Die Raumkonstanz kann ohne visuelle Bezugspunkte nur über zusätzliche nicht-visuelle, sogenannte extraretinale Signale bewahrt werden. Die **Propriozeption** wäre mit der Information über Muskelspannung und Muskellänge der Augenmuskeln („inflow“-Signal) ein solcher extraretinaler Erklärungsansatz (Sherrington, 1918), jedoch konnte in mehreren Studien kein Anhalt für einen erheblichen Beitrag der Propriozeption zu einem perisakkadischen Augenpositionssignal gefunden werden (Sparks et al., 1987; Sparks and Mays, 1983; Schiller and Sandell, 1983; Guthrie et al., 1983; Lewis et al., 2001).

Auch scheint die Propriozeption angesichts der um über 60 ms verzögerten Signalankunft bei einer Sakkadenlänge von nur 50 ms ohnedies keine große Rolle für die unmittelbare Kontrolle von Sakkaden spielen zu können (Xu et al., 2011). Vielmehr wird sie heute als Maß zur Langzeitkalibrierung der efferent-motorischen Sakkadensignale diskutiert (Lewis et al., 2001; Ruskell, 1999; Wang et al., 2007).

Ein extraretinaler Mechanismus des Gehirns, die Bewegungen der Muskeln durch ein Feedbacksignal („outflow“-Signal) direkt zu verfolgen, unterläge nicht dieser Verzögerung. Der Mechanismus ist durch Hermann von Helmholtz als „Willensanstrengung“ (von Helmholtz, 1867) postuliert und später unter den Begriffen der **Efferenzkopie** (von Holst and Mittelstaedt, 1950) oder der begleitenden Entladung (engl.: corollary discharge) (Sperry, 1950) behandelt worden. Eine Kopie des efferenten motorischen Signals an die Augenmuskeln sollte – über eine annullierende Verrechnung – den Kortex auf den sakkadischen

Bildversatz vorbereiten.

Eindrücklich ist hierzu eine leicht nachvollziehbare Beobachtung, die René Descartes bereits im 17. Jahrhundert beschrieb und Bell 1823 und Purkinje 1825 zum Verfassen der ersten Gedanken einer Efferenzkopie bewog: Befindet man sich in einem abgedunkelten Raum, schließt ein Auge, generiert mit einem Licht auf dem anderen Auge ein retinales Nachbild und drückt mit dem Finger seitlich auf diesen Augapfel, so nimmt man keine Bewegung des Nachbildes wahr. Führt man dagegen eine aktive Augenbewegung aus, kommt es zu einem Versatz des Nachbildes. Ein gegensätzlicher Effekt stellt sich unter Tageslichtbedingungen ein. Ein passiver Druck auf das Auge führt nun zu einer Bewegungsillusion des Bildes, bei willentlicher Augenbewegung erfahren wir die Umwelt dagegen als stabil. Eine plausible Erklärung dieser Phänomene liefert die Efferenzkopie. Das Nachbild ist auf der Retina „ingebrannt“. Eine passive Bewegung des Augapfels erzeugt weder eine Änderung des retinalen Signals noch generiert es eine Efferenzkopie, das Nachbild bleibt statisch. Eine aktive Bewegung des Auges verändert in Dunkelheit ebenfalls nicht das retinale Signal. Doch die sich aus dem motorischen Signal ableitende Efferenzkopie wird kortikal in Erwartung eines retinalen Versatzes, der ausbleibt, verrechnet, woraus ein Sprung des Nachbildes resultiert. Unter normalen Luminanzbedingungen bereitet die Efferenzkopie den Kortex bei einer aktiven Bewegung auf den eintreffenden retinalen Bildversatz vor – das Perzept ist stabil. Der Fingerdruck hingegen löst keine Efferenzkopie aus und verschiebt deshalb das wahrgenommene Bild.

Eine Efferenzkopie kann als eine Art Kontrollschleife für efferente Signale gesehen werden und ist auf mehreren Ebenen des sakkadischen Systems vorstellbar. Einer von vielen möglichen Pfaden dieses Signals konnte durch elektrophysiologische Ableitung am Primaten von den okulomotorischen Neuronen der intermedialen Schichten des SC ausgehend, über Relais-Neurone im mediodorsalen Thalamus (MD) zum FEF identifiziert werden (Lynch et al., 1994; Sommer and Wurtz, 2002). Ergebnisse aus Studien an Patienten mit Thalamusläsionen bestätigen eine entscheidende Rolle dieses Pfades für die perisakkadische räumlich-visuelle Informationsverarbeitung (Bellebaum et al., 2005).

Auch wenn Efferenzkopiesignale auf Grund ihrer obengenannten Charakteristika den Eindruck erwecken, eine hinreichende Informationsquelle zur perisakkadischen Wahrnehmung zu sein, können mit ihnen allein nicht alle Gegebenheiten der visuellen Raumkonstanz erklärt werden. Das einleitende Zug-Beispiel aufgreifend, gleicht der Blick aus dem sich bewegenden Zug der visuellen „Reafferenz“. Die somatosensorische Sensation der Trägheit mit dem kinetischen Feedback entspricht so der Propriozeption und eine Durchsage mit einer Ankündigung über die sofortige Abfahrt der Efferenzkopie.

In Anbetracht des wissenschaftlichen Diskurses zur Grundlage der Raumkonstanz ist die Einteilung in zwei theoretische Ansätze hilfreich, die sich an einer grundlegenden Frage scheiden:

Basiert die visuelle Stabilität auf extraretinalen Signalen, wie z. B. einer Efferenzkopie, oder sind zur visuellen Stabilität visuell-retinale Informationen ausreichend?

Die „CANCELLATION – ELIMINATION – COMPENSATION“-Theorien: Die Grundannahme ist, dass eine stabile Wahrnehmung der Umgebung nur durch eine Annullierung des retinalen Bildversatzes über die Verrechnung eines extraretinalen Signals, wie der

Propriozeption (Sherrington, 1918) oder einer Efferenzkopie (von Holst and Mittelstaedt, 1950; von Holst, 1954; Sperry, 1950; von Helmholtz, 1867), zu bewerkstelligen sei. Das extraretinale Signal könne eins zu eins vom retinalen Bildversatz subtrahiert und auf diese Weise kompensiert werden; bestünde nach der Berechnung eine Diskrepanz, würde diese einer Objektbewegung, einer „Exafferenz“, zugeschrieben werden.

Die „NON-COMPENSATION“ oder visuellen Theorien: Diese neueren Theorien basieren auf der Hypothese, dass das visuelle System die Raumkonstanz als gegeben annimmt und visuelle Informationen den Hauptanteil an der Aufrechterhaltung dieser Prämisse leisten. MacKay proklamierte in der „TAKING-INTO-ACCOUNT“-Theorie eine spatiotope Karte, deren Informationen vor allem durch retinale Signale aktualisiert und auf mögliche Objektbewegungen überprüft würden (MacKay, 1972). Die „SACCADE-TARGET-OBJECT“-Theorie hingegen sieht die Analyse der Merkmale weniger Objekte, vor allem des voraussichtlichen Sakkadenziels, und Speicherung deren Position in einer nicht-retinotopen Karte als kritische transsakkadische Information an (Deubel et al., 1998; McConkie and Currie, 1996; Currie et al., 2000; Deubel et al., 2002). Nach der Augenbewegung würde in einem engen Zeitfenster der Bereich um den Landepunkt der Augenbewegung nach dem Sakkadenziel abgesucht und falls gefunden, Raumkonstanz angenommen. Nur wenn die Identifikation der herausragenden Objekte in diesem raumzeitlichen Fenster misslingt, würde die Prämisse der Raumkonstanz verworfen und die Szene würde unter Berücksichtigung extraretinaler Informationen neu bewertet werden.

Drei psychophysische Paradigmen werden häufig verwendet, um Raumkonstanzmechanismen zu untersuchen: Die *sakkadische Suppression* soll die Frage beantworten, weshalb wir keine Wahrnehmung des schnellen retinalen Bildversatzes z. B. in Form eines bewegungsunscharfen Bildes, haben (siehe ein umfangreiches Review Volkmann, 1986). Auf welche Weise Rauminformationen, die sich durch eine Augenbewegung verändern, kortikal aktualisiert werden, lässt sich mit dem *Double-Step Paradigma* überprüfen, bei dem zwei kurz aufeinanderfolgende Sakkaden ausgeführt werden sollen (Hallett and Lightstone, 1976). Für die Ausführung der zweiten Sakkade muss der initiale retinale Vektor mit einem internen Wissen um die erste ausgeführte Sakkade bzw. der erreichten Augenposition nach dieser ersten Sakkade verrechnet werden, um einen korrekten zweiten Sakkadenvektor planen zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde das Paradigma der *perisakkadischen Misslokalisierung* gewählt, das im Folgenden detailliert beschrieben wird.

1.5 Die perisakkadische Misslokalisierung

Das Wahrnehmungsphänomen einer perisakkadischen Misslokalisierung um den Zeitpunkt einer Sakkade wurde erstmals von Martin and Pearce (1965) beobachtet. In diesem Experiment führten Probanden in einem abgedunkelten Raum horizontale Sakkaden auf einen Zielpunkt nach rechts aus. Ein visueller Stimulus leuchtete kurz während der Sakkade auf einer von sieben Positionen randomisiert in einem definierten horizontalen Bereich auf. Die Probanden sollten daraufhin die wahrgenommene Position des Stimulus in Beziehung zum Zielpunkt angeben (links davon – die gleiche – rechts davon). Regelmäßig



Abbildung 1.4: Darstellung der perisakkadischen Raumkompression: Werden Bilder natürlicher Szenen kurz vor ($25\text{ ms} - 0\text{ ms}$) dem Beginn einer Sakkade gezeigt, wird das Bild komprimiert wahrgenommen. Die pinken Punkte zeigen Sakkadenstartpunkt (linker Punkt) und Sakkadenziel-punkt (rechter Punkt) (Ross et al., 1997).

wurden Stimuli, die rechts des Zielpunktes präsentiert wurden, links von diesem wahrgenommen. Diese Beobachtung eröffnete das experimentelle Feld der perisakkadischen Misslokalisierung und konnte in optimierten Untersuchungen mit besserer örtlicher und zeitlicher Auflösung reproduziert und charakterisiert werden (Sperling and Speelman, 1966; Bischof and Kramer, 1968; Honda, 1989, 1991, 1993; Matin et al., 1969, 1970). In den Versuchen zeigte sich eine Fehllokalisierung der Stimuli uniform in Sakkadenrichtung, mit einem Maximum um den Sakkadenbeginn. Diese Form der Misslokalisierung wird heute perisakkadischer Shift genannt. Eine Misslokalisierung der Stimuli entgegen der Sakkadenrichtung wurde zwar bereits früher bei einer Präsentationszeit zum Ende der Sakkadenbewegung registriert (Honda, 1993), überraschenderweise erkannten aber erst Ross et al. (1997), dass unter nur leicht abgewandelten Untersuchungsbedingungen Stimuli vor dem Sakkadenziel *in* und Stimuli hinter dem Sakkadenziel eindeutig *entgegen* der Sakkadenrichtung identifiziert werden. Die perisakkadische Darbietung von vier Balken symmetrisch um das Sakkadenziel verteilt, resultierte in Maximalform in der Wahrnehmung eines einzelnen Balkens auf dem Sakkadenziel. Kaiser and Lappe (2004) verzeichneten entgegen vorherigen Untersuchungen (Honda, 1993; Morrone et al., 1997) sogar einen orthogonalen Fehler der Positionsurteile. Diese Misslokalisierung der Stimuli von allen Seiten auf das Sakkadenziel hin wird perisakkadische (Raum-) Kompression genannt (Ross et al., 1997; Lappe et al., 2000; Kaiser and Lappe, 2004; Morrone et al., 1997).

Die Erforschung dieses Phänomens zieht seine Attraktivität aus der Annahme, dass die perisakkadische Misslokalisierung die raum-zeitliche Dynamik eines nicht perfekt mit der Augenbewegung abgestimmten extraretinalen Augenpositionssignals widerspiegelt (Matin and Pearce, 1965; Schlag and Schlag-Rey, 2002; Dassonville et al., 1992; Ross et al., 1997). Im Gegensatz zur Suppression wird die Misslokalisierung selbst nicht als ein Mechanismus zur Erhaltung der Raumkonstanz gesehen, sondern als ein Effekt, der aus einer Schwäche und Ungenauigkeit eines Raumkonstanzmechanismus entspringt, interpretiert. Zwei entscheidende Argumente lassen trotz auftretender Widersprüche an einer extraretinalen Erklärung der Misslokalisierung festhalten: Erstens tritt die Misslokalisierung in einer Umgebung ohne oder mit wenigen visuellen Referenzen auf. Bei Situationen ohne

retinale Referenzen kann das visuelle System nur auf extraretinale Signale zurückgreifen, um einen Überblick über die eigene Augenbewegung und die Lokalisation von Reizen über einen Referenzpunkt zu erhalten. Zweitens beginnt die Misslokalisierung bereits 100 ms *vor* der Augenbewegung, wenn es noch zu gar keinem retinalen Bildversatz kam. Eine einfache Begründung der Misslokalisierung über die Bewegung der Stimuli auf der Retina scheidet somit aus. Dennoch gibt es Studien in denen eine Misslokalisierung bei simulierten Sakkaden¹ auftrat, nur in der Shift- (MacKay, 1970; Morrone et al., 1997) oder auch zusätzlich in der Kompressionskomponente (Ostendorf et al., 2006; Shim and Cavanagh, 2006). Außerdem ist die Abhängigkeit der Kompressionskomponente von visuellen Rahmenbedingungen ein Hinweis auf eine ätiologische Erklärung, die extraretinale Signale und visuelle Einflüsse umfasst (Lappe et al., 2000). Afferente Verzögerungen (Schlag and Schlag-Rey, 2002; Sommer and Wurtz, 2008), die visuelle Persistenz des Stimulus auf der Retina (Pola, 2004) oder die Schwierigkeit ein stabiles Perzept innerhalb des Referenzrahmens zu generieren (Ostendorf et al., 2006), werden als visuelle Ko-Faktoren bei der Entstehung der Misslokalisierung diskutiert. Der genaue Beitrag visueller, retinaler Signale und extraretinaler Signale an der Entstehung der perisakkadischen Misslokalisierung ist jedoch weiterhin ungewiss und Gegenstand aktueller Diskussion (Pola, 2011; Wurtz, 2008; Ostendorf et al., 2006, 2007).

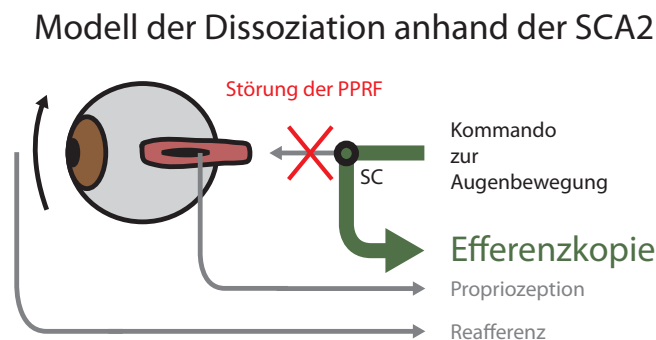


Abbildung 1.5: Der Schädigungsort der Sakkadengenerierung bei SCA2 Patienten liegt in der PPRF (Velázquez-Pérez et al., 2009). Das sakkadenmotorische Signal des Colliculus superior (SC) wird distal der Schädigung nur gestört weitergeleitet. Die Sakkadengeschwindigkeit ist dadurch vermindert. Reafferenz- und Propriozeptionssignale werden in ihrer Stärke verringert. Nur das Efferenzkopiesignal wird im SC proximal der Schädigung ungestört stark generiert (Sommer and Wurtz, 2002) – Es resultiert eine Dissoziation der Efferenzkopie vom sakkadenmotorischen Signal. Modifiziert nach Wurtz (2008).

¹In simulierten Sakkaden wird ein mit dem Auge fixiertes Bild mit sakkadischen Geschwindigkeiten verschoben. Die retinale Wahrnehmung soll dem Bildversatz einer Augenbewegung gleichen, ein extraretinales Signal dabei aber nicht verändert werden.

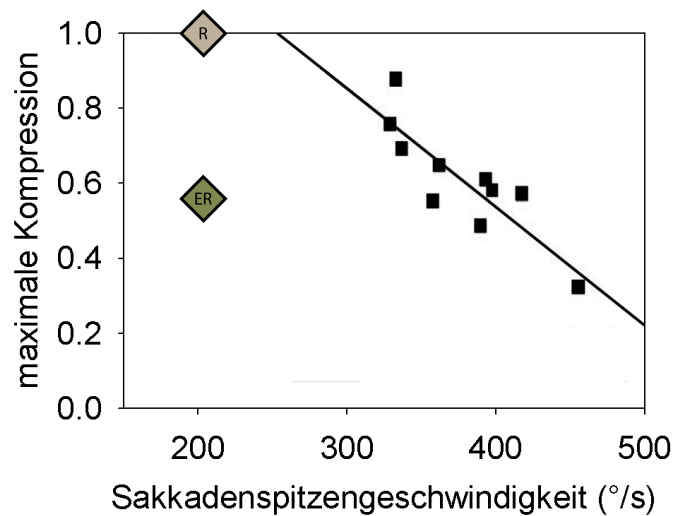


Abbildung 1.6: Dargestellt sind die Korrelationsergebnisse von Ostendorf et al. und zwei mögliche Ergebnisse der SCA2 Patientin für die Konditionen: **R** (graue Raute): Die Kompression ist vorwiegend durch visuelle Faktoren bedingt. **ER** (grüne Raute): Die Kompressionsstärke wird vorwiegend durch die differentielle Stärke eines Efferenzkopiesignals moduliert. Weitere Erläuterungen im Text. Modifiziert nach Ostendorf et al. (2007).

1.6 Die Zielsetzung der Arbeit

Es soll untersucht werden, ob extraretinale oder visuelle, retinale Signale den entscheidenden Beitrag zur Entstehung der perisakkadischen Kompression leisten.

Ostendorf et al. (2007) verzeichneten eine enge Korrelation der Kompressionsstärke mit der durchschnittlichen Spitzengeschwindigkeit der korrespondierenden Sakkaden. Wenn eine Efferenzkopie das wesentliche Signal zur Entstehung der Raumkompression ist, dann sollte eine Dissoziation des sakkadenmotorischen Signals von der Efferenzkopie zu einer Dissoziation der Sakkadengeschwindigkeit von der Kompression führen. Als Modell für diese Dissoziation wurde in der vorliegenden Arbeit eine an Spinozerebellärer Ataxie 2 (SCA2) leidende Patientin mit deutlich verlangsamten Sakkaden gewählt (siehe Abbildung 1.5). Wenn die Kompression des Raumes vornehmlich auf retinalen Phänomenen basiert, dann sollte sich die Kompression der SCA2 Patientin aufgrund der niedrigen Spitzengeschwindigkeit als äußerst schwach erweisen und sich in die Korrelation der Kontrollgruppe einfügen (siehe Abbildung 1.6, Ergebnis R). Trägt hingegen eine Efferenzkopie größere Verantwortung an der Raumkompression, dann ist eine durchschnittliche Kompression zu erwarten, die verglichen mit der Korrelation der Kontrollgruppe für eine derart niedrige Spitzengeschwindigkeit disproportional zu hoch ausfällt (Ergebnis ER).

2 Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

An der hier vorgestellten Untersuchung nahmen 20 gesunde Normalprobanden und eine Probandin mit pathologisch verlangsamten Augenbewegungen teil. Die Normalprobanden wurden entsprechend ihres Alters in zwei Kontrollgruppen eingeteilt. Nach erfolgter Aufklärung wurde von allen Studienteilnehmern eine Einwilligungserklärung eingeholt. Sie erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Fallstudie SCA2 (FS SCA2)

Die Patientin (weiblich, Alter 56 Jahre) litt an einer im Jahre 2000 diagnostizierten Spinozerebellären Ataxie 2 leichter Ausprägung. In einer differentialdiagnostischen Abklärung wurden im MRT eine Atrophie des Kleinhirns sowie des Pons festgestellt. Im Ganzkörper-CT konnte eine paraneoplastische Genese ausgeschlossen werden. Mittels molekulargenetischer Diagnostik konnte im Gen für SCA2, das auf Chromosom 12q lokalisiert ist, in einem Allel eine pathologische CAG-Trinukleotidverlängerung (38 Repeats) nachgewiesen werden. Auf dem zweiten Allel wurde eine Allelgröße von 22 Repeats bestimmt.

Eine kurz vor der Studie durchgeführte neurologische Untersuchung zeigte eine mittelgradige Gangataxie und Standataxie, sowie eine geringgradige Extremitätenataxie. Die okulomotorische Überprüfung erbrachte bis auf verlangsamte horizontale Sakkaden keine pathologischen Befunde. Um die Ausprägung der Ataxie genauer zu bestimmen, wurden an der Patientin zwei spezifische Ataxie Scores, SCALE FOR THE ASSESSMENT AND RATING OF ATAXIA (SARA; Schmitz-Hübsch et al., 2006) und INTERNATIONAL CO-OPERATIVE ATAXIA RATING SCALE (ICARS), ermittelt. Punktwerte von 10/40 im SARA und 21/100 im ICARS stehen für eine geringgradige Ausprägung der Ataxie. Die Sehstärke der Patientin war normal. Sie war naiv in Bezug auf die Fragestellung des Experiments.

Neurologischer Untersuchungsbefund: Keine Narben, kein Kalottenklopfschmerz, kein Meningismus. **Hirnnerven:** Visus orientierend intakt. Gesichtsfeld fingerperimetrisch in normalen Grenzen. Blickfolge glatt, VOR ohne pathologischen Befund, verlangsamte horizontale Sakkaden, Pupillen mittelweit, rund, isokor, mit prompter direkter und konsensueller Lichtreaktion, Augen beim Blick nach vorn in Mittelstellung, Lidspalten seitengleich, Fixation sicher. NAP frei, Sensibilität im Bereich des Gesichtes intakt, Kau-muskulatur seitengleich kräftig. Fazialisinnervierte Muskulatur seitengleich kräftig. Gehör orientierend intakt, Weber nicht lateralisiert. Uvula mittelständig, Gaumensegel wird

seitengleich gehoben, Würgreflex beidseits auslösbar, Schlucken unauffällig. **Phonation:** Dysarthrie, Accessoriusinnervierte Muskulatur seitengleich kräftig. **Reflexe:** Muskeleigenreflexe der oberen Extremitäten seitengleich schwach auslösbar, Muskeleigenreflexe der unteren Extremitäten nicht auslösbar, Babinski negativ. **Motorik:** Extremitätenmuskulatur eutroph, Muskeltonus bei paratonem Gegenhalten nicht ausreichend beurteilbar mit allseits seitengleich guter Kraftentfaltung, Kraftgrad 5/5. Kein Absinken, keine Pronation im Armhalteversuch. Kein Absinken im Beinhalteversuch. **Koordination:** Fingerfolge-Versuch ohne pathologischen Befund, Finger-Nase-Versuch bds. leicht dysmetrisch, Knie-Hacke-Versuch der Kontakt zum Schienbein wird vier mal verloren. **Gang und Stand:** breitbasig unsicher, Romberg nicht möglich. **Sensibilität:** Pallästhesie Dig I li. 7/8 re. 6/8, Malleolus medialis beidseits, 6/8 beidseits, Spitz-Stumpf-Diskrimination und Lagesinn erhalten.

Kontrollgruppe alt

Das ältere Kollektiv bestand aus zehn Probanden (drei Männer und sieben Frauen, Alter: Spanne 50–60, MW 54,1). Die Sehkraft aller Teilnehmer war normal oder korrigiert und es waren keine neurologischen oder psychischen Vorerkrankungen bekannt. Alle Probanden waren bezüglich der Fragestellung des Experiments naiv.

Kontrollgruppe jung

Die junge Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus zehn Probanden (sechs Männer und vier Frauen, Alter: Spanne 21–29, MW 26,3). Die Sehkraft aller Teilnehmer war normal oder korrigiert und es waren keine neurologischen oder psychischen Vorerkrankungen bekannt. Sieben waren die Fragestellung des Experiments betreffend naiv. BRMI und FICA sind Mitglieder der okulomotorischen Arbeitsgruppe Prof. Dr. Christoph Ploner der Charité – Universitätsmedizin Berlin. SCLO ist Autor dieser Arbeit.

2.2 Allgemeiner Versuchsaufbau

Abbildung 2.1 zeigt ein Foto der verwendeten Geräte und des Versuchsaufbaus. Die Versuchspersonen saßen auf einem Stuhl in einem abgedunkelten Raum. In einem Abstand von 50 cm zu einem 22 Zoll Monitor (Auflösung 1024 x 768 Pixel) wurde der Kopf mit einer Stirn- und Kinnstütze stabilisiert. Die rechte Hand der Probanden ruhte auf einer Computer-Maus. Die Stimuli wurden auf dem Monitor präsentiert. Sowohl die Stimulusgenerierung als auch die Registrierung der Antworten per Maus erfolgte durch das PC-gesteuerte Softwareprogramm ERTS (Experimental Run Time System; Berisoft, Frankfurt, Deutschland). Die Augenbewegungen der Versuchspersonen wurden mit Hilfe eines Video-Okulographiegeräts (Eye Tracker; iView X Hi-Speed; SMI) aufgezeichnet und auf einem PC gespeichert. Das verwendete Gerät benutzt eine Kombination aus Bestimmung des Mittelpunktes des detektierten Pupillendiameters und des Mittelpunktes eines Korneal-Lichtreflexes. Dabei wird ein schwacher Infrarot-Lichtstrahl aus kurzer Distanz auf das Auge gerichtet. Eine Kamera zeichnet die Augen auf. Ein Computerprogramm

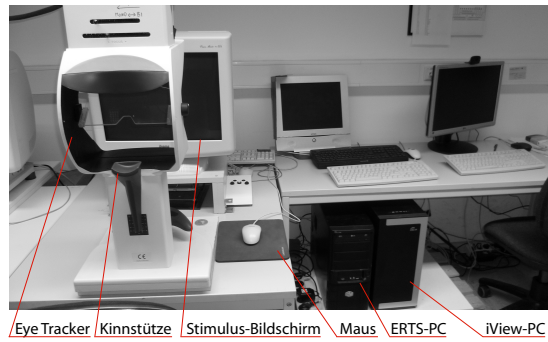


Abbildung 2.1: Blick auf das Labor und die verwendeten Geräte. Erläuterungen im Text.

detektiert aus der Aufzeichnung den Pupillendiameter und den Korneal-Lichtreflex und bestimmt jeweils den Mittelpunkt. Durch die Bestimmung dieser Augenpositionssignale in zwei Ebenen können kleinere Kopfbewegungen des Probanden kompensiert werden. Nach erfolgter Kalibrierung kann das System die Blickposition des Probanden in Bezug auf die Bildschirmkoordinaten mit hoher räumlicher und zeitlicher Präzision bestimmen.

2.3 Experimentelles Design

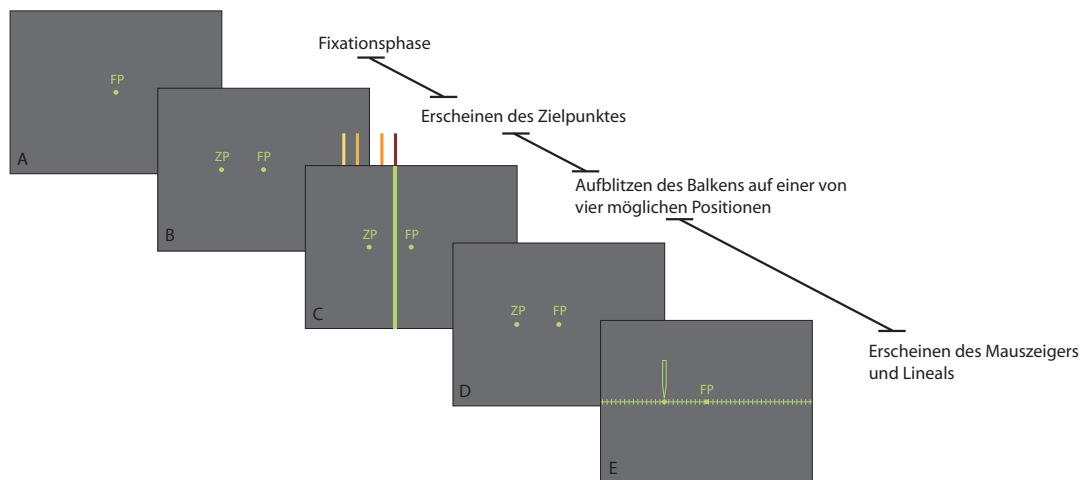


Abbildung 2.2: Schematischer Ablauf eines Versuches. Die farbigen Streifen markieren die vier Balkenpositionen. Beispielhaft ist der Balken auf Position -4° dargestellt. Weitere Erläuterungen im Text.

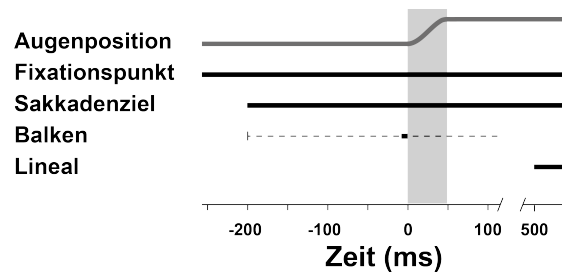


Abbildung 2.3: Zeitliche Abfolge der Reizdarbietung des Experiments. Auf der x-Achse sind die Präsentationszeiten der einzelnen Reize in ms in Beziehung zum Sakkadenbeginn (0 ms) abgetragen. Die graue Fläche beschreibt den Zeitraum der Augenbewegung. Am linken Rand sind die experimentellen Reize aufgelistet. Die graue Linie gibt die Augenposition wieder. Die schwarzen Linien stellen die Präsentationszeiten der einzelnen Reize dar. Die randomisierte Balkenpräsentationszeit ist als Intervall angegeben (dünne, gestrichelte Linie) mit einer beispielhaften Präsentation bei -9 ms (dicke, kurze Linie). Als Reaktionszeit ist in dieser Darstellung ein exemplarischer Wert von 200 ms angenommen.

Paradigma

In dieser Arbeit wurde eine Variante eines bekannten perisakkadischen Lokalisationsparadigmas (Ross et al., 1997; Ostendorf et al., 2007; Lappe et al., 2000) verwendet, um die Wahrnehmung perisakkadisch präsentierter Stimuli von Personen mit pathologisch verlangsamten Augenbewegungen zu untersuchen.

Jeder Trial startete mit der Präsentation eines grünen Fixationspunktes (FP, siehe Abbildung 2.2, Bild A) im Zentrum des Monitors ($0^\circ/0^\circ$). Alle Stimuli wurden auf einem homogenen grauen Hintergrund präsentiert. Die Versuchspersonen wurden angewiesen eine Sakkade auf einen neu erschienenen Stimulus (Bild B), den Zielpunkt (ZP, FP-ZP-Intervall = 2,8–3,4 s), -10° horizontal links des Fixationspunktes auszuführen. Nach einem variablen Intervall nach Sakkadenzielpräsentation wurde ein vertikaler Balken für kurze Zeit (9 ms; Bild C) randomisiert an einer von vier möglichen Positionen präsentiert. Dieses Interstimulusintervall wurde über eine automatisierte Zwischenauswertung der Sakkadenreaktionszeiten zu einer dem geschätzten Sakkadenbeginn möglichst zeitnahen Balkenpräsentation adaptiert.

Die Balkenpositionen waren -16° , $-13,5^\circ$, $-6,5^\circ$ und -4° links des Fixationspunktes. 500 ms nach der Balkenpräsentation erschienen gleichzeitig ein horizontales Referenzlineal sowie ein Mauszeiger auf der Zielpunktposition (Bild E). Das Lineal erstreckte sich über den ganzen Bildschirm und hatte kleine vertikale Markierungen im 1° Abstand. Die Versuchspersonen sollten den Mauszeiger zu der wahrgenommenen Balkenposition bewegen und die linke Maustaste drücken. Konnten die Probanden keinerlei Information über die Position des geblitzten Balkens abrufen, so sollten sie den Mauszeiger an den äußersten rechten Bildschirmrand bewegen und die linke Maustaste drücken. Während

dieser Phase des Versuchs durften die Versuchspersonen ihre Augen frei bewegen.

Versuchsablauf

Da die Erklärung der Gerätschaften und die Instruktion direkt vor der Untersuchung im bereits abgedunkelten Labor stattfanden, wurde eine einheitliche Dunkeladaptation der Probanden erreicht. Die Probanden wurden instruiert, während der Versuche möglichst nicht zu sprechen und nicht den Kopf zu bewegen. Vor einem Versuchsblock wurde eine Kalibrierung des Eye Trackers vorgenommen und regelmäßig zwischen den Blöcken wiederholt.

Ein Versuchsblock bestand aus 20 Trials und dauerte ca. vier Minuten. Zwischen jedem Block wurde eine Pause von mindestens einer Minute eingelegt. Nach fünf Blöcken mit einer Gesamtversuchszeit von ca. 40 min wurde die Untersuchung für ca. 15 Minuten unterbrochen. Die Augenspur wurde zeitgleich zu den einzelnen Versuchen in iView beobachtet und bei Fehlausführung die Instruktion zwischen den Versuchsblöcken in Auszügen wiederholt. Es wurden mindestens 200 Trials pro Versuchsperson gesammelt. Wenn es Hinweise auf einen großen Anteil ungültiger Trials gab, wurde eine höhere Anzahl an Versuchsblöcken durchgeführt.

Reizmuster

Folgendes Reizmuster wurde verwendet (siehe Abbildung 2.4):

- homogener grauer Bildschirmhintergrund, Bildwiederholffrequenz 110 Hz, wahrnehmbare Fläche $43,6^\circ \times 33,4^\circ$, Leuchtdichte 9 cd/m^2
- Fixationspunkt (FP), hellgrün, Durchmesser $0,4^\circ$, Leuchtdichte 40 cd/m^2
- Zielpunkt (ZP), hellgrün, Durchmesser $0,4^\circ$, Leuchtdichte 40 cd/m^2
- Balken, hellgrün, Breite $0,7^\circ \times$ Höhe $33,4^\circ$, Leuchtdichte 40 cd/m^2
- Lineal mit Mauszeiger, hellgrün, Leuchtdichte 40 cd/m^2

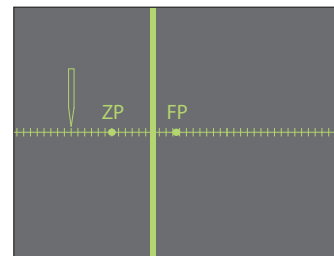


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung der verwendeten Reize der Untersuchung. Erläuterungen im Text.

2.4 Datenerhebung und Datenanalyse

Aus dem Versuchsaufbau ergeben sich zwei voneinander getrennte Datenquellen: die Aufzeichnung der Augenspur durch den Eye Tracker auf den iView-PC und die Registrierung

der ERTS Ausgaben und Antworten auf dem ERTS-PC. Der ERTS-PC war mit dem iView-PC über einen Parallelport verbunden und sendete ein Signal bei Balkenpräsentation, das in die Augenspurdaten mit aufgenommen wurde. Die Daten wurden off-line analysiert.

Die Augenspur des rechten Auges wurde bei einer Frequenz von 240 Hz mit einem SMI Hi-Speed Eye Tracker aufgezeichnet und aus dem Programm iView exportiert. Nach einer Konvertierung in ein iLab-kompatibles Format konnten die Augenspurdaten in iLab (MatLab Toolbox von Gitelman, 2002) nach Tiefpassfilterung ausgewertet werden. Der Sakkadenbeginn wurde durch ein Geschwindigkeitskriterium in iLab definiert (Schwellenwert, $35^\circ/\text{s}$). Die Augenspuren aller Trials wurden visuell überprüft. Trials wurden nicht gewertet, wenn keine Sakkade vor der Linealpräsentation vollzogen wurde, die Sakkadenamplitude außerhalb des Bereichs von $10^\circ \pm 2$ (Kontrollgruppe jung und alt) war oder ein Lidschlag oder eine korrektive Sakkade um den Zeitpunkt der Balkenpräsentation ausgeführt wurde. Das Sakkadenamplitudenfenster für die Fallstudie SCA2 wurde mit $10^\circ \pm 4$ erweitert angewandt. In korrekten Versuchen werteten wir die sakkadische Spitzengeschwindigkeit, Reaktionszeit und Sakkadenamplitude aus. Die Balkenpräsentationszeit wurde in Beziehung zum Sakkadenbeginn ermittelt.

In einem Schritt wurden diese sakkadenparametrischen Daten in Excel (Microsoft Corporation) mit den ERTS-PC Daten der Balkenposition und der wahrgenommenen Balkenposition zusammengeführt.

Zur Bewertung der Sakkadenausführung wurde die Sakkadengenauigkeit und die Sakkadenpräzision ermittelt.

Die **Sakkadengenauigkeit** wurde durch den systematischen Sakkadenfehler berechnet. Werte $< 0^\circ$ stehen für eine hypometrische, Werte $> 0^\circ$ für eine hypermetrische Sakkadenausführung.

$$\text{systematischer Sakkadenfehler} = SA(^\circ) - \text{Sakkadenzielexzentrizität}(^\circ)$$

Die **Sakkadenpräzision** wurde durch den variablen Sakkadenfehler als Interquartilsabstand (IQR) der Sakkadenamplituden berechnet.

Zur Beurteilung der perisakkadischen Wahrnehmung wurden **Glättungskurven** über die Einzelwerte der wahrgenommenen Balkenpräsentationen (Glättungsalgorithmus des gleitenden Mittels) erstellt und daraus die beiden Komponenten der Misslokalisierung getrennt quantifiziert:

Die Stärke des perisakkadischen Shifts, als uniforme Misslokalisierung in Sakkadenrichtung, kann über einen **Shift-Index** bestimmt werden. Dieser wurde berechnet als der Mittelwert der vier wahrgenommenen Balkenpositionen (y_1 - y_4) für einen spezifischen Zeitpunkt, abzüglich des Mittelwerts der vier wahren Balkenpositionen ($-16^\circ/-13,5^\circ/-6,5^\circ/-4^\circ$) (Lappe et al., 2000).

$$\frac{(y_1+y_2+y_3+y_4)}{4} - \frac{(-16^\circ-13,5^\circ-6,5^\circ-4^\circ)}{4} = \text{Shift-Index } (^\circ)$$

Die Stärke der perisakkadischen Raumkompression, der Misslokalisierung auf das Sakkadenziel hin, wurde mit dem **Kompressions-Index** berechnet. Dieser ist als Quotient der Standardabweichung der vier wahrgenommenen Balkenpositionen (y_1 - y_4) und der Standardabweichung der vier realen Balkenpositionen ($-16^\circ/-13,5^\circ/-6,5^\circ/-4^\circ$) für einen spezifischen Zeitpunkt definiert (Lappe et al., 2000).

$$\frac{\sigma_{(y_1;y_2;y_3;y_4)}}{\sigma_{(-16^\circ;-13,5^\circ;-6,5^\circ;-4^\circ)}} = \text{Kompressions-Index } (^\circ)$$

Die Beziehung zwischen den Parametern des Kompressionsindex und der durchschnittlichen individuellen Sakkadenspitzen geschwindigkeit wurde mit einer linearen Regression beschrieben und hierbei der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt.

Statistische Analyse

Da biologische Daten selten normalverteilt sind (Altman, 1990), wurden für die okulomotorischen Parameter (Sakkadengeschwindigkeit, Sakkadenreaktionszeit, Sakkadenamplitude, Sakkadengenauigkeit und -präzision) die Mediane und Interquartilsabstände berechnet. Für die Berechnung der Gruppenwerte musste die Hypothese einer Normalverteilung nicht verworfen werden ($p > 0,467$; Kolmogorov-Smirnov-Test) und wurde folglich parametrisch ausgeführt.

Die Berechnung der perzeptuellen Parameter (Shift- und Kompressionsindex) erfolgte nach Konvention (Lappe et al., 2000) sowohl für individuelle Werte als auch für Gruppenwerte parametrisch mit der Angabe von Mittelwert und Standardabweichung.

Paarweise Vergleiche von Stichprobenmittelwerten der Kontrollgruppe jung und alt wurden mit einem zweiseitigen t-Test bei unabhängigen Stichproben (SPSS 19; IBM) und in Vergleichen mit der Fallstudie SCA2 mit einem von Crawford et al. (1998) für den Vergleich von Einzelfällen mit Gruppenwerten adaptierten t-Test angestellt.

Alle statistischen Berechnungen wurden zur Kontrolle zusätzlich sowohl parametrisch als auch nonparametrisch durchgeführt und ergaben identische Signifikanzaussagen.

3 Ergebnisse

3.1 Fallstudie SCA2

In der vorliegenden Arbeit wurde die perisakkadische Kompressionsstärke bei pathologisch verlangsamten Augenbewegungen untersucht. Für die Erkrankung SCA2 ist eine ausgeprägte Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeiten bei Degeneration zerebellärer, pontiner und mesenzephaler Areale beschrieben. So interessierte in dieser Versuchsreihe, ob bei einer Veränderung der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit durch eine Störung des Sakkadengenerators (vgl. Kapitel 1.3) die Kompressionsstärke mitbetroffen ist.

Die Sakkadenausführung

Es wurde ausgewertet, inwiefern trotz eines pathologischen Sakkadengenerators eine korrekte Ausführung der Versuche möglich war.

Von insgesamt 757 Trials wurden 378 Trials (49,9%) nach den Sakkadenausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.4) von der Probandin regelhaft ausgeführt (Kontrollgruppe alt: 231 ± 27 ; 79,3% regelhaft). Augenbewegungen, die in mehreren Sakkaden ausgeführt wurden oder anhand eines fluktuierenden Geschwindigkeitsprofils mehrere Teilausführungen wahrscheinlich machten, waren Hauptursache für den Ausschluss an Trials.

Der Wert der maximalen Raumkompression definiert sich vor allem im perisakkadischen Fenster 50 ms vor und nach Sakkadenbeginn. Durch die Adaptation der Balkenpräsentationszeit an die mittlere Sakkadenreaktionszeit des jeweiligen Probanden wurde ein Großteil der Trials im kritischen Zeitintervall erfasst. Die sakkadische Suppression führte zu einem vernachlässigbar geringen Ausschluss an sonst gültigen Trials in diesem Intervall (2,8%; Kontrollgruppe alt: $7,3\% \pm 5,4$). Zur Beurteilung der Sakkadenmotorik wurden die wichtigsten Parameter einer Sakkade bestimmt, diese sind die Sakkadenamplitude, die Sakkadenspitzen-geschwindigkeit und die Sakkadenreaktionszeit (siehe Tabelle 3.1).

Die Sakkadenparameter der FS SCA2 Probandin im Vergleich zu den Gruppenmitteln der Kontrollgruppe alt (siehe Abbildung 3.2 auf Seite 27) sind signifikant unterschiedlich für die Sakkadenspitzen-geschwindigkeit ($p < 0,005$; $T = -3,993$), die Sakkadenreaktionszeit ($p < 0,01$; $T = 3,547$), die Sakkadenpräzision ($p < 0,005$; $T = 4,767$), nicht aber für die Sakkadengenauigkeit ($p = 1$; $T = 0$). Aufgrund des größeren Sakkadenamplitudenfens-ters für Fallstudie SCA2 ist die Aussagekraft über die erniedrigte Sakkadenpräzision eingeschränkt (vgl. Kapitel 2.4).

	amp (°)		V _{max} (°/s)		srt (ms)	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
BEBU	9,3	0,7	404,1	27,3	363	147
BUGR	10,4	1,4	409,2	31,7	338	94
CHRE	9,9	1	316,9	26,7	317	99
DISC	10,1	1	386,4	19,9	229	63
ELSE	8,7	0,8	336,1	28,7	308	100
GIHA	8,9	0,9	304,8	23,2	352	270
IRSC	9,1	0,7	312,1	22,2	213	46
MOKE	10,2	1,3	395,2	53,2	329	121
UTKU	9,2	0,5	411,4	30,4	271	154
GRBA	9,4	0,7	396,1	27,9	296	71
Mittelwert (SD)	9,5	(0,6)	367,2	(44,1)	301	(50)
FS SCA2	9,5	2,4	182,5	35,8	488	343

Tabelle 3.1: Dargestellt sind die medianen Sakkadenparameter mit Interquartilsabstand (IQR) der FS SCA2 und aller Probanden der Kontrollgruppe alt: Amplitude (amp in °), Sakkadenspitzen­geschwindigkeit (V_{max} in °/s) und Sakkadenreaktionszeit (srt in ms).

Die perisakkadische Wahrnehmung

Untersucht wurde in diesem Paradigma die Wahrnehmung von perisakkadisch präsentierten Stimuli. Abbildung 3.1 (A) zeigt die Rohdaten für FS SCA2. Auf der Ordinate ist die wahrgenommene Stimulusposition in Grad aufgetragen. Die horizontalen Linien stehen für die vier tatsächlichen Stimuluspositionen (-16° , $-13,5^\circ$, $-6,5^\circ$, -4°). Auf der Abszisse wird die Zeit in Millisekunden, bezogen auf den Sakkadenbeginn (bei 0 ms), angezeigt. Die grau schraffierte Fläche markiert den Zeitraum, in dem die Sakkade ausgeführt wird und sich das Auge bewegt. Es gibt vier verschiedenfarbige Symbole. Jedes Symbol stellt einen Trial mit einer Balkenpräsentation auf einer der vier Positionen dar (schwarzer Kreis -4° , grüner Kreis $-6,5^\circ$, blauer Kreis $-13,5^\circ$, roter Kreis -16°). Für jede der vier Balkenpositionen wurde eine Glättungskurve (vgl. Kapitel 2.4) errechnet. Es stellt sich das charakteristische Misslokalisationsmuster dieses bekannten Paradigmas dar. Bis ungefähr 100 ms vor Sakkadenbeginn (-100 ms auf der Zeitachse) und ab ca. 120 ms nach Sakkadenbeginn (120 ms auf der Zeitachse) werden die Stimuli auf einem konstanten Niveau leicht hypometrisch registriert. Im Zeitfenster 100 ms vor bis 120 ms nach Sakkadenbeginn werden die Balken (Positionen -4° und $-6,5^\circ$) zwischen Fixationspunkt (0°) und Sakkadenziel (-10°) in Augenbewegungsrichtung, die Balkenpositionen (Positionen $-13,5^\circ$ und -16°) exzentrisch des Sakkadenziels entgegen der Augenbewegungsrichtung fehllokalisiert. Die maximale Fehllokalisierung ist nah um den Sakkadenbeginn. Abbildung 3.1 (D bis F) zeigt analog dazu das Ergebnis für einen beispielhaften Probanden ELSE aus der Kontrollgruppe alt.

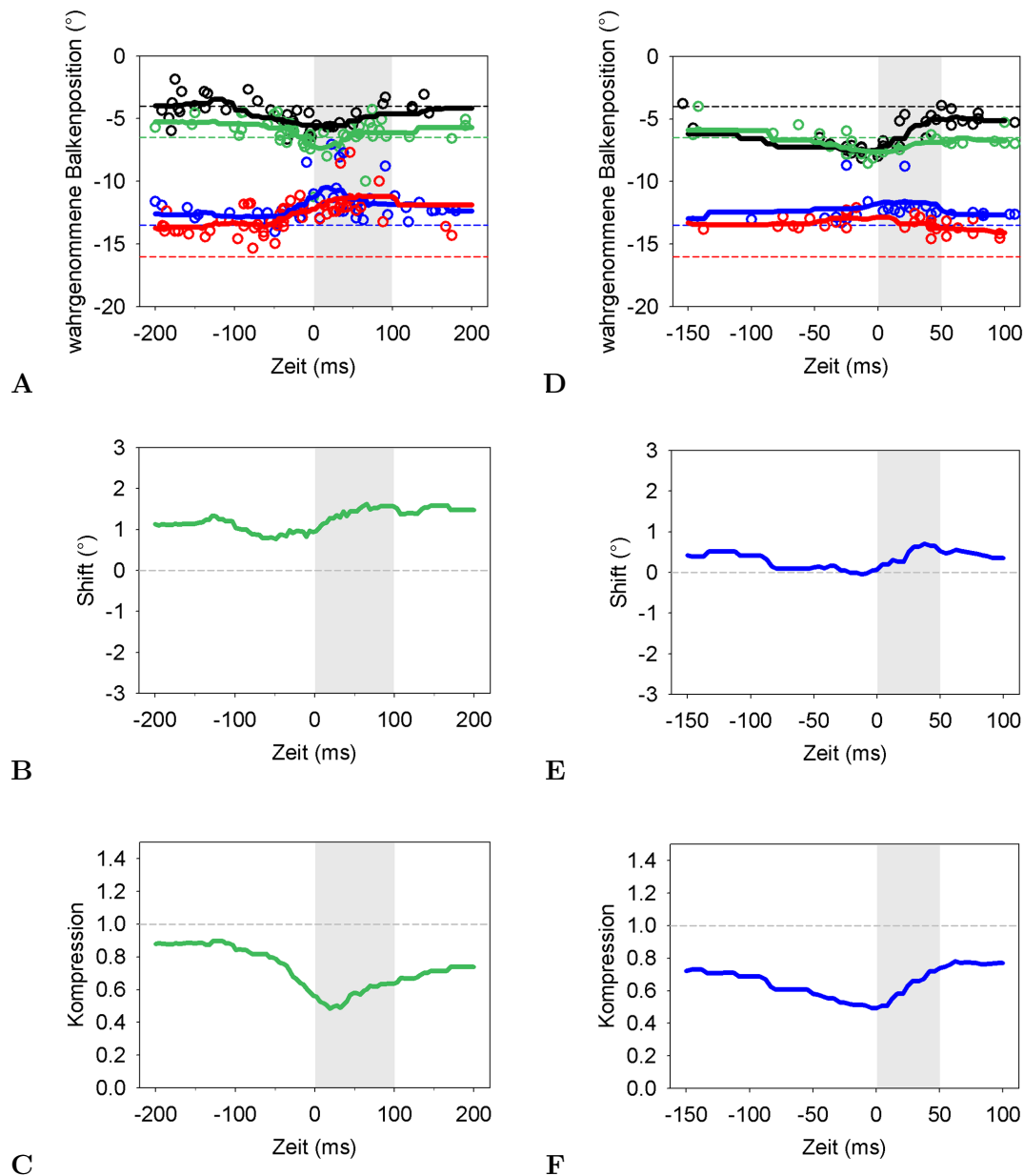


Abbildung 3.1: Graphische Auswertung der Fallstudie SCA2 (A/B/C) und eines Beispielprobanden (ELSE) aus der Kontrollgruppe alt (D/E/F): (**A und D**) Ergebnis des Misslokalisations-Paradigmas. (**B und E**) Der Shift-Index (in $^{\circ}$) ist abgetragen als Funktion der Zeit bezogen auf den Sakkadenbeginn (0 ms). Die graue Fläche gibt die durchschnittliche Sakkadendauer wieder. Positive Werte zeigen eine uniforme Misslokalisierung des Balkens entgegen der Sakkadenrichtung an. (**C und F**) Der Kompressions-Index ist abgetragen als Funktion der Zeit bezogen auf den Sakkadenbeginn (0 ms) – weitere Erläuterungen im Text.

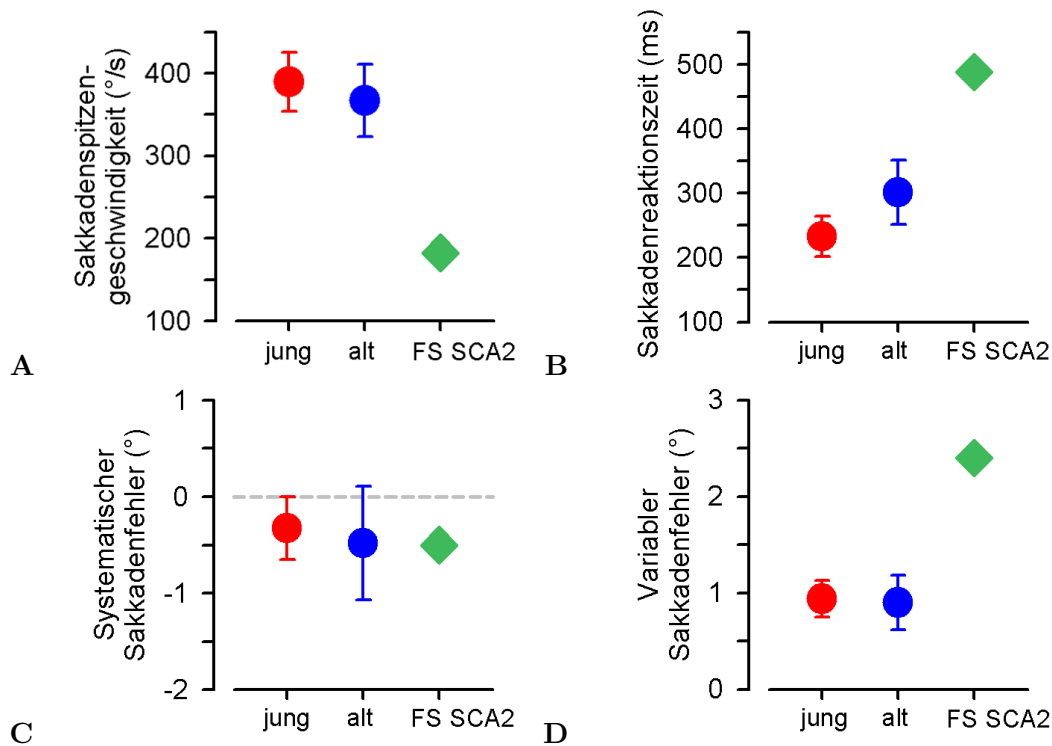


Abbildung 3.2: Vergleich der Gruppenmittel der Sakkadenparameter mit Standardabweichungen für alle Versuchsgruppen (rot=Kontrollgruppe jung; blau=Kontrollgruppe alt; grün=FS SCA2): **(A)** Kontrollgruppe jung zeigt die höchste Sakkadenspitzen-
geschwindigkeit. Diese ist aber nicht signifikant höher als in Kontrollgruppe alt. Fallstudie SCA2 weist signifikant langsamere Sakkaden auf. **(B)** Die Sakkadenreaktionszeit der Kontrollgruppe jung ist signifikant kürzer als die Sakkadenreaktionszeit der Kontrollgruppe alt und Fallstudie SCA2. **(C)** Es ist der systematische Sakkadenfehler der Sakkadenamplitude (in °) abgebildet. Dieser beschreibt die Genauigkeit der Sakkadenausführung. Alle Versuchsgruppen weisen einen negativen Fehler auf und zeigen damit eine leichte Hypometrie in der Sakkadenausführung. **(D)** Der variable Sakkadenfehler (in °) beschreibt die Präzision der Sakkadenausführung und wurde als durchschnittliches IQR der Sakkadenamplituden berechnet. Kontrollgruppe jung und alt weisen eine signifikant höhere Präzision in ihrer Sakkadenamplitude auf als Fallstudie SCA2.

Um nun diese Fehlerperzeption quantifizieren zu können, wurden zwei Indices für die beiden Komponenten der perisakkadischen Misslokalisierung auf der Basis der Glättungskurven bestimmt (für die Berechnung siehe Kapitel 2.4 auf Seite 21; nach Lappe et al., 2000): der Shift-Index (siehe Abbildung 3.1 B) und der Kompressions-Index (siehe Abbildung 3.1 C). Der Shift ist, wie in Kapitel 1.5 beschrieben, eine uniforme Fehllokalisierung in Sakkadenrichtung. Negative Werte stehen für eine Verschiebung der Raumwahrnehmung in

Sakkadenrichtung, positive Werte für eine Verschiebung der Raumwahrnehmung entgegen der Sakkadenrichtung. Der Shift ist wie bei der Versuchsgruppe alt durchgehend positiv, entgegen der Sakkadenrichtung und sehr gering. Per Definitionem ist das Shift-maximum in dieser Anordnung der kleinste Wert mit $0,77^\circ$ (B) (Kontrollgruppe alt: MW $0,10^\circ \pm 0,65^\circ$) bei ca. -50 ms.

Die Raumkompression ist eine Fehllokalisierung von Stimuli auf das Sakkadenziel hin. Ein Kompressionswert von 1 bedeutet eine Wahrnehmung der Balken auf ihren wahren Positionen, ein Kompressionswert von 0 steht für eine maximale Kompression des Raumes, also Wahrnehmung aller vier Positionen in einem Punkt. Die Kompression weist ein Maximum von 0,485 (Kontrollgruppe alt: MW $0,43 \pm 0,19$) zum Zeitpunkt 19 ms auf, beginnt ca. 100 ms vor und endet ca. 120 ms nach Sakkadenbeginn (C).

Die Kompressionsstärke ($p=0,808$; $T=0,251$) und Shiftstärke ($p<0,176$; $T=0,983$) sind nicht signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe alt.

Infolge der deutlich verlangsamten Sakkadenspitzen-geschwindigkeit ist die Sakkadendauer der FS SCA2 ebenfalls stark verlängert. Um den Zeitverlauf des Shifts und der Kompression dennoch beurteilen zu können, wurde eine Normalisierung¹ auf eine einheitliche Sakkadendauer durchgeführt. Die Zeitverläufe sind mit denen der Kontrollgruppe alt vergleichbar (siehe Abbildung 3.3).

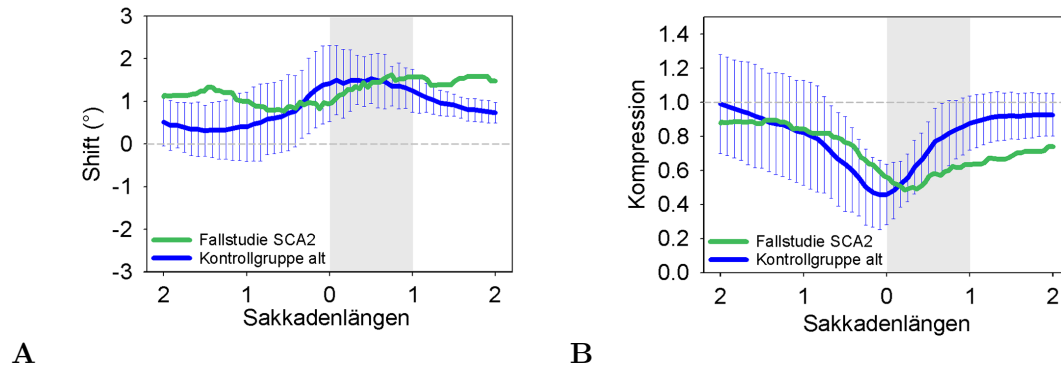


Abbildung 3.3: Vergleich des Shifts (A) und der Kompression (B) der sakkadendauer-normalisierten Werte (siehe Text) der Fallstudie SCA2 mit Kontrollgruppe alt (Mittelwert mit Standardabweichung).

Im letzten Schritt wurden die Shift- und die Kompressionsstärke der Kontrollgruppe alt zu ihren Sakkadenparametern auf Korrelationen überprüft. Für den maximalen Shift konnte in Voruntersuchungen keine Korrelation mit Sakkadenparametern gefunden werden (Ostendorf et al., 2007) und auch in den Ergebnissen dieser Arbeit findet sich

¹Die Sakkadendauer der FS SCA2 betrug 86,2 ms im Vergleich zur Kontrollgruppe alt mit 49,2 ms. Der Zeitverlauf des Shifts und der Kompression wurden für Abbildung 3.3 bei der FS SCA2 auf eine Sakkadendauer von 49,2 ms normalisiert. Hierfür wurde ein Normalisierungsfaktor_{Sakkdauer} berechnet und mit den Zeitwerten für Shift und Kompression multipliziert:

$$\text{Normalisierungsfaktor}_{\text{Sakkdauer}} = \frac{\text{Sakkadendauer}(K\text{Galt})}{\text{Sakkadendauer}(FSSCA2)}$$

keine lineare Assoziation zur Sakkadenamplitude ($r=-0,77$; $p=0,832$), Sakkadenreaktionszeit ($r=0,384$; $p=0,273$) oder Sakkadenspitzen­geschwindigkeit ($r=-0,372$; $p=0,290$). Ebenso übereinstimmend mit Vorbefunden korrelierte die maximale Kompression nicht mit der Sakkadenreaktionszeit ($r=0,013$; $p=0,973$) und der Sakkadenamplitude ($r=-0,041$; $p=0,911$). Die Shiftstärke korreliert negativ mit der Kompressionsstärke ($r=-0,89$; $p=0,001$).

Die von Ostendorf et al. (2007) beschriebene Korrelation der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit mit der Kompression konnte allerdings überraschenderweise in den Ergebnissen der Kontrollgruppe alt nicht beobachtet werden ($r=0,391$; $p=0,264$; siehe Abbildung 3.4).

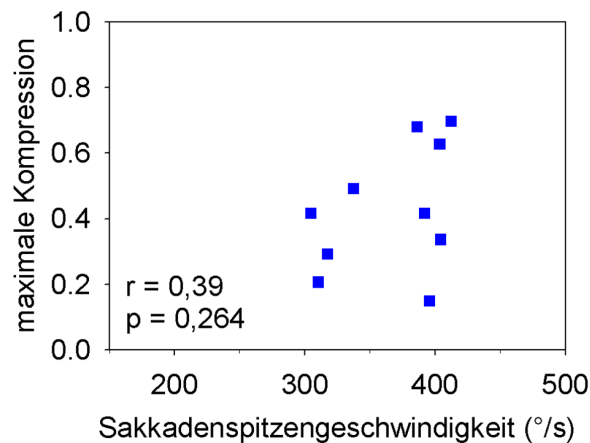


Abbildung 3.4: Dargestellt ist die maximale Kompression als Funktion der durchschnittlichen sakkadischen Spitzen­geschwindigkeit. Jedes blaue Viereck repräsentiert einen Probanden der Kontrollgruppe alt. Es zeigt sich keine Korrelation der maximalen Kompression mit der sakkadischen Spitzen­geschwindigkeit.

Da die Sakkadenspitzen­geschwindigkeit mit der Sakkadenamplitude steigt (vgl. Kapitel 1.3), könnten die unterschiedlichen medianen Sakkadenamplituden (von $8,70$ bis $10,49^\circ$) zu einer relevanten Veränderung der errechneten individuellen Sakkadenspitzen­geschwindigkeit und hierdurch zur Auflösung der erwarteten Korrelation geführt haben. Um dies zu überprüfen, wurden die durchschnittlichen Sakkadenspitzen­geschwindigkeiten der Probanden auf eine 10° Amplitude normalisiert.

Hierfür wurden individuelle Main Sequences² erstellt, aus denen die durchschnittliche Sakkadenspitzen­geschwindigkeit bei 10° Amplituden abgelesen und gegen die Kompressions­stärke auf Korrelation getestet wurde. Auch für diese amplituden­korrigierte individuelle Sakkadenspitzen­geschwindigkeit ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation der Parameter ($r=0,441$; $p=0,202$).

Zusammenfassung

Die FS SCA2 Probandin führte die Sakkaden akkurat, allerdings weniger präzise aus. Die Sakkadenspitzen­geschwindigkeit ist dabei deutlich erniedrigt, die Sakkadenreaktionszeit verlängert.

Tatsächlich ist die perisakkadische Kompression trotz der deutlich erniedrigten Sakkadenspitzen­geschwindigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe durchschnittlich hoch. Unerwartet konnte in der Kontrollgruppe alt keine Korrelation zwischen der perisakkadischen Spitzen­geschwindigkeit und der maximalen Kompressions­stärke beobachtet werden.

²Als Main Sequence wird die Sakkadenspitzen­geschwindigkeit als Funktion der Sakkadenamplitude bezeichnet (Bahill et al., 1975).

3.2 Kontrollgruppe jung

In der zur FS SCA2 altersadaptierten Kontrollgruppe alt konnte die von Ostendorf et al. beschriebene Korrelation der Kompression mit der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit nicht gefunden werden. Ob die Korrelation aufgrund des veränderten Untersuchungsdesigns oder aufgrund des höheren Alters der Kontrollgruppe alt nicht wie bei Ostendorf et al. beobachtet werden konnte, sollte durch eine weitere Versuchsreihe geklärt werden. Hierfür wurden die Versuche mit einer jüngeren, nun dem Kontrollkollektiv von Ostendorf et al. im Alter vergleichbaren Kontrollgruppe (vgl. Kapitel 2.1) wiederholt und in der Sakkadenausführung und perisakkadischen Wahrnehmung mit Kontrollgruppe alt verglichen. Könnte in der Kontrollgruppe jung nun die Korrelation reproduziert werden, so wäre eine Altersabhängigkeit der perisakkadischen Wahrnehmung zu diskutieren.

Die Sakkadenausführung

Eine Auswertung der Trials ergab im Mittel 209,4 gültige Trials (SD 38,5; 86,9 %) von gesamt 241 Trials (SD 49,3) pro Person. Das ist vergleichbar mit der Ausschlussquote der Kontrollgruppe alt. Auch hier war die Suppressionsrate vernachlässigbar gering (MW 4,2 Trials; SD 2,7).

	amp (°)		V_{max} (°/s)		srt (ms)	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
FIBE	9,3	1,4	379,1	64,3	251	74
ENMA	9,7	0,9	426,8	39,1	200	50
NECA	10,1	1	351,0	43,5	237	66
ROAL	9,6	0,9	343,7	48,6	257	194
VOCH	9,7	1,1	404,7	49,8	258	193
WIEV	9,4	0,8	397,3	42,7	225	54
ZUMY	9,8	0,8	422,3	41,2	267	88
BRMI	9,4	0,8	351,6	26,5	254	67
FICA	9,4	0,9	448,4	40,0	217	56
SCLO	10,3	0,8	371,3	37,1	166	25
Mittelwert (SD)	9,7	(0,3)	389,6	(36,0)	233	(32)

Tabelle 3.2: Dargestellt sind die medianen Sakkadenparameter mit Interquartilsabstand (IQR) aller Probanden der Kontrollgruppe jung: Amplitude (amp in °), Sakkadenspitzen-geschwindigkeit (V_{max} in °/s) und Sakkadenreaktionszeit (srt in ms).

Die Sakkadenparameter wurden für jeden Probanden bestimmt und in Tabelle 3.2 aufgelistet. Die Sakkadenausführung ist bis auf eine höhere Reaktionszeit ($p=0,002$; $T=-3,64$)

der älteren Kontrollen nahezu identisch mit den Werten der jüngeren Kontrollen (siehe Abbildung 3.2 auf Seite 27): Sakkadenspitzen­geschwindigkeit ($p=0,230$; $T=1,244$), Sakkadengenauigkeit ($p=0,477$; $T=0,730$) und -präzision ($p=0,371$; $T=0,715$).

Die perisakkadische Wahrnehmung

Wie für die Fallstudie SCA2 in Kapitel 3.1 wurden die Lokalisationsergebnisse in zeitlicher Relation zum Sakkadenbeginn gesetzt. Abbildung 3.5 lässt deutlich die räumliche und zeitliche Charakteristik der perisakkadischen Misslokalisierung für einen Beispielprobanden der Kontrollgruppe jung (ENMA) erkennen.

Der Shift- und der Kompressionsindex sind für den Beispielprobanden in Abbildung 3.5 (B und C) und für das Gruppenmittel im Vergleich zu Kontrollgruppe alt in Abbildung 3.6 dargestellt. Auch in der Kontrollgruppe jung ist das Gruppenmittel des Shifts durchgehend positiv und entgegen der Sakkadenrichtung versetzt mit einem Maximum (MW $-0,02^\circ$ SD $0,51^\circ$) bei ca -50 ms.

Ein linearer Zusammenhang des maximalen Shifts und korrespondierender Sakkadenparameter ist nicht festzustellen: Sakkadenreaktionszeit ($r=-0,256$; $p=0,475$), Sakkadenamplitude ($r=0,281$; $p=0,431$), Sakkadenspitzen­geschwindigkeit ($r=0,556$; $p=0,095$). Die Kompression der Kontrollgruppe jung beginnt ca. 50 ms vor und endet ca. 50 ms nach Sakkadenbeginn. Zum Sakkadenbeginn ist sie maximal (MW $0,60$ SD $0,18$).

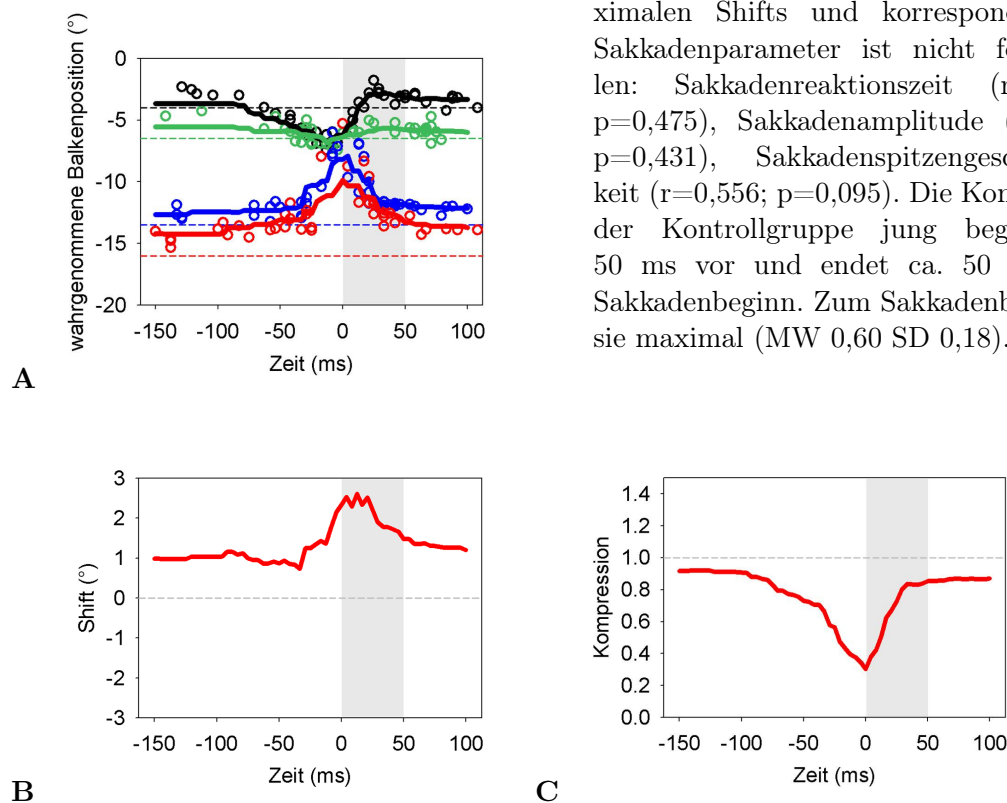


Abbildung 3.5: Graphische Auswertung eines Beispielprobanden (ENMA) aus der Kontrollgruppe jung: (A) Ergebnis des Misslokalisations-Paradigmas (B) Abbildung des Shift-Index (C) Abbildung des Kompressions-Index – weitere Erläuterungen im Text.

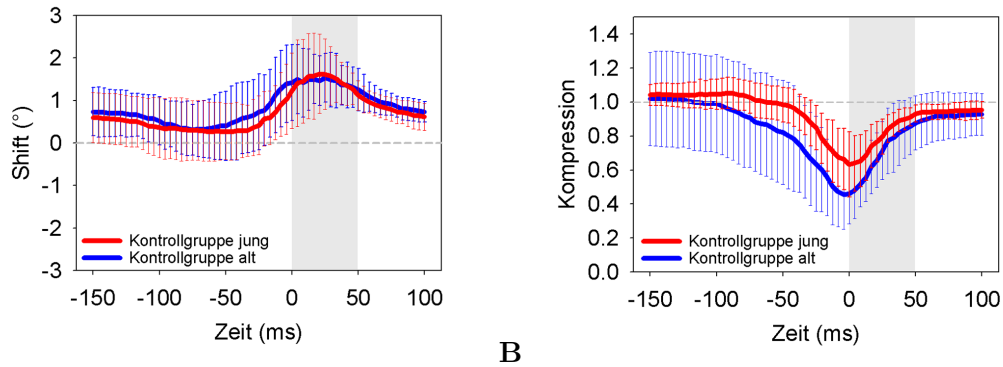


Abbildung 3.6: Datenanalyse der perisakkadischen Wahrnehmung von Kontrollgruppe jung und alt im Vergleich: **(A)** Der Shift-Index (in °) mit Standardabweichung ist abgetragen als Funktion der Zeit bezogen auf den Sakkadenbeginn (0 ms). Die graue Fläche gibt die durchschnittliche Sakkadendauer wieder. Positive Werte zeigen eine uniforme Misslokalisierung des Balken entgegen der Sakkadenrichtung an. **(B)** Der Kompressions-Index mit Standardabweichung ist abgetragen als Funktion der Zeit bezogen auf den Sakkadenbeginn (0 ms).

Die Kurvenverläufe beider Kontrollgruppen sowohl für den Shift als auch die Kompression weisen eine starke Übereinstimmung auf. Die Stärke des Shifts zeigt keine Unterschiede ($p=0,638$; $T=-0,479$). Die Kompressionsstärke der Kontrollgruppe alt ist nicht signifikant höher ($p=0,061$; $T=1,996$).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der Kontrollgruppe alt kann in der Kontrollgruppe jung eine klare Korrelation der maximalen Kompression mit der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit verzeichnet werden ($r=-0,89$; $p=0,001$; siehe Abbildung 3.7). Auch hier wurde das Ergebnis durch eine Normalisierung der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit auf 10° Amplituden (vgl. Kapitel 3.1) überprüft und bestätigt ($r=-0,861$; $p=0,001$). Tests auf Korrelation der Kompression mit anderen Sakkadenparametern fielen negativ aus: Sakkadenreaktionszeit ($r=0,158$; $p=0,663$), Sakkadenamplitude ($r=0,106$; $p=0,770$). Die Wahrnehmungsunsicherheit³ korreliert weder mit der Kompressionsstärke ($r=0,031$; $p=0,932$) noch mit der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit ($r=-0,078$; $p=0,831$). Wie auch in Kontrollguppe alt korreliert die Shiftstärke negativ mit der Kompressionsstärke ($-0,77$; $p=0,01$).

³Als Wahrnehmungsunsicherheit wird hier die Wahrnehmungsstreuung bezeichnet, die als Standardabweichung der Residuen der individuellen Glättungskurven im Zeitfenster 0 – 20ms berechnet wurde.

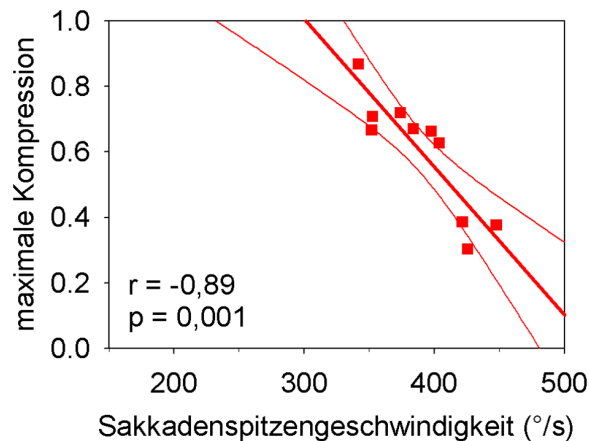


Abbildung 3.7: Dargestellt ist die maximale Kompression als Funktion der durchschnittlichen sakkadischen Spitzengeschwindigkeit. Jedes rote Viereck repräsentiert einen Probanden der Kontrollgruppe jung. Die Gerade ist eine lineare Regression mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls. Es zeigt sich eine Korrelation der maximalen Kompression mit der sakkadischen Spitzengeschwindigkeit (Pearson Korrelationskoeffizient $r = -0,89$; $p = 0,001$).

Zusammenfassung

Kontrollgruppe jung führte die Sakkaden akkurat und präzise aus. Die Wahrnehmung ist perisakkadisch deutlich komprimiert. Bis auf kürzere Sakkadenreaktionszeiten ist sowohl in den restlichen Sakkadenparametern als auch in den Parametern der perisakkadischen Wahrnehmung kein signifikanter Unterschied zu Kontrollgruppe alt zu verzeichnen. Weder eine höhere Sakkadenspitzen-geschwindigkeit, noch eine höhere maximale Kompressionsstärke gehen mit einer höheren Wahrnehmungsunsicherheit einher. Das zentrale Ergebnis der Versuchsreihe Kontrollgruppe jung ist eine Korrelation der perisakkadischen Raumkompression mit der Spitzengeschwindigkeit der korrespondierenden Sakkaden.

3.3 Ergebniszusammenfassung

Anhand der Abbildung 3.8 lassen sich die Hauptergebnisse dieser Arbeit anschaulich zusammenfassen. Wie für unser Modell gefordert, weist die FS SCA2 Probandin eine signifikant verlangsamte Sakkadenspitzen-geschwindigkeit auf. Die Stärke der perisakkadischen Raumkompression unterscheidet sich allerdings nicht signifikant zwischen der FS SCA2 und den beiden Kontrollgruppen, die Kompressionsstärke ist durch die verlangsamte Augenbewegung zumindest in ihrer Stärke nicht alteriert. In der Kontrollgruppe jung konnte

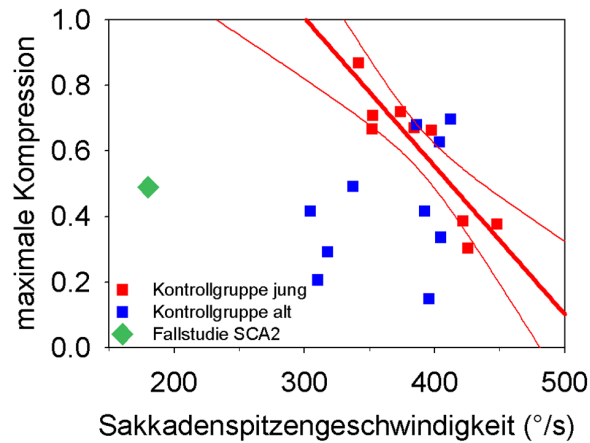


Abbildung 3.8: Dargestellt ist die maximale Kompression als Funktion der durchschnittlichen sakkadischen Spitzengeschwindigkeit. Jedes Symbol repräsentiert einen Probanden. Die Annäherungsgerade wurde durch eine lineare Regression ermittelt. Der Wert der Fallstudie SCA2 liegt eindeutig außerhalb des 95%-Konfidenzintervalles der Kontrollgruppe jung.

ein linearer Zusammenhang der durchschnittlichen Sakkadenspitzen-geschwindigkeit mit der perisakkadischen Kompression verzeichnet werden, wobei FS SCA2 deutlich außerhalb dieser Korrelation liegt.

Akzidentiell wurde ein interessanter Nebenbefund beobachtet: In der Kontrollgruppe alt konnte keine Korrelation der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit mit der maximalen Kompressionsstärke beobachtet werden.

4 Diskussion

Unter experimentellen Bedingungen mit wenigen oder keinen visuellen Referenzen werden Objekte, die direkt vor oder während einer Sakkade für kurze Zeit präsentiert werden, charakteristisch und systematisch fehllokalisiert. In vollständiger Dunkelheit werden diese Objekte in Sakkadenrichtung verschoben wahrgenommen, der sogenannte perisakkadische Shift. Werden unter sonst identischen Bedingungen visuelle Bezugspunkte geboten, wie durchgehend erleuchtete Fixations- und Zielpunkte, so verändert sich die Misslokalisierung. Objekte vor dem Sakkadenziel werden *in*, Objekte hinter dem Sakkadenziel *entgegen* der Augenbewegungsrichtung registriert. Der Raum wird auf das Sakkadenziel hin komprimiert wahrgenommen, die sogenannte perisakkadische Kompression.

Der perisakkadischen Misslokalisierung wird von vielen Wissenschaftlern die Widerspiegelung einer raum-zeitlichen Dynamik eines okulomotorischen Efferenzkopiesignals zugesprochen (Schlag and Schlag-Rey, 2002; Ross et al., 2001). Efferenzkopiesignale sind Rückkopplungsschleifen zur Überwachung eigener motorischer Aktionen. Sie werden für viele exekutivmotorische und für sensorische Systeme beschrieben. Efferenzkopien sind für das okulomotorische System demnach nicht spezifisch, allerdings ist dieser interne Monitoring-Mechanismus in anderen Systemen nicht über psychophysische Experimente zugänglich wie für Augenbewegungen. Eine Erforschung der perisakkadischen Misslokalisierung kann also einerseits stückweise Aufschluss darüber geben, inwieweit das visuelle System trotz des rapiden Bildversatzes bei sakkadischen Augenbewegungen im Alltag mit Hilfe einer Efferenzkopie ein stabiles Gesamtperzept der Welt generiert und andererseits helfen, ein Modell zu etablieren, für die Unterscheidung von selbst- und fremdverursachten sensorischen Veränderungen in anderen motorischen Systemen.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob retinale oder extraretinale Signale den entscheidenden Beitrag zur Stärke der perisakkadischen Raumkompression leisten. Eine Korrelation der Kompressionsstärke mit der Sakkadenspitzen geschwindigkeit wurde beschrieben.

Es sollte geprüft werden, inwiefern eine Dissoziation des sakkadenmotorischen Signals von der extraretinalen Efferenzkopie zu einer Auflösung des linearen Zusammenhangs der Kompressionsstärke und der Sakkadenspitzen geschwindigkeit führt. Diese Fragestellung sollte am Modell einer Probandin mit pathologisch verlangsamten Augenbewegungen aufgrund einer Spinozerebellären Ataxie 2 Erkrankung beantwortet werden. Eine Variante des klassischen perisakkadischen Lokalisationsparadigmas von Martin and Pearce (1965) wurde hierfür verwendet.

Vergleichbar mit dem Ergebnis einer früheren Studie (Ostendorf et al., 2007) wies die Kompressionsstärke der jungen Kontrollgruppe eine enge Abhängigkeit von der sakkadischen Spitzen geschwindigkeit auf.

In der Kontrollgruppe mittleren Alters konnte diese Korrelation bei einer vergleichbaren Kompressionsstärke und Sakkadenspitzen­geschwindigkeit jedoch nicht beobachtet werden. Eine interindividuell variable Altersdegeneration im Hirnstamm könnte diesen neuen Befund erklären.

Im zentralen Ergebnis dieser Studie zeigte die SCA2 Probandin eine durchschnittlich hohe Kompression, die für derart verlangsamte Sakkadengeschwindigkeiten disproportional zu hoch ausfällt. Dieser Befund untermauert die Hypothese, dass die Stärke der perisakkadischen Kompression entscheidend durch Efferenzkopiesignale moduliert wird und retinale Mechanismen dabei eine untergeordnete Rolle spielen. Dies wiederum stärkt Theorien, die als einen Mechanismus zur Erhaltung der Raumkonstanz eine Efferenzkopie zur Ausrichtung visueller Aufmerksamkeit postulieren (Hamker et al., 2008a). Eine prä­sakkadische Verarbeitung der Eigenschaften der Objekte um das Sakkadenziel mit einem postsakkadischen Abgleich, könnten möglicherweise bereits ausreichend sein, um das Gefühl von Raumkonstanz zu generieren (Awater and Lappe, 2006).

4.1 Methodik

Um die Frage nach der Ätiologie der perisakkadischen Raumkompression beantworten zu können, ist zu diskutieren, inwiefern das experimentelle Design der vorliegenden Arbeit durch die Adaptationen des klassischen Misslokalisationsparadigmas valide Antworten liefern kann.

Das klassische und bereits oft verwendete Misslokalisationsparadigma wurde für diese Arbeit in einigen Details angepasst, um folgende Voraussetzungen zu erfüllen: (1) Es sollte ein Deckeneffekt der Kompressionsstärke vermieden werden. Zur Beobachtung einer möglichen Korrelation bedarf es einer großen Bandbreite an unterschiedlichen Kompressionsstärken. (2) Es sollten andere perisakkadische Phänomene als mögliche Störfaktoren gering gehalten werden. Eine hohe sakkadische Suppression, die sich vor allem im interessanten perisakkadischen Zeitintervall manifestieren würde, könnte die Kompressionsstärke falsch erniedrigen. Der Einfluss eines starken perisakkadischen Shifts auf die Kompressionsstärke ist nicht gänzlich verstanden.

Veränderte Versuchsbedingungen wie z. B. der Luminanzkontrast und das Vorhandensein visueller Referenzen haben auf die Parameter des Shifts, der Suppression und der Kompression unterschiedlichen Einfluss. So erhöht sich die Stärke des Shifts bei Abwesenheit jeglicher visueller Referenzen, wohingegen die Stärke der Kompression mit postsakkadischen visuellen Referenzen steigt (Lappe et al., 2000). Stimuli mit niedrigem Kontrast induzieren sowohl eine stärkere Kompression als auch eine stärkere Suppression als Stimuli höheren Kontrasts. Die Shiftstärke wird im Gegensatz dazu nicht beeinflusst (Michels and Lappe, 2004). In Pilotexperimenten wurde vor Beginn der Messreihe diese Konfiguration der Versuchsbedingungen ermittelt. Die Suppressionsrate war vernachlässigbar gering, die Shiftstärke schwach ausgeprägt und die Kompressionsstärkendivergenz war hoch.

Da es für unterschiedliche Exzentrizitäten unterschiedliche Kompressionsmaxima gibt (Kaiser and Lappe, 2004) und Distraktoren wie perisakkadisch präsentierte Balken die

Sakkadenamplitude verändern können, wurde eine symmetrische Anordnung der Balkenpositionen gewählt.

4.2 Die SCA2 als Modell für eine distale Störung der Sakkadengenerierung

In der vorliegenden Arbeit wird die Spinozerebelläre Ataxie 2 als Modell für pathologisch verlangsamte Augenbewegungen aufgrund einer fokalen Schädigung der Sakkadengenerierung distal des Colliculus superior, nach Abgang der Efferenzkopie (CS – MD – FEF), ohne Veränderung des visuellen Systems postuliert.

Die Spinozerebelläre Ataxie 2 ist eine autosomal dominant vererbte, neurodegenerative Krankheit. Sie entspringt der Expansion einer CAG-Domäne im Protein Ataxin-2 und manifestiert sich durch Untergang der Purkinjezellen im Kleinhirn in einer Gang- und Standataxie sowie durch Schädigung des Hirnstamms in verlangsamten Augenbewegungen. Das sakkadische System eines SCA2 Patienten ist charakteristischerweise bereits frühzeitig gestört. Verlangsamte Augenbewegungen sind ein sensitiver Parameter einer pontinen Schädigung vor den ersten ataktischen Symptomen (Velázquez-Pérez et al., 2009). Für eine Beteiligung des visuellen Systems konnte in der Literatur kein Hinweis gefunden werden. Die SCA2 erfüllt somit die Voraussetzungen der verlangsamten Augenbewegungen und der distalen Schädigung der Sakkadengenerierung ohne Störung der visuellen Wahrnehmung. Da sich in einem fortgeschrittenen Stadium die Degeneration auf das Rückenmark und den Thalamus ausweiten kann, bevor es in einigen Fällen im finalen Stadium einer Systemerkrankung des ganzen Nervensystems gleicht (Lastres-Becker et al., 2008), gilt die Forderung der „Fokalität“ der Schädigung nur für die Frühform der Erkrankung.

Wie in den Methoden (vgl. Kapitel 2.1) beschrieben, wies die Probandin in der Bildgebung eine fokale Degeneration der Pons und des Kleinhirns auf. In der klinisch-neurologischen Untersuchung präsentierte sie lediglich eine geringgradige Ausprägung der Ataxie. Die Befunde lassen auf ein frühes Stadium einer SCA2 schließen.

4.3 Theorien zur Misslokalisierung

Im Folgenden sollen die visuellen und extraretinalen Theorien zur Erklärung der perisakkadischen Misslokalisierung vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert werden.

Visuelle Erklärungsfaktoren

In den Ergebnissen der Kontrollgruppe jung konnte wie bei Ostendorf et al. (2007) eine enge Korrelation der Kompressionsstärke mit der durchschnittlichen Spitzengeschwindigkeit der korrespondierenden Sakkaden verzeichnet werden. Diese Korrelation gewinnt erst entscheidend an Bedeutung durch die beobachtete Dissoziation der Kompressionsstärke von der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit in unserem Modell. Denn vorwiegend visuelle

Ansätze könnten die Korrelation allein durch einen schnelleren und damit vergrößerten Bildversatz erklären. Afferente Verzögerungen oder die Persistenz des retinalen Signals könnten durch eine Fehlintegration der prä-sakkadischen Objektposition in einen mit der Augenbewegung verschobenen postsakkadischen Referenzrahmen zu einer Misslokalisierung führen (MacKay, 1970). Ein erhöhter Versatz aufgrund einer erhöhten Geschwindigkeit könnte eine stärkere Misslokalisierung bedeuten. Es wird auch versucht, die perisakkadische Misslokalisierung als Folge einer erhöhten Unsicherheit in zeitlicher und räumlicher Detektion zu erklären. Kann die Objektposition nicht eindeutig bestimmt werden, gebe es einen Bias die Objekte auf die Position der Fovea hin zu perzipieren (Brenner et al., 2008). Eine höhere Sakkadengeschwindigkeit könnte in einer höheren Wahrnehmungsunsicherheit resultieren. Eine höhere Wahrnehmungsschwelle für Stimuli mit größerer Exzentrizität (Brenner) könnte in der Peripherie zusätzlich zu einer vergrößerten Wahrnehmungsunsicherheit führen und die stärkere Kompression exzentrischerer Stimuli erklären (Kaiser and Lappe, 2004).

Die Ergebnisse dieser Arbeit machen deutlich, dass kein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Sakkadengeschwindigkeit und der Kompression besteht. Die Probandin weist eine normale Kompression bei deutlich verlangsamten Sakkaden auf. Eine Erklärung über einen transsakkadischen Integrationsfehler oder über eine perisakkadische Wahrnehmungsunsicherheit hätten diese Kausalität gefordert. MacKay (1970) würde zwar vor allem Auswirkungen in der Shift-Komponente erwarten, eine Korrelation der Shiftstärke mit der Sakkadengeschwindigkeit konnte jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden. VanRullen (2004) versucht, die Erklärungslücke für die perisakkadische Kompression in der Theorie von MacKay (1970) zu schließen. Der foveale Bereich sei kortikal größer repräsentiert als die periphere Retina. Perisakkadisch präsentierte Objekte würden in prä-sakkadisch-fovea-zentrierte Koordinaten projiziert, aber in postsakkadisch-sakkadenziel-zentrierten Koordinaten wahrgenommen werden. Aufgrund dieses Referenzrahmenshifts mit der Annahme einer kortikalen Magnifikation würden Objekte näher am Sakkadenziel wahrgenommen als präsentiert. Ein Zusammenhang der Kompression mit der Sakkadengeschwindigkeit oder einem sakkadenmotorischen Kommando lässt die kortikale Magnifikation zumindest als entscheidenden Faktor der Kompressionsstärke ausscheiden. Brenners Erklärungsversuch über eine erhöhte Wahrnehmungsunsicherheit hätte sich in den Ergebnissen auch als eine erhöhte Wahrnehmungsstreuung zur Zeit der maximalen Kompression widerspiegeln müssen. Die Wahrnehmungsstreuung korrelierte jedoch nicht mit der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit. Hamker et al. (2008b) konnten darüber hinaus selbst dann eine Kompression feststellen, wenn die Stimulusposition nach der Sakkade über ein anderes Symbol eindeutig markiert wurde und keinerlei Unsicherheit über die Position des Stimulus herrschen dürfte.

Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Kompressionsstärke und der Stärke eines sakkadenmotorischen Kommandos könnte die vorliegenden Befunde der Korrelation und der Dissoziation vereinen. Die durchschnittliche Aktivitätsrate von Burst-Neuronen im Colliculus superior (Waitzman et al., 1991) und in der pontomedullären Formatio reticularis (Van Gisbergen et al., 1981) korreliert mit den Spitzengeschwindigkeiten der

Sakkaden. Der Colliculus superior leitet Efferenzkopiesignale über den mediodorsalen Thalamus zu visuellen Zentren wie dem Frontalen Augenfeld. Eine Aktivitätssteigerung des sakkadenmotorischen Signals könnte über verstärkte Efferenzkopiesignale zu einer erhöhten Tendenz führen, Objekte in Richtung des Sakkadenlandepunktes wahrzunehmen (Awater et al., 2005). Die Kompressionsstärke würde somit mit der im Colliculus superior *geplanten*, nicht unbedingt mit der realen Spitzengeschwindigkeit korrelieren. Bei einer Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit distal des Abgangs der Efferenzkopie bliebe die Kompressionsstärke, wie beobachtet, unverändert hoch.

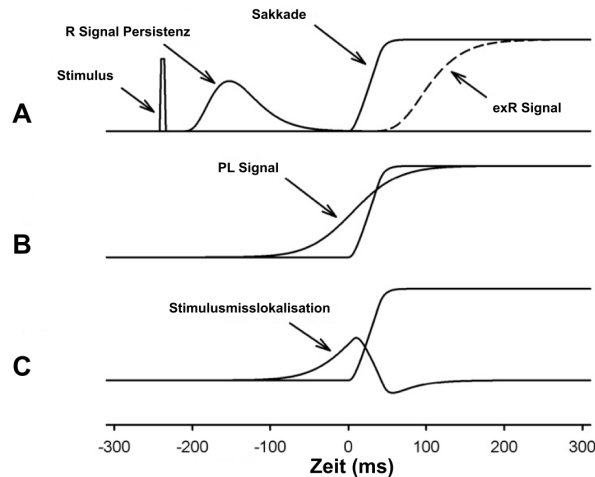


Abbildung 4.1: Modell zur Erklärung der perisakkadischen Misslokalisierung nach Pola (2011): **(A)** Dargestellt sind ein Stimulusreiz, die retinale Persistenz des Stimulussignals (R), die Augenspur bei einer Sakkade und ein extraretinales, sakkadenmotorisches Signal (exR) in zeitlichem Bezug zum Sakkadenbeginn. **(B)** Durch Integration von R (mit einer Persistenz bis zu 200 ms) und exR (Beginn -26 bis +76 ms) wird das „wahrgenommene Position-Signal“ (PL) gebildet. **(C)** Nach Verrechnung des PL-Signals mit der Augenbewegung erhält man die bewusst wahrgenommene Stimulusposition, hier als Misslokalisierung in Sakkadenrichtung mit einem Maximum bei 0 ms.

Moderne Theorien zur Misslokalisierung binden in ihre Modelle sowohl retinale als auch extraretinale Einflüsse mit ein. So werden, wie bereits in Kapitel 4.1 erläutert, der Shift und die Kompression durch visuelle Effektmodulationen wie z. B. Luminanzkontrast oder visuelle Referenzen unterschiedlich beeinflusst.

Ein umfangreiches Modell sowohl den perisakkadischen Shift als auch die perisakkadische Kompression in einem einheitlichen, vor allem visuellen Ansatz unter Beachtung eines extraretinalen Signals zu erklären, liefert in einer interessanten Veröffentlichung Pola (2011). Kurz dargebotene Stimuli (z. B. 8 ms) scheinen weit über ihre Präsentationszeit auf der Retina zu persistieren (um die 200 ms). Pola (2011) postuliert eine

Interaktion eines antizipatorischen, langsamen extraretinalen Signals (exR) mit dem persistierenden retinalen Signal (R). Daraus entstehe ein „wahrgenommene Position-Signal“ (PL), das gegen die Augenbewegung verrechnet würde. Die antizipatorische Komponente des exR begründe den perisakkadischen Shift *vor* der Augenbewegung, die Langsamkeit des Signals im Vergleich zur Augenbewegung die Misslokalisierung *entgegen* der Augenbewegung zum Ende der Sakkade (siehe Abbildung 4.1). Dies erkläre die charakteristischen Shift-Ergebnisse (Honda, 1993) im Dunkeln. In einem Design mit zusätzlichen Hintergrund-Stimuli würde das extraretinale Signal abhängig von seiner Lage in Beziehung zum Sakkadenziel verzögert. Je exzentrischer das Sakkadenziel, desto später würde das extraretinale Signal ausgelöst und mit dem retinalen Signal integriert. Das hätte eine Rechtsverschiebung des PL-Signals auf der Zeitachse zur Folge. Auf exzentrischen Positionen würden zum Zeitpunkt des Sakkadenbeginns Stimuli damit *entgegen* der Sakkadenrichtung fehllokalisiert, wohingegen Stimuli näher am Fixationspunkt weiterhin *in* Sakkadenrichtung wahrgenommen würden. Aus dieser Verzögerung resultiere die perisakkadische Kompression. Daraus lässt sich auch folgern, dass die Shiftstärke fallen müsse, je stärker die Kompression wird. Und tatsächlich konnte in der vorliegenden Arbeit eine negative Korrelation der Shiftstärke mit der Kompressionsstärke gefunden werden, was für einen engen Zusammenhang der beiden Komponenten spricht.

Das Modell hat in der jetzigen Form jedoch noch erhebliche Schwächen. So erklärt es die Kompressionskomponente durch ein Übergewicht des Bildversatzes gegenüber der wahrgenommenen Position des Stimulus (PL). Eine Kompression *vor* Beginn der Augenbewegung, wie sie häufig, auch in dieser Arbeit, beschrieben wird, kann damit nicht begründet werden. Polas Modell hat außerdem keine Antwort auf eine orthogonale Kompressionskomponente (Kaiser and Lappe, 2004). In seinem Modell wird das extraretinale Signal als Efferenzkopie im Sakkadengenerator generiert. Ein stärkeres sakkadenmotorisches Signal würde durch eine stärkere Steigung oder eine kürzere Verzögerung des extraretinalen Signals in einer Verstärkung des Shifts und Verringerung der Kompression resultieren. Das widerspricht der beschriebenen Korrelation der Kompression mit der Sakkadenspitzen geschwindigkeit. Für die unterschiedlichen exR-Signalverzögerungen über die Retina unter visuellen Referenzen führt Pola attentionale Mechanismen an. Viele Studien haben gezeigt, dass die visuelle Aufmerksamkeit kurz vor einer Sakkade vom Fixationspunkt auf das zukünftige Sakkadenziel wechselt und dass Umgebungsbedingungen diesen Aufmerksamkeitsshift beeinflussen. Pola hypothetisiert nun, dass der Aufmerksamkeitsshift im Dunklen ungenau sei und infolgedessen die exR-Signale gleichsam verzögert würden, wohingegen unter visuellen Referenzen eine akkurate Aufmerksamkeitsfokussierung auf das Sakkadenziel möglich sei und deshalb die exR-Signale unterschiedlich spät starteten. In retinalen Bereichen visueller Aufmerksamkeit werden Signale eher schneller verarbeitet. Auf Verzögerungen eines exR-Signals in sakkadenmotorischen Zentren wie dem Colliculus superior aufgrund eines Aufmerksamkeitsshifts gibt es keine Hinweise.

Extraretinale Erklärungsfaktoren

Vorwiegend extraretinale Erklärungsmodelle sehen Neurone im LIP (Duhamel et al., 1992; Colby et al., 1996; Colby and Goldberg, 1999) als auch im FEF (Sommer and

Wurtz, 2006; Umeno and Goldberg, 1997, 2001) als neurobiologische Korrelate einer efferenzkopiebedingten Misslokalisierung. LIP und FEF sind visuo-motorische Zentren mit retinotopem Antwortverhalten (vgl. Kapitel 1.2 und 1.3) zur Initiierung von Sakkaden und Lenkung der Aufmerksamkeit (Ungerleider and G., 2000; Gottlieb et al., 1998). Ein retinotop organisiertes Areal bedarf eines Aktualisierungsprozesses, wenn sich die Augen bewegen: Neurone repräsentieren vor der Augenbewegung andere rezeptive Felder der Retina als nach einer Augenbewegung. Dieser mit der Augenbewegung annähernd zeitgleich stattfindende Aktualisierungsprozess wird *Remapping* genannt. Die Neurone des LIP und FEF im Speziellen weisen allerdings bereits *vor* einer anstehenden Augenbewegung eine Aktivität für Stimuli auf, die sich erst *nach* dieser Augenbewegung in ihrem rezeptiven Feld befinden würden, d. h. sie scheinen die visuellen Konsequenzen der Sakkade antizipieren zu können. Diese prä-sakkadische Ansteuerung der Verschiebung der rezeptiven Felder des FEF ist über die in Kapitel 1.4 angeführte Efferenzkopie vom SC über den MD zum FEF wahrscheinlich (Wurtz, 2008). Auf welche Weise genau sich aus der neurophysiologischen Beobachtung dieses prädiktiven Remapping Prozesses die Komponenten der Misslokalisierung erklären lassen, ist Gegenstand aktueller Diskussion (Wurtz, 2008; Hamker et al., 2008a).

Hamker et al. (2008a) liefert ein detailliertes, quantitatives neuronales Modell, das kortikale Zellantworten simuliert, um drei Phänomene – die perisakkadische Kompression, das Remapping und die verbesserte Objekterkennung in der Nähe des Sakkadenziels – in *einer* Theorie zur perisakkadischen Wahrnehmung zu vereinen. Als zentrale Prämisse fordert er eine Efferenzkopie des sakkadenmotorischen Signals, das auf Zwischenebenen des visuellen Systems die Struktur der rezeptiven Felder verändert, um dynamisch Zellen zur Prozessierung relevanter Teile des visuellen Feldes heranzuziehen. Die Raumkompression wird einerseits als Folge einer anisotropen kortikalen Magnifikation beschrieben. Anders als bei VanRullen (2004) wird jedoch die Stärke der Aktivitätsveränderung des rezeptiven Feldes vornehmlich durch die Stärke der Efferenzkopie als „Gain“-Signal gesteuert (siehe Abbildung 4.2). Nach diesem Modell ist eine Korrelation der Kompressionsstärke mit der Stärke der Efferenzkopie eines sakkadenmotorischen Kommandos zu erwarten. Das ist in der vorliegenden Arbeit erstmals schlüssig abgeleitet.

Umfangreiche Versuche sowohl der Shift- als auch der Kompressionskomponente der perisakkadischen Misslokalisierung lieferten die Basis für die „TWO STEP“-Theorie von Awater and Lappe (2006). Originell war in diesen Untersuchungen die Annahme, dass der Sakkadenzielstimulus immer korrekt lokalisiert würde, in Frage zu stellen. Vorherige Studien legten den Fokus überwiegend auf die räumliche Identifikation des perisakkadisch präsentierten Stimulus. Es zeigte sich, dass bei prägnanten postsakkadischen Referenzen die Wahrnehmung des Stimulus in Richtung Sakkadenziel erfolgte; bei wenig oder keinen postsakkadischen Referenzen hingegen erfolgte die Wahrnehmung der Sakkadenzielposition in Richtung des Stimulus. Aus den Ergebnissen schlossen Awater and Lappe (2006), dass die perisakkadische Lokalisierung in zwei Schritten vollzogen würde: Prä-sakkadisch würden um das Sakkadenziel Informationen wie Objekte (z. B. Sakkadenziel, Balken), Objektabstände (Sakkadenziel – Balken) und ein extraretinales Augenpositionssignal ge-

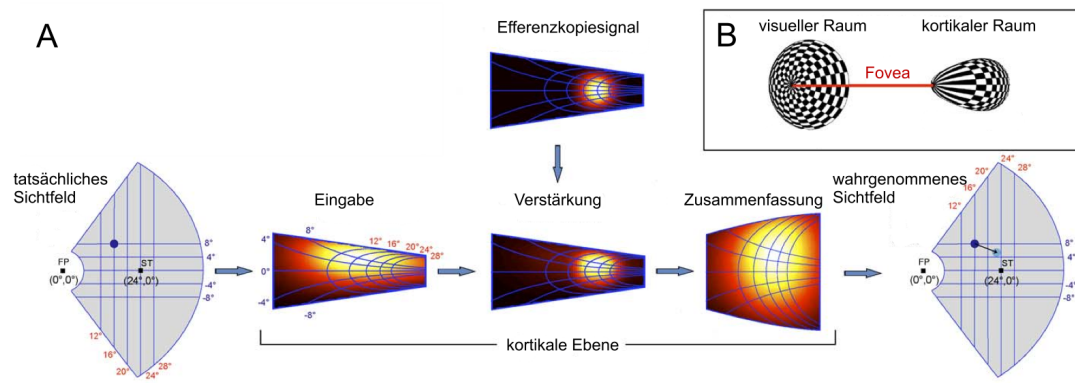


Abbildung 4.2: Modell zur Erklärung der perisakkadischen Kompression nach Hamker et al. (2008a), Darstellung reduziert und Beschriftung ins Deutsche übersetzt: **(A)** Dargestellt ist die dreistufige Verarbeitung (Eingabe, Verstärkung, Zusammenfassung) der visuellen Information in einer Schicht eines kortikalen rezeptiven Feldes für einen perisakkadisch präsentierten punktförmigen Stimulus auf Position ($16^\circ, 8^\circ$) zum Zeitpunkt der Ausführung einer 24° Sakkade. Das tatsächliche Sichtfeld ist grau unterlegt dargestellt und in Winkelgrad Abweichung vom Fixationspunkt (FP) gerastert. Der initiale Aktivitätsgipfel der Zellpopulationen durch die tatsächliche Position des Stimulus (Stufe: Eingabe) wird durch die Integration der sakkadenmotorischen Efferenzkopie (Stufe: Verstärkung) deutlich in Richtung Sakkadenziel verschoben (Stufe: Zusammenfassung). Die wahrgenommene Stimulusposition wurde anhand der Aktivitätsgipfelposition bestimmt. **(B)** Illustration der kortikalen Magnifikation durch Remapping von visuellem zu kortikalem Raum.

speichert. In einem zweiten Schritt werde die postsakkadische Situation in Abhängigkeit vom salienteren Stimulus bewertet. Diese Theorie gibt gute Antworten auf die Abhängigkeit des Shifts und der absoluten Raumkompression von visuellen Referenzen, beschreibt allerdings eine ermittelte „Sakkadenziel – Balken“-Abstandskompression, die aus der Theorie selbst nicht erklären werden kann. Die durch diese Arbeit gestärkte Theorie der „extraretinal modulierten kortikalen Magnifikation“ von Hamker et al. (2008a), vermag diese Lücke zu schließen und bietet in Kombination mit der Rahmentheorie von Awater and Lappe (2006) eine detaillierte Erklärung der derzeitigen Ergebnisse zur perisakkadischen Misslokalisierung.

Implikationen für Raumkonstanztheorien

In Kapitel 1.4 wurde die Problematik der perisakkadischen Wahrnehmung erläutert, die Referenzen, auf die das visuelle System Zugriff hat, beschrieben und die Unterscheidung zwischen der „CANCELLATION“- und den „NON-CANCELLATION“-Theorien zur Raumkonstanz ausgeführt.

Die Beobachtungen der zentralen Studien (Sperry, 1950; von Holst and Mittelstaedt, 1950), die zur „CANCELLATION“-Theorie führten, lassen die Schlussfolgerung eines extraretinalen Signals zu, das zumindest die Richtung einer Augenbewegung kodiert und zur Planung weiterer Bewegungen herangezogen wird. Als direkteste Erklärung bot sich eine einfache Verrechnung der Information über die geplante Augenbewegung mit der tatsächlichen Augenbewegung an, die in den genannten Studien zum Zusammenbruch, und im Alltag zur Aufrechterhaltung der Raumkonstanz führen sollte. Für eine direkte Verrechnung einer Efferenzkopie konnten bisher weder passende Signalveränderungen im sakkadenmotorischen System detektiert werden noch lassen sich dadurch Phänomene wie die perisakkadische Kompression zwanglos erklären, auch wenn man dem Mechanismus bei der Verrechnung eine systematische Ungenauigkeit zuspricht (Dassonville et al., 1992). Bei einer einfachen Verrechnung der Efferenzkopie mit der Augenbewegung würde man bei FS SCA2 aufgrund eines langsameren Bildversatzes bei intakter Efferenzkopie nicht eine, wie in den Ergebnissen, durchschnittliche, sondern eine verstärkte Kompression in Folge eines erhöhten Verrechnungsfehlers erwarten. Dennoch spricht vieles für eine zentrale Rolle sakkadenmotorischer Efferenzkopien zum Erhalt der visuellen Stabilität. Der Aktualisierungsprozess retinotop organisierter rezeptiver Felder scheint durch eine Efferenzkopie des sakkadenmotorischen Systems gesteuert zu werden (Wurtz, 2008; Hamker et al., 2008a). Dieses Remapping erfüllt wichtige Eigenschaften, die sowohl von einem anatomischen Korrelat eines transsakkadischen Gedächtnisses als auch von einer Neuausrichtung visueller Aufmerksamkeit gefordert würden. Ein transsakkadisches Gedächtnis könnte über den Abgleich prä-sakkadischer mit postsakkadischer visueller Information als Stabilisationsglied zwischen den Blicksprüngen dienen. Die verbesserte Objekterkennung um das Sakkadenziel (Deubel and Schneider, 1996), die von Hamker et al. (2008a) durch eine efferenzkopiegesteuerte kortikale Magnifikation des zukünftigen rezeptiven Feldes erklärt wird, könnte als Aufmerksamkeitssteigerung beschrieben werden, die bereits bevor es fokussiert wird, durch die antizipatorische Beschäftigung mit dem Objekt des Interesses zu dem Gefühl einer stabilen Welt führt.

4.4 Altersabhängigkeit

In der Kontrollgruppe alt (Spanne 50 – 60 Jahre) konnte bei identischen Untersuchungsbedingungen im Gegensatz zur Kontrollgruppe jung keine Korrelation der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit mit der maximalen Kompressionsstärke gefunden werden. Das lässt auf eine altersabhängige Veränderung entweder des visuellen oder des sakkadischen Systems schließen, die zu einer Veränderung der perisakkadischen Wahrnehmung oder der sakkadischen Ausführung führt.

Auch ohne die Diagnosestellung einer ophthalmologischen Erkrankung erhöht sich die Dichte (Ruddock, 1965) und die intraokuläre Lichtstreuung (Van den Berg and Ijspeert, 1995) der Linse. Eine leichte Senkung der Farb- und Konstrastsensitivität ist im Alter beschrieben und kann teilweise durch diese anatomische Degeneration erklärt werden (Fiorentini et al., 1996). Eine dezente Verzögerung der Erregungsleitung ist reproduzierbar (Fiorentini et al., 1996; Kimotsuki et al., 2006; Tobimatsu, 1995), eine Affektion des

retino-geniculo-striären Pfades im Alter konnte histopathologisch aber nicht nachgewiesen werden (Satorre et al., 1985; Ahmad and Spear, 1993). Einen Verlust an Ganglienzellen der Retina gibt es zwar, ist im Vergleich zur interindividuellen Variabilität jedoch unbedeutend klein (Spear, 1993).

Zusammenfassend unterliegt das visuelle System zwar Alterungsprozessen, allerdings deuten die genannten Studien vor allem in Hinblick auf die 50 – 60-Jährigen allenfalls auf eine dezente Altersdegeneration hin. Die korrekte Lokalisation des Sakkadenziels und der vergleichbare Misslokalisationsverlauf mit der Kontrollgruppe jung lassen auch in der vorliegenden Arbeit nicht auf eine erhebliche altersabhängige Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung schließen.

Interessant in Bezug auf das sakkadische System ist eine Verringerung der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit in höherem Alter, die in vielen Studien beschrieben wird (Spooner et al., 1980; Tedeschi et al., 1989; Sharpe and Zackon, 1987; Warabi et al., 1984; Irving et al., 2006; Moschner and Baloh, 1994; Schik et al., 2000). Es zeigt sich darüber hinaus im Alter eine höhere Variabilität der SRT (Moschner and Baloh, 1994; Huaman and Sharpe, 1993; Klein et al., 2000) und Sakkadenspitzen-geschwindigkeit (Irving et al., 2006). Diese Studien deuten auf einen kontinuierlichen Prozess hin, der sich statistisch meist erst in Kollektiven ab einem Alter von über 60 signifikant in den Daten niederschlägt und sich interindividuell unterschiedlich früh und stark ausprägt. Dies könnte auch erklären, weshalb Kontrollgruppe alt in der vorliegenden Arbeit eine niedrigere Sakkadenspitzen-geschwindigkeit als Kontrollgruppe jung zeigt, dieser Unterschied allerdings nicht statistisch signifikant ist. Die Ursache für die Verlangsamung der Sakkaden wird einer Altersdegeneration im Hirnstamm zugeschrieben (Irving et al., 2006). Die wahrscheinlichste Erklärung für die Auflösung der Korrelation ist somit eine interindividuell unterschiedliche altersabhängige Störung der Sakkadengeneration im Hirnstamm, die zu einer Erniedrigung der Sakkadenspitzen-geschwindigkeiten führt, ohne die perisakkadische Kompressionsstärke zu verringern.

4.5 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen das Potenzial des verwendeten Modells, neben der neuroanatomischen Einzelzellableitung an nichtmenschlichen Primaten auch ein psychophysisches Werkzeug zur Beurteilung der sakkadenmotorischen Signalstärke des Menschen an der Hand zu haben. Dieses könnte sich auch zur weiteren Untersuchung der sakkadischen Suppression in einem analogen Experiment als nützlich erweisen. Durch Berman and Wurtz (2011) wurde eine Efferenzkopie von den oberflächlichen Schichten des SC über den Pulvinar zum medialen temporalen Areal (MT) beschrieben und aufgrund des vermittelten Signalmusters im MT als mögliches neurophysiologisches Korrelat der sakkadischen Suppression statuiert. Die Untersuchung einer möglichen Korrelation der Suppressionsstärke mit der sakkadischen Spitzen-geschwindigkeit und deren Auflösung bei einem Probanden mit pathologisch verlangsamten Sakkaden könnte die bisherigen Zellableitungsbefunde an nichtmenschlichen Primaten mit dem Mechanismus der sakkadischen Suppression der menschlichen Wahrnehmung verknüpfen.

Als eine Art Komplementäruntersuchung zu dieser Dissertation wählten Ostendorf et al. (2010) ein Modell mit einem Probanden mit intakter Sakkadenmotorik, jedoch beeinträchtigter Efferenzkopie aufgrund eines Thalamusinfarktes im Kerngebiet MD. Eine dazu analoge Untersuchung der Suppression bei einer Infarktschädigung des inferioren Pulvinars könnte als „Probe“ zum obengenannten Suppressionsexperiment dienen. Zu erwarten wäre eine minimale Suppressionstärke, trotz starkem sakkadenmotorischem Kommando. Abhängig vom Beitrag dieser Efferenzkopie zur Gesamtstärke der sakkadischen Suppression – es spricht vieles für eine Suppression in multiplen, mit der visuellen Wahrnehmung in Zusammenhang stehenden Arealen (Royal et al., 2006; Sylvester et al., 2005; Thilo et al., 2004; Reppas et al., 2002; Thiele et al., 2002; Ibbotson et al., 2007; Bremmer et al., 2009) – könnte ein Versuch zur Quantifizierung subjektiver, durch den Ausfall der Suppression bedingter, visueller Defizite unternommen werden.

Betrachtet man „Denken“ wie Jackson (1958) als eine komplexe motorische Leistung und nimmt zudem an, dass für kognitive Prozesse dieselben neuronalen und integrativen Mechanismen benutzt werden wie für motorische Handlungen, könnte der in dieser Arbeit dargestellte Mechanismus des internen Monitorings von Motorkommandos durch Efferenzkopien übertragen werden auf Selbstkontrollmechanismen von Denkprozessen (Feinberg and Guazzelli, 1999). Eine Armbewegung als Folge einer transkraniellen Magnetstimulation des Motorkortex wird als selbst ausgeführt, aber als fremdgesteuert wahrgenommen. Ebenso wird eine ausgelöste Erinnerung nach Stimulation des Temporalappens als fremd eingegeben empfunden (Penfield, 1974). Es wird angenommen, dass durch die exogene Aktivierung in diesen Beispielen essentielle Efferenzkopieschleifen z. B. von den Basalganglien über den Thalamus zum frontalen Kortex umgangen werden und das zu einem Fremdbeeinflussungserleben führt (Feinberg and Guazzelli, 1999).

Die Rückprojektion eigener Gedanken könnte demnach die Voraussetzung dafür sein, Gedanken als selbstgeneriert zu empfinden. Fremdbeeinflussungserleben wie Fremdsteuerung, Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung und Gedankenentzug werden in der psychopathologischen Beurteilung zu den Ich-Störungen und zu den Erstrangsymptomen der Schizophrenie gezählt (Schneider, 1967). Ätiologisch wird für diese Fremdattributierung von Gedanken und Handlungen von Schizophreniekranken eine frühkindliche zerebrale Vernetzungsstörung mit einer fehlerhaften Integration von Efferenzkopiesignalen diskutiert (Blakemore et al., 2000; Feinberg and Guazzelli, 1999; Graybiel, 1995). In Übereinstimmung dazu nehmen Schizophreniekranken korrelierend mit der Ausprägung der Ich-Störungen unter experimentellen Bedingungen eigene Augenbewegungen als eine Bewegung der Umgebung wahr (Lindner et al., 2005) – die Raumkonstanz ist gestört.

Die Testung der perisakkadischen Kompressionsstärke während einer psychotischen Episode könnte Hinweise darauf geben, ob es sich bei der Fehlintegration der Monitoring-Signale um eine Veränderung der Signalstärke im Sinne einer Verminderung oder eines Ausfalls der Efferenzkopiesignale handelt oder ob das Signal sogar in verstärkter Form integriert wird. Die Fehlintegration könnte auch auf einer Veränderung der zeitlichen Dynamik des Signals basieren. Mit dem vorgestellten Modell ließe sich das ebenfalls testen.

Literaturverzeichnis

- Ahmad, A. and Spear, P. D. (1993). Effects of aging on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, 334(4):631–643.
- Altman, D. G. (1990). *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman & Hall.
- Awater, H., Burr, D., Lappe, M., Morrone, M. C., and Goldberg, M. E. (2005). Effect of saccadic adaptation on localization of visual targets. *Journal of Neurophysiology*, 93(6):3605–3614.
- Awater, H. and Lappe, M. (2006). Mislocalization of perceived saccade target position induced by perisaccadic visual stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(1):12–20.
- Bahill, A., Clark, M., and Stark, L. (1975). The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Mathematical Biosciences*, 24(3-4):191–204.
- Baizer, J. S., Ungerleider, L. G., and Desimone, R. (1991). Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 11(1):168–190.
- Bell, A. H., Meredith, M. A., Van Opstal, A. J., and Munoz, D. P. (2005). Crossmodal integration in the primate superior colliculus underlying the preparation and initiation of saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 93(6):3659–3673.
- Bellebaum, C., Daum, I., Koch, B., Schwarz, M., and Hoffmann, K. (2005). The role of the human thalamus in processing corollary discharge. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 5):1139–1154.
- Berman, R. and Wurtz, R. (2011). Signals conveyed in the pulvinar pathway from superior colliculus to cortical area MT. *The Journal of Neuroscience*, 31(2):373–384.
- Bischof, N. and Kramer, E. (1968). Untersuchungen und Überlegungen zur Richtungswahrnehmung bei willkürlichen sakkadischen Augenbewegungen. *Psychological Research*, 32(3):185–218.
- Blakemore, S.-J., Smith, J., Steel, R., Johnstone, E. C., and Frith, C. D. (2000). The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychological medicine*, 30(05):1131–1139.

- Bremmer, F., Kubischik, M., Hoffmann, K., and Krekelberg, B. (2009). Neural dynamics of saccadic suppression. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(40):12374–12383.
- Brenner, E., Mamassian, P., and Smeets, J. B. J. (2008). If i saw it, it probably wasn't far from where i was looking. *Journal of Vision*, 8(2):7.1–10.
- Bridgeman, B. (2007). Efference copy and its limitations. *Computers in Biology and Medicine*, 37(7):924–929.
- Colby, C. L., Duhamel, J. R., and Goldberg, M. E. (1996). Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *Journal of Neurophysiology*, 76(5):2841–2852.
- Colby, C. L. and Goldberg, M. E. (1999). Space and attention in parietal cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 22:319–349.
- Crawford, J. R., Howell, D. C., and Garthwaite, P. H. (1998). Payne and jones revisited: estimating the abnormality of test score differences using a modified paired samples t test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(6):898–905.
- Currie, C. B., McConkie, G. W., Carlson-Radvansky, L. A., and Irwin, D. E. (2000). The role of the saccade target object in the perception of a visually stable world. *Perception & Psychophysics*, 62(4):673–683.
- Dassonville, P., Schlag, J., and Schlag-Rey, M. (1992). Oculomotor localization relies on a damped representation of saccadic eye displacement in human and nonhuman primates. *Visual Neuroscience*, 9(3-4):261–269.
- Dassonville, P., Schlag, J., and Schlag-Rey, M. (1995). The use of egocentric and exocentric location cues in saccadic programming. *Vision Research*, 35(15):2191–2199.
- Deubel, H., Bridgeman, B., and Schneider, W. X. (1998). Immediate post-saccadic information mediates space constancy. *Vision Research*, 38(20):3147–3159.
- Deubel, H. and Schneider, W. X. (1996). Saccade target selection and object recognition: evidence for a common attentional mechanism. *Vision Research*, 36(12):1827–1837.
- Deubel, H., Schneider, W. X., and Bridgeman, B. (2002). Transsaccadic memory of position and form. *Progress in Brain Research*, 140:165–180.
- Duhamel, J. R., Colby, C. L., and Goldberg, M. E. (1992). The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science (New York, N. Y.)*, 255(5040):90–92.
- Feinberg, I. and Guazzelli, M. (1999). Schizophrenia—a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness. *The British Journal of Psychiatry*, 174(3):196–204.

- Fiorentini, A., Porciatti, V., Morrone, M. C., and Burr, D. C. (1996). Visual ageing: un-specific decline of the responses to luminance and colour. *Vision Research*, 36(21):3557–3566.
- Gaymard, B., Lynch, J., Ploner, C. J., Condy, C., and Rivaud-Péchoux, S. (2003). The parieto-collicular pathway: anatomical location and contribution to saccade generation. *The European Journal of Neuroscience*, 17(7):1518–1526.
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud-Péchoux, S., and Pierrot-Deseilligny, C. (1999). The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 129(2):288–301.
- Gibson, J. J. (1966). *The senses considered as perceptual systems*. Houghton Mifflin, Boston.
- Gitelman, D. R. (2002). ILAB: a program for postexperimental eye movement analysis. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers: A Journal of the Psychonomic Society, Inc*, 34(4):605–612.
- Goodale, M. A., Króliczak, G., and Westwood, D. A. (2005). Dual routes to action: contributions of the dorsal and ventral streams to adaptive behavior. *Progress in Brain Research*, 149:269–283.
- Gottlieb, J. P., Kusunoki, M., and Goldberg, M. E. (1998). The representation of visual salience in monkey parietal cortex. *Nature*, 391(6666):481–484.
- Graybiel, A. M. (1995). The basal ganglia. *Trends in neurosciences*, 18(2):60–62.
- Guthrie, B. L., Porter, J. D., and Sparks, D. L. (1983). Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system. *Science (New York, N.Y.)*, 221(4616):1193–1195.
- Hallett, P. E. and Lightstone, A. D. (1976). Saccadic eye movements to flashed targets. *Vision Research*, 16(1):107–114.
- Hamker, F. H., Zirnsak, M., Calow, D., and Lappe, M. (2008a). The peri-saccadic perception of objects and space. *PLoS Computational Biology*, 4(2):e31.
- Hamker, F. H., Zirnsak, M., and Lappe, M. (2008b). About the influence of post-saccadic mechanisms for visual stability on peri-saccadic compression of object location. *Journal of Vision*, 8(14):1.1–13.
- Honda, H. (1989). Perceptual localization of visual stimuli flashed during saccades. *Perception & Psychophysics*, 45(2):162–174.
- Honda, H. (1991). The time courses of visual mislocalization and of extraretinal eye position signals at the time of vertical saccades. *Vision Research*, 31(11):1915–1921.

- Honda, H. (1993). Saccade-contingent displacement of the apparent position of visual stimuli flashed on a dimly illuminated structured background. *Vision Research*, 33(5-6):709–716.
- Huaman, A. G. and Sharpe, J. A. (1993). Vertical saccades in senescence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 34(8):2588–2595.
- Ibbotson, M. R., Price, N. S. C., Crowder, N. A., Ono, S., and Mustari, M. J. (2007). Enhanced motion sensitivity follows saccadic suppression in the superior temporal sulcus of the macaque cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(5):1129–1138.
- Irving, E. L., Steinbach, M. J., Lillakas, L., Babu, R. J., and Hutchings, N. (2006). Horizontal saccade dynamics across the human life span. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(6):2478–2484.
- Jackson, J. (1958). *Selected writings of John Hughlings Jackson*. Basic Books, New York.
- Kaiser, M. and Lappe, M. (2004). Perisaccadic mislocalization orthogonal to saccade direction. *Neuron*, 41(2):293–300.
- Kastner, S. and Ungerleider, L. G. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 23:315–341.
- Kimotsuki, T., Yasuda, M., Tamahara, S., Tomihari, M., Matsuki, N., and Ono, K. (2006). Age-associated changes of flash visual evoked potentials in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science*, 68(1):79–82.
- Klein, C., Fischer, B., Hartnegg, K., Heiss, W. H., and Roth, M. (2000). Optomotor and neuropsychological performance in old age. *Experimental Brain Research*, 135(2):141–154.
- Krauzlis, R. J., Liston, D., and Carello, C. D. (2004). Target selection and the superior colliculus: goals, choices and hypotheses. *Vision Research*, 44(12):1445–1451.
- Lappe, M., Awater, H., and Krekelberg, B. (2000). Postsaccadic visual references generate presaccadic compression of space. *Nature*, 403(6772):892–895.
- Lastres-Becker, I., Rüb, U., and Auburger, G. (2008). Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum (London, England)*, 7(2):115–124.
- Leigh, R. (2006). *The neurology of eye movements*. Oxford University Press, New York, 4th ed. edition.
- Lewis, R. F., Zee, D. S., Hayman, M. R., and Tamargo, R. J. (2001). Oculomotor function in the rhesus monkey after deafferentation of the extraocular muscles. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 141(3):349–358.

- Lindner, A., Thier, P., Kircher, T. T., Haarmeier, T., and Leube, D. T. (2005). Disorders of agency in schizophrenia correlate with an inability to compensate for the sensory consequences of actions. *Current Biology*, 15(12):1119–1124.
- Lynch, J. C., Hoover, J. E., and Strick, P. L. (1994). Input to the primate frontal eye field from the substantia nigra, superior colliculus, and dentate nucleus demonstrated by transneuronal transport. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 100(1):181–186.
- MacKay, D. M. (1970). Mislocation of test flashes during saccadic image displacements. *Nature*, 227(5259):731–733.
- MacKay, D. M. (1972). Visual stability. *Investigative Ophthalmology*, 11(6):518–524.
- Matin, L., Matin, E., and Pearce, D. G. (1969). Visual perception of direction when voluntary saccades occur. i. relation of visual direction of a fixation target extinguished before a saccade to a flash presented during the saccade. *Perception & Psychophysics*, 5(2):65–80.
- Matin, L., Matin, E., and Pola, J. (1970). Visual perception of direction when voluntary saccades occur: II. relation of visual direction of a fixation target extinguished before a saccade to a subsequent test flash presented before the saccade. *Perception & Psychophysics*, 8(1):9–14.
- Matin, L. and Pearce, D. G. (1965). Visual perception of direction for stimuli flashed during voluntary saccadic eye movements. *Science (New York, N. Y.)*, 148(3676):1485–1488.
- McConkie, G. W. and Currie, C. B. (1996). Visual stability across saccades while viewing complex pictures. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 22(3):563–581.
- Michels, L. and Lappe, M. (2004). Contrast dependency of saccadic compression and suppression. *Vision Research*, 44(20):2327–2336.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., and Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6:414–417.
- Morrone, M. C., Ross, J., and Burr, D. C. (1997). Apparent position of visual targets during real and simulated saccadic eye movements. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(20):7941–7953.
- Moschner, C. and Baloh, R. W. (1994). Age-related changes in visual tracking. *Journal of Gerontology*, 49(5):M235–238.
- Ostendorf, F., Fischer, C., Finke, C., and Ploner, C. J. (2007). Perisaccadic compression correlates with saccadic peak velocity: differential association of eye movement dynamics with perceptual mislocalization patterns. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(28):7559–7563.

- Ostendorf, F., Fischer, C., Gaymard, B., and Ploner, C. J. (2006). Perisaccadic mislocalization without saccadic eye movements. *Neuroscience*, 137(3):737–745.
- Ostendorf, F., Liebermann, D., and Ploner, C. J. (2010). Human thalamus contributes to perceptual stability across eye movements. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(3):1229–1234.
- Penfield, W. (1974). The mind and the highest brain mechanism. *American Scholar*, 43:237–246.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., and Müri, R. M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, 17(1):17–25.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., and Rivaud-Pechoux, S. (2003a). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 6):1460–1473.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., and Rivaud-Péchox, S. (2003b). Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Progress in Brain Research*, 142:3–17.
- Pola, J. (2004). Models of the mechanism underlying perceived location of a perisaccadic flash. *Vision Research*, 44(24):2799–2813.
- Pola, J. (2011). An explanation of perisaccadic compression of visual space. *Vision Research*, 51(4):424–434.
- Ramat, S., Leigh, R. J., Zee, D. S., and Optican, L. M. (2006). What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain*, 130(1):10–35.
- Reppas, J. B., Usrey, W. M., and Reid, R. C. (2002). Saccadic eye movements modulate visual responses in the lateral geniculate nucleus. *Neuron*, 35(5):961–974.
- Ross, J., Morrone, M., Goldberg, M. E., and Burr, D. C. (2001). Changes in visual perception at the time of saccades. *Trends in Neurosciences*, 24(2):113–121.
- Ross, J., Morrone, M. C., and Burr, D. C. (1997). Compression of visual space before saccades. *Nature*, 386(6625):598–601.
- Royal, D. W., Sáry, G., Schall, J. D., and Casagrande, V. A. (2006). Correlates of motor planning and postsaccadic fixation in the macaque monkey lateral geniculate nucleus. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 168(1-2):62–75.
- Ruddock, K. (1965). The effect of age upon colour vision—II. changes with age in light transmission of the ocular media. *Vision Research*, 5(1-3):47–58.
- Ruskell, G. L. (1999). Extraocular muscle proprioceptors and proprioception. *Progress in Retinal and Eye Research*, 18(3):269–291.

- Satorre, J., Cano, J., and Reinoso-Suárez, F. (1985). Stability of the neuronal population of the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) of aged rats. *Brain Research*, 339(2):375–377.
- Schik, G., Mohr, S., and Hofferberth, B. (2000). Effect of aging on saccadic eye movements to visual and auditory targets. *The International Tinnitus Journal*, 6(2):154–159.
- Schiller, P. H. and Sandell, J. H. (1983). Interactions between visually and electrically elicited saccades before and after superior colliculus and frontal eye field ablations in the rhesus monkey. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 49(3):381–392.
- Schlag, J. and Schlag-Rey, M. (2002). Through the eye, slowly: delays and localization errors in the visual system. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(3):191–215.
- Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J., Kremer, B., Mariotti, C., Meleggh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., van de Warrenburg, B. P., Dürr, A., Klockgether, T., and Fancellu, R. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11):1717–1720.
- Schneider, K. (1967). *Klinische Psychopathologie*. Thieme, Stuttgart, 8 edition.
- Sharpe, J. A. and Zackon, D. H. (1987). Senescent saccades. effects of aging on their accuracy, latency and velocity. *Acta Oto-Laryngologica*, 104(5-6):422–428.
- Shen, L., Hu, X., Yacoub, E., and Ugurbil, K. (1999). Neural correlates of visual form and visual spatial processing. *Human Brain Mapping*, 8(1):60–71.
- Sherrington, C. S. (1918). Observations on the sensual role of the proprioceptive nerve supply of the extrinsic eye muscles. *Brain*, (41):332.
- Shim, W. M. and Cavanagh, P. (2006). Bi-directional illusory position shifts toward the end point of apparent motion. *Vision Research*, 46(19):3214–3222.
- Sommer, M. A. and Wurtz, R. H. (2002). A pathway in primate brain for internal monitoring of movements. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5572):1480–1482.
- Sommer, M. A. and Wurtz, R. H. (2006). Influence of the thalamus on spatial visual processing in frontal cortex. *Nature*, 444(7117):374–377.
- Sommer, M. A. and Wurtz, R. H. (2008). Brain circuits for the internal monitoring of movements. *Annual Review of Neuroscience*, 31:317–338.
- Sparks, D. L. and Mays, L. E. (1983). Spatial localization of saccade targets. i. compensation for stimulation-induced perturbations in eye position. *Journal of Neurophysiology*, 49(1):45–63.

- Sparks, D. L., Mays, L. E., and Porter, J. D. (1987). Eye movements induced by pontine stimulation: interaction with visually triggered saccades. *Journal of Neurophysiology*, 58(2):300–318.
- Spear, P. D. (1993). Neural bases of visual deficits during aging. *Vision Research*, 33(18):2589–2609.
- Sperling, G. and Speelman, R. (1966). Visual spatial localization during object motion, apparent object motion, and image motion produced by eye movements. 55:1576–1577.
- Sperry, R. W. (1950). Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 43(6):482–489.
- Spooner, J. W., Sakala, S. M., and Baloh, R. W. (1980). Effect of aging on eye tracking. *Archives of Neurology*, 37(9):575–576.
- Sylvester, R., Haynes, J., and Rees, G. (2005). Saccades differentially modulate human LGN and v1 responses in the presence and absence of visual stimulation. *Current Biology: CB*, 15(1):37–41.
- Tedeschi, G., Di Costanzo, A., Allocca, S., Quattrone, A., Casucci, G., Russo, L., and Bonavita, V. (1989). Age-dependent changes in visually guided saccadic eye movements. *Functional Neurology*, 4(4):363–367.
- Thiele, A., Henning, P., Kubischik, M., and Hoffmann, K. (2002). Neural mechanisms of saccadic suppression. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5564):2460–2462.
- Thilo, K. V., Santoro, L., Walsh, V., and Blakemore, C. (2004). The site of saccadic suppression. *Nature Neuroscience*, 7(1):13–14.
- Tobimatsu, S. (1995). Aging and pattern visual evoked potentials. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, 72(3):192–197.
- Umeno, M. M. and Goldberg, M. E. (1997). Spatial processing in the monkey frontal eye field. i. predictive visual responses. *Journal of Neurophysiology*, 78(3):1373–1383.
- Umeno, M. M. and Goldberg, M. E. (2001). Spatial processing in the monkey frontal eye field. II. memory responses. *Journal of Neurophysiology*, 86(5):2344–2352.
- Ungerleider, S. K. and G., L. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1):315–341.
- Van den Berg, T. J. and Ijspeert, J. K. (1995). Light scattering in donor lenses. *Vision Research*, 35(1):169–177.
- Van Gisbergen, J. A., Robinson, D. A., and Gielen, S. (1981). A quantitative analysis of generation of saccadic eye movements by burst neurons. *Journal of Neurophysiology*, 45(3):417–442.

- VanRullen, R. (2004). A simple translation in cortical log-coordinates may account for the pattern of saccadic localization errors. *Biological Cybernetics*, 91(3):131–137.
- Velázquez-Pérez, L., Seifried, C., Abele, M., Wirjatijasa, F., Rodríguez-Labrada, R., Santos-Falcón, N., Sánchez-Cruz, G., Almaguer-Mederos, L., Tejeda, R., Canales-Ochoa, N., Fetter, M., Ziemann, U., Klockgether, T., Medrano-Montero, J., Rodríguez-Díaz, J., Laffita-Mesa, J. M., and Auburger, G. (2009). Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(3):632–635.
- Volkman, F. C. (1986). Human visual suppression. *Vision Research*, 26(9):1401–1416.
- von Helmholtz, H. (1867). *Handbuch der Physiologischen Optik*. Leopold Voss, Leipzig.
- von Holst, E. (1954). Relations between the central nervous system and the peripheral organs*. *The British Journal of Animal Behaviour*, 2(3):89–94.
- von Holst, E. and Mittelstaedt, H. (1950). Das Reafferenzprinzip (Wechselwirkung zwischen Zentralnervensystem und Peripherie). *Naturwissenschaften*(37):464–476.
- Waitzman, D. M., Ma, T. P., Optican, L. M., and Wurtz, R. H. (1991). Superior colliculus neurons mediate the dynamic characteristics of saccades. *Journal of Neurophysiology*, 66(5):1716–1737.
- Wang, X., Zhang, M., Cohen, I. S., and Goldberg, M. E. (2007). The proprioceptive representation of eye position in monkey primary somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*, 10(5):640–646.
- Warabi, T., Kase, M., and Kato, T. (1984). Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. *Annals of Neurology*, 16(4):449–454.
- Wurtz, R. H. (2008). Neuronal mechanisms of visual stability. *Vision Research*, 48(20):2070–2089.
- Xu, Y., Wang, X., Peck, C., and Goldberg, M. E. (2011). The time course of the tonic oculomotor proprioceptive signal in area 3a of somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 106(1):71–77.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lorenz Schoder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die perisakkadische Misslokalisierung bei verlangsamten Sakkaden“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Aufrichtig danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Ploner für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfsbereite und ausdauernde Unterstützung.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Florian Ostendorf für die unermüdliche, kompetente und freundschaftliche Betreuung dieser Promotion zum Ausdruck bringen.

Ferner gilt mein Dank Johannes, Isabell, Esther, Eva und Mischa, die mir in unterschiedlichen Stadien der Promotion halfen, interessiert meine Arbeit lasen, lektorierten, Grafikprobleme lösten oder mich während der Datenauswertung mit guter Musik versorgten.

Nicht zuletzt will ich mich bei meiner Partnerin und meiner Familie für die liebevolle Verbundenheit bedanken.