

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität
zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf

Langsame Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten

Inauguraldissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde
Der Universität Lübeck

- Aus der medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von
Susanne Schmidt
aus Lüneburg

Lübeck 2003

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Wolfgang Heide

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Horst Laqua

Tag der mündlichen Prüfung:

13.09.2004

Zum Druck genehmigt

Lübeck, 13.09.2004

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Schizophrenie | 1 |
| 1.1.1. Neuropsychologische Theorien | 5 |
| 1.2. Langsame Augenfolgebewegungen | 6 |
| 1.2.1. Pursuit | 7 |
| 1.2.2. Anatomische Strukturen | 11 |
| 1.2.3. Pursuit-Modelle | 13 |
| 1.3. Visuelle Bewegungseinschätzung und Raumwahrnehmung | 14 |
| 1.3.1. Bewegungswahrnehmung | 14 |
| 1.3.2. Raumwahrnehmung | 16 |
| 1.4. Zusammenhänge zwischen okulomotorischem System und Schizophrenie | 17 |
| 1.5. Zielsetzung der Arbeit | 19 |
| 2. Methoden | 20 |
| 2.1. Probanden | 20 |
| 2.2. Registrierung von Augenbewegungen | 21 |
| 2.2.1. Infrarot-Reflex-Okulographie | 21 |
| 2.2.2. Aufnahmebedingungen | 23 |
| 2.2.3. Visuelle Stimuli | 23 |
| 2.2.4. Datenanalyse | 25 |
| 2.3. Psychophysische Untersuchungen der visuellen Bewegungswahrnehmung | 31 |
| 2.3.1. Test zur Geschwindigkeitsdiskrimination | 31 |
| 2.3.2. Test zur kohärenten Richtungswahrnehmung | 32 |
| 2.3.3. Aufmerksamkeitstest (Continuous Performance Test) | 33 |
| 2.3.4. Visuell-räumliche Wahrnehmung | 34 |
| 2.4. Statistische Analysen | 36 |

| | |
|---|-----|
| 3. Ergebnisse | 37 |
| 3.1. Normpersonen | 37 |
| 3.1.1. Einfluss von Beschleunigung und Geschwindigkeit des Stimulus auf den Gain | 38 |
| 3.1.2. Modell zum Einfluss von Beschleunigung und Geschwindigkeit des Stimulus auf den Gain | 42 |
| 3.1.3. Phasenverschiebung | 47 |
| 3.1.4. Target-Blanking-Paradigma | 48 |
| 3.1.5. Psychophysische Tests zur visuellen Wahrnehmung | 50 |
| 3.2. Patienten | 51 |
| 3.2.1. Pursuit bei schizophrenen Patienten | 51 |
| 3.2.2. Visuelle Wahrnehmung bei schizophrenen Patienten | 59 |
| 3.2.3. Pursuit und visuelle Wahrnehmung im Vergleich | 69 |
| 4. Diskussion | 74 |
| 4.1. Langsame Augenfolgebewegungen | 74 |
| 4.1.1. Gain-Defizite | 75 |
| 4.1.2. Einfluss von Beschleunigung und Geschwindigkeit des Stimulus auf den Gain | 75 |
| 4.1.3. Die prädiktive versus die nicht prädiktive Natur des Augenfolgedefizits | 81 |
| 4.1.4. Target-Blanking-Paradigma | 84 |
| 4.2. Bewegungswahrnehmung | 87 |
| 4.3. Pharmazeutische Einflüsse | 89 |
| 4.4. Beziehung zwischen Teilaspekten der SPEM-Störungen | 89 |
| 4.5. Hirnregionen | 91 |
| 5. Zusammenfassung | 94 |
| 6. Literaturverzeichnis | 96 |
| 7. Abkürzungsverzeichnis | 106 |
| 8. Danksagung | 107 |
| 9. Lebenslauf | 108 |

1. Einleitung

1.1. Schizophrenie

Als „Schizophrenie“ bezeichnet man eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung aus dem Formenkreis der endogenen Psychosen, bei der es zum Auftreten vielfältiger psychopathologischer Symptome mit Wahn, Halluzinationen, formalen Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorischen Auffälligkeiten kommt. Mit einer Prävalenz von 0.5 - 1% gehört die Schizophrenie zu den häufigsten seelischen Störungen. Trotz heutiger moderner medikamentöser Therapie ist der Verlauf in einem Drittel der Fälle ungünstig.

Orientiert man sich an Literaturrecherchen zum Thema „Schizophrenie“, so stellt man fest, dass im Gegensatz zu anderen psychiatrischen Erkrankungen die Schizophrenie vor dem 19. Jahrhundert selten oder sogar überhaupt nicht vorkam. Die ersten klinischen Beschreibungen dieser Erkrankung gehen auf das Jahr 1809 zurück. In diesem Jahr veröffentlichten unabhängig voneinander der Direktor des Bethlem Hospital in London John Haslam (1764-1844) und Philippe Pinel (1745-1826) in Frankreich Krankenberichte über diese Form von psychischem Leiden. In den folgenden 50 Jahren folgten zahlreiche Krankheitsbeschreibungen, in denen die Erkrankung unterschiedliche Namen erhielt. 1898 konnte sich der Name „Dementia praecox“ durchsetzen, der zurückgeht auf den deutschen Psychiater Emil Kraepelin (1856 bis 1926) und den ungünstigen Krankheitsverlauf im Sinne einer schweren Persönlichkeitswandlung betont. Ihren bis heute gültigen Namen erhielt die „Schizophrenie“ 1911 von Eugen Bleuler (1857 bis 1939). Mit dem Begriff der Geistesspaltung wollte Bleuler die Lockerung integrierter psychischer Funktionen und die Desintegration von Denken, Fühlen und Wollen bei den Betroffenen charakterisieren.

Da die Diagnose „Schizophrenie“ sich vorwiegend an der beobachteten Psychopathologie orientiert, erlangte in den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts die „Lehre von den Symptomen ersten und zweiten Ranges“ von Kurt Schneider für die Operationalisierung der Diagnostik große Bedeutung.

Die Schizophrenie ist aus epidemiologischer Sicht mit einer Prävalenz von 0.5 - 1% und einer jährlichen Inzidenzrate von 0.05% die häufigste endogene Psychose. Das Lebenszeitrisko beträgt unabhängig von der Geschlechterzugehörigkeit für Männer und Frauen jeweils 1%. Es ließ sich bisher weder eine Bevorzugung sozialer Schichten noch ein Zusammenhang soziokultureller Zusammenhänge evaluieren. Das durchschnittliche Erst-

manifestationsalter beträgt für Männer 21 Jahre, während die Erkrankung bei Frauen im Mittel erst 5 Jahre später in Erscheinung tritt. Ferner unterscheiden sich die Manifestationsalter auch in Bezug auf einzelne Subtypen der Schizophrenie, die sich aus der vorherrschenden Klinik ableiten lassen.

Die Pathologie der Schizophrenie zeigt ein großes Spektrum unterschiedlicher Symptome, deren Ausprägung individuell sehr variabel ist. Im Vordergrund stehen jedoch oft folgende in der ICD-10 klassifizierte Aspekte:

| |
|---|
| <p style="text-align: center;"><u>Symptome:</u></p> <p>Störung des Denkens Störung der Affektivität Wahn Halluzinationen Katatone Störungen</p> |
|---|

Als weiteres diagnostisches Kriterium sollte die charakteristische Symptomatik mindestens einen Monat bestehen bleiben und keine organische Ursache nachweisbar sein.

Die Ätiopathogenese der Schizophrenie ist multifaktoriell und setzt sich nach heutigem Kenntnisstand zusammen aus einer genetischen Disposition, psychosozialen Faktoren und bestimmten prämorbidem Persönlichkeitsstrukturen.

Zu den durch eine gemeinsame genetische Ätiologie verbundenen Syndromen der schizophrenen Psychose zählt die schizotypische Persönlichkeitsstörung, der eine Bedeutung bei der Disposition zur Schizophrenie zugesprochen wird. Gleichzeitig wird damit eine genetisch determinierte Erkrankungsbereitschaft ohne Manifestation einer Psychose definiert.

Die Evidenz des genetischen Krankheitsaspektes basiert auf zahlreichen Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien, die nahe legen, dass mit wachsendem Verwandtschaftsgrad das Morbiditätsrisiko, an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, steigt. Die Konkordanzrate eineiger Zwillinge liegt bei ca. 50%. Da mittels molekulargenetischer Untersuchungen bisher kein bestimmter Genort verifiziert werden konnte (Moises et al., 1995; Arolt et al., 1999), vermutet man eine polygene Erbanlage, die verantwortlich ist für eine genetisch bedingte Vulnerabilität (Zubin und Spring, 1977; Hariri und Weinberger, 2003). In Betracht gezogen werden auch perinatale Schädigungen

im Sinne einer so genannten „minimal brain dysfunction“, die das Risiko für eine schizophrene Episode erhöhen sollen. Dagegen tragen psychosoziale Faktoren wahrscheinlich weniger zur eigentlichen Krankheitsmanifestation bei, sondern beeinflussen eher deren Verlauf. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass besonders in „High-expressed-emotions-Familien“, in denen der Betroffene mit erhöhter kritischer Emotionalität und überprotektiver Einstellung seitens der Familie konfrontiert wird, mit erhöhten Rezidivraten zu rechnen ist. Eine wichtige Rolle scheint auch die prämorbid Persönlichkeit des Erkrankten zu spielen. Diese als „schizoid“ charakterisierte Persönlichkeitsstruktur zeichnet sich vorwiegend durch Gleichgültigkeit gegenüber sozialen Beziehungen und emotionale Reserviertheit aus. Im Kindesalter ist eine Häufung von Anpassungsstörungen zu beobachten. Zusammenfassend lassen sich die genannten Prädispositionsfaktoren in ein Kontinuitätsmodell (Scharfetter, 1999) integrieren, das die Manifestation einer schizophrenen Episode annimmt, wenn die Addition mehrerer belastender Lebensereignisse die individuelle genetische Vulnerabilität überschreitet (Gottesman, 1990).

Multifaktorielle Ätiopathogenese der Schizophrenie

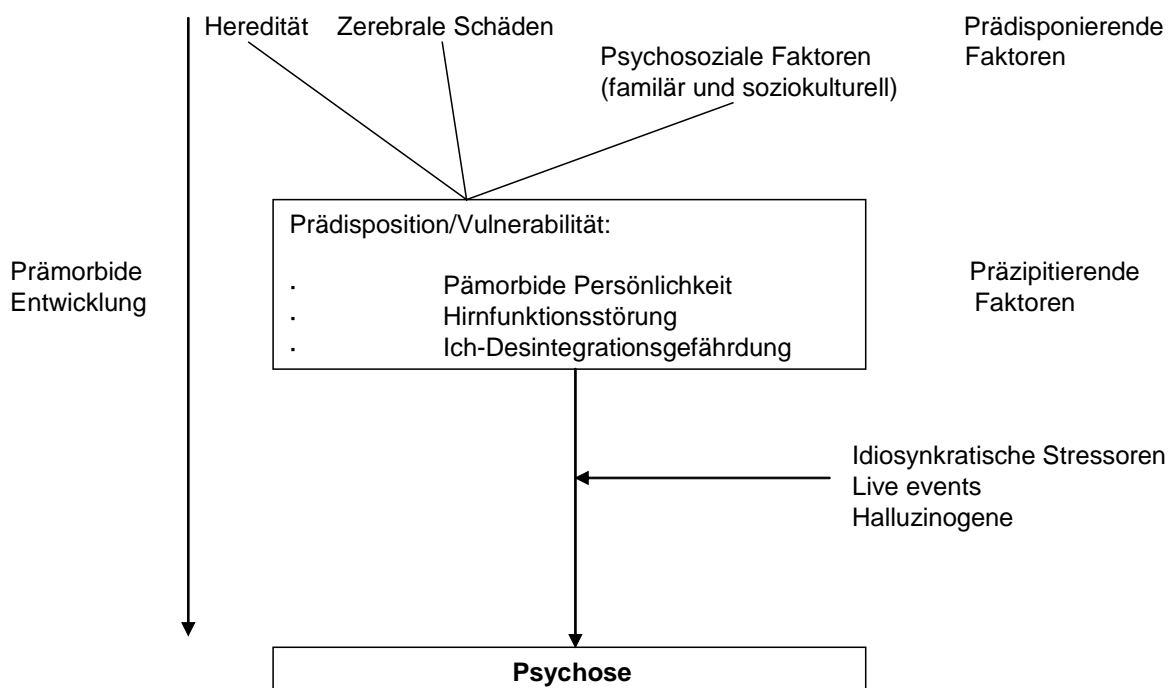


Abb. 1: Prädisposition und Vulnerabilität in der Entwicklung einer schizophrenen Episode (aus: Schafetter, 1999, Abb.).

In Anbetracht der pharmazeutischen Beeinflussbarkeit der Schizophrenie durch anti-dopaminerge Medikamente diskutiert man aus biochemischer Sicht eine Korrelation zwischen akuter schizophrener Psychose und Überaktivität cerebraler dopaminerger Strukturen im mesolimbischen System, in den Basalganglien zugehörigen nigrostriatalen Arealen und in mesokortikalen Hirnregionen. Entgegen früherer Vorstellungen geht die biochemische Hirnforschung dabei weniger von einer überhöhten zentralen Dopaminkonzentration aus, sondern vermutet eine Hypersensibilität postsynaptischer dopaminerger (D₂-)Rezeptoren, die zu einer Dysregulation des dopaminergen Systems führt (Seeman et al., 2000).

Aus neuroanatomischer Perspektive ließen sich weder hirnstrukturelle Abnormitäten in den nigrostriatalen Ursprungsgebieten noch im mesolimbischen oder mesokortikalen Trakt nachweisen. Dafür fand man aber mittels bildgebender Verfahren bei einem Teil schizophrener Patienten auffällige Ventrikelerweiterungen, insbesondere des 3. Ventrikels. Außerdem ließen sich z.T. Volumenminderungen im Bereich der Amygdala und des Gyrus para-hippocampalis darstellen. Relative Defizite frontaler Hirnregionen, die sich in Studien zur Hirndurchblutung zeigten, konnten in PET-Untersuchungen durch eine verminderte Glucoseutilisation im Lobus frontalis verifiziert werden (Molina et al., 2002; Davidson et al., 2003).

Zusammenfassend weisen die Befunde auf eine Kombination aus strukturellen fronto-temporalen Hirnabnormitäten und einer Störung des dopaminergen Systems hin. Die Verbindung zwischen diesen hirnorganischen Auffälligkeiten und dem psychopathologischen Krankheitsbild wird in der „Dopaminhypothese“ formuliert, die erstmals 1967 von Van Rossum et al. postuliert wurde. Es wird dabei von einer psychotisch produktiven (positiven) Symptomatik (z.B. Wahn oder Halluzinationen) ausgegangen, die hervorgerufen wird durch die prominente Aktivierung limbischer Neurone, während aus verminderten Einflüssen des dopaminergen Systems auf frontale Strukturen eher eine psychotisch negative Symptomatik (z.B. Apathie, Sprachverarmung, verflachter Affekt) resultieren soll.

In Anbetracht dessen, dass frontale Cortexstrukturen sowohl an der Pathologie der Schizophrenie beteiligt sind als auch eine wichtige Rolle spielen bei der Steuerung von langsamen Augenfolgebewegungen, erhofft man sich durch eine detaillierte Untersuchung dieser Augenfunktionen weitere Aufschlüsse über die schizophrene Erkrankung.

Neuropsychologische Theorien versuchen die Denkstörungen Schizophrener genauer zu postulieren, indem sie von Defiziten bei der Informationsverarbeitung ausgehen. Zu diesen „kognitiven Basisstörungen“ zählt man u.a. eine Schwäche der selektiven Aufmerksamkeit bzw. der Filterfunktion für irrelevante Informationen sowie Einschränkungen der Reaktions- und Assoziationsfähigkeit. Experimentell lassen sich

diese Störungen durch auffällige neuro-psychologische Tests (Lencz et al., 2003; Roy et al., 2003) und veränderte kognitive ereigniskorrelierte Potentiale (Muller et al., 2001) verifizieren.

1.1.1. Neuropsychologische Theorien

In den vergangenen 30 Jahren wurden zahlreiche neuropsychologische Theorien zum Thema Schizophrenie entwickelt, in denen man versuchte, die komplexen psychopathologischen, anatomischen, pharmakologischen und schließlich auch okulomotorischen Befunde in ein einheitliches Krankheitskonzept zu integrieren. Eine der anerkanntesten Theorien stellt die von Frith und Done 1988 entwickelte „Monitor Theorie“ dar. Da Frith und Done u.a. auch versuchten, die bei Schizophrenen gefundenen langsamen Augenfolgebewegungsstörungen in ihren hypothetischen Vorstellungen zu berücksichtigen (Frith und Done, 1989), wird die „Monitor Theorie“ in der vorliegenden Arbeit näher erläutert.

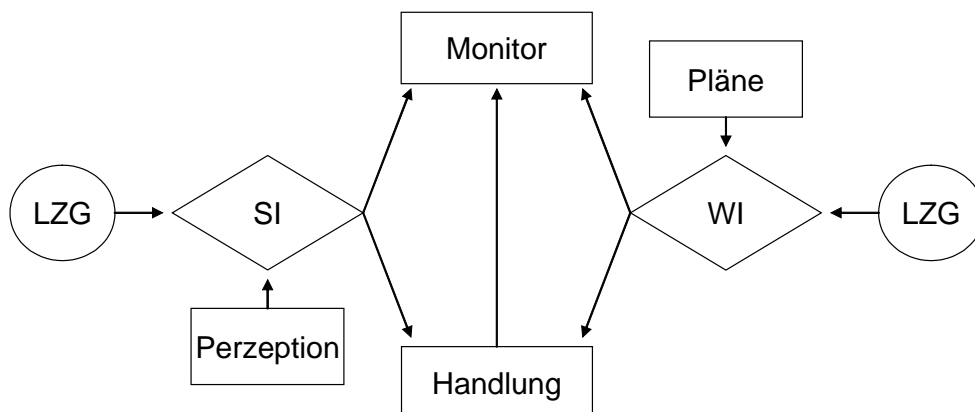


Abb. 2: Monitortheorie nach Frith und Done (1988). Einerseits gibt es eine Kategorie von Handlungen, die durch äußere Stimuli in Abstimmung mit dem Langzeitgedächtnis (LZG) intendiert werden („stimulus intention“ (SI)). Andererseits können Handlungen ausgelöst werden aufgrund eines internen repräsentierten Willensimpulses, der durch Pläne beeinflusst und ebenfalls mit dem Langzeitgedächtnis abgestimmt wird („willed intention“ (WI)). Parallel zur Ausführung der Handlung wird dabei jeweils von einem hypothetischen Monitor die entsprechende Handlungsintention registriert und mit den Informationen über die tatsächliche Handlung verglichen.

Im Rahmen ihrer Theorie beschreiben Frith und Done die Steuerung von Handlungen, die der Bestimmung durch äußere Einflüsse unterliegt und auf vorhandenen Erfahrungen basiert. Unabhängig davon können Handlungen aber auch durch interne willentliche Impulse initiiert werden. Sowohl die von äußeren Stimuli getriggerte Intention (SI) als auch der willentliche Impuls (WI) integrieren in den Handlungsablauf Inhalte aus dem Lang-

zeitgedächtnis. Parallel zur Steuerung einer Aktion senden sie auch Informationen über die Handlung zu einem Monitor, dessen Aufgabe darin besteht, die verschiedenen Handlungsintentionen untereinander und mit der tatsächlich ausgeführten Handlung zu vergleichen. Damit findet sich in dieser Theorie das sog. „Re-Afferenz-Prinzip“ wieder, das wichtige Vorstellungen zum Ablauf von Augenfolgebewegungen liefert. In Hinblick auf das Re-Afferenz-Prinzip bei Augenfolgebewegungen geht man analog zu einer intendierten Handlung von einer Folgebewegung aus, von der eine interne Kopie, die „Re-Afferenz“, erstellt wird, die jeweils mit der aktuellen Augenposition verglichen werden kann (siehe S. 13).

Defekte innerhalb des Monitorsystems, insbesondere bei der Übermittlung willentlicher Handlungsintentionen, können zu Differenzierungsstörungen zwischen internen und äußeren Stimuli führen, so dass das Individuum die Fähigkeit verliert, eigene von fremden Steuerungsimpulsen zu unterscheiden. Das psychopathologische Korrelat zu dieser Defekthypothese zeigt sich bei der Schizophrenie in Form von positiven Symptomen. Als positiv werden u.a. Krankheitssymptome charakterisiert, bei denen der Erkrankte willentlich herbeigeführte Handlungen als von außen kommend registriert. Außer dem direkten Beeinflussungserleben von Aktionen können nach dem gleichen Muster auch andere produktive Symptome wie beispielsweise akustische Halluzinationen oder Gedankeneingebung erklärt werden.

Studien über Anatomie und Funktion der Hippocampusregion zufolge lokalisierten Frith und Done das Zentrum ihres hypothetischen Monitors in dieses Areal. In Kommunikation mit dem hippocamalen System stehen Bereiche des frontalen Kortex, dem Ort der Generierung von willentlichen Handlungsinstruktionen. Man vermutet deshalb die Störung, die verantwortlich ist für einen Teil der schizophrenen Symptome, in defekten Eingangsstrukturen vom frontalen Kortex zur Hippocampusformation.

In Anbetracht der beteiligten Strukturen lässt sich die „Monitor-Theorie“ auch in den Kontext der mesolimbisch-mesokortikalen Dopaminhypothese einordnen (siehe S. 4).

1.2. Langsame Augenfolgebewegungen

Voraussetzung für eine genaue und konstante visuelle Wahrnehmung unserer Umwelt ist eine biokuläre konjungierte Blickmotorik. Dabei übernimmt die Fovea, die Region des schärfsten Sehens des menschlichen Auges, die Aufgabe, Sehobjekte mit hoher räumlicher Auflösung abzubilden und zu fixieren. Zur fovealen Stabilisation und Vermeidung von Bildverschiebungen bei der Wahrnehmung bewegter Sehreize oder bei Eigenbewegungen verfügt das okulomotorische System über zwei Modalitäten, die der

schnellen und langsamen Augenbewegungen. Während dabei die schnellen Augenbewegungen, „Sakkaden“, der Ausrichtung auf ein Blickziel dienen, übernimmt die kontinuierliche Verfolgung sich langsam bewegnender Sehobjekte das sog. „Pursuitsystem“ (Übersichten bei Ilg et al., 1997; Leigh und Zee, 1999).

Im Folgenden sollen die langsamen Augenfolgebewegungen näher erläutert werden.

1.2.1. Pursuit

Das Pursuitsystem ist primär abhängig von der fovealen Fixierung bewegter Blickziele. Die Bewegung der Sehobjekte stellt dabei den Reiz für die Initiierung der langsamen Augenfolgebewegungen dar. In diesem Zusammenhang demonstrierte Lisberger et al. (1981), dass die Geschwindigkeit eines Objekts im Gegensatz zu seiner Position der wichtigste Stimulus für die Ausführung einer Pursuit-Bewegung ist (Pola und Wyatt, 1980). Außer einer direkten Bewegung kann aber auch eine erwartete Stimulusbewegung zum Pursuit führen. Während der Folgebewegung ist zur fovealen Objektstabilisation eine Minimierung der retinalen Bildverschiebung (engl. „retinal slip velocity“), nämlich der Differenz zwischen Blickziel- (engl. „target“) und Augengeschwindigkeit notwendig. Modifizierend auf die Pursuit-Leistung wirken sowohl Struktur und Helligkeit des Hintergrundes wie auch Positions- und Kontrastvariationen des Targets.

Die Reaktionszeit, nach welcher eine langsame Augenfolgebewegung initiiert wird, liegt in der Größenordnung von 80-150 ms (Robinson et al., 1965). Nach Ablauf dieser Latenz erfolgt eine nur ca. 40 ms lange, von der Targetgeschwindigkeit unabhängige Pursuit-Phase, die danach in eine kontinuierliche und von der Geschwindigkeit des Reizstimulus linear abhängige Augenfolgebewegung übergeht. Bis zu maximalen Geschwindigkeiten von 50-100°/s (Meyer et al., 1985) können die Augen mit einer glatten Bewegung einem bewegten Target folgen. Bei höheren Geschwindigkeiten wird die Pursuitbewegung diskontinuierlich durch „Catch-up-Sakkaden“ unterbrochen, um das sich schneller bewegende Blickziel einzuholen (Abel et al., 1991; Radant, Hommer, 1992; Sweeney et al., 1994).

Eine Ausnahme bilden Sehreize, die einem vorhersagbar „prädiktiv“ bewegten Muster folgen. Bei der Verfolgung dieser Targets erfährt das Pursuitsystem sowohl stimulative Einflüsse durch die direkte visuelle Wahrnehmung des Blickziels als auch durch das erwartete Bewegungsmuster. Die Kombination beider Komponenten minimiert die Phasenverschiebung zwischen Target und Auge und ermöglicht dem Pursuitsystem, mit wesentlich höheren Geschwindigkeiten als den zuvor genannten Maximalgeschwindigkeiten prädiktiv bewegte Sehobjekte zu verfolgen (Van den Berg et al., 1988). In Bezug auf die Beschleunigung des Pursuitsystems lässt sich oberhalb einer Targetgeschwindigkeit von 40°/s ein langsameres Anwachsen der Beschleunigung mit der

1. Einleitung

Stimulusgeschwindigkeit beobachten, deren Sättigungsgrenze bei $1000 - 1250^\circ/\text{s}^2$ (Lisberger et al., 1981) liegt.

Stimuli

Zur Stimulierung des Pursuit-Systems eignen sich langsam horizontal bewegte Sehreize, die verschiedenen Geschwindigkeits- und Bewegungsmustern folgen. Die im Folgenden beschriebenen Stimuli werden nach der Form ihrer Positions-Zeit-Kurve benannt:

Sinusreiz

Der sog. Sinusreiz beschreibt mit seiner zeitlichen Positionierung eine Sinus-Kurve. Das bedeutet, dass bei der visuellen Verfolgung des Stimulus die Augen einem Sehreiz folgen, der horizontal in einer Ebene je nach Amplitudengröße unterschiedlich weit nach rechts oder links ausgelenkt wird. Dabei erfährt der Stimulus jeweils in Richtung des linken oder rechten Wendepunktes eine Verringerung seiner Geschwindigkeit, während er nach Durchlaufen der äußersten Seitenposition erneut beschleunigt wird. So wird durch die Variation von Geschwindigkeit bzw. Beschleunigung das weitere Verlaufsmuster des Targets für den Betrachter vorhersagbar.

In der graphischen Darstellung zeigt sich das sinusförmige Positionssignal gegenüber dem ebenfalls sinusförmigen Geschwindigkeitssignal um eine viertel Phasenlänge versetzt (siehe Abb. 3).

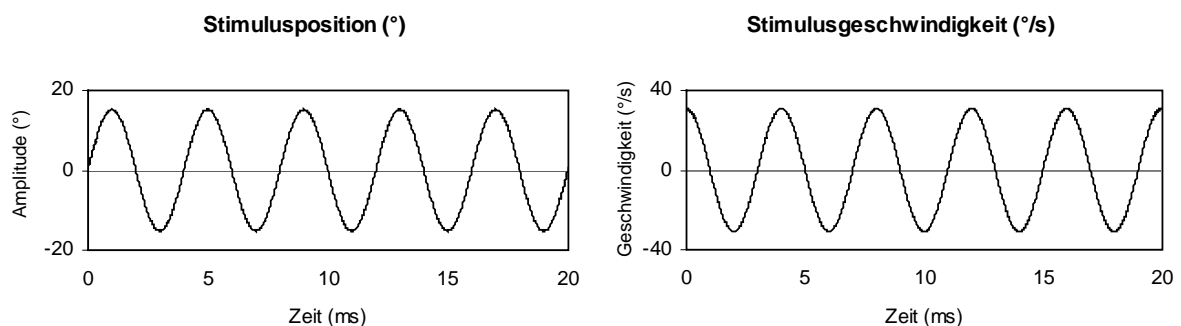


Abb. 3: Sinusstimulus zur Untersuchung des Pursuits. Links: Targetposition; rechts: Targetgeschwindigkeit.

Dreiecksreiz

Der Dreiecksreiz bewegt sich in einer horizontalen Ebene abwechselnd zur linken oder rechten Seite. Im Gegensatz zum Sinusreiz folgt der Dreiecksstimulus einem Bewegungsmuster mit konstanter Geschwindigkeit, so dass der jeweilige Richtungswechsel abrupt erfolgt und nicht durch Verlangsamung des Targets angekündigt wird. Die prädiktive Komponente dieses Stimulus ist regelmäßig, da sie ausschließlich durch das Zeitkontinuum der Richtungswechsel vorgegeben wird. Mit Ausnahme der

1. Einleitung

Umkehrpunkte, an denen man von einer unendlichen Beschleunigung auszugehen hat, ist die Beschleunigung bei einem Dreiecksreiz null, so dass im Vergleich zum Sinusstimulus höhere Augenfolgegeschwindigkeiten beobachtet werden können (Leigh and Tusa, 1987). Graphisch stellt sich die Orts-/Zeit-Kurve dreiecksförmig dar, während die entsprechende Geschwindigkeit ein rechteckiges Profil zeigt (siehe Abb. 4).

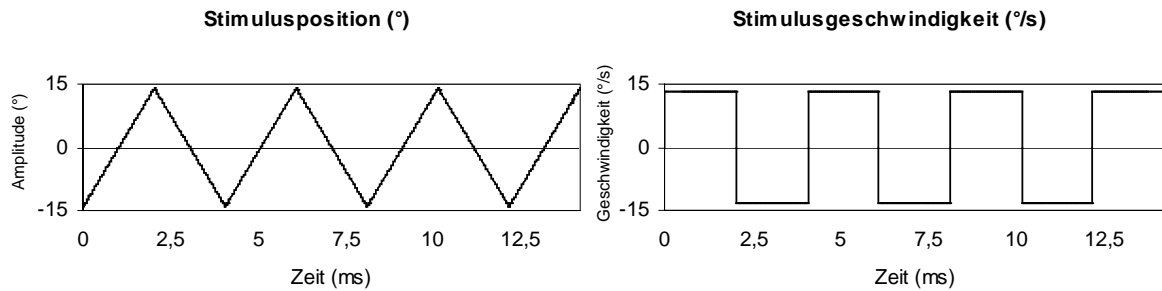


Abb. 4: Dreiecksstimulus zur Untersuchung des Pursuits. Links: Targetposition; rechts: Targetgeschwindigkeit.

Target-Blanking-Paradigma

Mittels eines sog. „Target-Blanking-Stimulus“ kann der Effekt der Prädiktion eines periodischen Stimulus auf Störungen langsamer Augenbewegungen bei schizophrenen Patienten detailliert untersucht werden. Im Verlauf einer regelmäßigen Stimulusbewegung (z.B. eines dreiecksförmigen oder sinusförmigen Bewegungsmusters) wird der Sehreiz für variable Zeitintervalle (z.B. 1000 – 2000 ms) ausgeblendet, in denen der Proband aufgefordert wird, das imaginäre Target weiter zu verfolgen. Im Mittelpunkt der Auswertung steht die residuale Geschwindigkeit, die das Pursuitsystem ohne visuellen Reiz während der Dunkelzeit noch aufrechterhalten kann. Damit dient die Residualgeschwindigkeit als indirektes Maß für Vorhersagbarkeit, da sie hauptsächlich durch Einflüsse der prädiktiven Komponente des Pursuit-Systems dirigiert wird (siehe Abb. 9) (Becker und Fuchs, 1985).

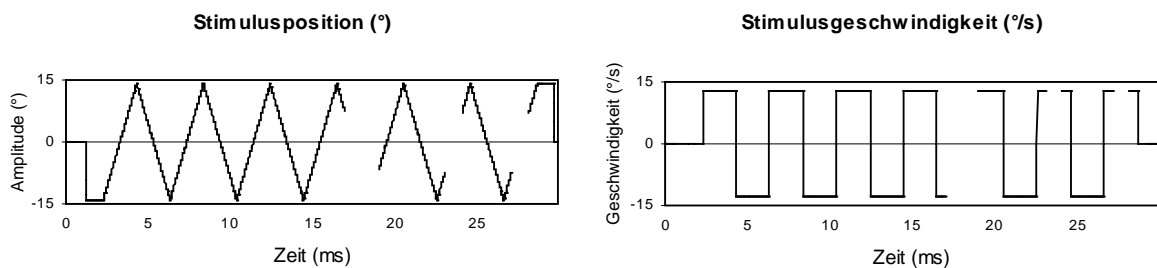


Abb. 5: Target-Blanking-Stimulus zur Untersuchung des Pursuits. Links: Targetposition; rechts: Targetgeschwindigkeit.

Messgrößen

Gain

Als Messparameter zur Registrierung von Augenfolgebewegungen dient der sog. „Gain“. Dieser Gain spiegelt das Verhältnis der Augengeschwindigkeit zur Targetgeschwindigkeit wieder und errechnet sich aus dem Quotienten beider Geschwindigkeiten. Ein Gain von der Größe eins bedeutet somit eine identische Geschwindigkeit von Stimulus und Augenfolgebewegung und damit optimale foveale Stabilisation des Stimulus-Abbildes.

Der Gain kann über verschieden lange Zeitintervalle registriert und anschließend gemittelt werden. Beispielsweise bietet sich im Falle des Sinusstimulus zur Wahl der Intervalllänge der Durchlauf einer Sinusschwingung an, da in diesem Abschnitt der Reiz zweimal Maximalgeschwindigkeiten erreicht. Der aus diesem Intervall berechnete durchschnittliche Gain bezieht sich auf mittlere Target- und Augengeschwindigkeiten.

Bei Dreiecksreizen wird der Gain auf gleiche Weise aus der Beziehung der durchschnittlichen Stimulusgeschwindigkeit zwischen den Richtungswechseln und der entsprechenden mittleren Augengeschwindigkeit bestimmt.

Phase

Ferner lässt sich bei dem dreiecksförmigen Reizmuster nach jedem Umkehrpunkt eine zeitliche Verzögerung der Augenfolgebewegung erkennen, mit welcher der Betrachter auf den Richtungswechsel des Stimulus reagiert. Kleine Latenzzeiten zeigen dabei ein hohes Maß an prädiktiven Einflüssen an. In gleicher Weise wie beim Dreiecksstimulus tritt auch beim Sinusstimulus dieser Verzögerungsmechanismus an den Wendepunkten in Erscheinung, wobei er sich hier in Form einer Phasenverschiebung des Augensignals gegenüber der sinusförmigen Targetbewegung zeigt.

Latenz

Eine weitere bestimmbare Messgröße ist die Latenz. Sie stellt einen messbaren Parameter für die Reaktionszeit dar, die das menschliche Auge braucht, um von der Wahrnehmung eines bewegten Blickziels und seiner Geschwindigkeitserkennung über die Berechnung einer okulomotorischen Antwort zu deren Ausführung zu gelangen. Im Rahmen des Target-Blanking-Stimulus (siehe S.10) misst die Latenz die Zeit, die der Proband zur Reaktion auf das Ein- und Ausblenden des Targets benötigt.

Residualgains und prozentualen Residualgeschwindigkeit

Ein wichtiges Kriterium für die Bestimmung der prädiktiven Leistung beim Target-Blanking-Paradigma ist die Ermittlung des Residualgains und der prozentualen Residual-

geschwindigkeit. Der Residualgain errechnet sich aus dem Quotienten der Augengeschwindigkeit während der Dunkelphase und der rekonstruierten Stimulusgeschwindigkeit in dieser Zeit. Die prozentuale Residualgeschwindigkeit spiegelt dagegen das Verhältnis der Restgeschwindigkeit während der Target-Blanking-Phase zur mittleren Augengeschwindigkeit der prädiktiven Vorlaufzyklen wieder.

1.2.2. Anatomische Strukturen

Voraussetzung für die Initiierung langsamer Augenfolgebewegungen ist die foveale Fixierung eines bewegten Blickziels. Der visuelle Reiz wird via Sehbahn über das Corpus geniculatum laterale zur primären kortikalen Sehrinde (Area 17) geleitet. Studien an Primaten zeigen, dass anschließend richtungsselektive Neurone der Area MT („middle temporal“ = Area V5), einer extrastriären visuellen Region im Sulcus temporalis superior, aktiviert werden (Maunsell et al., 1983; Mikami et al., 1986). Als vergleichbare kortikale Struktur wurde beim Menschen mittels PET- und fMRT-Untersuchungen der Übergang zwischen den Areae 19 und 37 im parietookzipitalen Kortex identifiziert (Watson et al., 1993; Tootell et al., 1995). Ihre Funktion besteht in der Identifizierung der Bildverschiebungsgeschwindigkeit zwischen Sehobjekt und Fovea. Von dort gelangen die Pursuit-Signale zu einer benachbarten kortikalen Struktur, der Area MST („middle superior temporal“), deren humanes Homolog im okzipitoparietotemporalen Übergangsbereich (Area 39, 19, 37) dorsal und rostral der Area MT, liegt. Hier befinden sich Neurone, die zuständig sind für eine stabile Raumwahrnehmung, indem sie die visuelle Information über großflächige Objekt- und Hintergrundbewegungen in Zusammenhang bringen mit extraretinalen Positionsinformationen von Augenbewegungen. Die Fähigkeit der MST-Area, den Pursuit-Ablauf in ein extrapersonales Weltkoordinatensystem zu integrieren, erfordert außer dem Eingang von Augenbewegungssignalen auch die Information über Kopf- und Körperbewegungen, die sie durch wechselseitige neuronale Verbindungen mit vestibulären Arealen der Großhirnrinde erhält. Im Gegensatz zur MT-Area treten nach Läsionen der MST-Area, unabhängig vom Ort der retinalen Präsentation eines Sehobjekts, direktionale Ausfälle von ipsiversiv geführten Augenfolgebewegungen auftreten (Reduktion der Gaugeschwindigkeit), während sich Defekte der MT-Region selektiv retinotop auf die Initiierung von Pursuit-Bewegungen im contralateralen Gesichtsfeldbereich auswirken (Dürsteler et al., 1987; Dürsteler et al., 1988).

Im Bereich des frontalen Kortex, der besonders im Interesse der Schizophrenieforschung steht, sind am Pursuitsystem sowohl das FEF („frontal eye field“), als auch das SEF („supplementary eye field“) beteiligt. Während das FEF beim Menschen im Sulcus arcuatus des frontalen Kortex lokalisiert ist, befindet sich das SEF im Bereich des dorsomedialen frontalen Kortex, der SMA („supplementary motor area“) benachbart. Von

beiden Regionen verlaufen Projektionswege zu den MT- und MST-Arealen. Obwohl die genaue Funktion des FEF innerhalb des Pursuitsystems noch weitgehend unbekannt ist, vermutet man, dass das FEF modulierend in den ansonsten reflektorisch gesteuerten Ablauf der Folgebewegungen eingreift (Tanaka und Lisberger, 2002). Insbesondere die motorische Steuerung und Generierung von Pursuitgeschwindigkeit und –beschleunigung scheinen davon betroffen zu sein (Macavoy und Bruce, 1995). Wie aus Untersuchungen an Primaten bekannt ist, führen Läsionen dieser Region zu einer ipsiversiven Gainreduktion ohne Phasenverzögerung, während nach Läsionen im Gebiet der SMA auch Phasenverzögerungen, d.h. Einschränkungen der prädiktiven Pursuit-Komponente, nachweisbar sind. Detaillierter erforscht als der spezifische funktionelle Beitrag des FEF zum System der langsamen Augefolgebewegungen sind dagegen dessen modifikatorische Fähigkeiten in Bezug auf die Steuerung von Sakkaden.

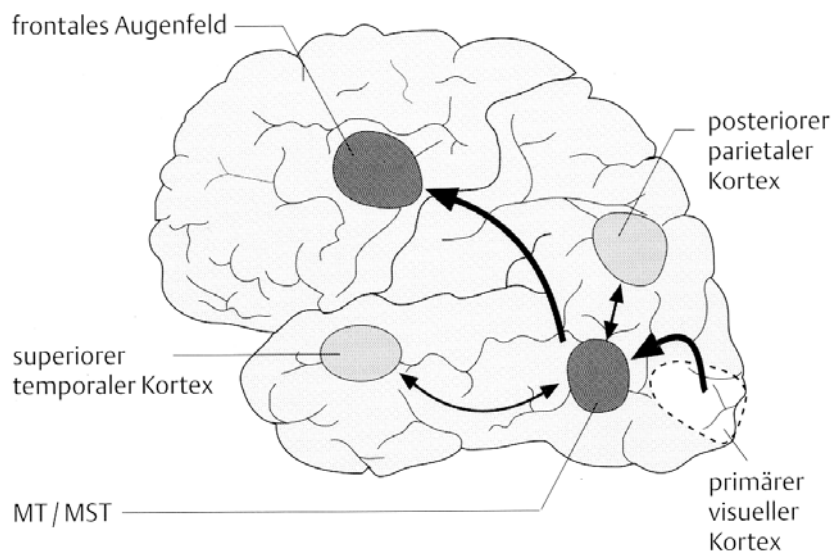


Abb. 6:

Kortikale Pursuitareale.

Die wichtigsten Felder sind MT und MST sowie das frontale Augenfeld (FAF). Der posteriore parietale Kortex (PPC) und der obere temporale Kortex (STC) tragen wahrscheinlich nur indirekt über Faktoren wie Aufmerksamkeitsshift o.ä. zur Pursuitbewegung bei (aus Huber und Kömpf, 1998, Abb. 2.20).

Die Kontrolle von Aufmerksamkeitsaspekten bei der Durchführung langsamer Folgebewegungen übernimmt der posteriore parietale Kortex (Area 40).

Außer den genannten kortikalen Strukturen sind auch einige infratentorielle Regionen in das System der langsamen Augenfolgebewegungen integriert. So bestehen von den genannten Hirnzentren, insbesondere den MST- und FEF-Strukturen, Verbindungen zu den dorsolateralen pontinen Kernen, dem Flokkulus und dorsalem Vermis des Zerebellums, den vestibulären Kernen und optomotorischen Hirnnervenkernen.

1.2.3. Pursuit-Modelle

Viele Modelle zum Pursuitsystem gehen von der Existenz eines Eingangssignals, dargestellt durch die Geschwindigkeit der Targetbewegung, und eines Ausgangssignals aus, repräsentiert durch die Augenfolgegeschwindigkeit. Die resultierende Differenz zwischen Ein- und Ausgangsgeschwindigkeit, die sog. „retinal slip velocity“, ist die foveal fixierte und für das Auge wahrnehmbare Geschwindigkeit. Man stellt sich diese Differenzbildung auch als eine Art negativer oder äußerer Feedbackschleife vor (Robinson et al., 1986).

Von anderen Modellen wird dieses Konzept um die Vorstellung einer positiven bzw. inneren Feedbackschleife erweitert. Der Grundgedanke dafür ist die Entwicklung eines „Reafferenz-Prinzips“ bzw. „Efferenzkopie-Prinzips“. Dazu wird nach Eingang einer afferenten Information über den Geschwindigkeitsreiz ein efferentes Signal zu den Augenmuskeln projiziert, von dem intern eine Kopie erstellt wird. Diese Kopie gelangt als re-afferentes Signal bzw. als sog. „Efferenzkopie“ in bestimmte kortikale Zentren, wo sie mit dem ursprünglichen afferenten Signal verglichen wird. Auf diese Weise kann schließlich der an die Augenmuskeln zurückgesendete Impuls durch interne Antizipation an die aktuelle Targetgeschwindigkeit angepasst werden (Van den Berg et al., 1988; Barnes et al., 1995).

1.3. Visuelle Bewegungseinschätzung und Raumwahrnehmung

Von Interesse für die Orientierung des Menschen in seiner Umwelt sind bestimmte Wahrnehmungsphänomene, über die das humane Gehirn verfügt. Dazu zählt die Fähigkeit, Bewegungen wahrzunehmen oder Räumlichkeit zu erkennen.

1.3.1. Bewegungswahrnehmung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten „Bewegung“ visuell wahrzunehmen. Im einfachsten Fall kann sich ein Objekt in Bezug auf den Beobachter bewegen und von diesem als bewegt erkannt werden. Zwei oder mehr Objekte können sich aber auch im Sinne einer Relativbewegung zueinander bewegen. Neben der Registrierung von Eigenbewegungen, die auf rotatorischer oder linearer vestibulärer Reizung beruhen, können auch visuelle Reize eine scheinbare Eigenbewegungswahrnehmung stimulieren, wie das Beispiel eines Beobachters zeigt, der meint, mit einem Zug zu fahren, während er eigentlich aus einem stehenden Zug heraus einen zweiten vorbeifahrenden Zug beobachtet.

Wie man anhand von Läsionsstudien belegen kann, ist das Bewegungssehen eine eigenständige Teilleistung des Hirns. Die anatomische Repräsentation der visuellen Bewegungswahrnehmung schließt die Neurone der MT- und MST-Area im Primatenhirn ein. Das Homolog zur Area MT befindet sich im humanen Hirn im Bereich des parietookzipitalen Kortex, zytoarchitektonisch Area 19 und deren Nachbarschaft entsprechend. Die Area MST ist im parietookzipitalen Übergang der Area 39, 19 und 37 lokalisiert. Funktionell dient die Area MT als Eingangsstruktur für die Analyse visueller Bewegungsimpulse, die anschließend zur Area MST weitergeleitet werden.

Ein isoliertes Bewegungswahrnehmungsdefizit wurde von Zihl et al. (1983) erstmals bei einem Patienten mit bilateralen Läsionen des dorsolateralen visuellen Assoziationskortex (Area 19, 39) beschrieben. Ihr Patient hatte starke Einschränkungen des Bewegungssehens, das auf die grobe Unterscheidungsfähigkeit zwischen bewegt/unbewegt und die Erkennung der Bewegungsrichtung eines Einzelreizes reduziert war. Außer der defekten Wahrnehmung von Bewegungsabläufen waren weder der Visus noch das Gesichtsfeld, das räumliche Sehen, das Farbsehen oder das visuelle Erkennen gestört. Eine weitere Studie von Vaina et al. (1990) bestätigt anhand eines Patienten mit bilateraler posteriorer Hirnschädigung die Beobachtungen über ein isoliertes Bewegungswahrnehmungsdefizit. Vaina et al. differenzierten ihre Untersuchungen jedoch noch weiter und stellten fest, dass ihr Patient, trotz seines gestörten Bewegungssehens, die Fähigkeit komplexe Formen von Objekten während des Bewegungsablaufs zu erkennen, behalten hatte. Beschrieben wurde dieses Phänomen von ihnen als eine uneingeschränkte „biologische Bewegung“. Patienten mit bilateralen Hirnläsionen und

resultierenden schweren Bewegungswahrnehmungsdefiziten sind aber selten zu beobachten. Häufiger lassen sich Patienten finden mit einseitigen Strukturdefekten in bewegungswahrnehmungsrelevanten Hirnzentren. Diese Patienten scheinen wesentlich weniger beeinträchtigt, da sie zu einem großen Teil ihre Einschränkungen durch kontralaterale intakte Hirnareale kompensieren können (Greenlee und Smith, 1997).

Essentiell ist eine intakte Bewegungswahrnehmung insbesondere für langsame Augenfolgebewegungen. Bei einseitigen Läsionen der Area MT können beispielsweise Objekte im kontralateralen Gesichtsfeld nicht mehr suffizient verfolgt werden, obwohl sie visuell wahrgenommen werden. Die kontralateralen Bewegungswahrnehmungsskotome entsprechen dabei in ihrer Größe und Form den strukturellen Defekten der Area MT. Das Sakkadensystem bleibt indessen nach MT-Läsionen unbeeinträchtigt weiter funktionsfähig. Im Gegensatz zum retinotopem Aufbau der Area MT, ist die Area MST nicht retinotop gegliedert. So treten nach Schädigungen der MST-Region, unabhängig von deren genauen Lokalisation, ipsiversiv gerichtete Pursuitstörungen auf. Vorwiegend der laterale Bereich der Area MST (MSTl) ist für die Generierung von langsamen Augenfolgebewegungen zuständig. Aktiviert wird dieser Bereich sowohl durch langsame Augenfolgebewegungen als auch durch retinale Bildverschiebungen und Kopfbewegungen. Die neuronalen Aktivierungscharakteristika der Area MSTl erlauben es somit, unabhängig von Eigenbewegungen, Koordinaten für Objekte im Außenraum zu erstellen. Dieses sog. Weltkoordinaten-System der Area MST ermöglicht es gegenüber dem retinalen Koordinatensystem der Area MT, auch nicht direkt visuelle Informationen (z. B. akustische Reize) in ein einheitliches Rahmenkonzept zu integrieren und eine geordnete Direktion von Augen-, Kopf- und Handbewegungen zu erreichen (Kömpf und Heide, 1998a).

Zur selektiven Betrachtung der cerebralen Verarbeitung visueller Bewegungsinformation eignen sich psychophysische Testmethoden. Diese Tests arbeiten mit einer Kombination aus physischer und psychischer Komponente, dargestellt durch die visuelle Präsentation des Reizes und subjektive Beurteilung durch die Testperson. Nach visueller Wahrnehmung der angebotenen Stimuli werden die Probanden aufgefordert, bestimmte Aspekte der Bewegungsreize wie Geschwindigkeit oder Richtung einzuschätzen. Voraussetzung für diese Untersuchungen ist eine strenge Kontrolle der Testmethoden, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten und auch indirekte Hinweise über bewegte Reize auszuschließen

1.3.2. Raumwahrnehmung

Die Raumwahrnehmung wird über die visuelle Komponente hinaus auch durch Einflüsse aus anderen somatosensorischen Sinnessystemen (vestibuläre und propriozeptive Afferenzen) (Heide et al., 1995) mitbestimmt.

Grundlage für die visuelle Erfassung eines dreidimensionalen Raumeindrucks ist das zweidimensionale Netzhautbild. Während vertikale und horizontale Sehachse direkt retinal präsentiert werden, beruht das stereoskopische Sehen auf komplexen biokulären Fusionsvorgängen. Häufig kann die Tiefeninformation über einen Raum durch Positionsänderungen der Augen ergänzt werden, so dass auch größere Raumstrukturen detailliert erkannt werden können. Primär sind sakkadische Augenbewegungen an der gezielten visuellen Raumabtastung beteiligt. Sie bilden eines von fünf Subsystemen unterschiedlicher Augenbewegungsformen, die dem okulomotorischen System zur visuellen Orientierung zur Verfügung stehen. Wichtig für eine stabile interne Darstellung des Raumes ist außerdem die sog. „Raumkonstanz“, die unabhängig von Lageänderungen des Kopfes besteht und die Wahrnehmung von Eigenbewegungen des Körpers oder der Augen während des Sehvorgangs supprimiert (Kömpf und Heide, 1998b). Verschiedene Modelle wurden zur Erklärung dieses Phänomens entwickelt, u.a. die Vorstellung von einem cerebral repräsentierten stabilen externen Koordinatensystem, das unabhängig von afferenten sensomotorischen Informationen über Lageveränderungen des Körpers existiert. Andere Modelle gehen von einer cerebralen Raumrepräsentation in getrennten retinalen und motorischen Koordinaten aus. Das afferente visuelle Signal wird dabei in einem speziellen retinalen Koordinatensystem codiert und anschließend in ein zweites Koordinatensystem für die efferente okulomotorische Information transferiert. Während der Kommunikation beider Koordinatensysteme erfolgt ständig eine Anpassung an die aktuelle Augen-, Kopf- und Körperposition (Heide et al., 1995). Obwohl bisher noch kein definitives anatomisches Korrelat für die Transferleistungen sowohl zwischen externen und internen Koordinatensystemen als auch zwischen retinalen und motorischen Koordinatensystemen gefunden werden konnte, vermutet man derartige Strukturen im posterioren parietalen Cortex (PPC), insbesondere der rechten Hemisphäre (Schoepf et al., 1996; Heide und Kömpf, 1997).

1.4. Zusammenhänge zwischen okulomotorischem System und Schizophrenie

Erste Beobachtungen über gestörte Augenbewegungen bei Schizophrenie wurden schon Anfang des letzten Jahrhunderts von verschiedenen Wissenschaftlern (Diefendorf und Dodge, 1908; Couch und Fox, 1934; White, 1938) dokumentiert und Mitte der siebziger Jahre von Holzman et al. (1973) erneut aufgegriffen und einer systematischen Untersuchung zugeführt. Einen zusammenfassenden Überblick zu Studien mit moderner Technik und Terminologie gaben schließlich Hutton und Kennard (1998).

Es lassen sich sowohl Störungen bei der Ausführung von Sakkaden feststellen als auch erniedrigte Gainwerte bei langsamen Augenfolgebewegungen (Clementz et al., 1994; Thaker et al., 1998; Sweeney et al., 1999; Avila et al., 2002). Im Durchschnitt wird von einer Erniedrigung des Gains um ca. 10-25% im Vergleich zu Normalprobanden ausgegangen (Abel et al., 1992). Die Übergänge von pathologischen Gainwerten zu Normalwerten sind dabei fließend. Bei den langsamen Augenbewegungen fällt außerdem eine erhöhte Frequenz von eingestreuten Sakkaden auf, die wahrscheinlich als Aufholsakkaden („Catch-up-Sakkaden“) fungieren, um Positionsfehler infolge eines zu niedrigen Gains auszugleichen (Abel et al., 1991). Die genannten Defizite treten bei klassisch Schizophrenen mit einer Prävalenz von durchschnittlich 50% auf (Moser et al., 1990; Arolt et al., 1993). Im Vergleich dazu finden sich ähnliche Störungen jedoch nur bei 4-8% der Normalbevölkerung (Iacono, 1985; Holzman, 1987; Clementz und Sweeney, 1990; Levy et al., 1993). Es handelt sich jedoch nicht um spezifische Defizite für diesen Kreis von Erkrankungen sondern eher um Auffälligkeiten, die bei auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise Depressionen oder Manien (Kathmann et al., 2003) zu beobachten sind.

Darüber hinaus wurde mehrfach ein Geschwindigkeitswahrnehmungsdefizit bei schizophrenen Patienten beschrieben, dass am ehesten auf ein parieto-occipitales Defizit zurückführbar und causal an den SPEM („smooth pursuit eye movement“) -Störungen beteiligt sein könnte (Holzman, 2000).

Eine unspezifische Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit soll laut Schlenker et al. (1994) weitgehend auszuschließen sein.

Da für die meisten Studien heute nur medikamentös therapierte Patienten zur Verfügung stehen, hat man auch diesen Aspekt genauer untersucht. Es konnten aber keine speziellen Auswirkungen einer klassischen Neuroleptikamedikation auf Augenbewegungen nachgewiesen werden (Thaker et al., 1999), wobei sich die Autoren vorwiegend auf historische Untersuchungen berufen, die vor der Einführung von Neuroleptika durchgeführt wurden (Holzman et al., 1975; Holzman, 1985; Holzman, 1987; Spohn et al., 1988; Mackert et al., 1992). In einer neueren Studie von Hutton et al.

(2001) konnte dagegen ein geringer Neuroleptika-Einfluß bei chronischem Verlauf der Erkrankung demonstriert werden, während sich unter kurzfristiger Medikation keine Auswirkungen beobachten ließen. Wichtig erschien dabei, dass weniger der Neuroleptika-Einfluß als der chronische Krankheitsverlauf zu Gainreduktionen führte. Insgesamt ließ sich jedoch kein zeitlicher Zusammenhang zwischen den beobachteten Störungen und akuten schizophrenen Episoden verifizieren, da auch in Remissionsphasen residuale Symptome der Augenbewegungsstörungen bestehen bleiben (Levy et al., 1983; Spohn et al., 1988; Hutton et al., 1998).

Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass im Rahmen der Schizophrenie Funktionsstörungen in bestimmten okulomotorischen Hirnstrukturen vorliegen, jedoch konnte diesen noch keine eindeutige Lokalisation zugeordnet werden. In Anbetracht dieser Tatsache bietet es sich an, das Zusammenspiel am Pursuitablauf beteiligter Mechanismen in einzelne Teilaspekte (Geschwindigkeit, Beschleunigung, Prädiktion) zu differenzieren. Aus Läsionsstudien weiß man, dass diese wichtigen Komponenten des okulomotorischen Systems in verschiedenen Hirnarealen repräsentiert sind, und kann auf diese Weise beeinträchtigte Hirnregionen eingrenzen.

Ziel der Untersuchungen von gestörten Augenbewegungen schizophrener Patienten bleibt daher, die allgemeinen SPEM-Störungen weiter zu analysieren, um sie als „biologischen Marker“ für eine genetische Disposition (Vulnerabilität) in der Schizophreniediagnostik und -therapie einsetzen zu können (Clementz et al., 1990; Arolt et al., 1993; Lee et al., 2000; Thaker et al., 2000a). Unterstrichen wird diese Vorstellung von der Beobachtung, dass besagte Störungen auch bei 50% der nicht-psychotischen erstgradigen Verwandten schizophrener Patienten auftreten (Arolt et al., 1996; Lencer et al., 1999). In genetischen Studien zeichnete sich ein Zusammenhang zwischen SPEM-Defiziten und Chromosom 6p21 ab, dessen Bedeutung aber bisher noch nicht eindeutig aufgeklärt werden konnte (Clementz et al., 1992; Arolt et al., 1996; Arolt et al., 1999).

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Anhand verschiedener Untersuchungsansätze wurde versucht, Einzelkomponenten des langsamen Augenfolgebewegungssystems schizophrener Patienten differenziert zu analysieren, um dadurch Störungen von Teilfunktionen und der dabei beteiligten Hirnstrukturen weiter aufzuklären zu können.

Primär sollten dazu die beschriebenen Gaindefizite durch eigene okulographische Messungen an einem Patientenkollektiv überprüft werden und anschließend eine Sättigungsgrenze sowohl für die Stimulusgeschwindigkeit als auch für die Stimulusbeschleunigung bestimmt werden, bis zu der schizophrene Patienten noch eine suffiziente Pursuit-Bewegung ausführen können. Man vermutet, dass getrennte Hirnstrukturen für diese Grundfunktionen zuständig sind.

Ein weiterer Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der visuellen Bewegungswahrnehmung, einer elementaren Voraussetzung für Augenfolgebewegungen. Dazu wurden direkte psycho-physische Testmethoden eingesetzt, mit Hilfe derer man die visuelle Bewegungs- und Geschwindigkeitseinschätzung messen konnte. Ein spezieller Test zur visuellen Raumwahrnehmung sollte die Ergebnisse weiter spezifizieren helfen.

Abschließend wurde auf die Rolle der Prädiktion im Pursuitsystem schizophrener Patienten eingegangen. Einerseits könnte die Phasenverschiebung zwischen Augenfolgebewegungs- und Stimulussignal bei der okulographischen Ableitung von Folgebewegungen Hinweise auf Störungen der internen Antizipation geben, andererseits ließ sich dieser Aspekt auch durch die plötzliche Ausblendung eines periodischen Targets untersuchen.

Abschließend wurde versucht, die experimentell untersuchten Teilleistungsstörungen entsprechenden Hirnregionen, deren Funktion in Läsionsstudien erforscht wurde, topographisch zuzuordnen.

2. Methoden

2.1. Probanden

An der Studie nahmen nach Aufklärung und Zustimmung 20 schizophrene Patienten und 19 Normpersonen teil. Die registrierten Daten waren jedoch nur für 18 Patienten auswertbar. Abweichend von diesen Personenzahlen wurde sowohl die Untersuchung des Target-Blanking-Paradigmas als auch der psychophysische Test zur Analyse visuell-räumlicher Wahrnehmung jeweils mit einem kleineren Probandenkollektiv durchgeführt, das sich aus den beschriebenen Normpersonen- und Patientengruppen rekrutierte.

Die Patienten mit der Diagnose Schizophrenie nach DSM-III-R und ICD-10 wurden von der Klinik für Psychiatrie der Universität Lübeck sowohl stationär als auch ambulant in der Poliklinik betreut und wiesen zur Zeit der Untersuchung (April bis September 1995) eine stabile Residualsymptomatik auf. Anamnestisch waren mindestens zwei abgelaufene Schübe bekannt. Ausschlusskriterien waren eine Fehlsichtigkeit von mehr als 2 Dioptrien, mit Visusminderung unter 0,7, ophthalmologische, neurologische oder andere schwere organische Erkrankungen.

Psychopathologisch wurden die Patienten ausführlich von erfahrenen Psychiatern der Universitätsklinik untersucht und nach der „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) (Kay, 1987) klassifiziert. Bei sechs Patienten wurde die schizophrene Psychose als paranoid-halluzinatorisch (ICD-10: F20.0), bei vier Patienten als residual (ICD-10: F20.5) und bei acht Patienten als undifferenziert (ICD-10: F20.30) dokumentiert. Die erhaltungstherapeutische Medikation erfolgte bei dreizehn Patienten mit klassischen hochpotenten [Flupentixol (Fluanxol[®]), Pimozid (Orap[®])] und niederpotenten [Chlorprothixen (Truxal[®]), Promethazin (Atrosil[®]), Prothipendyl (Dominal[®])] Neuroleptika als Mono- oder Kombinationstherapie. Die übrigen fünf Patienten erhielten atypische Neuroleptika [Clozapin (Leponex[®]), Risperidon (Risperdal[®]), Olanzapin (Zyprexa[®])]. Zwei Personen wurden zusätzlich mit Anticholinergika [Biperiden (Akineton[®])] therapiert.

Als Kontrollgruppe standen 19 Personen (Mitarbeiter und Studenten der medizinischen Universität Lübeck) zur Verfügung, die den beschriebenen Visuskriterien entsprachen und anamnestisch keine neurologischen, psychiatrischen Erkrankungen oder andere schwere organische Erkrankungen aufwiesen. Das durchschnittliche Alter der Normpersonen betrug 34,2 +/- 6 Jahre und unterschied sich somit nicht signifikant von der Alterstruktur im Patientenkollektiv (32,9 +/- 8 Jahre) bzw. deren Untergruppen. Ebenso bestand kein Unterschied zwischen diesen Gruppen in Bezug auf die Geschlechterverhältnisse.

2. Methoden

Die demographischen Daten der untersuchten Gruppen sind in Tabelle 1 zu finden. Weitere Erläuterungen zu den Untergruppen der Patienten werden im Rahmen der Methoden des Target-Blanking-Versuchs und der visuellen Raumwahrnehmung (siehe unten) beschrieben.

| | Norm- personen | Patienten | Patienten (1) | Patienten (2) |
|---|---------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Gruppengröße | 19 | 18 | 9 | 8 |
| Alter | 34.2 ± 6 (29-53) | 32.9 ± 8.6 (19-49) | 31.2 ± 8.6 (19-44) | 31.8 ± 8.1 (20-44) |
| Geschlecht (m/w) | 12/7 | 14/4 | 7/2 | 5/3 |
| PANSS | | 63.6 ± 22.5 | 62.8 ± 24.9 | 70.1 ± 19 |
| Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie | | 5 | 3 | 4 |
| Residuale Schizophrenie | | 5 | 2 | 1 |
| Undifferenzierte Schizophrenie | | 8 | 4 | 3 |
| Poliklinikpatienten / stationäre Patienten | | 13/5 | 9/0 | 8/0 |
| Klassische Neuroleptikamedikation Anzahl der Patienten mittlere äquivalente Carbamazepindosis | | 8 Patienten; 277mg (168-500mg) | 5 Patienten; 277mg (168-500mg) | 7 Patienten; 277mg (168-500mg) |
| Atypische neuroleptische Medikation Anzahl der Patienten und mittlere Dosis für Clozapin, Olanzapin und Risperidon | | 7 Pat. CLO: 88mg 1 Pat. OLA: 20mg 2 Pat. RIS: 40mg | 4 Pat. CLO: 88mg | 1 Pat. CLO: 88mg |

Tab. 1: Demographische Daten der Normpersonen, der Patienten und zweier Patientenuntergruppen.

Patienten (1): Untersuchung im Rahmen der „visuell-räumlichen Wahrnehmung“ (VS),

Patienten (2): Untersuchung im Rahmen des „Target-Blanking-Versuchs“.

2.2. Registrierung von Augenbewegungen

2.2.1. Infrarot-Reflex-Okulographie

Zur Ableitung der Augenfolgebewegungen wurde die Infrarot-Reflex-Okulographie (IROG) verwendet (Katz et al., 1987). Diese Registrierungsmethode der Augenbewegungen lässt sich in eine größere Gruppe von photoelektrischen Verfahren einordnen, die auf dem Prinzip beruhen, die Augen mit Infrarotlicht (das unsichtbare Licht vermeidet Blendung und unerwünschte Pupillenreaktionen) zu bestrahlen und die dabei entstehenden Reflexionen mittels Photozellen aufzufangen. Im Gegensatz zu Ableitungsverfahren, die die Gesamtmenge der reflektierten Strahlung der Augen in Relation zur Kopfposition

erfassen, werden bei der IROG die unterschiedlichen Reflexionsintensitäten von Sklera, Iris und Pupille durch Photodetektoren abgebildet. Der Vorteil dieser Verfahren, die hauptsächlich zur Aufzeichnung von horizontalen Augenbewegungen geeignet sind, besteht in ihrer nicht invasiven Anwendbarkeit und relativ hohen Sensitivität.

Im vorliegenden Fall beleuchtete das Versuchsgerät (Eye Tracker der Firma AMTech) von einer jeweils rechts und links, lateral und medial angebrachten Infrarotlichtquelle aus beide Augen, wobei sich die Belichtungszone auf einen horizontalen Streifen beschränkte, der sich über Sklera, Iris und Pupille erstreckte. Nach Reflexion am Auge wurde dieser Streifen über einen Infrarotlicht reflektierenden Plexiglasschirm und eine Linse geleitet, um anschließend auf einem linearen Photodiodenarray abgebildet zu werden. Die photodetektorische Aufzeichnung registrierte dabei die ausgeprägte Reflexionsintensitätsdifferenz im Übergangsbereich von der schwach reflektierenden Pupille zur stärker reflektierenden Iris. Variationen der Pupillengröße blieben dabei irrelevant, da sich die Registrierung des Augensignals am Mittelpunkt orientierte. Die Auflösung des Verfahrens war mit 0.08° relativ genau und hing von den Abmessungen der Photodioden ab.

Zur Vermeidung von Maßstabsfehlern der photodetektorischen Abbildung, infolge Abstandsänderungen zwischen Auge und Detektoranordnung, wurde zu Beginn jeder Messung der Proband aufgefordert, das Target mittels eines Sakkadensprungs zu fixieren, um seinen individuellen Eichfaktor zu bestimmen. Bei Variationen der Kopfposition während einer Augenfolgebewegungsableitung verlor der ermittelte Eichfaktor seine Gültigkeit. Deshalb waren zur Fixation des Kopfes eine Kinnstütze, ein Stirnbalken und ein zusätzliches Beißbrett vorgesehen. Sollten trotz dieser Vorkehrungen Positionsänderungen aufgetreten sein, so führten axiale Kopfdrehungen zu Verschiebungen des Nullpunktes, die sich jedoch nur für die Dauer der Kopfbewegung auf die abgeleitete Augengeschwindigkeit auswirkten. Kopfdrehungen um die horizontale Achse veränderten den Eichfaktor direkt. So konnten schon geringe Verschiebungen der Apparatur in Relation zum Auge große Artefakte bewirken (eine Verschiebung von 1 mm entsprach beispielsweise $0,5^\circ$).

Nach Transformation der gemessenen Signale in elektrische Impulse wurden diese auf einem Oszillographen aufgezeichnet.

Das endgültige auf wenige Winkelsekunden genaue Augenpositionssignal, welches das System aus dem Mittelpunkt beider Pupillenrandsignale errechnete, wurde anschließend mit einer Frequenz von 200 Hz digitalisiert und zur weiteren Analyse abgespeichert.

2.2.2. Aufnahmebedingungen

Die Untersuchung der langsamen Augenfolgebewegungen mittels IROG erfolgte in einem ruhigen, bis auf wenige Lux abgedunkelten Raum. Bei jedem Probanden wurde das gesamte unten beschriebene Spektrum an Sinus- und Target-Blanking-Stimuli abgeleitet. Zu Beginn einer Sitzung wurden die Versuchspersonen aufgefordert, das von einem Helium-Neon-Laser auf eine 1m entfernte Leinwand projizierte, im Durchmesser 0.5° große Target während seiner sinus- bzw. dreieckförmigen Bewegungen möglichst genau zu fixieren und dabei Lidschläge weitestgehend zu vermeiden. Für die Messungen des Target-Blanking-Paradigmas erhielten die Personen zusätzlich die Anweisung dem imaginären Weg des ausgeblendeten Laserpunktes visuell zu folgen. Zwischen den einzelnen Ableitungen sollten die Probanden ihre Augen schließen. Die Präsentation der einzelnen Stimuli erfolgte unabhängig von einer bestimmten Reihenfolge und dauerte insgesamt 1 Stunde.

2.2.3. Visuelle Stimuli

Sinus-Stimuli

Zur Untersuchung langsamer Augenfolgebewegungen wurde ein Spektrum von sinusförmigen Stimuli mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und Beschleunigungen eingesetzt.

Der jeweilige Stimulus führte dem Probanden, von seiner Startposition aus, eine der Amplitudengröße des Stimulus entsprechende, Eichzacke vor, um anschließend über einen konstanten Zeitraum von ~ 16000 ms in eine gleichförmige Sinusschwingung mit bestimmter Frequenz und Amplitude überzugehen. Der Frequenzbereich der verschiedenen Stimuli variierte dabei von 0.25 Hz bis 2 Hz bei Amplitudengrößen von 1.25° bis 20° , wobei das Signal entsprechend viele Zyklen aufzeichnete. Die resultierenden Geschwindigkeiten reichten von $15.7^\circ/s$ bis $125.7^\circ/s$ bei Beschleunigungen von $24.7^\circ/s^2$ bis $789.6^\circ/s^2$. Jeder Stimulus wurde zweimal abgeleitet, wobei der Stimulus alternierend mit einer nach links bzw. rechts ausgerichteten Bewegung begann.

Im Folgenden wird eine tabellarische Übersicht über die neun verwendeten Stimuli (S1-S9) gegeben:

| S | A (°) | F (Hz) | v (°/s) | a (°/s²) | ZA | ZD (ms) |
|----------|--------------|---------------|----------------|----------------------------|-----------|----------------|
| S1 | 10 | 0.25 | 15.7 | 24.7 | 2 | ~ 8000 |
| S2 | 5 | 0.5 | 15.7 | 49.4 | 4 | ~ 4000 |
| S3 | 2.5 | 1 | 15.7 | 98.7 | 8 | ~ 2000 |
| S4 | 1.25 | 2 | 15.7 | 197.4 | 16 | ~ 1000 |
| S5 | 5 | 1 | 31.4 | 197.4 | 8 | ~ 2000 |
| S6 | 2.5 | 2 | 31.4 | 394.8 | 16 | ~ 1000 |
| S7 | 10 | 1 | 62.8 | 394.8 | 8 | ~ 2000 |
| S8 | 5 | 2 | 62.8 | 789.6 | 16 | ~ 1000 |
| S9 | 20 | 1 | 125.7 | 789.6 | 8 | ~ 2000 |

Tab. 2: Bezeichnung des Sinus-Stimulus (S), Amplitude (A), Frequenz (F) Geschwindigkeit (v), Beschleunigung (a), Anzahl der Zyklen (ZA), Länge der Zyklen (ZD).

Target-Blanking-Stimuli

Das Target-Blanking-Paradigma bietet die Möglichkeit prädiktive Komponenten langsamer Augenfolgebewegungen genauer zu differenzieren. Unter diesem Gesichtspunkt wurden in der Studie dreieckförmige Stimuli mit konstanten Geschwindigkeiten von 15°/s verwendet (siehe Abb. 5). Die Besonderheit dieser Ableitungen bestand darin, dass nach Durchlauf von mindestens drei Zyklen das Target für drei separate Zeitintervalle von 2000 ms und zweimal 1000 ms Dauer an unterschiedlichen Stimuluspositionen ausgeblendet wurde. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, dem imaginären Verlauf des Stimulus in den sog. „Target-Blanking-Phasen“ zu folgen. Bei der Auswertung wurde jeweils das Verhalten in der 2. und 3. Blanking-Phase (1000 ms) detaillierter betrachtet, während das erste Dunkel-Intervall (2000 ms) als Probe diente und nicht näher analysiert wurde.

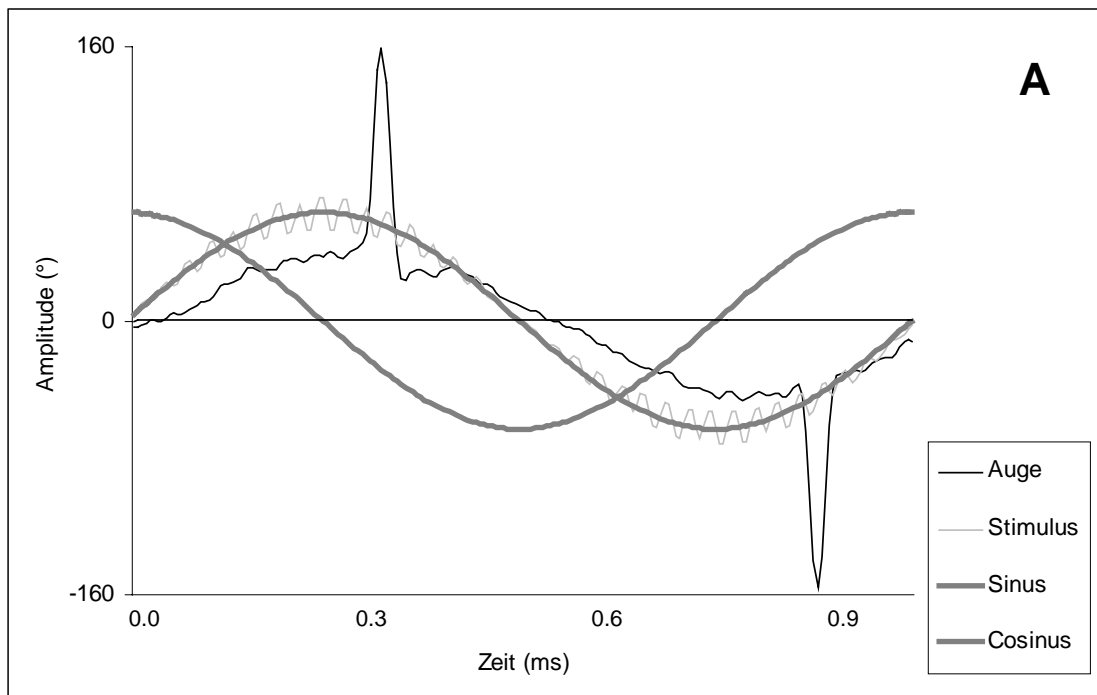
Da dieser Versuch höhere kognitive Anforderungen an die Probanden stellte als die vorhergehenden Augenfolgeableitungen und damit eine relativ größere Artefaktbelastung aufwies, konnte er nur für 8 Normpersonen und 6 Patienten aus dem gesamten Probandenkollektiv relevante Ergebnisse liefern.

2.2.4. Datenanalyse

Zur weiteren Datenanalyse wurden die okulographisch registrierten und mit 200 Hz digitalisierten Pursuit-Daten durch „EyeMap“, einem Auswerteprogramm (Eye tracker III, Am Tech, Katz et al., 1987), mittels eines gewichteten Mittelwertfilters nach dem Schema einer Fünf-Punkte-Filterung (1-3-4-3-1) geglättet und kalibriert. Anschließend wurde das Positionssignal in ein zweites Programm „Eyeanaly“ (entwickelt von P. Trillenberg, 1998) zur Sakkadenelimination, Gainberechnung sowie Phasenbestimmung transferiert. Separat für jedes Einzelintervall erfolgten die Bestimmung des gesamten mittleren Gains und die richtungselektive Gainberechnung für links und rechts. Aus den mittleren Gains konnten die mittlere Augengeschwindigkeit und -beschleunigung berechnet werden.

Beschreibung von „Eyeanaly“

Nach Eingabe fester Intervalllängen um die Geschwindigkeitsmaxima der sinusförmigen Stimulusbewegungen (~ 500 ms bei Stimuli mit der Frequenz 2 Hz; ~ 990 ms bei Stimuli mit der Frequenz 1 Hz; ~ 1970 ms bei Stimuli mit der Frequenz 0,5 Hz; ~ 4030 ms bei Stimuli mit der Frequenz 0,25 Hz) wurde der in einem Sinus-Zyklus des Stimulus gemessenen Augengeschwindigkeit eine lineare Kombination von Sinus und Kosinus $v_s \cdot \sin(\omega t) + v_c \cdot \cos(\omega t)$ nach der „Marquard-Levenberg-Methode“ angepasst (siehe Abb. B fit) (Borse et al., 1997; Sachs et al., 2002).



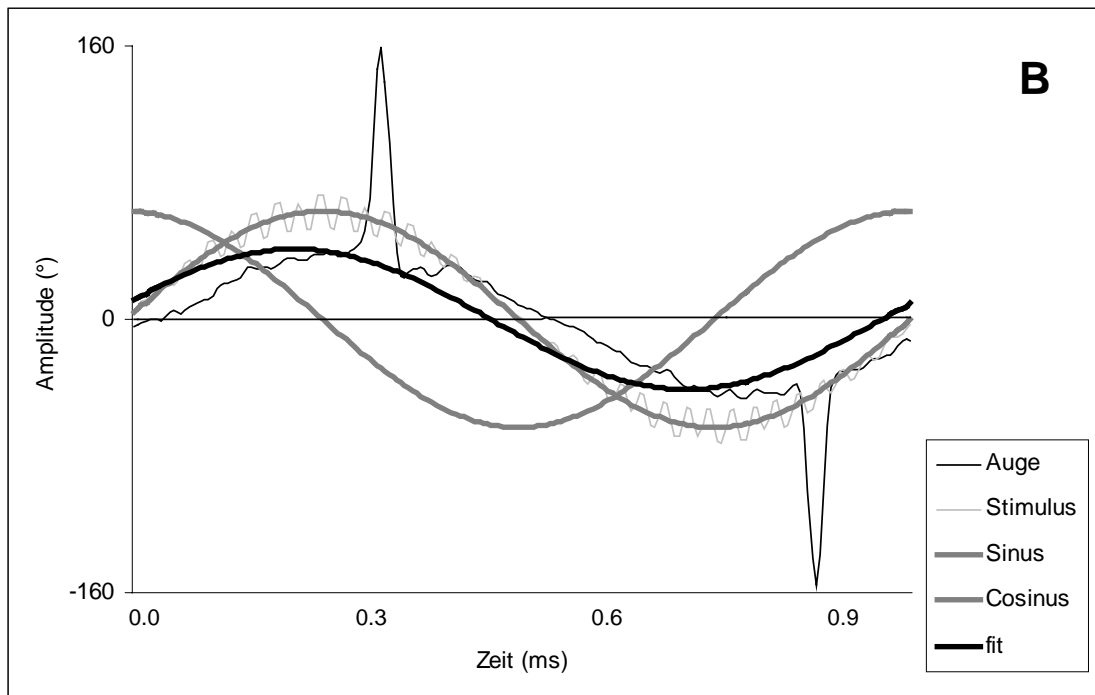


Abb. 7: Dargestellt ist der direkt exportierte Stimulus (Aufzeichnung Stimulus) sowie das abgeleitete Augensignal (Auge). Nach Glättung wurde das sinusförmige Stimulussignal (Sinus) einer Kosinusfunktion angepasst (Kosinus) ((A) Lineare Kombination von Sinus und Kosinus $v_s \cdot \sin(\omega t) + v_c \cdot \cos(\omega t)$). Anschließend konnte das Programm den Arctan (v_c/v_s) zwischen Augen- und Stimulusgeschwindigkeit berechnen (fit) (B).

Die maximale Augengeschwindigkeit wurde aus dem Schätzwert $v=(v_s^2+v_c^2)^{0.5}$ bestimmt. Für die Phasenverschiebung zwischen Augen- und Stimulusgeschwindigkeit berechnete das Programm den Arctan (v_c/v_s).

Schließlich bestand die Möglichkeit mittels Eyeanaly Sakkaden zu identifizieren. Eine Sakkade wurde von dem Programm als solche erkannt, wenn $|v_{eye} - g \cdot v_{stim}|$ eine Schwelle überstieg, die zuvor manuell in der graphischen Darstellung von v_{eye} gegenüber v_{stim} (siehe Abb. 7B) eingestellt worden war (g bezeichnete einen einleitenden Gain, der automatisch in der linearen Anpassung von v_{eye} gegenüber v_{stim} determiniert wurde). Die Sakkaden gingen nicht ein in die oben beschriebene Sinusanpassung.

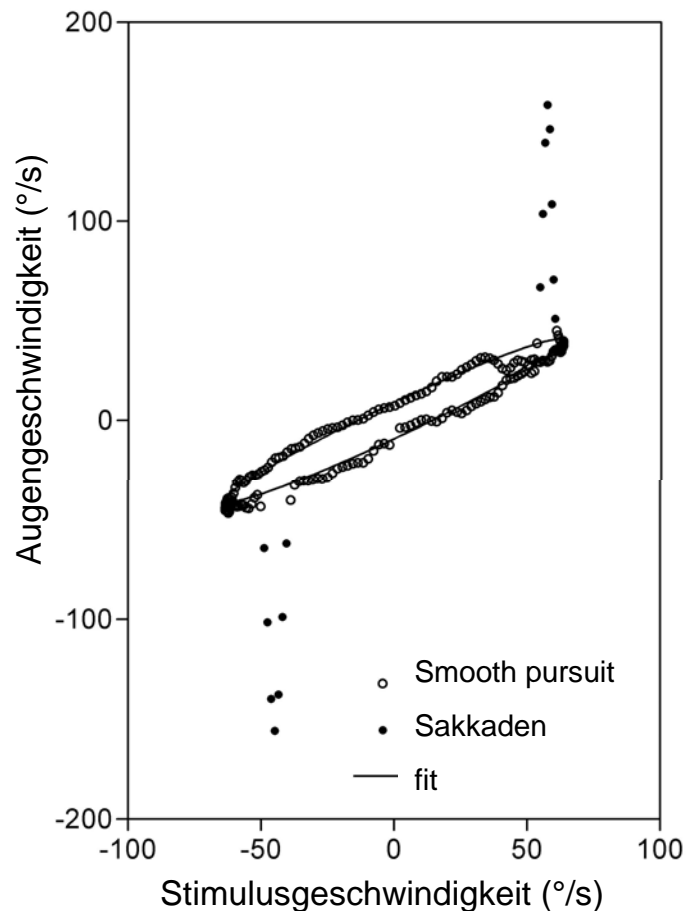


Abb. 8: Bestimmung von Gain und Phase in Augengeschwindigkeitsableitungen.

Die Geschwindigkeit der Augenbewegungen ist dargestellt als eine Funktion der Stimulusgeschwindigkeit (Kreise). Weicht die Augengeschwindigkeit markant von der Stimulusgeschwindigkeit ab (nach manueller Festlegung einer Schwelle), wird eine Sakkade erkannt, und die markierten Werte bleiben bei den folgenden Auswerteschritten unberücksichtigt. Anschließend wird die Augengeschwindigkeit aus der Summe zweier Sinuskurven berechnet. Die erste Sinuskurve misst die Augengeschwindigkeit in der Phase der Stimulusgeschwindigkeit und die zweite Sinuskurve während einer Phasenverschiebung von 90° . Das resultierende Ergebnis zeigt graphisch eine Ellipse.

Gain

Aus den so vorbereiteten Daten wurde der mittlere Gain der Augenfolgegeschwindigkeit als Quotient aus mittlerer Augen- und Stimulusgeschwindigkeit über ein Intervall berechnet. Separat davon erfolgte für rechts und links ebenfalls die Bestimmung eines mittleren Gains mittels linearer Anpassung. Von den 32 ermittelten Gainwerten eines 2 Hz-Stimulus und den 16 Gainwerten eines 1 Hz-Stimulus wurden abschließend nur die 4

größten Werte zum maximalen Gain gemittelt. Nicht berücksichtigt wurde dabei jeweils das erste Intervall. Da jeder Stimulus zweimal abgeleitet wurde, berechnete sich pro Person und Stimulus der mittlere Gain als Mittelwert aus 8 Einzelwerten. Bei den Stimuli mit 0,5 Hz (8 Intervalle) und 0,25 Hz (4 Intervalle) wurden jeweils 2 maximale Gainwerte gewertet, so dass sich der mittlere Gain aus 4 Einzelwerten zusammensetzte. Auch hier wurden die ersten Intervalle jeweils nicht gewertet.

Phase

Um Phasenverschiebungen der Augengeschwindigkeit gegenüber der Stimulusgeschwindigkeit zu ermitteln, wurde in den beschriebenen Intervallen dem Augensignal durch „Eyeanaly“ eine Sinusfunktion angepasst (siehe oben). Sakkadische Augenbewegungen wurden als solche identifiziert und blieben bei der Phasenbestimmung unberücksichtigt. Die Phasenverschiebung wurde in Grad gemessen.

Reaktion auf Target-Blanking

Im Rahmen des Target-Blanking-Versuchs wurden die abgeleiteten Augenfolgebewegungsdaten mit Hilfe des Programms Eye Map (Version ET3, AMTech, 1987) aufbereitet. Nach Glättung und Kalibration der Daten erfolgte eine manuelle Markierung und Entfernung von Artefakten (z.B. Lidschläge). Die Elimination von Sakkaden wurde durch EyeMap unterstützt. Das Programm orientierte sich dabei jeweils an Geschwindigkeitssprüngen, die mehr als 40° betrug und identifizierte diese als Anfang einer Sakkade. Das Sakkadenende wurde bei Änderungen von weniger als 10° erkannt. Die minimale Größe einer Sakkade betrug 0.2° . Anschließend wurden die Daten in einer Microsoft Excel-Datei abgespeichert und detailliert anhand von Kurvendiagrammen ausgewertet.

Für jeden Probanden wurde während der ersten drei prädiktiven Augenfolgezyklen, in denen der Dreieckreiz nicht ausgeblendet wurde, eine mittlere Geschwindigkeit und ein mittlerer Gain aus dem Quotienten von Augen- und Stimulusgeschwindigkeit bestimmt. Zur Ermittlung von Gain und Geschwindigkeit wurden konstante Intervalle von 1525 ms Länge ausgemessen, die jeweils 250 ms nach einem Umkehrpunkt begannen und 250 ms vor dem nächsten Richtungswechsel endeten. Zuvor markierte Sakkaden blieben von der Geschwindigkeits- bzw. Gainbestimmung ausgeschlossen. Um mögliche Seitendifferenzen zu erkennen, wurde der mittlere Gainwert getrennt nach der Bewegungsrichtung des Stimulus über die prädiktiven Zyklen berechnet.

Um die Latenzzeit zu messen mit welcher der Proband auf die Targetumkehr reagiert, wurde die zeitliche Differenz zwischen dem Umkehrpunkt der Stimulusposition und der entsprechenden Richtungskehr der Augenfolgebewegung bestimmt. Die Autorin

orientierte sich bei der Festlegung des Umkehrpunktes jeweils an den maximalen Positionswerten. Für jeden einzelnen der 6 Umkehrpunkte wurde auf diese Weise eine mittlere Latenzzeit aus der ersten und zweiten Stimulusableitung bestimmt. Anschließend wurde aus den einzelnen Latenzzeiten ein gemeinsamer Mittelwert gebildet.

Aus den punktgleich übereinander projizierten Positions- und Geschwindigkeitsdaten der drei ersten Zyklen wurde eine individuelle Positions- und Geschwindigkeitsnormkurve für jeden Probanden erstellt.

Die Autorin analysierte die Augenfolgeaufzeichnungen der Blanking-Phasen einzeln in Bezug auf die Reaktionslatenzen nach der Stimulusausblendung, die Dauer der Geschwindigkeitsabnahmen und Residualgeschwindigkeiten während der Dunkelphasen. Für die Bestimmung der Latenzzeit, die der Proband benötigte, um auf die Targetausblendung zu reagieren, wurde der Zeitpunkt gewählt, an dem die Augengeschwindigkeit einen maximalen Wert erreichte, bevor sie in die Phase der Geschwindigkeitsabnahme eintrat. Die Latenz konnte dann berechnet werden aus der Differenz zwischen dem Reaktionszeitpunkt und dem Zeitpunkt der Stimulusausblendung.

Daran schloss sich die Messung der Geschwindigkeitsabnahmedauer an, die sich von beschriebenem Reaktionszeitpunkt bis zum niedrigsten folgenden Geschwindigkeitspunkt erstreckte. Anschließend stabilisierte sich die Augengeschwindigkeit auf einem Restgeschwindigkeitsplateau und erreichte mit geringer Verzögerung nach Stimulus-einblendung wieder ihr Ausgangsniveau. Den wichtigsten Faktor für die Target-Blanking-Analyse stellte die sog. „Residualgeschwindigkeit“ dar. Per Definitionem reichte das Messfenster für die Residualgeschwindigkeit vom Endpunkt der individuellen Latenz bis zum Endpunkt der Targetausblendung. Außer der Augengeschwindigkeit wurde der Residualgain und die prozentuale Residualgeschwindigkeit während des Target-Blanking ermittelt. Für die Angabe der prozentualen Residualgeschwindigkeit wurden die Augengeschwindigkeitsaufzeichnungen in den Blanking-Phasen ins Verhältnis gesetzt zu den individuellen Geschwindigkeitsleistungen in den Normintervallen. Zusätzlich wurde noch die Dauer des Restgeschwindigkeitsplateaus vom Ende des Geschwindigkeitsabnahmezeitpunkts bis zum Wiederanstieg der Geschwindigkeit gemessen.

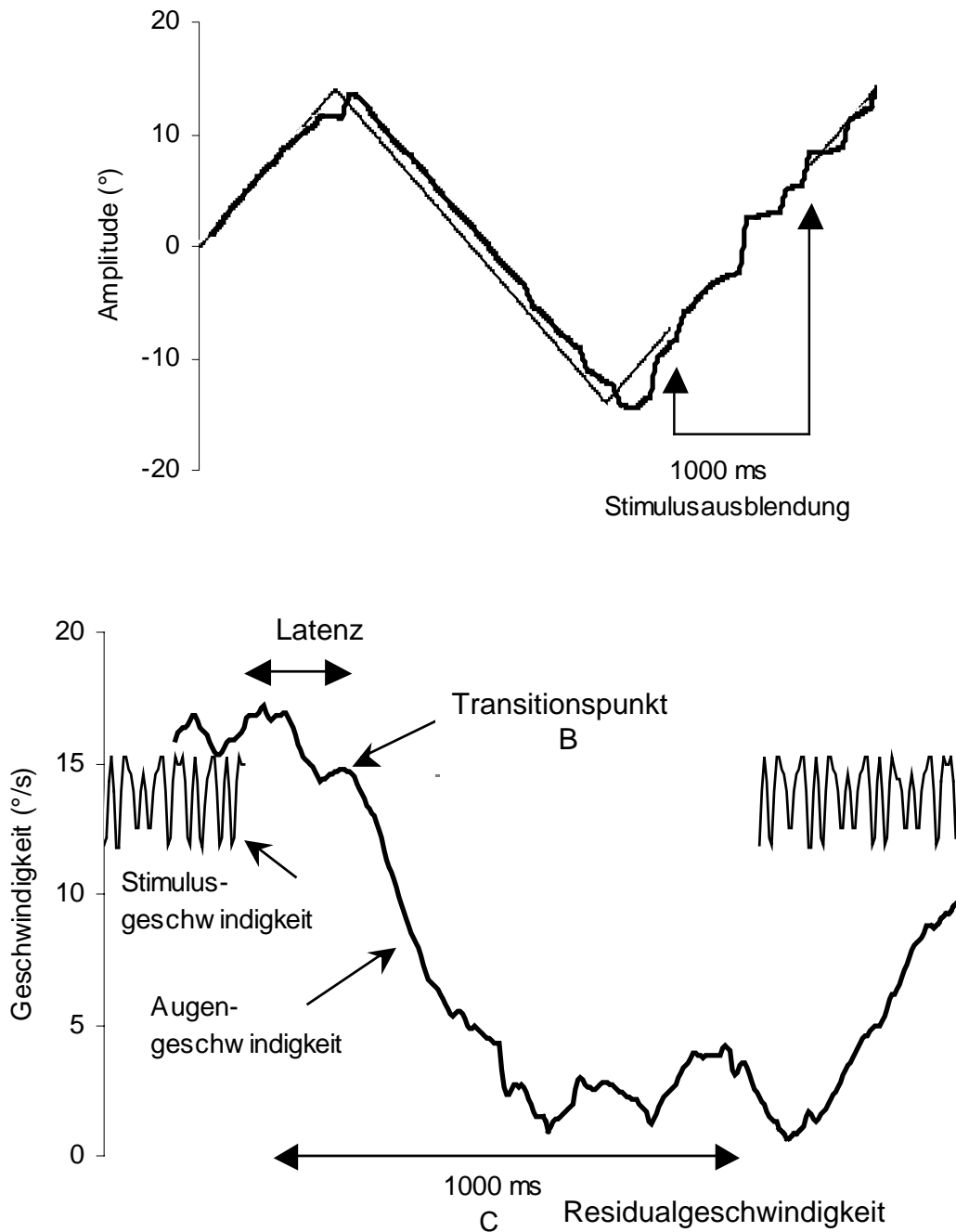


Abb. 9: In der oberen Abbildung wird das Augenpositionssignal nach einem dreiecksförmigen Targetreiz und dessen kurzzeitiger Ausblendung gezeigt. Die untere Abbildung stellt die maskierte Targetphase vergrößert dar. Während der ersten ca. 200 ms nach Targetausblendung wechselt die initiale Augengeschwindigkeit nicht (Strecke B). Erst ab dem Transitions-punkt (Punkt A), der den Übergang vom prädiktiven zum nicht prädiktiven Pursuit markiert, lässt sich eine deutliche Reduktion der Augengeschwindigkeit erkennen. Danach folgt ein Intervall niedriger Geschwindigkeit auf relativ konstantem Niveau. Die sog. Residualgeschwindigkeit wird vom Transitions-punkt bis zum Ende der Targetausblendung gemessen (Strecke C). Der residuale Gain gibt das Verhältnis der Residualgeschwindigkeit zur nicht maskierten Stimulusgeschwindigkeit an.

2.3. Psychophysische Untersuchungen der visuellen Bewegungswahrnehmung

Die visuelle Bewegungswahrnehmung wurde experimentell mittels direkter psychophysischer Tests gemessen. Mit Ausnahme der eingesetzten Stimuli, wurden die drei verschiedenen psychophysischen Tests unter gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt. In einem vollkommen abgedunkelten Raum wurde die Versuchsperson auf einem Stuhl mit Kopflehne vor einem speziellen Graphik-Bildschirm (21“-RGB-Monitor der Firma Vision Works) platziert. Der in Augenhöhe gemessene Abstand zwischen dem Bildschirnmittelpunkt und den Augen des Probanden betrug jeweils einen Meter. Um eine mögliche Orientierung am Bildschirmrahmen zu vermeiden, wurde dieser mittels einer oval ausgeschnittenen schwarzen Pappvorrichtung verkleidet. Der Untersucher saß während der Versuche in einer Entfernung von ca. zwei Meter an einem separaten Computerbildschirm, um einerseits den Testablauf zu steuern und zu dokumentieren und andererseits dem Probanden relevante Anweisungen zu geben. Während der Untersuchungen erhielten die Probanden keine Rückmeldungen über ihre Leistungen. Auch nach wiederholter Durchführung aller drei Tests können Lerneffekte ausgeschlossen werden.

Die Versuche erfolgten bei allen Probanden in der unten angeführten Reihenfolge.

2.3.1. Test zur Geschwindigkeitsdiskrimination

In dem Versuch zur Geschwindigkeitsdiskrimination kann ein individueller Schwellenwert ermittelt werden, bis zu welchem der Proband die Geschwindigkeit zweier sich unabhängig voneinander bewegenden visuellen Stimuli als gleich bzw. ungleich wahrnehmen kann.

Dem Probanden wurden an einem speziellen Graphikbildschirm zwei Quadrate der Größe $4^\circ \times 4^\circ$ mit je 12 weißen Punkten a 0.8° gezeigt. Die Punkte bewegten sich mit konstanter Geschwindigkeit von $2^\circ/s$ oder $4^\circ/s$ randomisiert in eine der vier Richtungen rechts, links, oben oder unten. Die gesamte Präsentationszeit des Stimulus betrug 4 Sekunden, wobei jeder einzelne Punkt nur für 120 ms sichtbar war, bevor er von einem neu erscheinenden Punkt abgelöst wurde. Als Referenzstimulus fungierte das rechte Punktmuster, während das Punktmuster auf der linken Seite den Teststimulus darstellte. Zu Beginn eines Versuchsdurchlaufs startete der Testreiz mit 33% oder 300% der Geschwindigkeit des Standardreizes und näherte sich sukzessiv in Schritten von 12.5% dessen konstanter Geschwindigkeit an. Die Aufgabe der Testperson bestand darin, die beiden Reizgeschwindigkeiten zu vergleichen, und sie nach ihrer Identität als gleich mit „ja“ oder ungleich mit „nein“ zu bewerten. Die letzte von drei aufeinanderfolgenden Angaben des Probanden, dass er die Punktgeschwindigkeit beider Reize identisch empfinde, wurde als

Anfang des „Unsicherheitsbereichs“ definiert. Daraufhin wurde die Geschwindigkeit des Vergleichsreizes in die konträre Richtung verändert, bis der Proband dreimal in Folge die Stimuligeschwindigkeiten als ungleich wahrnahm. Der erste dieser drei Werte markierte das Ende des „Unsicherheitsbereichs“. Die Messung wurde pro Testdurchlauf 6 mal wiederholt, wobei die Ausgangsgeschwindigkeit des Vergleichsreizes alternierend langsamer oder schneller war als die des Referenzreizes.

Während des Versuchsablaufs bestanden keine Möglichkeiten, korrektiv die Punktgeschwindigkeiten zurückzuregulieren, um auf diese Weise Unterschiedsschwellen zu modifizieren. Gegebenenfalls wurde die Startsituation wiederhergestellt, und der Versuch erneut durchgeführt.

Datenanalyse

Die Antworten der Probanden wurden in einer Exceldatei abgespeichert und nach dem sog. „Grenzwertverfahren“ ausgewertet. Dazu wurden bis auf die relevanten Anfangs- und Endwerte des als gleich schnell registrierten Testbereiches alle übrigen Werte eliminiert. Anschließend konnten aus den vorhandenen Messwerten einzelne Variablen bestimmt werden.

Eine wichtige Variable für die Einschätzung der geschwindigkeitsdiskriminativen Leistungsfähigkeit ist der sog. „Unsicherheitsbereich“ (IU). Per Definition grenzen die Mediane aus den 6 Anfangs- und 6 Endwerten, der als gleich wahrgenommenen Reize, diesen IU ein, während der Median aller 12 Schätzungen den „Punkt subjektiver Wahrnehmung“ (PSI) repräsentiert. Der Mittelwert aus der Differenz der einzelnen oberen und unteren Schwellwerte ist der sog. „IUM“. Berechnen lässt sich außerdem ein „konstanter Fehler“ (CE) aus der Abweichung des PSG vom Vorgabewert der Standardgeschwindigkeit (das Ergebnis wird als Betrag angegeben).

Die Ergebnisse wurden getrennt nach Normpersonen- und Patientenkollektiv gemittelt und abschließend per t-Test-Analyse gegenübergestellt.

2.3.2. Test zur kohärenten Richtungswahrnehmung

Der Stimulus zur kohärenten Richtungseinschätzung bietet eine weitere Möglichkeit, um die visuelle Bewegungswahrnehmung zu untersuchen. Dazu wurde der Versuchsperson auf oben genannten Graphikbildschirm ein Quadrat der Größe $4^\circ \times 4^\circ$ mit 536 weiß leuchtenden Punkten bei einer Kontrastschärfe von 0.99 präsentiert. Während eines Reizes führte ein variabler prozentualer Punktanteil kohärente Bewegungen in die gleiche Richtung aus. Die Punktgeschwindigkeit betrug $3.5^\circ/\text{s}$, wobei sich jeder Punkt 40 ms bewegte, um dann von einem neuen Punkt ersetzt zu werden. Insgesamt dauerte die Präsentationszeit je Testreiz 400 ms.

Obwohl je nach Bewegungsrichtung ein eigener Testdurchlauf erfolgte, wurden unabhängig davon immer 4 Reize mit gleichem Prozentsatz kohärent bewegter Punkte für die Bewegungsrichtungen rechts, links, oben und unten in randomisierter Abfolge dem Probanden gezeigt. Nach Beginn mit einem kohärenten Bewegungsanteil von 100 %, wurde dieser Prozentsatz einem speziellen Algorithmus folgend reduziert, wenn der Proband die korrekte Hauptbewegungsrichtung des Reizes erkannt hatte. Bei Falschantworten erfolgte eine entsprechende Erhöhung des bewegten Punktanteils. Handelte es sich um eine der drei Nebenrichtungen, die richtig oder falsch benannt wurden, aber im speziellen Testdurchlauf nicht im Vordergrund der Betrachtung standen, so wurde die Antwort zwar registriert, aber es resultiert keine Prozentänderung. Dieses Testmuster wurde wiederholt durchlaufen, bis die Versuchsperson in Bezug auf die Hauptbewegungsrichtung diese neunmal im Wechsel als falsch, richtig, falsch, richtig, erkannt hatte.

Datenanalyse

Nach Abspeicherung der Daten in einer Exceldatei erfolgte die Auswertung, deren Ziel es war, einen Schwellenwert für den Prozentanteil kohärent bewegter Punkte zu ermitteln. Die rechte und linke Bewegungsrichtung wurde jeweils in einem separaten Testdurchlauf analysiert. Auf die Wertung der beiden vertikalen Bewegungsrichtungen wurde verzichtet, da sie im Versuch nur als Nebenbewegungsrichtungen registriert wurden und keine weiteren Informationen boten. Die prozentuale Schwelle kohärenter Richtungswahrnehmung wurde auf 50% richtige Antworten definiert. Speziell wurde dazu der Median aus den Prozentsätzen bewegter Punkte berechnet, bei denen der Proband neunmal alternierend die Hauptbewegungsrichtung falsch und richtig eingeschätzt hatte.

Anschließend wurden die Mediane der Normpersonen und schizophrenen Patienten gesondert nach Gruppenzugehörigkeit gemittelt und die Leistung beider Kollektive mittels t-Test verglichen.

2.3.3. Aufmerksamkeitstest (Continuous Performance Test)

Bevor die Probanden bezüglich der visuellen Raumwahrnehmung psychophysisch untersucht wurden, erfolgte die Testung ihrer Aufmerksamkeit durch den Continuous Performance Test nach Trommer et al (1988). Durch diesen Test lässt sich die Aufmerksamkeitsleistung quantifizieren und kann sowohl bei der Interpretation der Augenfolgebewegungen wie auch bei den psychophysischen Tests berücksichtigt werden.

Während des Versuchs wurden dem Probanden auf einem 32 Zoll Computerbildschirm 120 x 30 mm große Ziffern von 1 bis 9 im Sekundentakt eine Minute lang angeboten. Die

Zahlen erschienen in randomisierter Reihenfolge, wobei der Versuchsteilnehmer aufgefordert wurde, jeweils nach jeder gezeigten 08 die Leer-Taste der Computertastatur zu drücken.

Im zweiten Testdurchlauf bestand die Aufgabe darin, bei Wiederholung einer Zahl die Leer-Taste zu betätigen. Beiden Versuchen ging ein Probedurchlauf voraus. Anschließend wurde jeder Test zweimal durchgeführt und sowohl die Reaktionszeit des Probanden wie auch seine Fehlerzahl vom Testprogramm registriert.

2.3.4. Test zur visuell-räumlichen Wahrnehmung

Ziel dieses Tests ist es visuell-räumliche Elementarleistungen mit klassisch psychophysischen Methoden zu untersuchen.

Das von Kerkhoff und Marquardt 1993 entwickelte Computerprogramm „VS“ (Version 2.0) zur Analyse visuell-räumlicher Wahrnehmungsleistungen (Kerkhoff und Marquardt, 1993; Kerkhoff et al., 1994) wurde dem Probanden unter oben genannten standardisierten Versuchsbedingungen auf einem 32 Zoll Bildschirm vorgeführt. Der Test basiert auf dem sog. „Grenzverfahren“ einer psychophysischen Untersuchungsmethode. Dem Probanden wurden im Rahmen jedes einzelnen der 10 Untertests zwei visuelle Reize angeboten, von denen jeweils einer den Standardreiz und der andere den sich unterscheidenden Vergleichsreiz darstellte. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, der Versuchsleiterin anzugeben, um wieviel die Positionskoordinaten des Vergleichsreizes korrigiert werden sollen, bis sie mit denen des Standardreizes identisch sind. Sowohl die Steuerung der sukzessiven Approximation des Vergleichsreizes an dem Standardreiz, als auch die Programmbedienung wurde von der Versuchsleiterin übernommen. Dadurch ließen sich Artefakte aufgrund von Bedienungsfehlern und Einschränkungen der Aufmerksamkeit vermeiden.

Im Folgenden wird eine kurze Übersicht über die 10 verschiedenen Untertests der visuell-räumlichen Wahrnehmungsanalyse gezeigt:

2. Methoden

| Untertest | Beschreibung |
|-----------|---|
| 1 | <p>Subjektive visuelle Horizontale</p> <p>Die Aufgabe besteht darin, einen 100 mm langen und 14 mm breiten Balken von seiner Ausgangsposition, die bei 65° in der Horizontalen liegt, in Schritten von 0.5° möglichst genau horizontal (180°) einzustellen.</p> |
| 2 | <p>Subjektive visuelle Vertikale</p> <p>Entsprechend auf die Vertikale bezogen, besteht bei diesem Versuch die Aufgabe darin, den Balken von seiner Ausgangsposition, die bei 75° in der Vertikalen liegt, möglichst genau vertikal (90°) einzustellen.</p> |
| 3 | <p>Orientierungsschätzung 45°</p> <p>Zwei Balken gleicher Länge (100 mm) und Breite (14 mm), aber unterschiedlicher Orientierung werden nebeneinander abgebildet. Während die Neigung des linken Standardbalkens 45° beträgt, ist der rechte, einzustellende Balken um 30° geneigt. Mittels einer Schrittweite von 0.5° soll der Vergleichsbalken in die 45° -Position des linken Balkens gedreht werden.</p> |
| 4 | <p>Längenschätzung horizontal</p> <p>Zwei horizontale Balken unterschiedlicher Länge werden nebeneinander auf dem Bildschirm abgebildet. Der linke, einzustellende Balken mit den Maßen 40 x 10 mm soll schrittweise (1 mm) der Größe des rechten Standardbalkens (60 x 10 mm) exakt angeglichen werden.</p> |
| 5 | <p>Längenschätzung vertikal</p> <p>Analog zur beschriebenen horizontalen Längenschätzung, soll auf die Vertikale übertragen, die Größe des oberen Balkens in Übereinstimmung mit der Länge des unteren Standardbalkens gebracht werden.</p> |
| 6 | <p>Distanzschätzung horizontal</p> <p>Während in der Mitte des Bildschirms eine vertikale Linie (60 x 60 mm) erscheint, ist rechts von dieser Linie in 60 mm Distanz ein 2 x 8 mm kleiner Balken angeordnet. Links von der Mittellinie ist ein weiterer kleiner Balken platziert, dessen Abstand zur Mitte jedoch 90 mm beträgt. Die Aufgabe besteht darin, die Distanz des linken Balkens zur Mittellinie, entsprechend dem rechten Standardbalken, auf 60 mm zu verkürzen. Die Schrittweite beträgt dabei 1mm.</p> |
| 7 | <p>Distanzschätzung vertikal</p> <p>In der Vertikalen erfolgt der Versuch analog, wobei die obere Distanz entsprechend der Größe des unteren Abstands eingestellt werden soll.</p> |
| 8 | <p>Formschätzung</p> <p>In der linken Bildschirmhälfte erscheint ein Rechteck (40 x 90 mm), dessen Größe in 1 mm Schritten solange variiert werden soll, bis es die gleiche Form wie das auf der rechten Bildschirmseite gezeigte 60 x 60 mm große Standardquadrat aufweist.</p> |
| 9 | <p>Linienhalbierung horizontal</p> <p>Eine rechteckige Unterbrechung in einem 180 mm langen horizontal liegenden Balken soll bei diesem Versuch in 1 mm Schritten in dessen Mitte zentriert werden.</p> |
| 10 | <p>Linienhalbierung vertikal</p> <p>Die entsprechende Zentrierung erfolgt hier an einem 180 mm langen vertikalen Balken.</p> |

Tab. 3: Beschreibung 10 einzelner Tests zur visuell-räumlichen Wahrnehmung.

Datenanalyse

Die Auswertung der Messdaten erfolgte im Sinne des sog. „Grenzwertverfahrens“. Verschiedene psychophysische Parameter wurden automatisch von dem Computerprogramm bestimmt und jeweils auf die fünfmal wiederholten Versuche eines der 10 Untertests bezogen. Dazu zählten der „Punkt subjektiver Gleichheit“ (PSG), der Median aller in einem Untertest vorhandenen Einzelversuchswerte und der „konstante Fehler“ (CE), der das Maß für die Abweichung des PSG vom Zielwert beschrieb. Ferner wurde ein „Unsicherheitsbereich“ (IU) aus dem Abstand zwischen dem Median aller unteren als „gleich“ deklarierten Werte und dem Median aller oberen als „gleich“ angegebenen Werte eines Untertests berechnet (entsprach „Minimum“ und „Maximum“ der Einzelwerte). Die Hälfte des IU war definiert als „Unterschiedsschwelle“ (DL). Der „Range“ war der Abstand vom kleinsten Einzelwert eines Untertests zum größten Einzelwert des gleichen Tests.

Im Unterschied zu den Sinus-Pursuit-Ableitungen und Bewegungswahrnehmungstests wurde dieser Versuch und der vorgeschaltete Aufmerksamkeitstest nur mit neun schizophrenen Probanden aus dem oben beschriebenen Patientenkollektiv durchgeführt. Diese neun Patienten repräsentieren die gesamte Patientengruppe, von der sie sich in Bezug auf das Alter und die diagnostische Klassifikation nicht signifikant unterschieden (siehe Tab. 1, Probandengruppe 2). Als Vergleichsgruppe wurde ein von den Programmautoren ermitteltes Normkollektiv eingesetzt. Die verwendeten Normwerte für den PSG, den CE und den IU resultierten aus einer Standarduntersuchung von 36 Normpersonen (Marquardt und Kerkhoff, 1993). Untere und obere Cutoffwerte wurden für den CE, sowie ein oberer Cutoffwert für den IU erstellt. Bei der Berechnung der Cutoffwerte blieben die unteren bzw. oberen zwei Extremwerte der Werteverteilung unberücksichtigt. In den so aufgebauten Konfidenzintervallen fanden sich die Leistungen von 89% der Normpersonen.

Die Ergebnisse jedes einzelnen schizophrenen Probanden wurden registriert und den Normwerten graphisch gegenübergestellt.

2.4. Statistische Analysen

Für den Vergleich von Mittelwerten wurde der t-Test verwendet. Zuvor wurden die Werte in den jeweiligen zu vergleichenden Gruppen auf ihre Normverteilung hin überprüft, um gegebenenfalls ungleiche Varianzen zu berücksichtigen. Mittelwerte mit abweichenden Normverteilungen wurden daraufhin mit Hilfe des U-Tests nach Wilcoxon verglichen (Bortz, 1993; Sachs, 2002).

Die statistischen Analysen wurden von der Autorin mit SPSS (Version 11.0, Campus-Lizenz) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Normpersonen

Die Analyse langsamer Augenfolgebewegungen nach sinusförmigen Stimulusreizen unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden zeigt bei Normpersonen abnehmende Gainwerte in Abhängigkeit von Geschwindigkeits- bzw. Beschleunigungszunahmen der Stimuli.

| S | A (°) | F (Hz) | v (°/s) | a (°/s ²) | MW (g +) | MW (g -) | MW (g) | SD (g) | Bereich (g) |
|----------------|-------|--------|---------|-----------------------|----------|----------|--------------|--------|-------------|
| S ₁ | 10 | 0.25 | 15.7 | 24.7 | 0.982 | 0.936 | 0.985 | 0.047 | 0.901-1.079 |
| S ₂ | 5 | 0.5 | 15.7 | 49.4 | 0.969 | 0.930 | 1.008 | 0.04 | 0.855-1.125 |
| S ₃ | 2.5 | 1 | 15.7 | 98.7 | 0.849 | 0.854 | 0.901 | 0.061 | 0.648-1.052 |
| S ₄ | 1.25 | 2 | 15.7 | 197.4 | 0.500 | 0.630 | 0.635 | 0.07 | 0.371-0.795 |
| S ₅ | 5 | 1 | 31.4 | 197.4 | 0.835 | 0.816 | 0.843 | 0.053 | 0.568-1.003 |
| S ₆ | 2.5 | 2 | 31.4 | 394.8 | 0.348 | 0.433 | 0.47 | 0.057 | 0.279-0.676 |
| S ₇ | 10 | 1 | 62.8 | 394.8 | 0.743 | 0.726 | 0.746 | 0.052 | 0.505-1.031 |
| S ₈ | 5 | 2 | 62.8 | 789.6 | 0.295 | 0.325 | 0.388 | 0.059 | 0.156-0.566 |
| S ₉ | 20 | 1 | 125.7 | 789.6 | 0.627 | 0.646 | 0.602 | 0.059 | 0.442-0.910 |

Tab. 4: Resultate der mittleren Gains von Normpersonen für die Sinusstimuli 1-9 (S1-S9). Amplitude (A), Frequenz (F), Geschwindigkeit (v) und Beschleunigung (a) des Stimulus. Mittelwert des Gains rechts (MW(g+)), Mittelwert des Gains links (MW(g-)), Mittelwert des Gains (MW(g)), Standardabweichung des Gains (SD), oberer und unterer Gainwert (Bereich(g)).

Dabei lassen sich mit zwei Ausnahmen keine relevanten Seitendifferenzen der Gain-Werte innerhalb einzelner Stimulieraufzeichnungen erkennen. Die richtungsspezifischen Abweichungen bestehen bei den Ableitungen der Stimuli S4 (15.71°/s; 197.39°/s²) und S6 (31.42°/s; 394.78°/s²), die signifikant niedrigeren Gain-Werte ($p < 0.05$ im t-Test für verbundene Stichproben) für die Richtung „Rechts(+)“ im Vergleich zu „Links(-)“ zeigen. Aus der Abbildung 10 ist erkennbar, dass diese Seitendifferenzen nicht auf einzelne Probanden zurückführbar sind, sondern die gesamte Personengruppe betreffen.

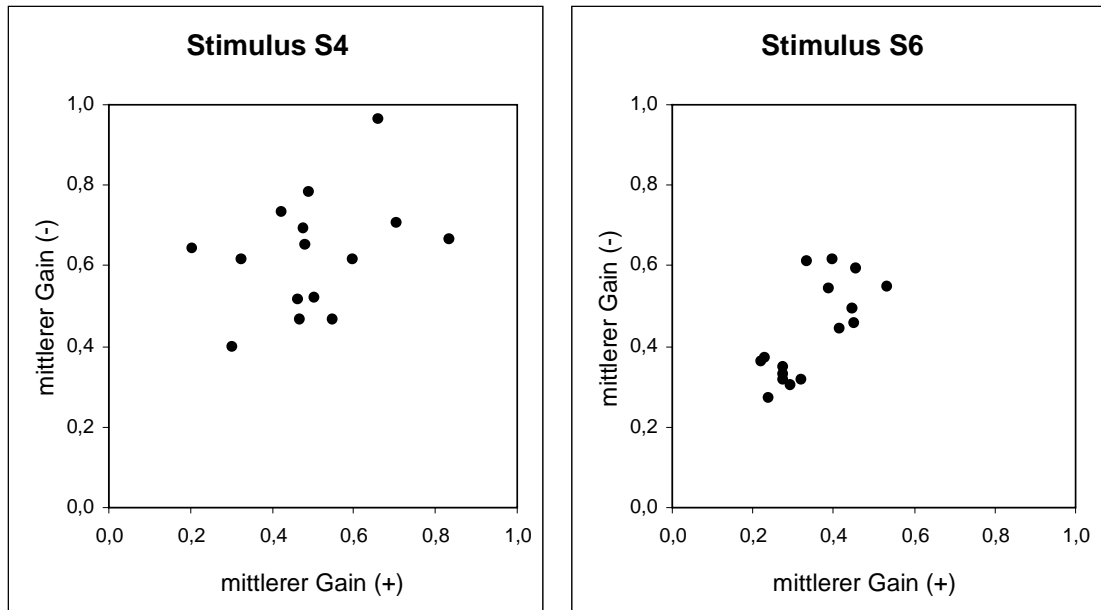


Abb. 10: Beziehung mittlerer Gainwerte für Augenfolgebewegungen von Normpersonen nach rechts (+) bzw. links (-) bei zwei unterschiedlichen Stimuli.

3.1.1. Einfluss von Beschleunigung und Geschwindigkeit des Stimulus auf den Gain

Da der Gain sowohl eine Funktion der Geschwindigkeit, als auch der Beschleunigung des Stimulus darstellt, können beide Parameter sich quantitativ unterschiedlich auf seine Größe auswirken. Im Folgenden soll der Einfluß der Geschwindigkeit und der Beschleunigung auf den Gain getrennt analysiert werden. Dabei steht die Frage im Vordergrund, bis zu welcher Geschwindigkeits- bzw. Beschleunigungsgrenze bei Normprobanden noch suffiziente Augenfolgebewegungen möglich sind.

Zur Präsentation der Ergebnisse ist eine graphische Darstellung gewählt worden, anhand der die Geschwindigkeits- und Beschleunigungssättigung demonstriert werden kann. Anschließend sollen die durch das Verhalten beider Parameter implizierten Effekte weiter diskutiert werden (siehe Diskussion, S. 74ff).

Geschwindigkeitssättigung

Zur Darstellung der Geschwindigkeitssättigung ist die Augengeschwindigkeit der Normprobanden als Funktion der Stimulusgeschwindigkeit aufgezeichnet worden. Die Beschleunigung als intervenierende Variable ist durch unterschiedliche Symbole kodiert.

Im Folgenden orientiert sich die Beschreibung der Ergebnisse an der Abbildung 11.

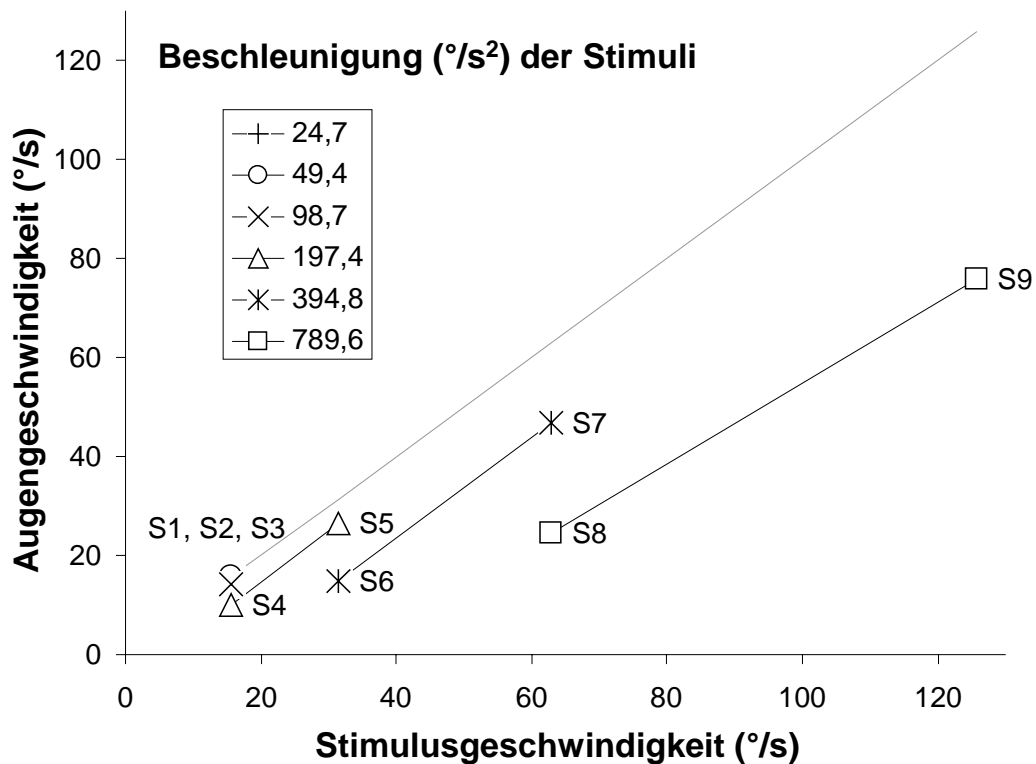


Abb. 11: Die Augengeschwindigkeit als eine Funktion der Stimulusgeschwindigkeit. Die verschiedenen Beschleunigungen sind als intervenierende Variablen durch unterschiedliche Symbole kodiert. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Die ersten signifikanten Abnahmen der Augengeschwindigkeit gegenüber dem bewegten Target können bei einer Stimulusgeschwindigkeit von $15.7^\circ/\text{s}$ und einer Beschleunigung von $98.7^\circ/\text{s}^2$ beobachtet werden (S3: $p = 0.002$ im t-Test für verbundene Stichproben). In den vorausgehenden Ableitungen, in denen das Target bei gleicher Geschwindigkeit nur auf $24.67^\circ/\text{s}^2$ (S1) bzw. $49.35^\circ/\text{s}^2$ (S2) beschleunigt wird, treten keine signifikanten Abweichungen auf (S1: $p = 0.3$ im t-Test für verbundene Stichproben; S2: $p = 0.7$ im t-Test für verbundene Stichproben). Es zeigt sich sogar eine geringfügig höhere Augengeschwindigkeit in Ableitung S1 gegenüber S2. Die Probanden erreichen einen Gain, der nahe eins liegt. Insofern kann man eine Geschwindigkeitssättigung, die auf einer signifikanten Reduktion der Augengeschwindigkeit gegenüber der Stimulusgeschwindigkeit basieren sollte, bei Reizgeschwindigkeiten von $15^\circ/\text{s}$ ausschließen.

In den folgenden Stimuli (S3, S4) zeichnet sich trotz weiter konstanter Reizgeschwindigkeit ($15.7^\circ/\text{s}$) in Abhängigkeit von einem Beschleunigungsanstieg auf mehr als $49.35^\circ/\text{s}^2$ eine Abnahme der Augenfolgegeschwindigkeit ab. Die Augengeschwindigkeit liegt signifikant unter der des Stimulus (S3: $p = 0.002$ im t-Test für verbundene Stichproben; S4: $p < 0.001$ im t-Test für verbundene Stichproben). Im Vergleich zur Stimulusgeschwindigkeit ist die Augengeschwindigkeit in den folgenden

3. Ergebnisse

Ableitungen (S5 bis S9) ebenfalls hoch signifikant reduziert ($p < 0.001$ im t-Test für verbundene Stichproben).

Der Stimulus S5 zeigt gegenüber dem Stimulus S4 eine Zunahme der Geschwindigkeit um $15^\circ/\text{s}$ bei gleichbleibender Beschleunigung ($197.4^\circ/\text{s}^2$). Bedingt durch die Geschwindigkeitszunahme des Targets S5 kommt es zu einem Anstieg der Augengeschwindigkeit von $9.98^\circ/\text{s}$ auf $26.49^\circ/\text{s}$. Die Differenz der Augengeschwindigkeiten unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von der Geschwindigkeitsdifferenz der Stimulusgeschwindigkeiten ($p = 0.2$ im t-Test für verbundene Stichproben). Da die Erhöhung der Stimulusgeschwindigkeit von $15.7^\circ/\text{s}$ auf $31.4^\circ/\text{s}$ sich nicht signifikant auf die Geschwindigkeitsreduktion auswirkt, kann man davon ausgehen, dass bei Stimulusgeschwindigkeiten unter $31.4^\circ/\text{s}$ keine Sättigung der Augengeschwindigkeit eintritt.

Verglichen mit S5 lässt sich eine Zunahme der Differenz zwischen S6-Augengeschwindigkeit und S6-Stimulusgeschwindigkeit beobachten. Die größere Abnahme der Augengeschwindigkeit resultiert dabei aus der Beschleunigungszunahme des Stimulus (von $197.4^\circ/\text{s}^2$ auf $394.8^\circ/\text{s}^2$).

Infolge der wachsenden Reizgeschwindigkeit von $31.4^\circ/\text{s}$ (S6) auf $62.8^\circ/\text{s}$ (S7) bei konstanter Beschleunigung ($394.8^\circ/\text{s}^2$) lässt sich eine Zunahme der Augengeschwindigkeit von $14.8^\circ/\text{s}$ auf $46^\circ/\text{s}$ registrieren. Dabei ist die Differenz der Augengeschwindigkeitsdefizite gegenüber S6 und S7 ($A6 - A7$) wiederum nicht signifikant verschieden von der Geschwindigkeitsdifferenz der Stimuli ($S6 - S7 = 31.4^\circ/\text{s}$) ($p = 0.6$ im t-Test für verbundene Stichproben). Insofern kann man auch bei Stimulusgeschwindigkeiten unter $62.8^\circ/\text{s}$ keine Sättigungsanzeichen der Augengeschwindigkeit beobachten.

Die Pursuit-Aufzeichnungen zeigen von Stimulus S7 zu S8 erneut eine Geschwindigkeitsabnahme, deren Ursache auf die um $394.8^\circ/\text{s}^2$ steigende Beschleunigung der Targets zurückzuführen ist.

Der letzte Stimulus S9 ist mit einer verdoppelten Reizgeschwindigkeit (von $62.8^\circ/\text{s}$ auf $125.7^\circ/\text{s}$) gegenüber dem Stimulus S8 abgeleitet worden. Der Pursuit erreicht jedoch nur eine Geschwindigkeitssteigerung um $51.3^\circ/\text{s}$. Damit unterscheidet sich die Differenz der Augengeschwindigkeitsdefizite ($A8 - A9$) gegenüber S8 und S9 signifikant von der Geschwindigkeitsdifferenz der Stimuli ($S8 - S9 = 0$) ($p = 0.01$ im t-Test für verbundene Stichproben). Die im Verhältnis zu den zuvor beschriebenen Stimuli erstmals eingeschränkte Geschwindigkeitssteigerung des Pursuitsystems in Folge der Geschwindigkeitszunahme des Stimulus lässt vermuten, dass der Anfang der Sättigung für Augenfolgegeschwindigkeiten zwischen $62^\circ/\text{s}$ und $124^\circ/\text{s}$ liegt.

Beschleunigungssättigung

Zur Darstellung der Beschleunigungssättigung wird die Augenbeschleunigung der Normprobanden als Funktion der Stimulusbeschleunigung gezeigt. Um die Stimulusgeschwindigkeit als weitere Variable zu berücksichtigen, wird ein Zeichenkodex eingeführt. Die Nummerierung der Stimuli wird aus Tabelle 4 übernommen.

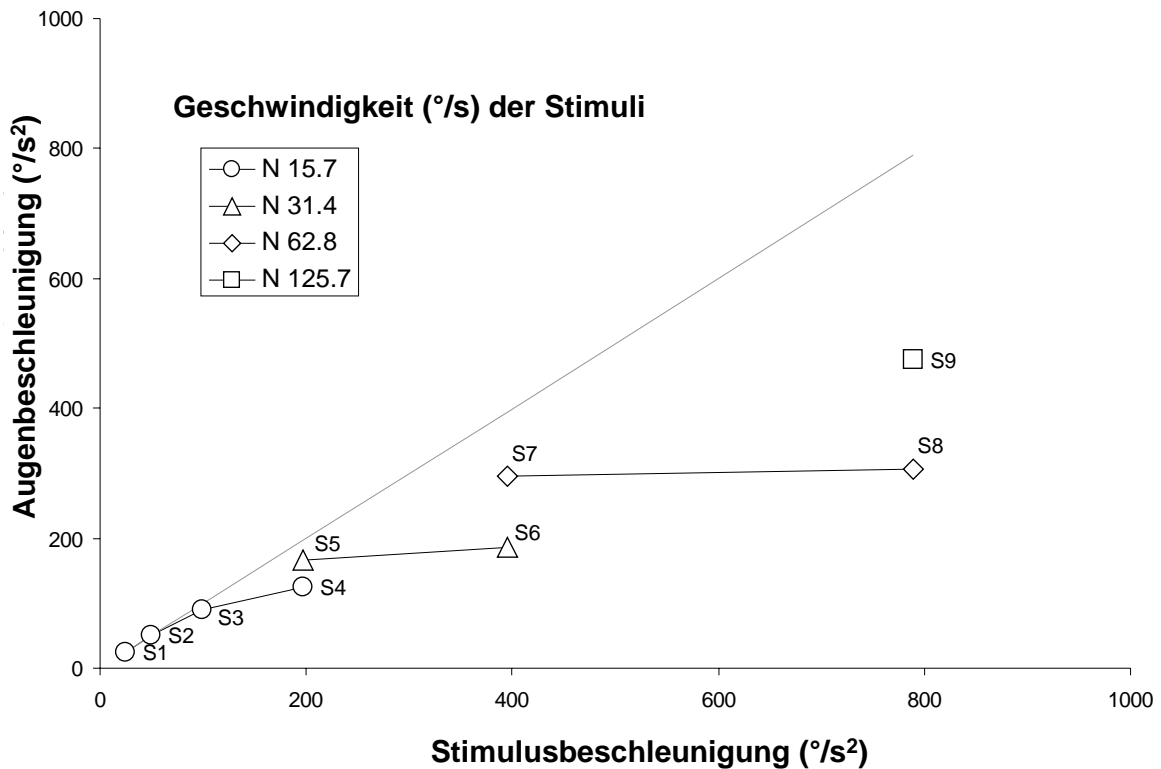


Abb. 12: Die Augengbeschleunigung als eine Funktion der Stimulusbeschleunigung. Die verschiedenen Geschwindigkeiten sind als intervenierende Variablen durch unterschiedliche Symbole kodiert. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Während die Probanden die Beschleunigungszunahme von der ersten S1 zur zweiten S2 Pursuitableitung mit einer entsprechenden Steigerung ihrer Augenbeschleunigung beantworten (S1: $p = 0.3$; S2: $p = 0.7$), zeigen sie bei den beiden folgenden Stimuli S3 und S4 eine weitaus geringere Zunahme der Augenbeschleunigung als erwartet. Die Geschwindigkeit der Stimuli S1-S4 beträgt konstant $15.7^\circ/\text{s}$. Die verhältnismäßig geringere Zunahme der Beschleunigung legt die Vermutung nahe, dass ab Stimulusbeschleunigungen von $98.7^\circ/\text{s}^2$ eine Sättigung der Pursuitbeschleunigung auftritt. Betrachtet man sowohl die Stimulus-Paare S4 und S5 als auch S6 und S7, so kann man zur jeweils zweiten Reizableitung eine Zunahme der Augenbeschleunigung bei ansteigender Geschwindigkeit und konstanter Beschleunigung des Stimulus beobachten. In diesem Zusammenhang ist auf den sog. „Geschwindigkeitseffekt“ hinzuweisen (s.u.), da das

Anwachsen der Augengeschwindigkeit in diesen Beispielen primär nur auf die zunehmende Stimulusgeschwindigkeit zurückgeführt werden kann. Vergleicht man im Gegensatz dazu die geringe Beschleunigungszunahme der Augenfolgebewegungen zwischen S5 und S6 ($166^\circ/\text{s}^2$ vs. $185.7^\circ/\text{s}^2$) mit der sich verdoppelten Reizbeschleunigung ($197.4^\circ/\text{s}^2$ vs. $394.8^\circ/\text{s}^2$), erhält man ein erneutes Indiz für die Sättigungskinetik der Augenbeschleunigung. Bestätigt wird diese Beobachtung von der noch geringeren Divergenz der Pursuitbeschleunigung zwischen S7 und S8 ($294.3^\circ/\text{s}^2$ vs. $306^\circ/\text{s}^2$), während sich die Stimulusbeschleunigung von $394.8^\circ/\text{s}^2$ auf $789.6^\circ/\text{s}^2$ erhöht.

3.1.2. Modell zum Einfluss von Beschleunigung und Geschwindigkeit des Stimulus auf den Gain

Mittels der gemessenen Gainwerte nach Ableitung von Sinusstimuli unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden konnte ein mathematisches Modell entwickelt werden, das die quantitativen Effekte sowohl der Beschleunigung als auch der Geschwindigkeit eines Stimulus auf die resultierende Gaingröße demonstriert. Im Folgenden wird dieses Modell vorgestellt.

Quantifikation der Effekte

Beschreibung der Methode zur Quantifikation der Effekte der Stimulusgeschwindigkeit und Stimulusbeschleunigung:

Zusammenfassend wird die sog. „retinal slip velocity“ laut Literaturangaben primär über die Beschleunigung definiert. Darüber hinaus wird die korrespondierende Augengeschwindigkeit jedoch zusätzlich durch den additiven Effekt einer Geschwindigkeitssättigung beeinflusst.

Beschreibung des quantitativen Effekts der Stimulusgeschwindigkeit auf die resultierende Augengeschwindigkeit

Die graphische Illustration der Quantifikation des Geschwindigkeitseffekts ist in Abbildung 13 dargestellt.

Begonnen werden soll mit einer Betrachtung des Stimuluspaares S4/S5. Dabei wird vorausgesetzt, dass für einen hypothetischen Stimulus S4' mit der Stimulusgeschwindigkeit v_{eye} (S4) Stimulus und Augengeschwindigkeit identisch sind. (Also kein Geschwindigkeitseffekt besteht.) Dieses wird im Weiteren auch begründet (siehe unten). Dieser hypothetische Stimulus S4' zeigt eine geringere Stimulusgeschwindigkeit als S4, solange v_{eye} (S4) infolge eines Geschwindigkeitseffektes niedrigere Werte annimmt als

3. Ergebnisse

v_{stim} (S4). Darüber hinaus soll angenommen werden, dass der Anstieg der Stimulusgeschwindigkeit von S4` bei Zunahme der Stimulusgeschwindigkeit von S4 zu S5 der Differenz zwischen v_{eye} (S5) und v_{eye} (S4) entspricht.

$$V_{stim}(S5`) = v_{eye}(S4) - v_{stim}(S5) - v_{stim}(S4)$$

Anschließend führt die Analyse zum Stimuluspaar S6/S7. Da die Augengeschwindigkeit v_{eye} (S6) geringer ist als die Augengeschwindigkeit v_{eye} (S5) lässt sich die Stimulusgeschwindigkeit eines hypothetischen Stimulus S6` mittels der bereits von S4/S5 bekannten Geschwindigkeitscharakteristika durch lineare Interpolation beschreiben. Die Augengeschwindigkeit v_{eye} (S7) wird wiederum als Ergebnis einer versteckten Reaktion auf die gegenüber dem vorausgegangenen Stimulus S6 erhöhte Stimulusgeschwindigkeit von S7 gewertet.

$$V_{stim}(S7`) = v_{stim}(S6`) + v_{stim}(S7) - v_{stim}(S6)$$

Das Stimuluspaar S8/S9 wird in ähnlicher Weise behandelt.

Für jedes Versuchspaar ist eine separate Rechnung durchgeführt worden. Danach ist sowohl für die Patientengruppe als auch für die Normprobandengruppe eine Ergebnisdarstellung durch vier Zeichen entsprechend dem Stimulus S4 sowie den Stimuluspaaren S4/5, S6/7 und S8/9 angelegt worden (siehe Abb. 13). Die Gainwerte zeigen dabei keine Überlappung. Anschließend sind die Abszissen- und Ordinatenwerte über die Gruppen gemittelt worden (alle v_{stim} (S5`) etc.). Dargestellt in Abbildung 14.

Da die vier oben genannten Geschwindigkeitspaare sowohl v_{stim} als auch v_{eye} streuen, kann man testen ob v_{eye} regelrecht unter v_{stim} liegt. Im vergleichenden paarweisen t-Test unterscheidet sich jedoch weder in der Normpersonengruppe noch in der Patientengruppe die Stimulusgeschwindigkeit v_{stim} (S5`) signifikant von der Augengeschwindigkeit v_{eye} (S5), was impliziert, dass auch die Augengeschwindigkeit nach Ableitung von Stimulus S4 dessen Geschwindigkeit entspricht.

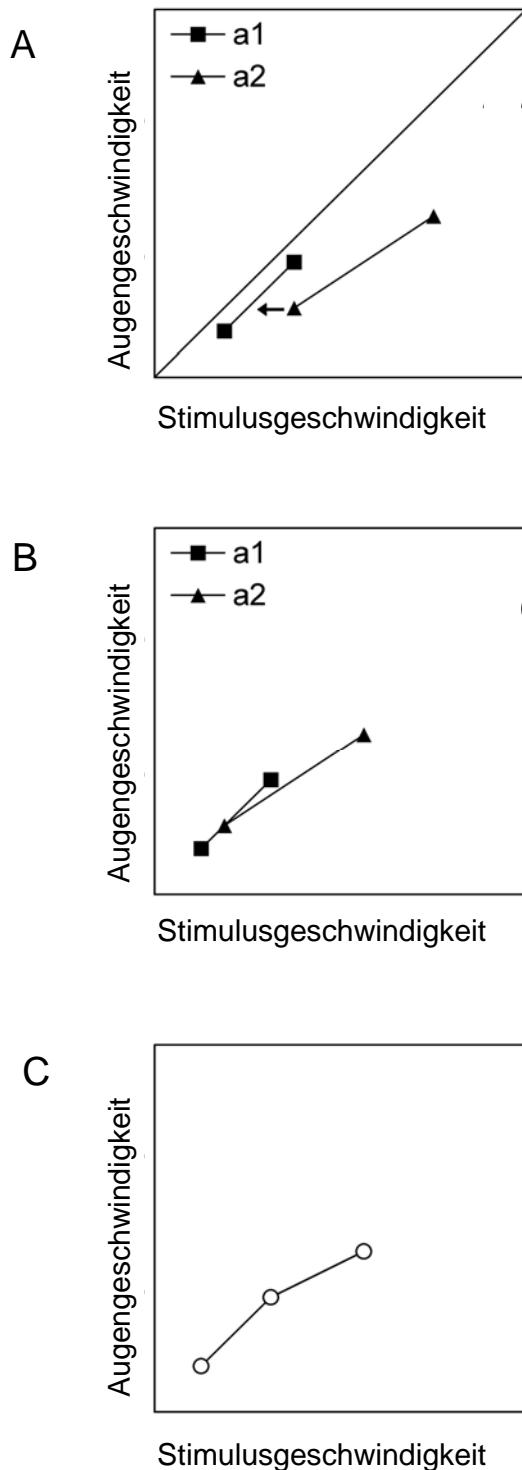


Abb. 13:

Illustration der Methode, nach der die Geschwindigkeitssättigungskurve (C) aus gemessenen Augenfolgewerten (A) ermittelt wurde.

Abbildung A zeigt die Augenfolgeantwort auf zwei Stimuluspaare mit einer Beschleunigung von a1 und a2. Die Zunahme der Augengeschwindigkeit bei konstanter Beschleunigung a1 resultiert aus dem Anstieg der Stimulusgeschwindigkeit. Der Pursuit dieser Augengeschwindigkeit wird weiter idealisiert durch Angleichung der Stimulusgeschwindigkeit an die Augengeschwindigkeit (Stimulusgeschwindigkeit = Augengeschwindigkeit), was sich in einer Linksverschiebung des ersten Segmentpaares in Richtung Diagonale widerspiegelt. Anschließend wird die Augenfolgeantwort des 2. Paares, abgeleitet bei höherer Stimulusgeschwindigkeit, in Richtung auf die zuvor determinierte und idealisierte Kurve verschoben. Der 2. Wert dieses Stimuluspaares rückt entsprechend nach und zeigt dabei gegenüber der idealen Diagonale ein Augengeschwindigkeitsdefizit. Es resultieren die drei in Graphik C dargestellten Geschwindigkeitswerte.

Die Methode wurde Proband für Proband mit je einer Ableitung pro Stimulus wiederholt. Danach wurden die Ergebnisse sowohl über die Patienten- als auch über die Normpersonengruppe gemittelt, wie Abbildung 14 zeigt.

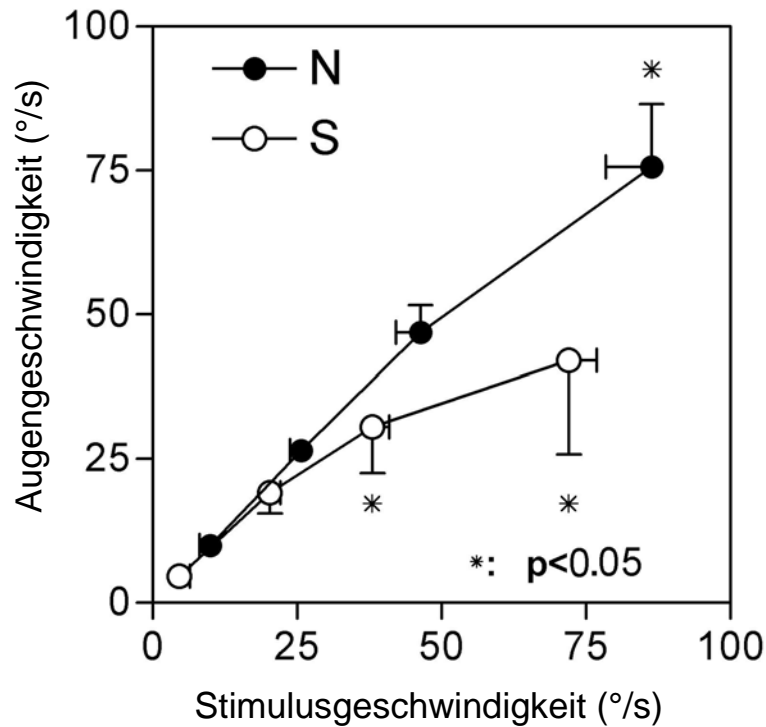


Abb. 14: Effekt der Stimulusgeschwindigkeit auf die Augengeschwindigkeit von Patienten (leere Kreise) und Kontrollprobanden (ausgefüllte Kreise).

Siehe Text zur ausführlichen Beschreibung der Methode, nach der der Geschwindigkeitseffekt aus den gemessenen Augengefolgebewegungswerten berechnet wurde. Die Geschwindigkeits-sättigung ist dargestellt durch eine signifikante Kurvenabweichung von der Diagonale (siehe Sternchen).

Die Darstellung des Stimulus-Beschleunigungseffektes auf die Augengeschwindigkeit demonstriert eine im Verhältnis zur Stimulusgeschwindigkeit kleinere Augengeschwindigkeit, bedingt durch den Beschleunigungseffekt v_2 .

Zur Definition des „Beschleunigungs-Effektes“ (v_1) geht man davon aus, dass der „Geschwindigkeits-Effekt“ (v_2) in der Ableitung des Stimulus S1 gleich Null ist (Ein signifikanter Unterschied zwischen Augen- und Stimulusgeschwindigkeit besteht im Kontrollkollektiv bei Ableitung S1 nicht.). Gleiches gilt für die Stimuli S2, S3 und S4, deren Geschwindigkeit ebenfalls konstant $15.7^\circ/\text{s}$ beträgt. Die Abnahme der Augengeschwindigkeit gegenüber der Stimulusgeschwindigkeit lässt sich insofern nur auf die Zunahme der Beschleunigung der Stimuli S1 – S4 zurückführen ($a = 24.7^\circ/\text{s}^2$, $49.4^\circ/\text{s}^2$, $98.7^\circ/\text{s}^2$ und $197.4^\circ/\text{s}^2$). Eine Differenz zwischen Stimulus- und Augengeschwindigkeit tritt also erst infolge einer Stimulusbeschleunigung auf:

$$V_2 (25^\circ/\text{s}^2) = 15,7^\circ/\text{s} - v_{\text{eye}} (S1).$$

3. Ergebnisse

Um höhere Beschleunigungen zu untersuchen, sind Stimuli mit gleicher Geschwindigkeit und unterschiedlicher Stimulusbeschleunigung betrachtet worden:

$$V_2 (394^\circ/s^2) = v_2 (197^\circ/s^2) + v_{eye} (S5) - v_{eye} (S6),$$

$$V_2 (790^\circ/s^2) = v_2 (394^\circ/s^2) + v_{eye} (S8) - v_{eye} (S7).$$

Die Effekte werden in Abbildung 15 gezeigt zusammen mit dem Resultat eines t-Tests zum Vergleich der Gruppen.

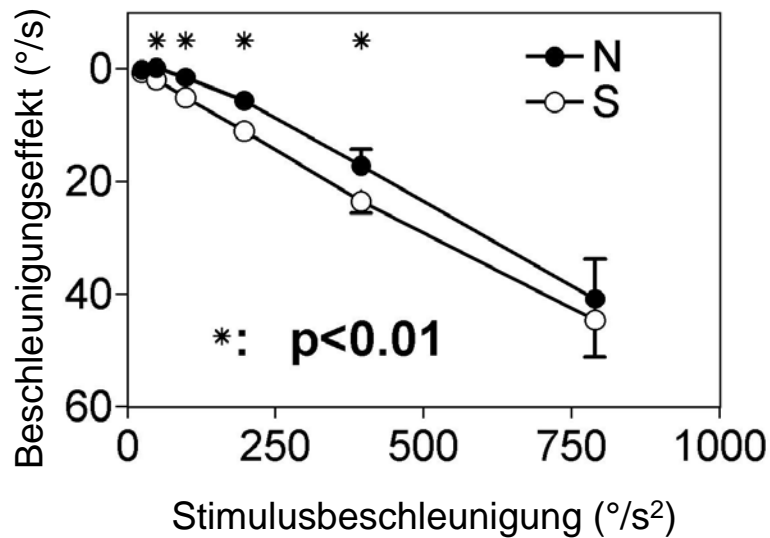


Abb. 15: Beschreibung des "Beschleunigungs-Effekts" auf die Augengeschwindigkeit.

Der beschriebene Effekt wird von der Stimulusgeschwindigkeit subtrahiert, um die Augengeschwindigkeit einer entsprechenden Stimulusgeschwindigkeit zu erhalten. In einem zweiten Schritt wird gezeigt, wie die resultierende Geschwindigkeit den Bedingungen einer Geschwindigkeitssättigungskinetik folgt (siehe auch Abbildung 14).

3.1.3. Phasenverschiebung

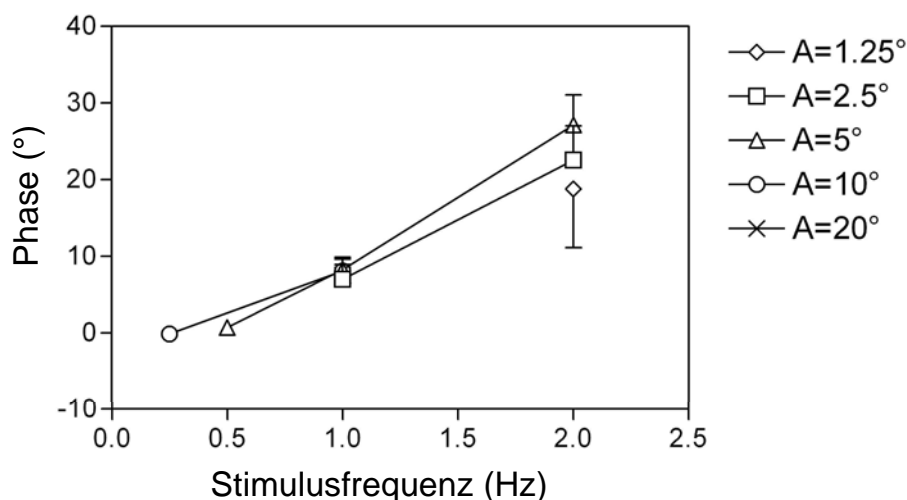


Abb. 16: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der Augengeschwindigkeit in Grad gemittelt über jeden einzelnen Stimulus als Funktion der Stimulusfrequenz. Die zugehörigen Stimulusamplituden als intervenierende Variable sind durch unterschiedliche Symbole kodiert.

In Abhängigkeit von Geschwindigkeit und Beschleunigung der Targetbewegung lassen sich Phasenverschiebungen der Augenfolgebewegung gegenüber dem Stimulus beobachten. Während bei niedrigen Reizfrequenzen von 0.25 Hz und Amplituden von 10° (Stimulus S1) nahezu keine Verschiebung zwischen Target- und Augengeschwindigkeit zu beobachten ist, deutet sich schon bei einer leichten Zunahme der Stimulusbeschleunigung eine diskrete Verschiebung der Augenbewegung gegenüber dem Sinusreiz an (Stimulus S2). Signifikant verschieden von Null ist die Phasenverschiebung ab Targetbeschleunigungen von $98.7^\circ/\text{s}^2$. Alle weiteren Stimulusableitungen unterscheiden sich ebenfalls signifikant, wobei die Phasendifferenz zum Target insbesondere bei den 2 Hz-Stimuli deutlich zunimmt.

| | S1 | S2 | S3 | S4 | S5 | S6 | S7 | S8 | S9 |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Mittlere Phasenverschiebung (°) | -0.09 | 0.71 | 7.03 | 18.83 | 8.29 | 22.58 | 8.12 | 27.13 | 7.62 |
| Standardabweichung | 1.54 | 1.55 | 3.33 | 13.31 | 2.33 | 7.70 | 2.80 | 6.84 | 3.94 |
| t-Test | 0.824 | 0.095 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

Tab. 5: Tabellarische Übersicht über die mittlere Phasenverschiebung und deren Standardabweichung in den Ableitungen der Stimuli S1-S9. Signifikante Unterschiede zum Stimulus ergeben sich ab einer Frequenz von 1 Hz bei einer Amplitude von 2.5° (S3).

3.1.4. Target-Blanking-Paradigma

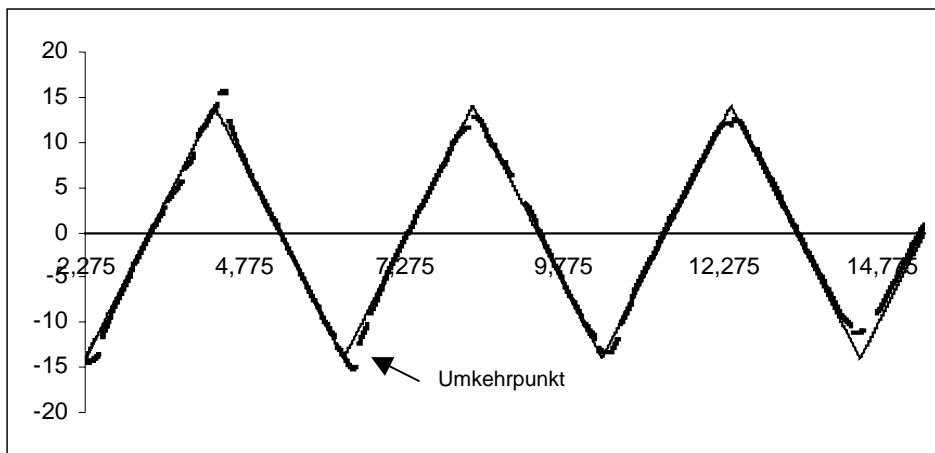
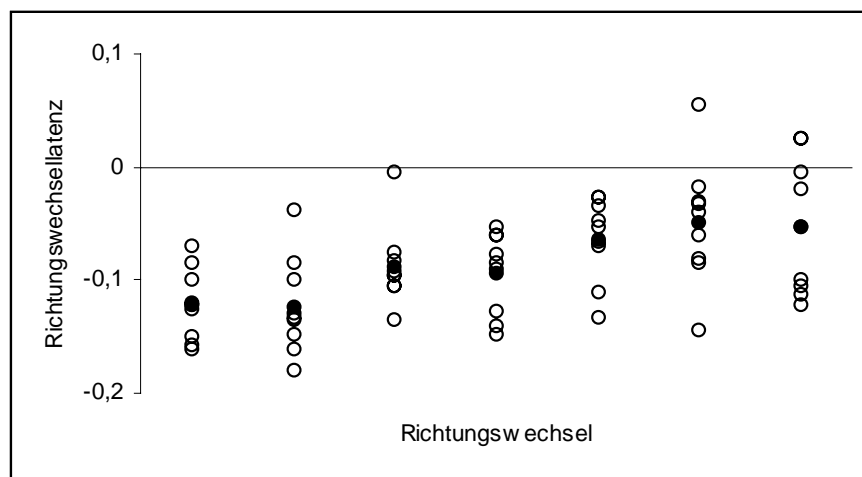


Abb. 17: Target- und Augenpositionssignal während der Prädiktiven Stimulusphase.

Bei den Ableitungen der Dreiecksreize im Rahmen des sog. „Target-Blanking“-Versuchs erreichen die Normpersonen mittlere Gainwerte von 0.93. Signifikante Seitendifferenzen der Augenfolgebewegungen lassen sich nicht feststellen. Die Latenzzeit nach den Umschlagpunkten des Targets ist bei den Richtungswechseln signifikant verzögert. Infolge der Antizipation können jedoch schon nach dem ersten Wechsellpunkt Abnahmen der Latenzdauer beobachtet werden. Einige Probanden zeigen auch dem Target voraus-eilende Augenbewegungen als Zeichen der internen Prädiktion (siehe Abb. 18).



○ Latenzzeiten der Normpersonen ● Mittelwert

Abb. 18: Die Kreise markieren die mittlere Latenzzeit in ms der einzelnen Normprobanden, mit welcher diese auf die Targetumkehr beim Dreiecksstimulus reagieren.

Die Darstellung bezieht sich auf die sieben Richtungswechsel des Targets.

0 ~ Umkehrpunkt; Negative Latenz ~ Richtungskehr nach Stimuluswendepunkt;

Positive Latenz ~ Richtungskehr vor Stimuluswendepunkt

3. Ergebnisse

Auf die Ausblendung des Targets reagieren die Normprobanden nach einer mittleren Latenzzeit von 180 ms (Target-Blanking rechts) und 220 ms (Target-Blanking links) mit abnehmenden Augengeschwindigkeiten über 230 ms (Target-Blanking rechts) bzw. 210 ms (Target-Blanking links). Gleichzeitig kann eine deutliche Zunahme der Sakkadenfrequenz registriert werden. Von einigen Ausnahmen abgesehen fällt die Geschwindigkeit dabei nicht bis auf Null ab, sondern stabilisiert sich auf einem relativ konstanten Niveau. Bei einigen Probanden erreicht der Geschwindigkeitsabfall jedoch kurzzeitig die Nulllinie, um anschließend wieder etwas anzusteigen. Während der nun folgenden Plateauphase beträgt die mittlere Augengeschwindigkeit $3.82^{\circ}/s$ (Target-Blanking rechts) bzw. $3.89^{\circ}/s$ (Target-Blanking links), was einem Gain von 0.28 (Target-Blanking rechts) bzw. 0.29 (Target-Blanking links) entspricht. Somit liegt die prozentuale Residualgeschwindigkeit, die der Proband trotz fehlendem Stimulusreiz noch aufrecht erhalten kann, bei 26.83% (Target-Blanking rechts) und 30.29% (Target-Blanking links). Bestimmt wird die Residualgeschwindigkeit aus dem Verhältnis der aktuellen Restgeschwindigkeit zur individuellen Geschwindigkeitsleistung während der vorangegangenen Dreieckszyklen. Nach Einblenden des Stimulus kann mit kurzer Verzögerung ein Wiederansteigen der Geschwindigkeit auf den Ausgangsgain beobachtet werden. Insgesamt dauert die Plateauphase der Residualgeschwindigkeit während des Target-Blankings 790 ms (Target-Blanking rechts) bzw. 750 ms (Target-Blanking links).

3.1.5. Psychophysische Tests zur visuellen Wahrnehmung

Visuelle Geschwindigkeitsdiskrimination

Aus der Testanalyse ergibt sich für die Normpersonen ein mittlerer Schwellenwert (PSG), der die Grenze festlegt, bis zu welcher der Proband zwei sich mit verschiedenen Geschwindigkeiten bewegendem Punktmustern unterscheiden kann, der für Stimulusausgangsgeschwindigkeiten von 2°/s bei 1.99°/s und für 4°/s bei 4.148°/s liegt. Als konstanter Fehler (CE) wird die Abweichung des PSG vom Vorgabewert bestimmt und beträgt durchschnittlich für den 2°-Stimulus 0.11 und 0.28 für den 4°-Stimulus. Ferner lässt sich ein Unsicherheitsbereich bestimmen, der sich aus der Differenz des Medianes der höchsten und des Medianes der niedrigsten Werte errechnet und Mittelwerte von 1.101 bei 2° bis zu 1.857 bei 4° annimmt. Schließlich wird noch eine weitere abhängige Variable berechnet aus der Differenz des oberen und unteren Schwellwertes, der sog. IUM. Er beträgt 1.09 bei 2° bzw. 1.73 bei 4°.

In der Abbildung 24 sind die Ergebniswerte zusammen mit den Ergebnissen der Patienten aufgeführt.

Kohärente Richtungswahrnehmung

Für jeden Probanden ist je Hauptrichtung (links, rechts) ein Schwellenwert für die prozentuale Richtungswahrnehmung von bewegten Lichtpunkten ermittelt worden. Während der mittlere Schwellenwert für rechts bei 8.0 liegt, beträgt er für links 6.4. Die Werte variieren für die Richtungswahrnehmung nach rechts von 3.3 bis 17.5 und nach links von 2.4 bis 15.4 .

3.2. Patienten

3.2.1. Pursuit bei schizophrenen Patienten

In der Aufzeichnung sinusförmiger Stimuliableitungen bei schizophrenen Patienten ist mit zunehmender Reizamplitude und –frequenz ein deutlicher Abfall des Gains zu beobachten. Signifikante Seitendifferenzen lassen sich nicht erkennen.

Wertetabelle:

| S | A (°) | F (Hz) | v (°/s) | a (°/s ²) | MW (g +) | MW (g -) | MW (g) | SD (g) | Bereich (g) |
|----------------|-------|--------|---------|-----------------------|----------|----------|--------|--------|-------------|
| S ₁ | 10 | 0.25 | 15.7 | 24.7 | 0.954 | 0.921 | 0.954 | 0.040 | 0.802-1.075 |
| S ₂ | 5 | 0.5 | 15.7 | 49.4 | 0.835 | 0.842 | 0.873 | 0.060 | 0.523-1.061 |
| S ₃ | 2.5 | 1 | 15.7 | 98.7 | 0.639 | 0.655 | 0.672 | 0.080 | 0.277-0.936 |
| S ₄ | 1.25 | 2 | 15.7 | 197.4 | 0.244 | 0.251 | 0.294 | 0.065 | 0.161-0.608 |
| S ₅ | 5 | 1 | 31.4 | 197.4 | 0.612 | 0.576 | 0.609 | 0.047 | 0.201-0.876 |
| S ₆ | 2.5 | 2 | 31.4 | 394.8 | 0.155 | 0.164 | 0.212 | 0.048 | 0.089-0.382 |
| S ₇ | 10 | 1 | 62.8 | 394.8 | 0.483 | 0.496 | 0.486 | 0.042 | 0.159-0.814 |
| S ₈ | 5 | 2 | 62.8 | 789.6 | 0.113 | 0.126 | 0.151 | 0.042 | 0.047-0.335 |
| S ₉ | 20 | 1 | 125.7 | 789.6 | 0.365 | 0.366 | 0.335 | 0.037 | 0.063-0.754 |

Tab. 6: Resultate der mittleren Gains von Patienten für die Sinusstimuli 1-9 (S1-S9). Amplitude (A), Frequenz (F), Geschwindigkeit (v) und Beschleunigung (a) des Stimulus. Mittelwert des Gains rechts (MW(g+)), Mittelwert des Gains links (MW(g-)), Mittelwert des Gains (MW(g)), Standardabweichung des Gains (SD), oberer und unterer Gainwert (Bereich(g)).

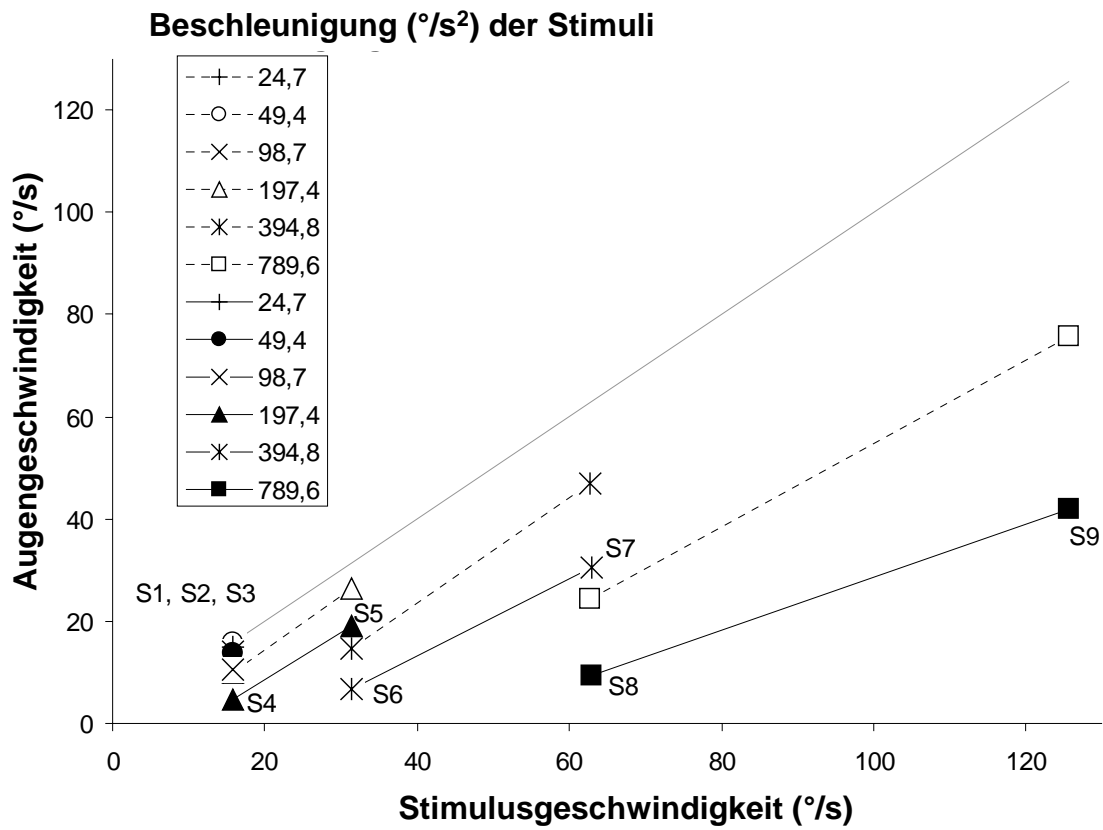
Geschwindigkeitssättigung

Abb. 19: Die Augengeschwindigkeit als eine Funktion der Stimulusgeschwindigkeit im Vergleich zwischen Normprobanden (unausgefüllte Symbole) und Patienten (ausgefüllte Symbole). Die verschiedenen Beschleunigungen sind als intervenierende Variablen durch unterschiedliche Symbole kodiert. Weitere Erläuterungen siehe Text.

In Anlehnung an die Deutung der Ergebnisse in der Kontrollgruppe wird die Augengeschwindigkeit als Funktion der Stimulusgeschwindigkeit graphisch dargestellt.

Im Gegensatz zum Normkollektiv zeigt die Patientenpopulation schon signifikant erniedrigte Folgegeschwindigkeiten gegenüber Stimulusgeschwindigkeiten von $15.71^{\circ}/s$ bei Beschleunigungen von $24.7^{\circ}/s^2$ (Stimulus S1) ($14.9^{\circ}/s$, $p < 0.05$). Mit Zunahme der Stimulusbeschleunigung auf $49.4^{\circ}/s^2$ bei konstanter Geschwindigkeit (Stimulus S2) steigt auch das Signifikanzniveau ($13.7^{\circ}/s$, $p < 0.01$). Die ersten signifikanten Leistungsunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen sind ab Reizbeschleunigungen von $49.4^{\circ}/s^2$ und Geschwindigkeiten von $15.7^{\circ}/s$ (Stimulus S2) zu verzeichnen. In den folgenden Ableitungen unterscheiden sich die Augengeschwindigkeiten ebenfalls hoch signifikant sowohl von den Stimulusgeschwindigkeiten als auch von den Ergebnissen der Normprobanden.

3. Ergebnisse

Vergleicht man die Pursuitergebnisse der Stimuli S4 und S5 miteinander, so lässt sich eine Zunahme der Augengeschwindigkeit registrieren, die aus der Erhöhung der Stimulusgeschwindigkeit resultiert. Insofern lässt sich eine Sättigung der Augengeschwindigkeit unterhalb einer Stimulusgeschwindigkeit von 31.4°/s nicht erkennen. Das Gaindefizit der Patienten scheint vielmehr das Ergebnis von Beschleunigungseffekten zu sein (siehe Diskussion).

Eine Sättigung der Augenfolgegeschwindigkeit kann man jedoch ab Targetgeschwindigkeiten von ca. 62.8°/s beobachten, da die Zunahme der Augengeschwindigkeit sowohl in den Pursuitableitungen von Stimulus S6 zu S7 (6.7°/s zu 30.6°/s, $p < 0.037$) als auch von Stimulus S8 zu S9 (9.5°/s zu 42.1°/s, $p < 0.001$) signifikant gegenüber den Differenzen zwischen den entsprechenden Stimulusgeschwindigkeiten (31.4°/s zu 62.8°/s und 62.8°/s zu 125.7°/s) erniedrigt ist. Damit tritt im Vergleich zu den Normpersonen eine Sättigung der Augengeschwindigkeit früher auf.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse im t-Test für verbundene Stichproben jeweils für Stimulusgeschwindigkeiten gegenüber Normpersonen bzw. schizophrenen Patienten gezeigt und signifikante Unterschiede zwischen Normpersonen und Patienten durch Fett-Druck hervorgehoben.

| | S1 | S2 | S3 | S4 | S5 | S6 | S7 | S8 | S9 |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| t-Test Normpersonen | 0.325 | 0.699 | 0.002 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| t-Test Schizophrene | 0.015 | 0.001 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| t-Test Normpersonen versus Schizophrene | 0.171 | 0.001 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

Tab. 7: Signifikante Ergebnisse im T-Test für verbundene Stichproben zwischen der Augengeschwindigkeit der Normpersonen und der Stimulusgeschwindigkeit in den Stimulusableitungen S3-S9 sowie zwischen der Augengeschwindigkeit der Patienten und der Stimulusgeschwindigkeit in den Stimulusableitungen S1-S9.

Signifikanzen in der t-Test-Analyse zwischen Normpersonen und Patienten traten in den Ableitungen S2-S9 auf.

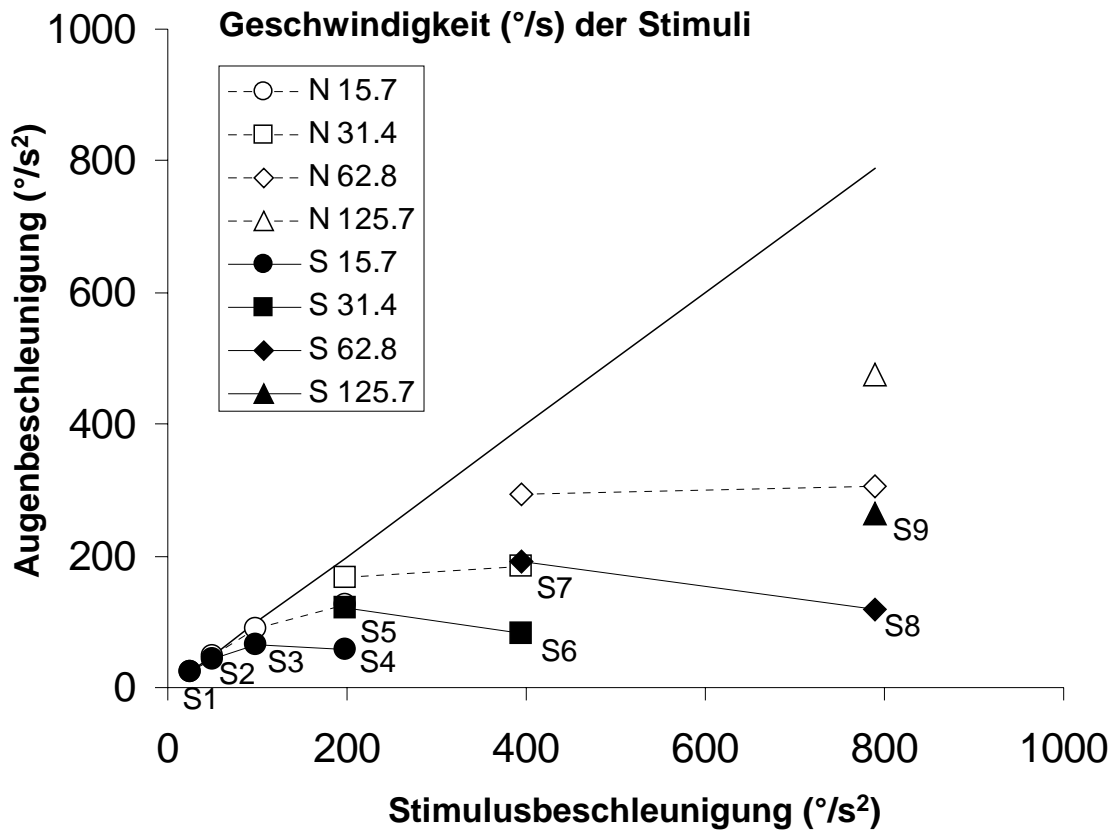
Beschleunigungssättigung

Abb. 20: Die Augengeschleunigung als eine Funktion der Stimulusbeschleunigung im Vergleich zwischen Normprobanden (unausgefüllte Symbole) und Patienten (ausgefüllte Symbole). Die verschiedenen Geschwindigkeiten sind als intervenierende Variablen durch unterschiedliche Symbole kodiert. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Betrachtet man die Augengeschleunigung gegenüber der Stimulusbeschleunigung (siehe Abb. 20), so fällt in allen Stimulusableitungen eine signifikante Erniedrigung der Patientenleistungen im Vergleich zu den Beschleunigungen der Targets auf. Während die Augengeschleunigung erwartungsgemäß von Stimulus S1 ($23.6^\circ/\text{s}^2$, $p < 0.05$) zu Stimulus S2 ($43.1^\circ/\text{s}^2$, $p < 0.01$) trotz des signifikant vergrößerten Reiz-Augen-Beschleunigungsabstands anwächst, zeigt die Augengeschleunigung S3 eine unverhältnismäßig geringe Beschleunigungszunahme gegenüber dem Stimulus. Nach Ableitung von Stimulus S4 ist sogar eine Abnahme der absoluten Augengeschleunigung zu registrieren. Betrachtet man im Vergleich dazu die Augengeschwindigkeit bei entsprechenden Stimuliablenkungen, so stellt man fest, dass die Geschwindigkeitsreduktionen der Patienten allein aus der Beschleunigungszunahme der Targets resultieren, da die Stimuli S1 - S4 eine konstante Geschwindigkeit von $15.7^\circ/\text{s}$ haben. Die im Verhältnis zu den Normprobanden frühere

3. Ergebnisse

Abflachung bzw. Abnahme der Augenbeschleunigungs- bzw. geschwindigkeitskurve legt nahe, dass in diesem Bereich eine Sättigung der Augenbeschleunigung von schizophrenen Patienten auftritt. Bestätigt wird diese Annahme von den Pursuitaufzeichnungen der Stimulipaare S5 und S6 wie auch S7 und S8. Sowohl S5 und S6 als auch S7 und S8 haben jeweils die gleiche Geschwindigkeit bei ansteigenden Beschleunigungen des zweiten gegenüber dem ersten Stimulus. Die Augenfolgeleistungen der Probanden verhalten sich jedoch entgegengesetzt und lassen trotz steigender Targetbeschleunigung eine Abnahme der Augenbeschleunigung erkennen. Begründet durch die unterschiedlichen Reizgeschwindigkeiten erreichen die Augengeschwindigkeiten der Probanden insgesamt in den Aufzeichnungen der Stimuli S5 und S6 niedrigere Werte als in S7 und S8.

Phasenverschiebung

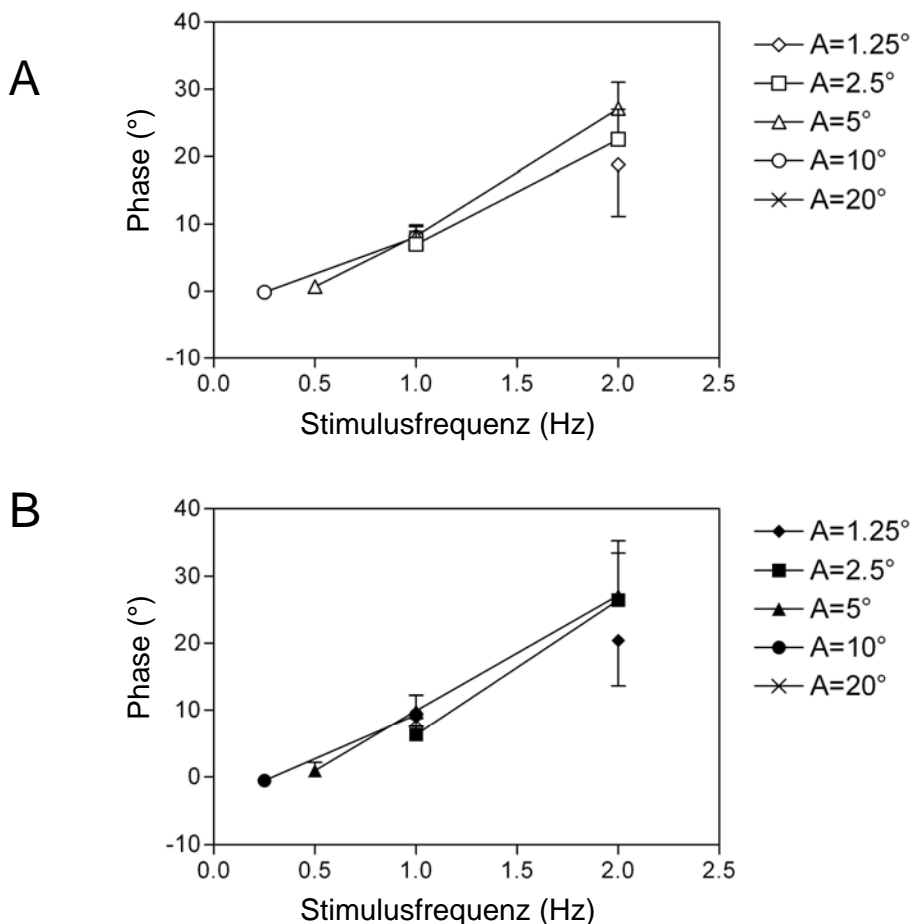


Abb. 21: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der Augengeschwindigkeit bei schizophrenen Patienten in ms gemittelt über jeden einzelnen Stimulus (B) als Funktion der Stimulusfrequenz. Die zugehörigen Stimulusamplituden als intervenierende Variable sind durch unterschiedliche Symbole kodiert. Zum Vergleich sind die Werte der Normprobanden ebenfalls dargestellt (A).

3. Ergebnisse

Vergleicht man die Phasenverschiebungen der schizophrenen Patienten gemittelt für jeden einzelnen Stimulus mit den entsprechenden Werten der Normprobanden, so lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Bei großen Frequenzen und großen Amplituden lassen sich längere Phasenverschiebungen beobachten. Signifikante Verzögerungen treten jedoch auch hierbei nicht auf, obwohl die Phasenverzögerungen im Patientenkollektiv tendenziell etwas größer sind.

Target-Blanking-Paradigma

Die prädiktiven Anfangszyklen der Dreiecksstimuli werden von den Patienten ohne signifikante Gaindifferenzen gegenüber den Normpersonen bei einem mittleren Gain von 0.97 ausgeführt. Signifikante Seitendifferenzen innerhalb des Patientenkollektivs können nicht verifiziert werden.

Die Latenzzeit, mit welcher die Patienten auf den Richtungswechsel des Laserpunkts reagieren, ist bis auf den vorletzten Umkehrpunkt signifikant gegenüber dem Stimulus verzögert. Wie bei den Normpersonen, so lässt sich auch bei den Patienten im Verlauf der Stimulusableitungen eine deutliche Antizipation der Targetbewegung erkennen, da die Verzögerungen der Augenfolge gegenüber der alternierenden Stimulusbewegung nach Wiederholung der Richtungswechsel abnehmen. Im Vergleich zum Normkollektiv zeigen die Patienten größere Richtungswechsellatenzen. Signifikante Differenzen der mittleren Latenz (Normpersonen: 74 ms SD 0.027 ; Patienten: 108 ms SD 0.019) können im t-Test für unverbundene Stichproben zwischen schizophrenen Probanden und Normalpersonen bestätigt werden ($p < 0.001$, im t-Test für unverbundene Stichproben).

3. Ergebnisse

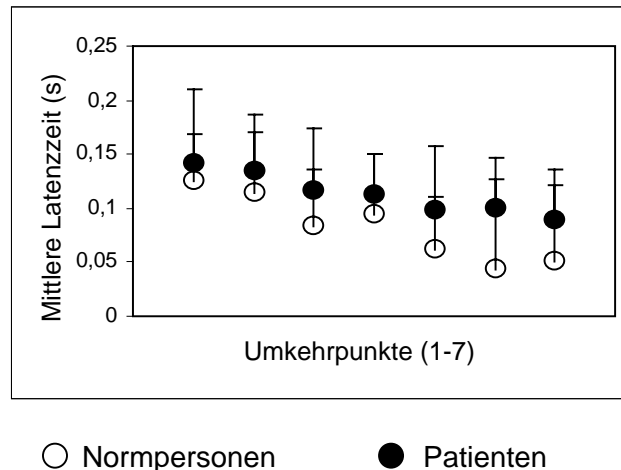


Abb. 22: Dargestellt ist die mittlere Latenzzeit in Sekunden (s), nach welcher die Normpersonen (unausgefüllte Kreise) bzw. die Patienten (ausgefüllte Kreise) auf den Richtungswechsel des Targets reagieren. Mit zunehmender Anzahl der Richtungswechsel (1-7) nimmt in beiden Gruppen die Latenzzeit im Sinne einer Antizipation ab. Bei den Patienten tritt die Reaktion auf die Targetumkehr jedoch signifikant auf im Vergleich zu den Normpersonen.

Die Latenzzeit, nach welcher die Patienten die „Target-Blanking-Phase“ registrieren, beträgt im Mittel 230 ms (Target-Blanking rechts) und 230 ms (Target-Blanking links). Damit unterscheidet sie sich nicht signifikant von den Kontrollwerten. Danach folgt eine Periode abnehmender Augengeschwindigkeiten über 220 ms (Target-Blanking rechts) bzw. 190 ms (Target-Blanking links), bis ein Geschwindigkeitsplateau von 750 ms (Target-Blanking rechts) und 780 ms (Target-Blanking links) erreicht wird. Die mittlere Residualgeschwindigkeit beträgt 2.36°/s (Target-Blanking rechts) bzw. 1.83°/s (Target-Blanking links). Damit unterscheiden sich die prozentualen Restgeschwindigkeiten mit 17.80% (Target-Blanking rechts) bzw. 13.28% (Target-Blanking links) signifikant vom Normkollektiv. Der Gain für Target-Blanking rechts liegt bei 0.17 und für Target-Blanking links bei 0.13. Ähnlich den Normpersonen reagieren die Patienten auf das Wiedererscheinen des Stimulussignals mit einem Anstieg der Geschwindigkeit nach 780 ms ($p = 0.35$ im t-Test für unverbundene Stichproben).

Insgesamt können bei den Patienten während der Target-Blanking-Phasen auffällig viele Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen durch Sakkaden und Oszillationen beobachtet werden.

Ähnliche Pursuit-Störungen werden auch von Levin et al. (1988) beschrieben. Die Aufgabe der eingestreuten Sakkaden besteht wahrscheinlich darin, einen Positionsfehler bedingt durch einen zu niedrigen Gain auszugleichen.

Vergleich zwischen Sinuspursuit und Target-Blanking-Paradigma-Paradigma

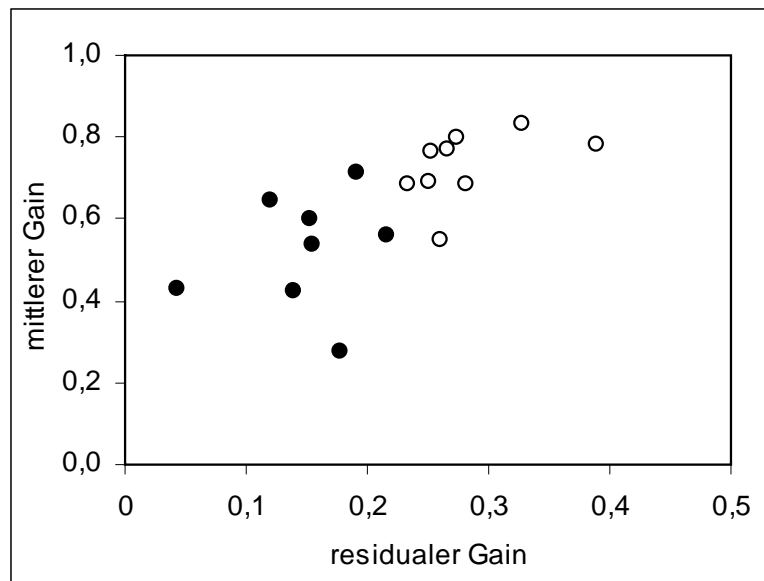


Abb. 23: Die Graphik zeigt die Verteilung der mittleren Gain-Werte nach Sinus-Pursuit (mittlerer Gain: Mittelwert aus den mittleren Gains von S1-S9) gegenüber dem erreichten residualen Gain (residualer Gain: Mittelwert aus den residualen Gains 1 und 2). Dabei liegen die Gains der Patientenruppe (ausgefüllte Kreise) insbesondere beim Target-Blanking-Paradigma im Durchschnitt unter denen der Normgruppe (offene Kreise) und sind inhomogener verteilt.

Obwohl sich deutlich gleichsinnige Reduktionen der Patienten-Gains gegenüber den Normprobanden sowohl nach Sinusreizen als auch während der Target-Blanking-Phase registrieren lassen, bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen den mittleren Gains langsamer Augenfolgebewegungen nach Sinusstimuli und den residualen Gainwerten nach Targetausblendung in beiden Gruppen.

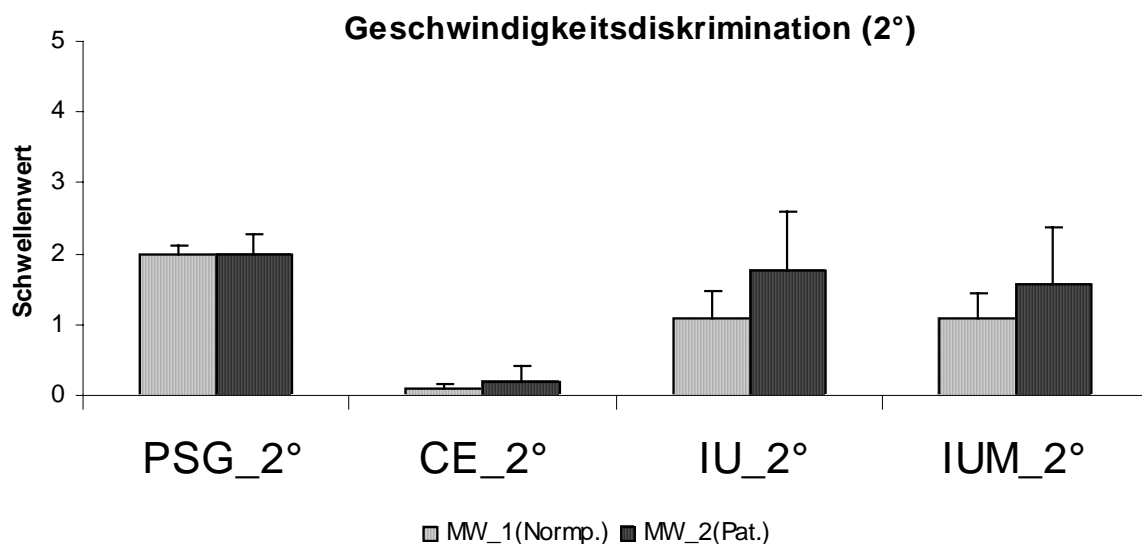
Vergleich zwischen „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) und Pursuit-Defiziten

Im Gegensatz zu Lee et al. (2001), der Korrelationen zwischen SPEM und Disorganisationssymptomen von Schizophrenie beobachten konnte, treten in der vorliegenden Studie keine Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen der untersuchten „Sinus-Pursuit“- und „Target-Blanking“-Paradigmen und den Werten nach der „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) (Kay, 1987) bei den schizophrenen Patienten auf.

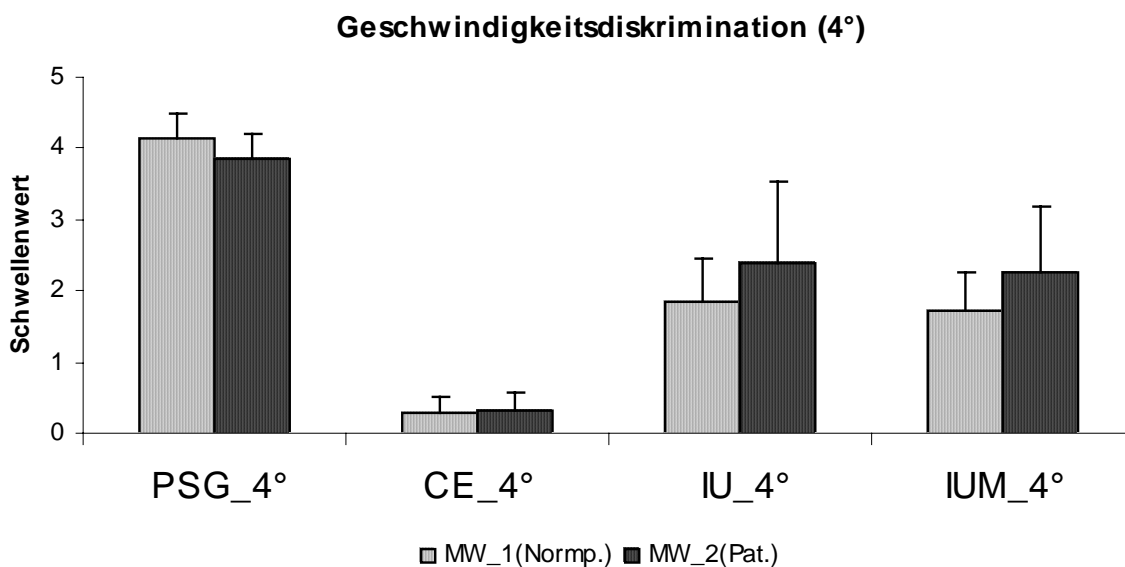
3.2.2. Visuelle Wahrnehmung bei schizophrenen Patienten

Visuelle Geschwindigkeitsdiskrimination

Die Ergebnisse der Patienten im Vergleich zu den Testergebnissen der Normpersonen werden in der Abbildung 24 gezeigt.



| | PSG 2° | CE 2° | IU 2° | IUM 2° |
|----------------------|--------|-------|---------|--------|
| MW_1 Normpersonen | 1.99 | 0.11 | 1.10 | 1.09 |
| MW_2 Schizophrene | 1.98 | 0.20 | 1.75 | 1.57 |
| t-Test | 0.96 | 0.11 | 0.009** | 0.03* |
| U-Test | 0.73 | 0.56 | 0.01* | 0.06 |



3. Ergebnisse

| | PSG 4° | CE 4° | IU 4° | IUM 4° |
|----------------------|--------|-------|-------|--------|
| MW_1 Normpersonen | 4.15 | 0.28 | 1.86 | 1.73 |
| MW_2 Schizophrene | 3.84 | 0.33 | 2.39 | 2.26 |
| t-Test | 0.017* | 0.522 | 0.108 | 0.053 |
| U-Test | 0.022* | 0.525 | 0.258 | 0.103 |

Abb. 24: Darstellung der Ergebnisswerte des Geschwindigkeitsdiskriminationstest im 2°- und 4°-Paradigma bei Normprobanden (grau) und Patienten (schwarz).

Abhängige Variablen:

PSG: Punkt subjektiver Gleichheit, d.h. Median der Schätzungen

CE: Konstanter Fehler, d.h. Abweichung des PSG vom Vorgabewert (als Betrag)

IU: Unsicherheitsbereich, d.h. Differenz des Medianes der höchsten und des Medianes der niedrigsten Werte.

IUM: Differenz des oberen und unteren Schwellwertes

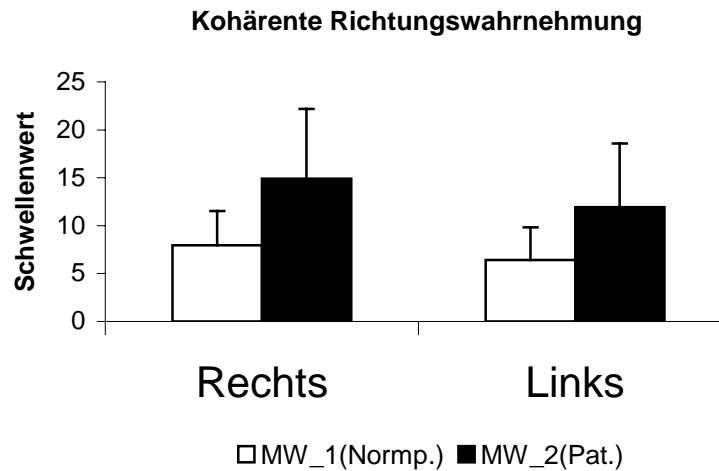
Weitere Erläuterungen siehe Text.

Da die Bestimmung des Unsicherheitsbereichs gegenüber den übrigen Testvariablen am deutlichsten die Varianz der individuellen Schwellenwerte vom Referenzstimulus reflektiert, besitzt dieser Wert die höchste Priorität, um Defizite bei der visuellen Geschwindigkeitsdiskrimination aufzudecken. Die Messung des Unsicherheitsbereichs im Patientenkollektiv ergibt für den 2°-Stimulus einen Wert von 1.750 und für den 4°-Stimulus einen Wert von 2.385. Damit variiert die Schwelle, bei welcher die Patienten zwei sich mit verschiedenen Geschwindigkeiten bewegendem Punktmustern unterscheiden können, bei dem 4°-Stimulus stärker um die Referenzgeschwindigkeit als bei dem Stimulus mit niedrigerer Vergleichsgeschwindigkeit. Ein ähnliches Wahrnehmungsverhalten zeigen auch die Normpersonen, wobei hier jedoch die Schwellenwerterkennung bei beiden Tests in engeren Grenzen um die Referenzgeschwindigkeit streut. Signifikant vergrößert ist der Unsicherheitsbereich der Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe bei niedrigen Referenzgeschwindigkeiten ($p < 0.01$ im t-Test für verbundene Stichproben). Die Unsicherheitsbereiche beim 4°-Stimulus-Test sind ebenfalls im Vergleich zu den Normprobanden verbreitert, die Unterschiede erreichten jedoch kein signifikantes Niveau. Der mittlere Schwellenwert (PSG), bei dem die Patienten, die sich unterschiedlich schnell bewegendem Punktmustern unterscheiden können, liegt für Stimulusreferenz-Geschwindigkeiten von 2°/s bei 1.984°/s und für 4°/s bei 3.844°/s. Eine signifikante Abweichung gegenüber den Normpersonen kann im t-Test ($p < 0.05$ im t-Test für verbundene Stichproben) jedoch nur bei der 4°-Aufzeichnung festgestellt werden.

3. Ergebnisse

Für den 2°-Stimulus beträgt der konstante Fehler (CE) 0.204 und 0.327 für den 4°-Stimulus. Beide Werte divergieren nicht signifikant von den Normwerten.

Kohärente Richtungswahrnehmung



| | Rechts | Links |
|----------------------|---------|---------|
| MW_1 Normpersonen | 7.97 | 6.43 |
| MW_2 Schizophrene | 14.91 | 11.93 |
| t-Test | 0.002** | 0.006** |
| U-Test | 0.004** | 0.022* |

Abb. 25: Ergebnisdarstellung von Normprobanden und Patienten im Test zur kohärenten Richtungswahrnehmung für die Bewegungsrichtung rechts und links. Die Schwelle, ab der Patienten die Bewegungsrichtung bewegter Punkte sicher erkennen können ist für beide Richtungen gegenüber den Normpersonen signifikant erhöht.

Die in Abbildung 25 abgebildeten und über die Gruppen gemittelten Schwellenwerte für die kohärente Richtungswahrnehmung geben den mittleren prozentualen Anteil bewegter Lichtpunkte an, der für die Erkennung einer Bewegungsrichtung nötig ist. Für beide Bewegungsrichtungen lassen sich signifikant höhere Schwellenwerte im Patientenkollektiv messen ($p < 0.001$ im t-Test für verbundene Stichproben), die anzeigen, dass die Patienten eine weitaus größere Anzahl bewegter Lichtpunkte benötigen, um die definitive Richtung einer Bewegung wahrzunehmen. Obwohl die Schätzwerte sowohl in der Patientengruppe als auch in der Vergleichsgruppe für die Bewegungsrichtung nach rechts gegenüber links erhöht erscheinen, lassen sich jedoch keine signifikanten richtungsselektiven

3. Ergebnisse

Wahrnehmungseinschränkungen beobachten ($p = 0.12$ im t-Test für verbundene Stichproben).

Visuelle Bewegungswahrnehmung

Betrachtet man die individuellen Testergebnisse der psychophysischen Untersuchung zur Geschwindigkeitsdiskrimination und kohärenten Richtungseinschätzung (siehe Abb. 26), so fällt auf, dass die Bewegungswahrnehmungsleistungen im Patientenkollektiv sehr heterogen im Vergleich zu den Ergebnissen der Normpersonen verteilt sind.

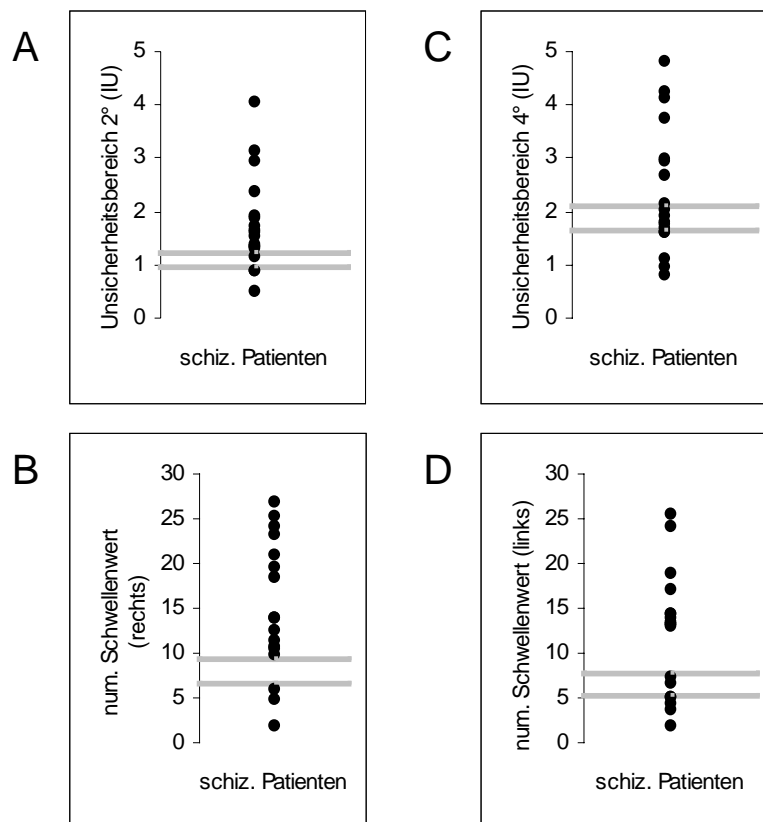


Abb. 26: Die beiden oberen Graphiken zeigen die Verteilung der Werte für den Unsicherheitsbereich bei Patienten im Geschwindigkeitsdiskriminationsversuch bei 2° (A) und 4° (C). Es fällt auf, dass der Großteil der Werte außerhalb des 89%igen Konfidenzintervalls der Normprobanden (eingerahmt durch graue Balken) liegt. In den Graphiken B und D ist entsprechend die Streuung der Patienten-Ergebnisse um das 89%ige Konfidenzintervall bei der kohärenten Richtungswahrnehmung für rechts und links separat dargestellt. Während für die Bewegungsrichtung links auch nur wenige Schwellenwerte im Bereich des Konfidenzintervalls liegen, sind die Werte für rechts komplett außerhalb des Intervalls gruppiert.

Wie in Abbildung 26 dargestellt wird, gibt es bei den verschiedenen Bewegungswahrnehmungstests jeweils Patienten deren Leistungen innerhalb eines Konfidenz-

3. Ergebnisse

intervalls liegen, das einem Niveau von 89% der Normpersonenleistungen entspricht (dargestellt durch den Bereich innerhalb der beiden Markierungsbalken). Bei den Probanden, die keine oder nur geringe Einschränkungen in der Geschwindigkeitsdiskriminationsaufgabe zeigen, handelt es sich vorwiegend um dieselben Personen, deren kohärenten Richtungseinschätzung kaum oder nur geringfügig von der Norm abweicht. Im Gegensatz dazu gibt es einzelne Patienten, die in allen Versuchen deutlich defizitäre Leistungen erbringen.

Im Rahmen des Geschwindigkeitsdiskriminationsversuchs lässt sich beobachten, dass schizophrene Patienten insbesondere bei der Diskrimination kleiner Geschwindigkeitsunterschiede langsamer Grundgeschwindigkeiten Schwierigkeiten haben, da die meisten Patientenmessungen bei dem 2°-Referenzstimulus oberhalb des 89% Konfidenzniveaus liegen und sich der mittlere IU signifikant vom Normwert unterscheidet ($p = 0.009$ im t-Test für verbundene Stichproben). Im zweiten Versuchsdurchlauf mit einem schnelleren Referenzstimulus von 4°/s treten dagegen die Unterschiede nicht signifikant ($p = 0.108$ im t-Test für verbundene Stichproben) hervor, jedoch zeigen immer noch ca. 50% der Patienten Leistungen außerhalb des oberen Konfidenzniveaus.

Ähnliche Befunde über Wahrnehmungsdefizite bei langsamen Geschwindigkeiten lassen auch psychophysische Untersuchungen zur visuellen Geschwindigkeitsdiskrimination von Chen Y. et al (1999) erkennen. In dieser Arbeit wird außerdem auch über die schon erwähnte Heterogenität der Wahrnehmungsleistungen berichtet. Die deutlich größere Varianz der Patientenergebnisse gegenüber den Vergleichswerten fällt insbesondere bei der Betrachtung der einzelnen Testleistungen im Versuch zur kohärenten Richtungswahrnehmung auf (siehe Abb. 27). Die Inhomogenität der Patientenergebnisse lässt sich statistisch durch eine größere Standardabweichung erfassen. Für die schizophrenen Patienten beträgt sie 9.7 (rechts) und 6.7 (links) gegenüber den kleineren Standardabweichungen der Normgruppe von 3.6 (rechts) und 3.4 (links).

Aus den Ergebnissen resultiert, dass schizophrene Patienten nicht nur eine eingeschränkte Wahrnehmungsfähigkeit von feinen Geschwindigkeitsdifferenzen haben, sondern auch Defizite bei der kohärenten Richtungswahrnehmung bestehen.

3. Ergebnisse

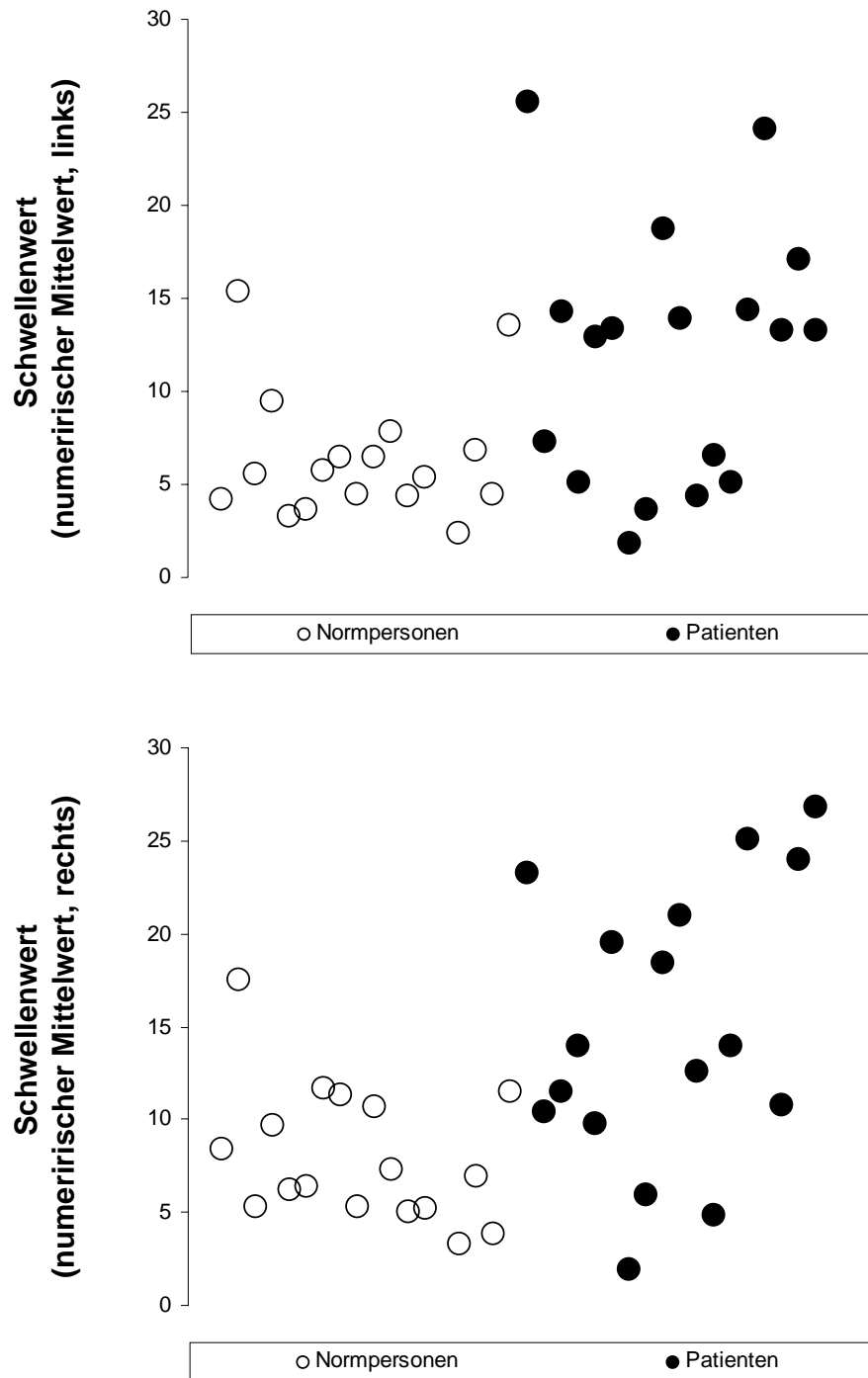


Abb. 27: Die Graphiken zeigen eine heterogenere Verteilung der Schwellenwerte der Patienten im Test zur kohärenten Richtungswahrnehmung im Vergleich zu den Normprobanden für beide Bewegungswahrnehmungsrichtungen (links, obere Graphik und rechts, untere Graphik).

3. Ergebnisse

Aufmerksamkeitstest (Continuous Performance Test)

Der dem Test zur visuell-räumlichen Wahrnehmung vorgeschaltete Continuous Performance Test (CPT) zeigt, bezogen auf die Kontrollgruppe, keinen Anhalt für ein allgemeines Aufmerksamkeitsdefizit schizophrener Patienten.

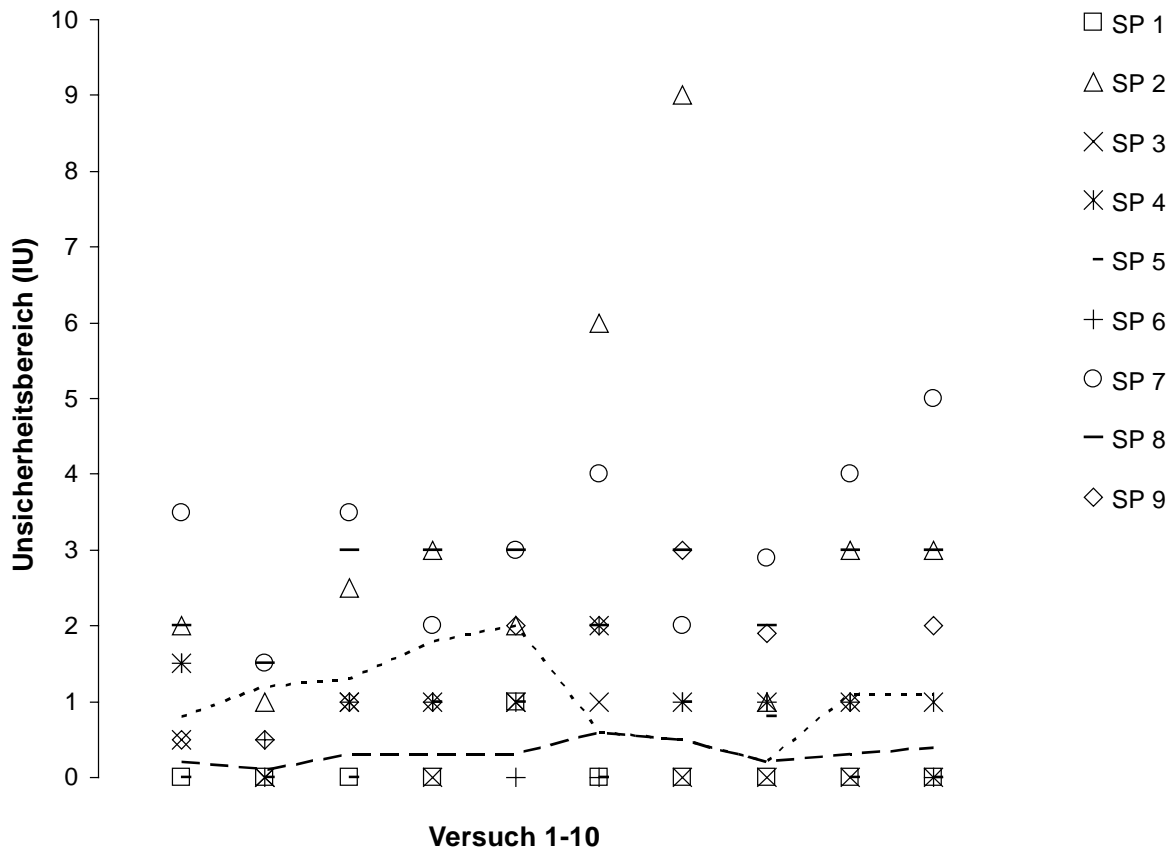
Sowohl in Test 1 als auch in Test 2 ergeben sich weder bezüglich der Fehlerzahl noch in Hinblick auf die Reaktionszeit signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Normgruppe.

| | | nicht erkannte Fehler | falsche Alarms | Reaktionszeit (in Sek.) |
|--------|--------------|-----------------------|----------------|-------------------------|
| Test 1 | Normpersonen | 1 | 1 | 0.446 |
| | Patienten | 0 | 1 | 0.436 |
| Test 2 | Normpersonen | 1 | 1 | 0.535 |
| | Patienten | 3 | 1 | 0.575 |

Tab. 8: Ergebnisse des Continous-Performance-Test von Normpersonen und Patienten. Aufgeführt ist der Mittelwert der von den Probanden nicht erkannten Zahlen („nicht erkannte Fehler“), der falsch erkannten Zahlen („falsche Alarms“) und der mittleren Reaktionszeit bis zum Erkennen einer richtigen Zahl.

3. Ergebnisse

Visuell-räumliche Wahrnehmung



Legende:

- : Mittelwert von N = 36 Normalpersonen aus der Standarduntersuchung für den IU
- — — : in den durch eine Linie markierten Konfidenzintervallen liegen 89% der Normalpersonenwerte aus der Standarduntersuchung

Symbole : Unsicherheitsbereiche (IU) der Patienten (SP1-SP9)

Abb: 28: In den Abbildungen 1-10 werden die Werte der Unsicherheitsbereiche der neun untersuchten Patienten einzeln graphisch dargestellt. Gleichzeitig ist die obere Grenze des Normbereichs für den Unsicherheitsbereich aus der Standarduntersuchung durch eine gestrichelte Linie markiert. Einige Patienten zeigen dabei tendenziell größere Unsicherheitsbereiche im Vergleich zum Normkollektiv.

Die Messungen der visuellen Raumwahrnehmung bei den beschriebenen neun schizophrenen Probanden liegt sowohl für den Punkt subjektiver Gleichheit (PSG) als auch für den Konstanter Fehler (CE) im Bereich der Konfidenzintervalle, die sich auf 89% der Normalpersonenwerte aus der Standarduntersuchung beziehen (Kerkhoff und Marquardt, 1993). Differenzen zum Normkollektiv treten bei der Bestimmung des Unsicherheitsbereichs (IU) auf. Die getestete Patientengruppe lässt sich in drei

3. Ergebnisse

Untergruppen einteilen. Während eine Untergruppe (Patienten: 3,7,10) kaum Abweichungen von den Vorgabewerten zeigt, fällt eine zweite Gruppe (Patienten: 6,14,15) durch konstant vergrößerte Unsicherheitsbereiche auf. Die übrigen drei Patienten (Patienten: 9,13,18) weisen Unsicherheitsbereiche auf, die z.T. innerhalb und z.T. außerhalb des 98%igen Konfidenzintervalls liegen. Damit bestätigt sich auch in diesem Versuch die Heterogenität der visuellen Wahrnehmungsleistungen von schizophrenen Patienten. (Siehe Diagramme zu den Unsicherheitsbereichen (IU), (Versuch 1-10))

Die detaillierte Betrachtung der einzelnen Untertests zeigt, dass sowohl bei der „Formwahrnehmung“ als auch bei der „Distanzschätzung“ über 2/3 der Patienten vergrößerte Unsicherheitsbereiche aufweisen, während bei allen übrigen Versuchen im Durchschnitt nur 1/3 der Probanden durch größere Unsicherheitsbereiche auffallen.

Vergleich zwischen Geschwindigkeitsdiskriminationstest und visuell-räumlicher Wahrnehmung

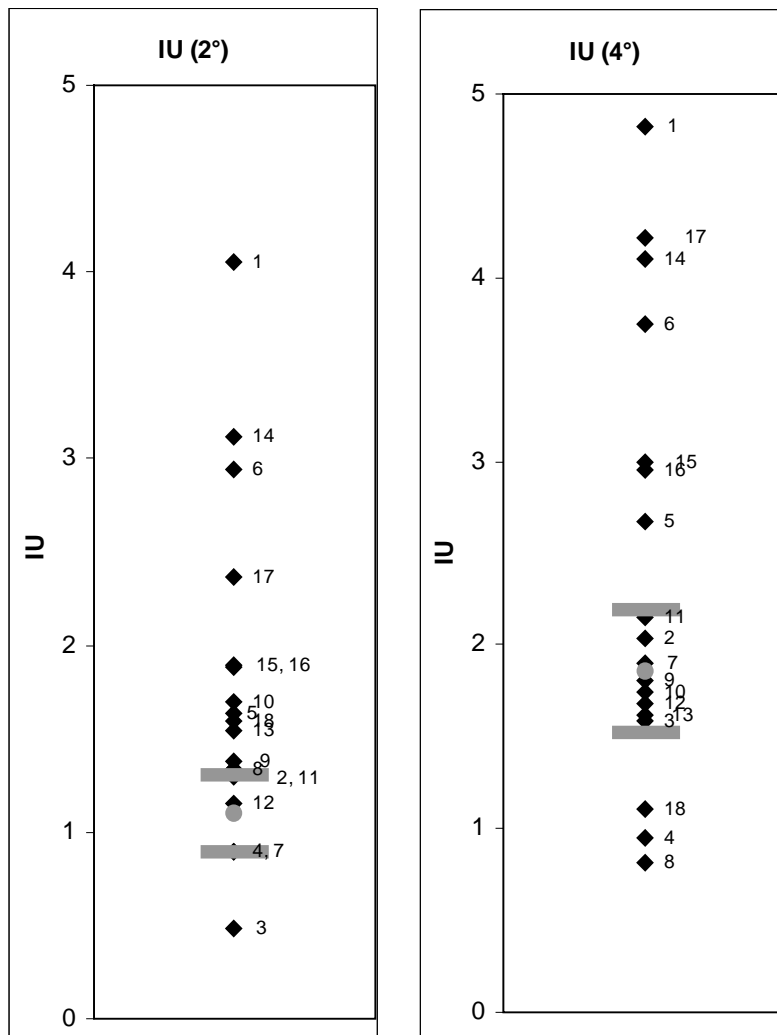


Abb. 29:

Dargestellt ist die Verteilung der Werte für den Unsicherheitsbereich den die Patienten im Rahmen der Geschwindigkeitsdiskrimination bei dem 2°- und 4°-Paradigma aufweisen. Insbesondere bei dem 2°-Stimulus liegen die meisten Patienten außerhalb des 98%igen Konfidenzintervalls der Kontrollgruppe (weitere Erläuterungen siehe Text).

3. Ergebnisse

Aus neurophysiologischer Sicht ist besonders der Vergleich zwischen der psychophysischen Untersuchung zur Geschwindigkeitsdiskrimination und den Tests zur visuellen Raumwahrnehmung interessant, da in beiden Versuchen neben den speziellen Testparametern wie Geschwindigkeitsdiskrimination und Raumwahrnehmung die Fähigkeit zur Diskrimination zwischen einem visuellen Reiz und einem Referenzstimulus gefordert ist. Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der neun in beiden Tests untersuchten schizophrenen Patienten fällt auf, dass drei Patienten (Patienten 6, 14, 15), die bei der visuellen räumlichen Wahrnehmung stets einen vergrößerten Unsicherheitsbereich aufweisen auch einen Unsicherheitsfaktor bei der Geschwindigkeitsschätzung zeigen, der deutlich über dem 89%igen-Konfidenzintervall liegt.

Die Werte der übrigen sechs untersuchten Personen, die z.T. weniger vergrößerte oder im Normbereich liegende Unsicherheitsbereiche bei der visuellen Raumwahrnehmung haben, streuen bei der Geschwindigkeitsdiskrimination mit dem Ausgangswert 2° dicht um das Konfidenzintervall. Bei der Bewegungswahrnehmung mit dem Ausgangswert 4° lassen sich die Messergebnisse mit Ausnahme der Werte eines Patienten (Patient 18) in den Bereich des Konfidenzintervalls einordnen.

Die Korrelation zwischen den gemittelten Messwerten der Versuche zur visuell-räumlichen Wahrnehmung und den Geschwindigkeitsdiskriminationsdaten zeigt signifikante Ergebnisse für den Unsicherheitsbereich (IU) an. Ebenfalls signifikant korrelieren der IU der visuellen Raumwahrnehmung und der IUM der Geschwindigkeitsschätzung. In Bezug auf die übrigen Variablen (CE, PSG) beider Tests lassen sich keine signifikanten Korrelationen erkennen.

| Korrelation: | Geschwindigkeitsdiskrimination | | | |
|--|--------------------------------|-------|--------|--------|
| | IU 2° | IU 4° | IUM 2° | IUM 4° |
| visuell-räumliche Wahrnehmung (mittlerer IU) | 0.001 | 0.002 | 0.000 | 0.012 |

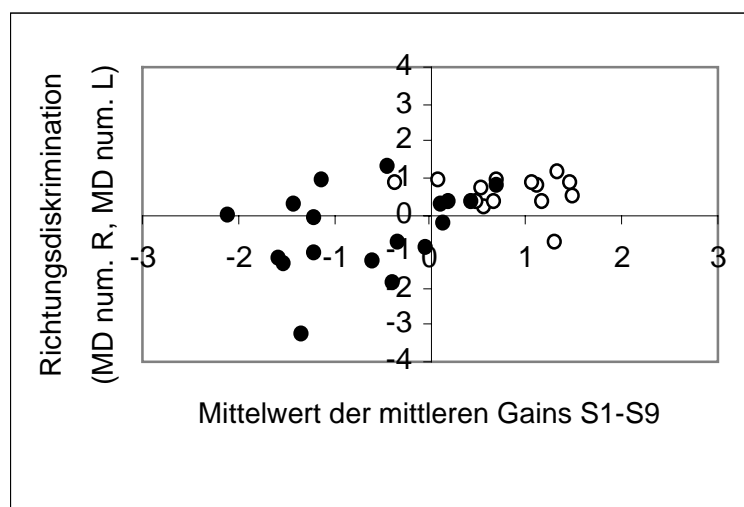
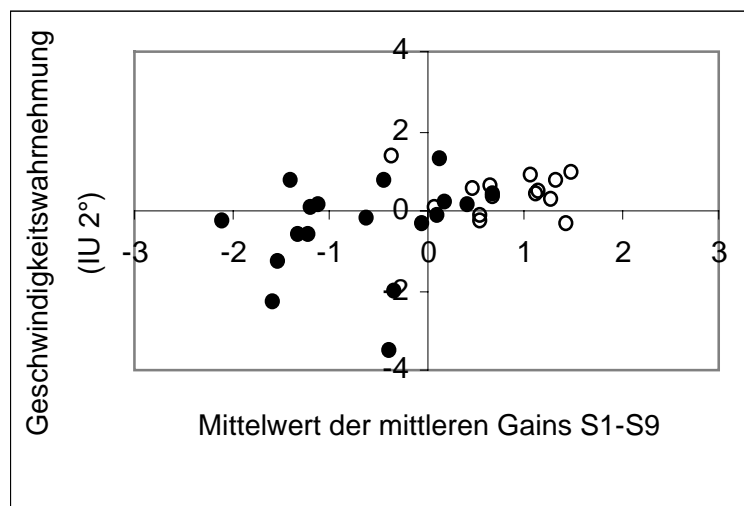
Tab. 9: Korrelationen zwischen Geschwindigkeitsdiskriminationsversuch und visuell-räumlicher Wahrnehmung. Signifikant korrelieren der IU 2°, IU 4°, IUM 2° und IUM 4° mit dem mittleren IU (VS).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten mit guten Leistungen bei den psychophysischen Tests gleichzeitig auch relativ kleine Unsicherheitsbereiche bei der visuell-räumlichen Wahrnehmung aufweisen. Im Gegensatz dazu fallen andere Patienten durch erhöhte Unsicherheitsbereiche und Defizite bei der psychophysischen Testung auf.

Gleichzeitig lassen sich bei diesem Patientenkollektiv auch vergleichsweise niedrige Gainwerte im Sinus-Pursuit registrieren (siehe unten).

3.2.3. Pursuit und visuelle Wahrnehmung im Vergleich

Vergleicht man die reduzierten Pursuit-Leistungen der schizophrenen Patienten nach Ableitung von Sinus-Stimuli mit den gefundenen Defiziten bei der kohärenten Richtungswahrnehmung und Geschwindigkeitsdiskrimination, so lassen sich entgegen der Erwartungen keine signifikanten Korrelationen zwischen den Augenfolgebewegungen und psychophysischen Bewegungswahrnehmungsergebnissen feststellen, obwohl eine deutliche Signifikanz der Defizite bei schizophrenen Patienten sowohl bei SPEM-Aufgaben und als auch bei Bewegungswahrnehmungstests gegenüber den Vergleichsprobanden nachgewiesen werden konnten. Korrelationen zwischen den einzelnen untersuchten Aspekten innerhalb des Normkollektivs sind ebenfalls nicht erkennbar.



3. Ergebnisse

Abb. 30: Zur vergleichenden Darstellung der Testergebnisse der psychophysischen Geschwindigkeitswahrnehmungsversuche und der Pursuitergebnisse wurde eine z-Transformation der Werte vorgenommen.

Bevor die Werte jedoch transformiert werden konnten, wurde ein Mittelwert aus den jeweiligen repräsentativen und signifikant unterschiedlichen Testvariablen der kohärenten Richtungswahrnehmung (R-MD_num., L-MD_num), der Geschwindigkeitsdiskrimination (IU 2°) und den Pursuit-Gainwerten (S1-S9), sowohl für die Gruppe der Normpersonen (offene Kreise) als auch für die Patienten (ausgefüllte Kreise), gebildet. Weitere Erläuterung siehe Text.

Um genauer zu untersuchen, ob trotz der fehlenden Korrelation ein Zusammenhang zwischen den Bewegungswahrnehmungsdefiziten und SPEM-Störungen der Patienten besteht, sind die Ergebnisse der sich signifikant zwischen Patienten- und Kontrollgruppe unterscheidenden Versuche für jeden Probanden separat betrachtet worden. Als geeignetes statistisches Verfahren zum Vergleich von Einzelleistungen bietet sich eine z-Transformation (Sachs, 2002) an, mittels deren Anwendung man eine einheitliche Skalierung der verschiedenen Variablen erreicht. Nach dieser Methode werden die jeweiligen repräsentativen Testvariablen des Geschwindigkeitsdiskriminationsversuchs (Unsicherheitsbereich (IU)) und der kohärenten Richtungswahrnehmungsuntersuchung (numerischer Median (num. MD)) neu berechnet und anschließend gegenüber den ebenfalls z-transformierten Gainwerten (S1-S9) graphisch aufgetragen.

Formel zur Berechnung einer „z-Transformation“:

$$z_i = \frac{x_i - \bar{x}}{s}$$

Legende: x_i : Wert; \bar{x} : Mittelwert aller Werte; s : Standardabweichung aller Werte;
 z_i : z-transformierter Ergebniswert.

Erwartungsgemäß erreicht die Normgruppe hohe Werte in beiden Testbereichen und verhält sich relativ homogen gegenüber der Patientengruppe, deren Testergebnisse stärker streuen. Das Spektrum reicht dabei von guten psychophysischen Testleistungen einiger Patienten bei nur wenig verminderten Gain-Werten bis hin zu deutlich erniedrigten Test- und Gain-Ergebnissen bei anderen Patienten. Eine kleine Gruppe von Patienten (Gruppe 3: VP: 4,5,7,8) zeigt jedoch auch gute psychophysische Leistungen bei verhältnismäßig schlechteren Leistungen in den Pursuitaufgaben.

Aus dieser relativ heterogenen Leistungsverteilung innerhalb der Patientengruppe resultiert die fehlende Korrelation zwischen Bewegungswahrnehmungs- und Augenfolgebewegungstests.

Orientiert man sich jedoch an der individuellen Ergebnisanalyse und lässt einige Probanden (5 Personen), deren Leistungen stark zwischen den einzelnen Versuchen

3. Ergebnisse

divergieren, unberücksichtigt, so sind signifikante Korrelationen von den übrigen 13 Patienten zwischen psychophysischen Messungen der kohärenten Richtungsschätzung und den Gainwerten der Sinus-Pursuits festzustellen. Leicht oberhalb eines signifikanten Niveaus korrelieren dabei die Gains der Stimuli S2, S5 und S9 mit der kohärenten Richtungswahrnehmung nach rechts. Insofern zeigt sich eine leicht erhöhte richtungsselektive Signifikanz zugunsten der Richtungswahrnehmung nach links, die tendenziell mit dem Anstieg der Gaindefizite der Patienten gegenüber dem Stimulus zunimmt (siehe Tab. 10).

| | num. Mittelwert, rechts | num. Mittelwert, links |
|----|-------------------------|------------------------|
| S1 | 0.022 * | 0.016 * |
| S2 | 0.116 | 0.009 ** |
| S3 | 0.048 * | 0.024 * |
| S4 | 0.011 * | 0.031 * |
| S5 | 0.069 | 0.014 * |
| S6 | 0.019 * | 0.007 ** |
| S7 | 0.037 * | 0.005 ** |
| S8 | 0.022 * | 0.007 ** |
| S9 | 0.082 | 0.015 * |

Tab. 10: Korrelationen des mittleren Medians der kohärenten Richtungswahrnehmung links und rechts gegenüber dem Mittelwert der Sinus-Gains S1-S9.

Signifikanzen sind durch Sternchen markiert: * signifikant, ** hoch signifikant.

3. Ergebnisse

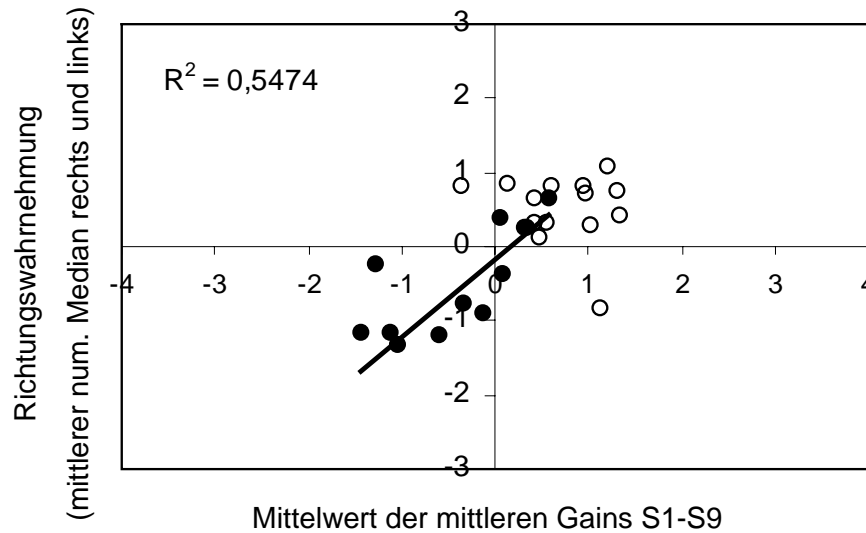


Abb. 31: Graphische Darstellung des mittleren Medians der kohärenten Richtungswahrnehmung links und rechts gegenüber dem Mittelwert der Sinus-Gains S1-S9 nach z-Transformation der signifikant korrelierenden Werte. Normpersonen (offene Kreise), Patienten (ausgefüllte Kreise).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der kohärenten Richtungswahrnehmung fallen die Korrelationen zwischen den Werten der psychophysischen Geschwindigkeitstestung und des Sinus-Pursuits nach Ausschluss der genannten 5 Personen weniger deutlich aus.

| | IU_2° | IU_4° | IUM_2° | IUM_4° |
|----|----------|----------|----------|---------|
| S1 | 0,410 | 0,141 | 0,360 | 0,293 |
| S2 | 0,744 | 0,498 | 0,575 | 0,551 |
| S3 | 0,034 * | 0,052 | 0,015 * | 0,050 * |
| S4 | 0,009 ** | 0,089 | 0,008 ** | 0,117 |
| S5 | 0,047 * | 0,048 * | 0,012 * | 0,043 * |
| S6 | 0,041 * | 0,212 | 0,027 * | 0,164 |
| S7 | 0,036 * | 0,010 ** | 0,014 * | 0,018 * |
| S8 | 0,019 * | 0,038 * | 0,008 ** | 0,032 * |
| S9 | -0,294 | -0,536 | -0,424 | -0,423 |

Tab. 11: Korrelationen des mittleren Unsicherheitsbereichs (IU) sowie IUM's des 2°- und 4°-Paradigmas gegenüber dem Mittelwert der Sinus-Gains S1-S9.

Signifikanzen sind durch Sternchen markiert: * signifikant, ** hoch signifikant.

3. Ergebnisse

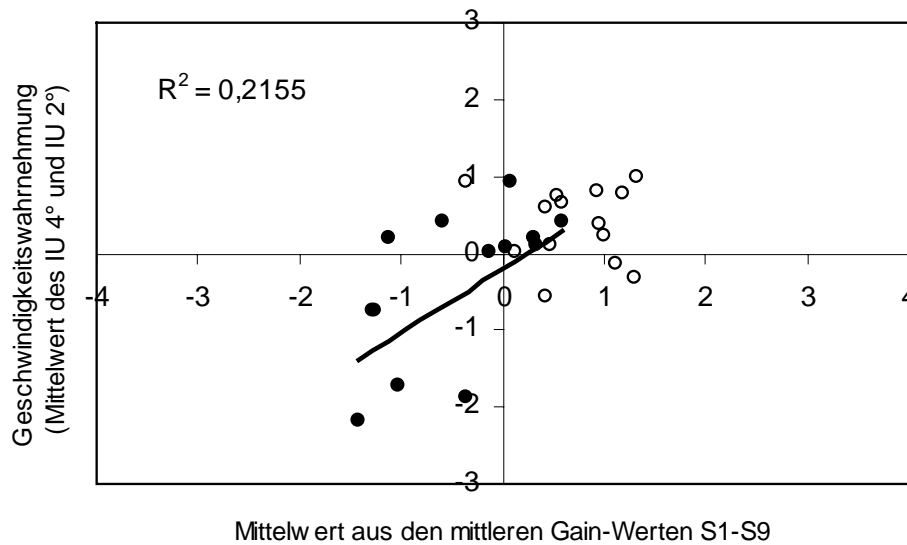


Abb. 32: Graphische Darstellung der mittleren Unsicherheitsbereiche (IU 2° und IU 4°) gegenüber den Mittelwerten der Sinus-Gains S1-S9 nach z-Transformation der signifikant korrelierenden Werte.

Normpersonen (ausgefüllte Kreise), Patienten (offene Kreise).

Positive Korrelationen treten nur bei einem Teil der Sinus-Stimuli und den psychophysischen Geschwindigkeitsmessungen auf. Dabei fällt auf, dass bei den Sinusstimuli S1 und S2, bei denen die Patienten keine bzw. nur geringe Einschränkungen gegenüber den Normpersonen aufweisen, auch keine signifikanten Korrelationen zu den Ergebnissen der Geschwindigkeitsdiskrimination bestehen. Die Pursuitableitungen S3, S4 und S6 zeigen nur signifikante Korrelationsergebnisse gegenüber dem Unsicherheitsbereich (IU), konstanten Fehler und IUM des 2°-Geschwindigkeitsstimulus, nicht aber zu den Werten des 4°-Stimulus. Keine Korrelationen lassen sich außerdem zwischen den Ableitungen des Stimulus S9 und der Geschwindigkeitsdiskrimination erkennen.

Insgesamt ist eine differenzierte Aussage über mögliche Geschwindigkeitsdiskriminationsdefizite in Zusammenhang mit Augenfolgestörungen aufgrund der Variationsbreite des Leistungsspektrums der Patienten anhand dieses Tests nur eingeschränkt möglich.

4. Diskussion

4.1. Langsame Augenfolgebewegungen

4.1.1. Gain-Defizite

Im Rahmen der Untersuchungen von langsamen Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten ließen sich Reduktionen des Gains nach Ableitung von Sinusstimuli unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden erkennen.

Die absoluten, im Rahmen dieser Studie ermittelten Gainwerte sind dabei nur bedingt mit Literaturangaben über Pursuitstörungen bei Schizophrenen vergleichbar, da die meisten Autoren andere Stimuli in ihren Untersuchungen verwendet haben. Vergleicht man beispielsweise die Gainaufzeichnung eines Dreiecksreizes mit der eines Sinusreizes, so wird deutlich, dass ersterer eine höhere Anforderung an das Pursuitsystem stellt, da sich beim Dreiecksstimulus der Richtungswechsel nicht durch eine allmähliche Geschwindigkeitsabnahme ankündigt, was schließlich zu niedrigeren mittleren Gains führt. Insofern ist es nur sinnvoll, die Gains aus Ableitungen mit ähnlichen Reizmustern zu vergleichen.

| Studie | Frequenz (Hz) | Amplitude (°) | Beschleunigung (°/s ²) | Gain Normpersonen | Gain Schizophrene |
|---------------------------|---------------|---------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Schmidt-Burk et al., 1982 | 0.5 | 15 | 148 | 0.92 ± 0.05 | 0.84 ± 0.10 (1) 0.88 ± 0.08 (2) |
| Yee et al., 1987 | 0.2 | 18 | 28.4 | 0.98 ± 0.05 | 0.92 ± 0.06 |
| | 0.4 | 18 | 114 | 0.90 ± 0.04 | 0.83 ± 0.10 |
| Heide et al., 1996 | 0.3 | 15 | 53.3 | 0.92 ± 0.09 (re) 0.87 ± 0.08 (li) | |
| Ross et al., 1996 | 0.3 | 10 | 35.5 | 0.95 ± 0.02 | 0.93 ± 0.05 |
| Trillenberg et al., 1998 | 0.3 | 14.1 | 48.7 | 0.99 ± 0.04 (re) | 0.92 ± 0.10 (re) |

Tab. 12: Exemplarische Darstellung von Gainmessungen verschiedener Autoren.

Mittlere Gain-Werte und Standardabweichung in Studien mit Sinus-Pursuit von Normpersonen und schizophrenen Patienten. Frequenz, Amplitude und Beschleunigung des jeweils abgeleiteten Stimulus. (re) Gain nach rechts; (li) Gain nach links; (1) Patienten in stationärer Behandlung; (2) Patienten in ambulanter Behandlung.

4.1.2. Einfluss von Beschleunigung und Geschwindigkeit des Stimulus auf den Gain

Anhand von Studien mit gesunden Probanden und Primaten versuchte Lisberger et al. (1981) nachzuweisen, dass die Gaingröße vorwiegend von der Beschleunigung des jeweiligen Stimulus bestimmt wird. Er demonstrierte, dass die Antwort des Pursuit-Systems auf einen Sinusreiz sinusförmig mit gleicher Frequenz erfolgt, unabhängig davon, ob der Gain über das Verhältnis der mittleren Augengeschwindigkeit zur mittleren Stimulusgeschwindigkeit oder der mittleren Augenbeschleunigung zur mittleren Stimulusbeschleunigung berechnet worden war. Er stellte den Gain als eine Funktion der Frequenz, der maximalen Targetgeschwindigkeit und der maximalen Targetbeschleunigung dar und demonstrierte auf diese Weise, dass bei Repräsentation der Beschleunigung auf der Abzisse die intervenierenden Variablen keine stimulativen Einflüsse zeigen. Zusammenfassend stellten sie fest, dass eine Gain-Abnahme einzig als Funktion der Stimulusbeschleunigung ohne Einfluss der Stimulusgeschwindigkeit zu beobachten ist.

Diese These kann in der vorliegenden Arbeit jedoch nur teilweise bestätigt werden, da die eigenen experimentellen Untersuchungen zu diesem Thema neben dem Beschleunigungsfaktor auch eine deutliche Modifikation der Gaingröße durch die Geschwindigkeit erkennen lassen. In Anlehnung an Lisberger et al. (1981) wurde der Gain dazu graphisch gegenüber der Stimulusgeschwindigkeit und -beschleunigung dargestellt.

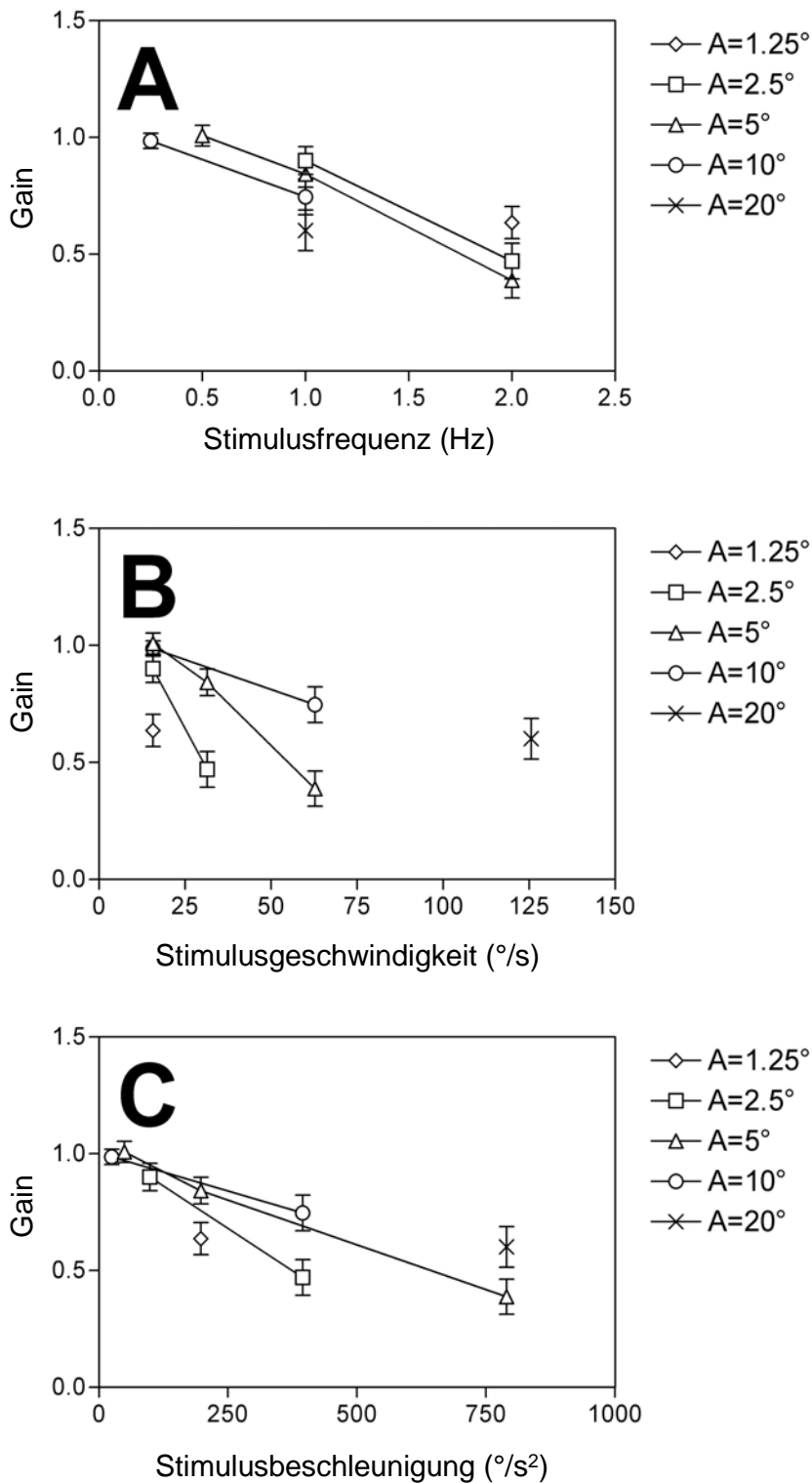


Abb. 33: Der Gain der Kontrollgruppe (Mittelwert und Standardabweichung) wird dargestellt als eine Funktion der Stimulusfrequenz (A), der Stimulusgeschwindigkeit (B) und der Stimulusbeschleunigung (C). Die Stimulusamplitude als intervenierende Variable ist jeweils durch ein Symbol kodiert. Abbildung C zeigt die geringste vertikale Streubreite, wobei jedoch ein residualer Einfluss der Stimulusamplitude bestehen bleibt.

Morrow und Sharpe (1990) und Abel et al. (1995) beschäftigten sich ebenfalls mit der differenzierten Untersuchung des Pursuits nach sinusförmigen Stimuli, kombiniert nach unterschiedlichen Stimulusamplituden und – frequenzen. Dabei konnten auch sie keinen Einfluss der Stimulusgeschwindigkeit in Aufzeichnungen des Gains gegenüber der Beschleunigung nachweisen. Berücksichtigt werden sollte dabei, dass Abel et al. (1995) Stimuli mit konstanter Amplitude verwendete als Gegenpart zu einer konstanten Stimulusgeschwindigkeit. Damit testete er jedoch nicht explizit die Unabhängigkeit von der Stimulusgeschwindigkeit.

Die vertikale Streuung der Geschwindigkeit, dargestellt in Abbildung 33 C, deutet auf eine Einflussnahme der Stimulusamplitude auf den Gain hin bei gleichzeitiger additiver Beeinflussung des resultierenden Gains durch die Targetbeschleunigung. In den Studien von Morrow und Sharpe (1990) (siehe Abb. 34) und Abel et al. (1995) wurden dagegen keine differenzierten Untersuchungen niedriger Gains bei Stimuli mit geringer Amplitude durchgeführt (insbesondere 1,25° und 2,5°), an denen man den genannten Einfluss vorwiegend hätte demonstrieren können. Diese Beobachtung reflektiert wahrscheinlich einen Einfluss der Targetposition auf den Gain (Pola und Wyatt, 1980).

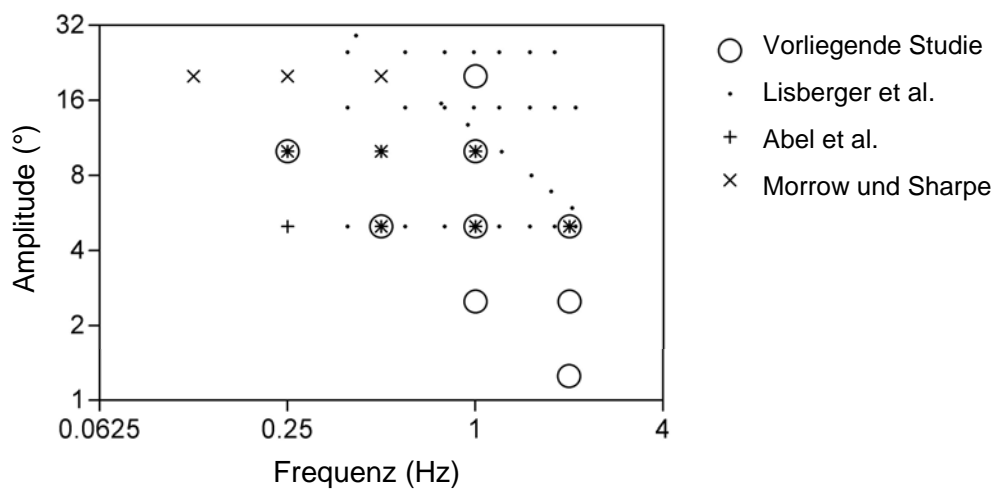


Abb. 34: Stimulusamplituden und –frequenzen aus den Untersuchungen von Lisberger et al. (1981), Abel et al. und Morrow und Sharpe (1990) im Vergleich zu den Kombinationen der Stimulusamplituden und –frequenzen der vorliegenden Studie.

Eine Gainabnahme kann auftreten bei einer Geschwindigkeitszu- oder –abnahme. Deshalb wurde zur Darstellung die Augengeschwindigkeit als Funktion der Stimulusgeschwindigkeit, eingeschlossen der Stimulusbeschleunigung als intervenierende Variable, gewählt (siehe Abb. 35).

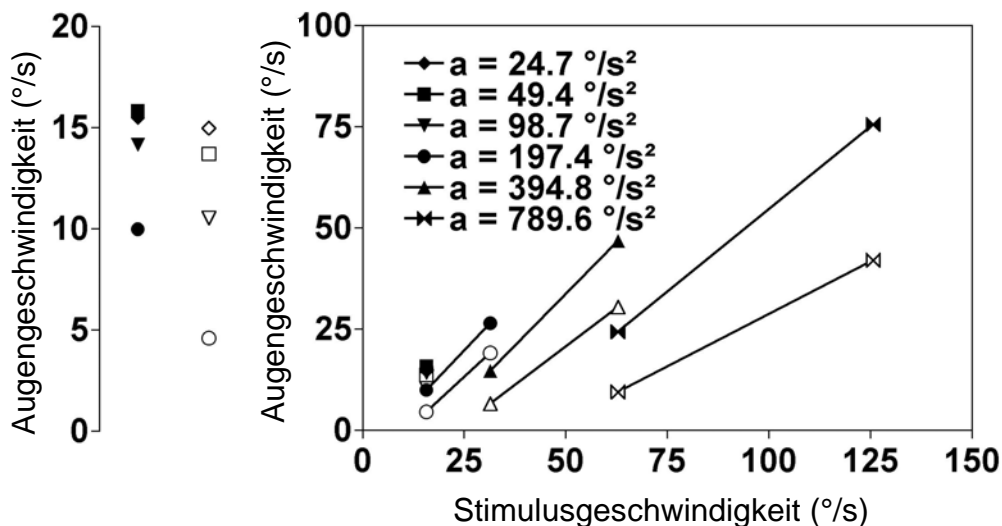


Abb: 35: Augengeschwindigkeit als Funktion der Stimulusgeschwindigkeit bei Patienten (offene Symbole) und Kontrollprobanden (ausgefüllte Symbole). Die Ergebnisse nach Ableitung der Stimuli mit der Geschwindigkeit $15^\circ/\text{s}$ werden separat im linken Feld gezeigt.

Die Aufzeichnung der Augenbeschleunigung als einer Funktion der Stimulusbeschleunigung (graphisch nicht dargestellt) zeigt eine Sättigung der Augenbeschleunigung auf einem Niveau, das abhängig ist von der Augengeschwindigkeit. Zu registrieren ist, dass eine Zunahme der Augenbeschleunigung bei konstanter Stimulusbeschleunigung auftritt, wenn die Stimulusgeschwindigkeit anwächst. Damit stellt sich die Frage, ob die Stimulusgeschwindigkeit die richtige Wahl für die Störvariable ist. Die Zunahme der Augenbeschleunigung könnte erklärt werden als Konsequenz einer erhöhten Stimulusgeschwindigkeit. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine derartige Darstellung zur Präsentation der Ergebnisse verzichtet.

Quantifikation der Effekte der Stimulusbeschleunigung und Stimulusgeschwindigkeit

Zuerst soll die Geschwindigkeitsaufzeichnung betrachtet werden. Für Stimulusgeschwindigkeiten unter $60^\circ/\text{s}$ verhält sich die Augengeschwindigkeitszunahme bei konstanter Stimulusbeschleunigung parallel zur Stimulusgeschwindigkeit. Diese parallele Zunahme der Augengeschwindigkeit suggeriert, dass zwei unabhängige additive Einflüsse in Form der Stimulusbeschleunigung und Stimulusgeschwindigkeit bestehen. Setzt man voraus, dass die Phase klein ist, dann ist die "retinal slip velocity" Ausdruck der Summe zweier Effekte, zum einen der Stimulusbeschleunigung und zum anderen der Stimulusgeschwindigkeit. Zur Quantifizierung des Einflusses des Effektes der Stimulusgeschwindigkeit auf die Augengeschwindigkeit wurde angenommen, dass die Augengeschwindigkeit (um einen Betrag, der durch die Stimulusgeschwindigkeit determiniert wird) geringer ist als die Stimulusgeschwindigkeit. Darüber hinaus ist die

Augengeschwindigkeit um den Anteil der Geschwindigkeitssättigung reduziert. Zu diesem Zweck wurden drei Stimuluspaare mit identischen Beschleunigungen aber unterschiedlichen Geschwindigkeiten näher betrachtet. Jedes Paar, das ein Segment der Geschwindigkeitssättigungskurve repräsentierte, wurde nach links zu dem vorangegangenen Segment verschoben. Diese Verschiebung nach links ist die Konsequenz aus der Annahme, dass sich die Stimulusgeschwindigkeit nachrangig im Vergleich zur Stimulusbeschleunigung auf die Augengeschwindigkeit auswirkt. Um die Notwendigkeit dieser Abfolge zu verstehen, soll das Stimuluspaar S 8/9 betrachtet werden. In der Kontrollgruppe beträgt die Zunahme der Augengeschwindigkeit $50^\circ/\text{s}$ bei einer Stimulusgeschwindigkeitszunahme von $60^\circ/\text{s}$ auf $120^\circ/\text{s}$ (S9). Wenn die komplizierte, oben beschriebene Prozedur (siehe Ergebnisse, S. 41ff) nicht angewandt werden würde, müsste angenommen werden, dass bei einer Stimulusgeschwindigkeit von $120^\circ/\text{s}$ die Augen eine Geschwindigkeit von $110^\circ/\text{s}$ erreichen könnten. Diese Augengeschwindigkeit wurde jedoch bei keiner, der eigenen Stimulusableitungen erreicht. Ein solches Resultat widerspricht auch Studienergebnissen von Meyer et al. (1985). Er versuchte zu demonstrieren, dass die Augengeschwindigkeit linear mit der Reizgeschwindigkeit bis zu Stimulusgeschwindigkeiten von $93^\circ/\text{s}$ und Augengeschwindigkeiten bis maximal $80^\circ/\text{s}$ zunimmt. Im Gegensatz dazu zeigt unser Ansatz, dass die Augengeschwindigkeit $10^\circ/\text{s}$ unter der Stimulusgeschwindigkeit mit $86^\circ/\text{s}$ bleibt, was noch mit dem von Meyer et al. (1985) oder Buizza und Schmid (1986) beschriebenen Bereich vereinbar wäre.

Der Effekt der Reizbeschleunigung auf die Augenbeschleunigung wurde mittels Stimuluspaaren mit gleicher Reizgeschwindigkeit und zunehmender Reizbeschleunigung quantifiziert. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die Reizbeschleunigung schon vor der Geschwindigkeitssättigung auf die Augengeschwindigkeit auswirkt. Die Abbildung 15 zeigt eine Schwelle, oberhalb derer eine Abnahme der Augengeschwindigkeit im Verhältnis zur Reizbeschleunigung erfolgt. Buizza und Schmid (1986) beschäftigten sich sowohl mit dreiecks- als auch mit sinusförmigen Stimuli und fanden keine Differenzen der Augengeschwindigkeiten. Da bei dreiecksförmigen Stimuli keine Reizbeschleunigungen auftreten (ausgenommen am Punkt der Richtungsumkehr), bedeutet das, dass in genannten Untersuchungen auch kein Beschleunigungseffekt demonstriert werden konnte. Damit findet sich eine Übereinstimmung mit den eigenen Daten, die auch nur einen minimalen Effekt der Stimulusbeschleunigung ($6^\circ/\text{s}$) bei $225^\circ/\text{s}$ erkennen lassen, was der maximalen von Buizza und Schmid (1986) bei deren Sinusreizen verwendeten Beschleunigung entspricht.

Das hier dargestellte Modell erhebt nicht den Anspruch für alle möglichen Kombinationen aus Stimulusgeschwindigkeit und Stimulusbeschleunigung bzw. korrespondierend für

Stimulusfrequenz und –amplitude zu gelten. Vielmehr möchte es einen Rahmen bieten, um in einem limitierten Frequenzspektrum der verwendeten Stimuli relevante Einflüsse zu diskutieren.

Vergleich der Effekte zwischen Kontrollprobanden und Patienten

Bei einer Stimulusgeschwindigkeit von $50^\circ/\text{s}$ fiel die Augengeschwindigkeit nicht signifikant im Verhältnis zur Stimulusgeschwindigkeit bei den Kontrollprobanden ab. Im Gegensatz dazu konnte bei den schizophrenen Patienten schon bei Stimulusgeschwindigkeiten niedriger als $38^\circ/\text{s}$ ein Geschwindigkeitseffekt demonstriert werden. In der Kontrollgruppe bewirkte eine Stimulusbeschleunigung oberhalb einer Schwelle von $100^\circ/\text{s}^2$ eine Abnahme der Augengeschwindigkeit mit zunehmendem Betrag linear zur Stimulusbeschleunigung. Bei den schizophrenen Patienten scheint es dagegen keine Schwelle für einen linear zunehmenden Beschleunigungseffekt zu geben, wobei eine lineare Zunahme parallel zum Anstieg in der Normgruppe zu beobachten ist.

Der Effekt der Stimulusgeschwindigkeit auf die Augengeschwindigkeit konnte in der sog. "closed loop phase" nach Ableitung von "step-ramp-Stimuli" untersucht werden (Rashbass, 1961; Carl, Gellman, 1987). Da diese Stimuli jedoch ein nicht prädiktives Paradigma repräsentieren, ist ein Vergleich mit den Daten der vorliegenden Arbeit nur begrenzt möglich.

Clementz und McDowell (1994) demonstrierten einen niedrigen "closed loop gain" bei $30^\circ/\text{s}$ (nach rechts), konnten diesen aber nicht bei einer "ramp velocity" von $10^\circ/\text{s}$ oder $20^\circ/\text{s}$ zeigen, was am ehesten den Werten dargestellt in Abbildung 14 entsprochen hätte. Auf der anderen Seite fanden Sweeney et al. (1999) einen reduzierten "closed loop gain" bei "ramp velocities" niedriger als $8^\circ/\text{s}$, wobei sie den "closed loop gain" 100 ms nach Beginn des Pursuit definierten.

In letzter Zeit wurde darauf hingewiesen, dass eine niedrige "open-loop"-Beschleunigung und ein niedriger "open-loop"-Gain bei "step-ramp"-Stimuli korreliert mit einer geringen Geschwindigkeitsdiskrimination bei schizophrenen Patienten (Chen et al., 1999a-c; Holzman, 2000) (siehe unten). Das entspricht Befunden bei Menschen und Affen nach Läsionen in der Region der posterior-parietalen Verbindungen bzw. der Area MT/MST. Auf der einen Seite wurde in Anbetracht der Abhängigkeit der langsamen Augenfolgebewegungen von der Stimulusbeschleunigung und -geschwindigkeit ein „smooth-pursuit“ - Defizit nach parieto-occipitalen Läsionen von Morrow und Sharpe (1990) und Leigh und Tusa (1985) angenommen. In der letzteren Studie wurde zur Differenzierung zwischen der Augengeschwindigkeit ein dreiecksförmiger und ein sinusförmiger Reiz untersucht, womit ein Effekt der Stimulusbeschleunigung demonstriert

werden sollte, während Morrow und Sharpe (1990) in ihrer Studie jedoch explizit einen Geschwindigkeitseffekt widerlegten. Damit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ungeeignet um allein Folge einer parieto-occipitalen Läsion zu sein. Gegen eine Defekthypothese parietaler Strukturen bei schizophrenen Patienten sprachen auch die Untersuchungsergebnisse von Hutton et al. (2000).

Auf der anderen Seite könnten Defizite bei niedrigen Beschleunigungen erklärt werden durch Schwierigkeiten bei der Geschwindigkeitsdiskrimination unter der Annahme, dass die Beschleunigung sich aus kleinen Differenzen der Geschwindigkeit berechnet.

Die Existenz eines Effektes der Stimulusgeschwindigkeit ist vom prinzipiellen Standpunkt aus interessant. Vom quantitativen Standpunkt aus betrachtet scheint der Effekt der Stimulusbeschleunigung größer zu sein in Kombinationen aus Stimulusgeschwindigkeiten und –amplituden, die in Studien mit schizophrenen Patienten verwendet wurden und sich in der Größenordnung der hier verwendeten Stimuli S1 bis S4 bewegen. Gezeigt wird diese hypothetische Feststellung in Abbildung 15. Dort ist die Differenz zwischen Normpersonen und Patienten am größten unter der Schwelle der Normgruppe. Der Geschwindigkeitseffekt dagegen gewinnt aus quantitativer Perspektive erst an Bedeutung bei Kombinationen aus kleinen Frequenzen mit großen Amplituden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Gain-Defizit schizophrener Patienten beim prädiktiven Sinus-Pursuit sowohl auf der Stimulusbeschleunigung als auch auf der Stimulusgeschwindigkeit beruht. Quantitativ ist die Stimulusbeschleunigung verantwortlich für den wichtigeren Anteil. Jedoch sollte auch in Anbetracht der nicht ausreichenden Erklärung durch ein parieto-occipitales Defizit die Präsenz eines Geschwindigkeitsbeitrags berücksichtigt werden.

4.1.3. Die prädiktive versus die nicht prädiktive Natur des Augenfolgedefizits

Im Folgenden soll die Bedeutung der Prädiktion als elementare Teilfunktion des Pursuitsystems für Störungen langsamer Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten diskutiert werden. Einerseits wurden die Phasenverschiebungen zwischen Stimulus und Auge nach sinus- und dreiecksförmigen Reizmustern als Maß für die interne Antizipation von Targetbewegungen betrachtet. Andererseits konnte experimentell der prädiktive Einfluss anhand eines periodischen Dreieckstimulus, der intermittierend ausgeblendet wurde, untersucht werden.

Phasenverschiebung

Signifikante Unterschiede von Phasenverschiebungen zwischen Patienten und Kontrollprobanden ließen sich nach Ableitung sinusförmiger Stimuli nicht erkennen. Jedoch fiel sowohl bei den Normpersonen als auch bei den schizophrenen Patienten eine Abhängigkeit der Phasenverschiebungen von der Frequenz des jeweiligen Stimulus auf. Der Einfluss der Stimulusfrequenz auf die Phasenverschiebung der Augengeschwindigkeit unter Berücksichtigung der Stimulusgeschwindigkeit wird in Abbildung 21 gezeigt. In Übereinstimmung mit den Messungen der vorliegenden Arbeit wurde von Lisberger et al. (1981) berichtet, dass die Phasenverzögerung eine Funktion der Stimulusfrequenz sei. Verglichen mit einer Verzögerung von 130 ms im Pursuit-Modell von Robinson et al. (1986) zeigen die vorliegenden Ableitungen eine Phasenverschiebung von 20° bei 2 Hz, was einer Verzögerung von 30 ms entspricht. Damit hat die Prädiktion einen beträchtlichen Einfluss auf die Augengeschwindigkeit in dieser Studie, und der Einfluss ist vermutlich gleich stark in der Kontroll- und Patientengruppe ausgeprägt.

Im Rahmen der Betrachtung langsamer Augenfolgebewegungen können Phasenverschiebungen zwischen Augen- und Targetgeschwindigkeit ein Hinweis sein für Störungen bei der visuellen Informationsaufnahme und deren, Pursuit evozierender, sensomotorischen Transformation. Derartige prädiktive Leistungsstörungen schizophrener Patienten wurden erstmals von Iacono und Koenig (1983) nach Messung von Phasenverschiebungen beim Sinus-Pursuit beschrieben. Dabei fiel auf, dass sich die Verzögerungen insbesondere bei hohen Stimulusfrequenzen (1.2 Hz) manifestierten, während sie bei niedrigen Frequenzen (0.4 Hz) kaum zu erkennen waren. Ross et al. wies in einer 1996 veröffentlichten Studie ebenfalls Phasenverzögerungen bei einer Untergruppe von Schizophrenen mit einem 0.3 Hz- Sinus-Stimulus nach, obwohl er in einer früheren Untersuchung mit dem gleichen Stimulus keine signifikanten Unterschiede gefunden hatte. Auch Schwartz et al. (1995) konnte bei seinen Untersuchungen mit sinusförmigen 0.2 Hz und 0.7 Hz –Stimuli keine prädiktiven Defizite bestätigen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sich die Autoren in den zitierten Studien bei der Messung von Phasenverschiebungen jeweils an Positionssignalen der Augenfolgebewegungen orientierten. Während die Bestimmung einer verlängerten Phasenverschiebung anhand des Positionssignal, sowohl aus einer Geschwindigkeitsreduktion der Augenfolgebewegung als auch aus einer Erniedrigung des Gains resultieren kann, zeigt das Augengeschwindigkeitssignal direkt Phasenverzögerungen an.

Im Gegensatz zu den im Normbereich gemessenen Phasenverschiebungen nach Sinus-Pursuit zeigten die schizophrenen Patienten deutlich verlängerte Latenzzeiten an den Umkehrpunkten der Dreiecksstimuli (Levin et al., 1988).

Kongruent zu den eigenen Ergebnissen nach Dreiecksreizen stellte Levin et al. (1988) in einer kleinen Gruppe von schizophrenen Patienten signifikante Verzögerungen am Umkehrpunkt dreiecksförmiger Targets fest. Diese Latenzverzögerungen werteten die Autoren als Zeichen einer eingeschränkten Prädiktion. Analysen der Dreiecksstimuli lassen jedoch auch bei Normpersonen deutlich längere Richtungswechsellatenzzeiten im Vergleich zu Ableitungen mit Sinusstimuli erkennen. Diese Beobachtung legt nahe, dass der plötzliche Richtungswechsel im Rahmen der Dreiecksstimuli deutlich höhere Anforderungen an das Pursuit-System zu stellen scheint als die Bewegungsumkehr nach vorbereitender Geschwindigkeitsabbremmung bei sinusförmigen Stimuli. Unterstützt wird diese Beobachtung von dem Beispiel eines sich nicht vorhersagbar bewegenden Targets, dessen Ableitung bei Normprobanden ebenfalls zu deutlichen Phasenverschiebungen im Pursuit führte (Collewijn und Tamminga, 1984; Van den Berg et al., 1988).

Vergleicht man diese nicht prädiktiven mit prädiktiven Folgebewegungen, so suggeriert die geringe bzw. oft fehlende Phasenverschiebung, dass neben der visuell geführten Komponente, welche eine Latenz bedingt, eine zusätzliche kompensierende prädiktive Komponente existiert. (Bahill et al., 1983).

Möchte man zu einer zusammenfassenden Aussage über die prädiktive versus die nicht prädiktive Natur des Augenfolgedefizits bei schizophrenen Patienten kommen, so findet sich kein Anhalt für ein Defizit der prädiktiven Komponente, wie es auch schon von Allen et al. (1990) berichtet wurde, da die Phase der Augengeschwindigkeit nach Ableitung von Sinusstimuli, verglichen mit Kontrollpersonen in der eigenen Studie, nicht zunahm. Damit widerspricht diese Feststellung der Annahme von Trillenberg et al. (1998), der die Hypothese eines prädiktiven Defizits bei schizophrenen Patienten formulierte. Aus anatomischer Sicht konnte eine Phasenverschiebung beim prädiktivem Sinus-Pursuit nach Läsionen der "supplemental motor area" (SMA) von Heide et al. (1996) und nach Läsionen der Basalganglien von Lekwuwa und Barnes (1996a) registriert werden. Einen Hinweis für eine Beteiligung dieser Hirnregionen im Rahmen der strukturellen Hirnforschung bei Schizophrenen wurde bisher jedoch nicht differenziert diskutiert.

Auf der Basis des "Target-blanking"-Experiments könnte jedoch ein Defizit der extraretinalen Wahrnehmung beim Pursuit bei schizophrenen Patienten postuliert werden (Thaker et al., 1999) (siehe unten).

4.1.4. Target-Blanking-Paradigma

Nach plötzlicher Ausblendung eines sich zuvor periodisch bewegenden Dreieckstimulus zeigten die schizophrenen Patienten tendenziell deutliche Einschränkungen, eine Residualgeschwindigkeit aufrechtzuerhalten mit einem Gain von 0.17 (Target-Blanking rechts) und 0.13 (Target-Blanking links) gegenüber einem signifikant höherem Gain in der Kontrollgruppe von 0.28 (Target-Blanking rechts) und 0.29 (Target-Blanking links). Während der prädiktiven Phase des Dreieckstimulus war der mittlere Gain der Patienten mit 0.97 nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe mit 0.93 erniedrigt. Die Latenzzeiten, mit der die Patienten auf den Stimulusabbruch reagierten (0.23 ms für die Bewegungsrichtung rechts/links), unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant von den Kontrollergebnissen (0.18 ms für die Bewegungsrichtung rechts; 0.21 für die Bewegungsrichtung links).

Für die Generierung von langsamen Augenfolgebewegungen spielt die Bewegungsinformation eine essentielle Rolle. Bei der Initiierung des Pursuits stehen vorwiegend visuelle Komponenten im Vordergrund, da die stimulativen Einflüsse in dieser Phase aus den retinalen Bildverschiebungen resultieren. Neben diesen visuellen Aspekten trägt dagegen zur Aufrechterhaltung einer fortlaufenden Pursuitbewegung primär eine prädiktive Komponente bei. Die besondere Funktion der Prädiktion für das Pursuit-System wird dadurch deutlich, dass nach Maskierung visueller Einflüsse allein die endogenen antizipatorischen Fähigkeiten ausreichen, um langsame Augenfolgebewegungen zu generieren. Zur quantitativen Beurteilung der Wechselwirkung prädiktiver und visuell gesteuerter Einflüsse auf die Pursuitbewegung untersuchten Becker und Fuchs (1985) anhand eines Dreiecks-Stimulus, der intermittierend für unterschiedlich lange Zeitintervalle ausgeblendet wurde, die Fähigkeit, eine Folgebewegung bei imaginären Target fortzusetzen. Trotz Wegfall der visuell geführten Komponente erreichten die getesteten Probanden durchschnittlich eine Augengeschwindigkeit von 60% in Relation zu ihren Pursuit-Geschwindigkeiten bei nicht verdecktem Target. Die Autoren definierten die residuale Geschwindigkeit als Maß für die prädiktive Leistung des Pursuitsystems. In einer Studie von Van den Berg (1988) lag der prädiktiv gesteuerte Anteil am Gesamtgain sogar bei 75%.

Die Residualgeschwindigkeit selbst stellt keinen unspezifischen Nacheffekt dar, sondern ist an die Instruktion zur imaginären Targetverfolgung gebunden. Diesen Zusammenhang bewiesen Mitrani and Dimitrov (1978), da sie nach Targetabbruch bei nicht vorinstruierten Probanden keine Geschwindigkeitsstabilisierung feststellen konnten. Stattdessen beobachteten sie lediglich einen Abfall der Augengeschwindigkeit auf Null innerhalb von 600ms.

Kveraga et al. (2001) konnten anhand von Target-Blanking-Versuchen mit Sinusstimuli, unabhängig von der Richtung der ursprünglichen Targettrajektorie, auch Variationen der Augenbeschleunigung als Ausdruck prädiktiver Fähigkeiten demonstrieren. Präsentiert man ein Target ausschließlich intermittierend tachykopisch, so kann allein die Prädiktion die Fortführung der Pursuitbewegung übernehmen (Barnes et al., 1991).

Spezielle Untersuchungen zum Thema Prädiktion an schizophrenen Patienten und ihren erstgradigen Verwandten nahmen Thaker et al. (1998) vor. Er verwendete dabei einen ähnlichen Stimulus wie in der vorliegenden Arbeit, wobei das Target bei ihm nur für einen Zeitraum von 500 ms ausgeblendet wurde. Die Ergebnisse zeigten signifikant reduzierte Residualgains sowohl für die Patienten als auch deren Verwandten. Laut Thakers et al. bezieht das Pursuit-System seine Informationen, neben den genannten retinalen Einflüssen, vorwiegend aus extraretinalen Informationsquellen. Zu diesen potentiellen extraretinalen Informationsquellen sind sowohl die Kopie der okulomotorischen Re-Afferenz (Efferenzkopie) als auch die Erinnerung an vorausgegangene retinale Bildverschiebungen zu rechnen. Einschränkungen dieser letzt genannten Funktion hält Thaker et al. verantwortlich für die prädiktiven Defizite seiner Patienten, wobei er darüber hinaus von einer allgemeinen Störung spezieller Gedächtnisfunktionen bei schizophrener Patienten ausgeht.

Eine weitere Studie zur Analyse prädiktiver Funktionsstörungen bei schizophrenen Patienten von Trillenberg et al. (1998) untersuchte die Reaktion der Augenfolgebewegungen nach einem plötzlichen Targetstop. Die Ergebnisse zeigten für die Patienten erhöhte Geschwindigkeitsfehler. Die Verzögerungszeit bis zur Beendigung der prädiktiven Komponente unterschied sich dagegen nicht von den Latenzzeiten im Kontrollkollektiv. Aus diesen Ergebnissen leitete Trillenberg et al. Einschränkungen visueller Pursuitkomponenten bei Schizophrenen ab. Die normalen Gainwerte seiner Patienten während der prädiktiven Vorlaufphase des Stimulus erklärte er anhand kompensatorisch erhöhter antizipatorischer Mechanismen.

Analysiert man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so weisen die signifikant erniedrigten Residualgeschwindigkeiten der schizophrenen Patienten auf Einschränkungen prädiktiver Faktoren hin. Einschränkend sollte jedoch erwähnt werden, dass die in der Literatur beschriebenen Residualgeschwindigkeiten bzw. –gains deutlich höher lagen als die von uns ermittelten Werte. Dieses gilt auch in Anbetracht leicht variierender Stimulusfrequenzen und –amplituden in anderen Studien. Den Untersuchungen von Becker und Fuchs (1985) zufolge verhält sich außerdem die prozentuale Residualgeschwindigkeit bei konstanter Targetgeschwindigkeit unabhängig von dem Geschwindigkeitswert des Stimulus. In Ableitungen mit randomisierten

Geschwindigkeitsvariationen variierte jedoch auch der Prozentsatz der erreichten Restgeschwindigkeit.

Eine Erklärung für das Geschwindigkeitsreduktions-Artefakt unserer Messungen könnte eine mögliche Fixierung der Probanden in den Target-Blanking-Phasen liefern, da zur Steigerung der Vigilanz während des Versuchs von einer vollkommenen Raumverdunkelung abgesehen wurde. Unabhängig von dem prozentualen Geschwindigkeitswert können wir aber davon ausgehen, dass wir mit unseren Ableitungen die Residualgeschwindigkeit gemessen haben und nicht einen so genannten „pursuit after-nystagmus“ (PAN), wie er in Versuchen von Choen et al. (1981) nach Targetausblendung beschrieben wurde. Der PAN erinnert zwar an ein Residualgeschwindigkeitsphänomen, jedoch benötigt er zur Generierung einige Minuten Targetvorlauf, während für den Aufbau der Residualgeschwindigkeit eine Mindestzeitdauer von 0.3 s von Becker und Fuchs (1985) postuliert wurde. Die prädiktive Stimulusphase in unserem Beispiel betrug insgesamt ca. 14 s. Ferner erhielten alle Probanden zu Versuchsbeginn die Instruktion während der Target-Blanking-Phasen das imaginäre Target weiter zu verfolgen. Der PAN unterliegt dagegen einem unwillkürlichen Mechanismus.

Neben der signifikanten Geschwindigkeits- bzw. Gainreduktion in den Pursuitableitungen der Patienten konnte man auch qualitative Unterschiede der Augenfolgebewegungen im Vergleich zu den Normprobanden beobachten. Diese traten in Form von vermehrt eingestreuten Sakkaden auf. Ähnliche Pursuit-Störungen wurden auch von Levin et al. (1988) beschrieben. Die Aufgabe der eingestreuten Sakkaden besteht wahrscheinlich darin, einen Positionsfehler bedingt durch einen zu niedrigen Gain auszugleichen.

Ein Gain-Defizit während der prädiktiven Phase konnte bei den schizophrenen Patienten nicht gemessen werden, da Beschleunigungs- und Geschwindigkeit des Stimulus noch innerhalb des Bereichs lagen, in dem schizophrene Patienten eine suffiziente Folgebewegung ausführen können (siehe Untersuchungen zur Beschleunigungs- und Geschwindigkeitssättigung).

Die Latenzzeit von 180-230 ms, mit der die schizophrenen Patienten auf den Targetstop reagierten, unterschied sich ebenfalls nicht von den Zeiten in der Kontrollgruppe. Ähnliche Latenzzeiten, wie sie in der vorliegenden Studie gemessen wurden, sind auch mit 190 ms von Becker und Fuchs (1985) beschrieben worden. Damit kann ein Aufmerksamkeitsdefizit der Patienten weitgehend ausgeschlossen werden.

4.2. Bewegungswahrnehmung

Wie die Ergebnisse der psychophysischen Tests zur Bewegungswahrnehmung demonstrieren, haben schizophrene Patienten im Vergleich zu nicht schizophrenen Personen Einschränkungen bei der Wahrnehmung von visueller Bewegungsinformation. Insbesondere bei dem Test zur kohärenten Richtungswahrnehmung traten diese Defizite signifikant hervor. Eine selektive, zeitlich stabile Wahrnehmungsstörung von kleinen Geschwindigkeitsdifferenzen konnte Chen et al. (1999) in seinen Schizophrenie-Studien nachweisen. Untersuchungen zur groben Geschwindigkeitsdiskrimination sowie zur Kontrast- und Orientierungsschätzung blieben dagegen unauffällig (Chen et al. (1999)). Geschwindigkeitswahrnehmungsstörungen in Zusammenhang mit SPEM-Defiziten wie sie von Barton et al. (1996) beschrieben wurden, ließen sich auch bei erstgradigen Verwandten von Schizophrenen beobachten (Chen et al., 1999). Im Unterschied zu dem isolierten Befund, einer Geschwindigkeitswahrnehmungsreduktion von Chen et al. (1999), konnte Stuve et al. (1997) in seinen Untersuchungen bei schizophrenen Patienten auch über Einschränkungen bei der kohärenten Richtungs-/Bewegungswahrnehmung berichten. Um mögliche Aufmerksamkeitsartefakte bei der Bewegungswahrnehmungsanalyse auszuschließen zu können, testete Stuve et al. seine Patientenpopulation zuvor mit Hilfe des „Continuos Performance Tests“ (CPT). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigten, dass schizophrene Patienten keine messbaren Defizite der Aufmerksamkeit gegenüber Normpersonen im „Continuos Performance Tests“ (CPT) zeigen. Konträr zu diesen Befunden fanden Karper et al. (1996) signifikante Korrelationen zwischen den Leistungen Schizophrener im Continuos Performance Tests und einer verminderten Präpulsinhibition und Habituation des Startle-Reflex, einem Meßparameter für die sensorische Hemmung. Damit versuchten sie auf Zusammenhänge zwischen einer bei Schizophrenen bereits bekannten und erstmals von Braff et al. (1978, 1992) beschriebenen Einschränkung der sensorischen Hemmung im Sinne einer gestörten „Filterfunktion“ und neuropsychologischen Aufmerksamkeitsdefiziten hinzuweisen (Meincke et al., 2001).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe ließen sich Leistungsdifferenzen bei der visuell-räumlichen Wahrnehmung, im Sinne eines vergrößerten Unsicherheitsbereichs (IU), erkennen. Die IU-Werte korrelierten dabei signifikant mit den ebenfalls vergrößerten IU-Bereichen der Geschwindigkeitsdiskriminationstestung. Da der Test zur visuell-räumlichen Wahrnehmung, ähnlich wie der Continuos Performance Tests, funktionell als Kontrollparameter für mögliche unspezifische visuelle Wahrnehmungsdefizite eingesetzt wurde, kann eine generalisierte Leistungseinschränkung bei schizophrenen Patienten grundsätzlich nicht ganz ausgeschlossen werden. Einschränkend sollte jedoch erwähnt werden, dass sowohl bei dem psychophysischen Test zur Geschwindigkeitsdiskrimination

als auch bei der visuell-räumlichen Wahrnehmungsprüfung die korrelierenden IU-Werte jeweils durch ein sog. Grenzwertverfahren ermittelt wurden. Ein weiteres vergleichbares Kriterium zwischen den Tests zur Geschwindigkeitsdiskrimination und Raumwahrnehmung ergibt sich aus der Art der Wahrnehmungsaufgabe, da in beiden Versuchen die Fähigkeit zur Diskrimination zwischen einem visuellen Reiz und einem Referenzstimulus getestet wurde. Diese Indifferenzen zwischen zwei Versuchen, die unterschiedliche Wahrnehmungsaspekte messen sollen, stellen mögliche Fehlerquellen dar und schränken die Aussagefähigkeit der Testergebnisse ein. Damit relativieren sich auch die Korrelationen zwischen einem unspezifischen und spezifischen Test und die resultierende Feststellung eines generalisierten visuellen Wahrnehmungsdefizits.

Deutlicher als die Defizite bei der Geschwindigkeitsdiskrimination traten die Bewegungswahrnehmungsstörungen schizophrener Patienten bei der kohärenten Richtungswahrnehmung auf. Die Messergebnisse korrelierten dabei weder mit den Werten der Geschwindigkeitsdiskrimination noch mit den unspezifischen Continuous-Performance-Test (CPT) zur Aufmerksamkeit und visuellen Wahrnehmung (VS). Der fehlende Zusammenhang zum zweiten Bewegungswahrnehmungstest könnte möglicherweise aus dessen eingeschränkter Beurteilbarkeit resultieren (siehe oben).

Während erhöhte Schwellenwerte für die kohärente Richtungswahrnehmung bei dem überwiegenden Teil der Patienten zu beobachten waren, lagen die Messwerte von einem kleinen Anteil Schizophrener innerhalb des Wertebereichs der Kontrollpersonen. Den Leistungsdifferenzen im Patientenkollektiv steht eine homogene Schwellenwertverteilung in der Kontrollgruppe gegenüber. Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Bewegungswahrnehmungsfähigkeit schizophrener Personen wurden auch von Chen et al. (1999) beschrieben.

Während für die Bewegungswahrnehmung primär Informationssignale über zeitliche und räumliche Komponenten eine Rolle spielen, nehmen auch sekundär kognitive Leistungen Einfluss auf diesen Prozess. Chen et al. vermuteten in ihrer 1999 veröffentlichten Studie Störungen dieser kognitiven Faktoren bei schizophrenen Patienten. Sie begründeten ihre These damit, dass Schizophrenen bei der primären zeitlichen und räumlichen Bewegungsanalyse keine Einschränkungen haben, da sie ungestört zwischen „bewegten“ und „unbewegten“ Targets differenzieren könnten. Defizite zeigten sie erst bei schwierigen Geschwindigkeitseinschätzungen (Differenzierung zwischen Geschwindigkeiten von 11°/s und 9°/s), die höhere kognitive Anforderungen implizieren würden. Einfache Diskriminationsaufgaben (Differenzierung zwischen Geschwindigkeiten von 15°/s und 5°/s) könnten sie dagegen fehlerfrei lösen.

4.3. Pharmazeutische Einflüsse

Da die meisten schizophrenen Patienten zur Untersuchung von SPEM-Störungen unter einer medikamentösen Therapie mit Neuroleptika stehen, stellt sich die Frage, ob diese Pharmaka auch Einfluss auf den Gain nehmen. Während in Studien mit klassischen Neuroleptika (Levy et al., 1983; Spohn et al., 1988; Katsanis, Iacono, 1991; Sweeney et al., 1994; Flechtner et al., 2002) keine signifikanten Pursuitveränderungen nachgewiesen werden konnten, wird der Einfluss von atypischen Neuroleptika (Clozapin, Risperidon) auf langsame Augenfolgebewegungen kontrovers diskutiert. Eine Arbeit von Litman et al. (1994) weist signifikante Gainreduktionen unter Clozapin und Fluphenazin nach. Dagegen konnten Friedman et al. (1992) und Flechtner et al. (2002) unter z.T. gleicher Medikation keinen Einfluss auf den Gain feststellen. Verlängerte Latenzzeiten sowie abnehmende Geschwindigkeiten und Zielgenauigkeiten von Sakkaden konnte von Sweeney et al. (1997) unter Risperidon beobachtet werden. Andere Auffälligkeiten des Pursuit, wie z.B. eine Amplitudenzunahme von „Catch-up-Sakkaden“ traten aber auch in der Studie von Friedman et al. (1992) auf.

4.4. Beziehung zwischen Teilaspekten der SPEM-Störungen

Die wohl wichtigste Funktion bei der Analyse visueller Bewegungswahrnehmung übernehmen die humanen Homologa der Hirnareale MT und MST. Sowohl die Area MT als auch die Area MST und insbesondere die laterale Region dieser parietookzipital lokalisierten Hirnstruktur sind aber gleichzeitig auch essentielle Komponenten des Pursuitsystems. Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten, wie sie anhand von reduzierten Gainwerten nach Ableitung von Sinusstimuli nachgewiesen werden konnten (siehe Ergebnisse zum Sinuspursuit, Seite 51), lassen deshalb einen Zusammenhang mit Einschränkungen der Bewegungswahrnehmung vermuten. Die Analyse der Verteilung der Gain-Werte aus den Sinus-Pursuit-Ableitungen zeigte, wie auch die Ergebnisse der Bewegungswahrnehmungstests, eine sehr heterogene Verteilung innerhalb des Patientenkollektivs. Es fällt auf, dass die Patienten, die vorwiegend gute testpsychophysische Ergebnisse erzielten, auch hohe Gain-Werte erreichten und Patienten mit defizitären Bewegungswahrnehmungsleistungen auch geringere Gain-Werte vorwiesen. Eine Minderheit von schizophrenen Patienten zeigte jedoch vergleichsweise niedrige Gain-Werte in Relation zu wenig eingeschränkten psychophysischen Wahrnehmungsleistungen. Besagte Patienten lagen im Mittelfeld des PANSS und unterscheiden sich bezüglich ihres Alters nicht von der übrigen Patientengruppe. Eine Ursache für die Leistungsdiskrepanz dieser Probanden ließ sich jedoch nicht evaluieren. Die Autorin beschränkte sich deshalb bei der weiteren

korrelativen Ergebnisanalyse auf die überwiegende Anzahl von Patienten mit tendenziell einheitlichen Ergebnisstrukturen zwischen Augenfolge- und Bewegungswahrnehmungsleistungen.

Die Korrelationen zeigten signifikante Ergebnisse der langsamen Augenfolgebewegungen sowohl zur kohärenten Richtungswahrnehmung als auch zur Geschwindigkeitsschätzung. Keine signifikanten Werte ergaben dagegen die Korrelationen zwischen Augenbewegungen und der unspezifischen visuell-räumlichen Wahrnehmung und dem Continuous-Performance-Test (CPT) zur allgemeinen Aufmerksamkeit. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch von Chen et al. (1999) und Stuve et al. (1997) beschrieben. Während Stuve et al. anhand der fehlenden Beziehung zu allgemeinen Aufmerksamkeitsaspekten das isolierte Bewegungswahrnehmungsdefizit und die daraus resultierenden Pursuitstörungen hervorhebt, erwähnt Chen et al. in seiner Veröffentlichung noch weitere Aspekte der Augenfolgedysfunktion Schizophrener, wie beispielsweise OLA- (Open Loop Acceleration)-Defizite und ihre signifikanten Korrelation zu Geschwindigkeitswahrnehmungseinschränkungen. Diese sog. „Open Loop Acceleration“ ist insbesondere an der Initiierungsphase der langsamen Folgebewegungen beteiligt und kann als einfache Antwort auf Bewegungssignale des sensorischen Systems, Störungen der Bewegungswahrnehmung, reflektieren.

Spezielle Untersuchungen der prädiktiven Pursuitkomponente ließen ebenfalls Einschränkungen bei schizophrenen Patienten erkennen. Deutliche Korrelationen zwischen den anzipatorischen Defiziten und Pursuitstörungen konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Bedeutung der Prädiktion für die SPEM-Störungen Schizophrener wird gesondert diskutiert (siehe oben Prädiktion).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass schizophrene Patienten Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen haben, die einerseits das Resultat eingeschränkter prädiktiver Pursuitleistungen zu sein scheinen und andererseits kausale Zusammenhänge zu Defiziten der visuellen Bewegungswahrnehmung (Holzman, 2000) erkennen lassen. Letzteres wird unterstützt durch die korrelative Beziehung beider Leistungsdefizite. Unspezifische visuelle Störungen sowie neuropsychologische Aufmerksamkeitsdefizite spielen wahrscheinlich eine eher untergeordnete Rolle in Verbindung mit Pursuitstörungen, können jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

4.5. Hirnregionen

Die Verarbeitung visueller Information erfordert ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Hirnareale. Dabei werden die einzelnen kortikalen Strukturen durch differenzierte Einzelaspekte eines visuellen Stimulus, wie z.B. Form, Farbe oder Bewegung aktiviert. Zahlreiche Läsionsstudien demonstrieren die Lokalisation von bewegungsselektiven Neuronenverbänden in den Arealen MT und MST (Barton et al., 1995). Gleichzeitig sind diese Hirnregionen auch in die Ausführung von langsamen Augenfolgebewegungen integriert. So konnte bei einem Affen nach einem chemisch induzierten Strukturdefekt der Area MT eine deutlich reduzierte Bewegungswahrnehmungsleistung und gleichzeitig ein Gaindefizit nachgewiesen werden (Wurtz et al., 1990). Die Untersuchungen von Stuve et al. (1997) und Chen et al. (1999) weisen auf parallel bestehende Störungen der visuellen Bewegungswahrnehmung und Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten hin. Vergleichbare Einschränkungen bei Schizophrenen konnten auch in den vorliegenden Untersuchungen nachgewiesen werden.

Wie schon erwähnt wurde, so wirken mit an der Planung, Initiierung und Unterhaltung von langsamen Augenfolgebewegungen sowohl die Area MT, die Area MST und das FEF als auch subkortikale Hirnregionen wie Pons- und cerebellären Strukturen. Nachdem die visuellen Signale eines bewegten Stimulus von den Neuronenverbänden der bewegungsselektiven Hirnzentren registriert wurden, gelangen sie in andere, dem Pursuitsystem zugeordnete, Hirnzentren. Dabei spielt insbesondere der frontale Kortex eine wichtige Rolle für die weitere Ausführung und Aufrechterhaltung des Pursuits während einer stimulierenden Targetbewegung. Die kognitiv modulierenden Funktionen des frontalen Kortex sorgen außerdem dafür, dass die Information über die Targetbewegungen nicht nur auf sensorischen Signalen basiert, sondern auch durch Erinnerungsinhalte oder Extrapolation einer Bewegung modifiziert werden kann. Die Bedeutung des frontalen Kortex für das Pursuitsystem konnte in verschiedenen Läsionsstudien nachgewiesen werden (MacAvoy et al., 1991; Heinen et al., 1995). Einige Autoren (Morrow et al., 1990; Heinen et al., 1997) berichteten in diesem Kontext insbesondere bei prädiktiven Pursuits über eine erhöhte neuronale Aktivität im Bereich des dorsomedialen frontalen Kortex.

In Anbetracht des Nachweises kognitiver Störungen bei schizophrenen Patienten kommt der Betrachtung des frontalen Kortex bei dieser Erkrankung eine besondere Bedeutung zu. Im Einzelnen ließen sich sowohl Einschränkungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses, lokalisiert in Area 46 des frontalen Kortex als auch Defizite im Bereich der endogenen (anhaltenden) Aufmerksamkeit, einer ebenfalls frontal repräsentierten

Funktion (Friedman et al., 1995) feststellen. Wie auch die eigenen Versuchsergebnisse des Continuous-Performance-Test (CPT) demonstrieren, konnten dagegen Auffälligkeiten der exogenen (transienten) Aufmerksamkeit nicht nachgewiesen werden (Schlenker, 1994).

Die These eines frontalen Defizits suggeriert, dass die Augenfolgedefizite bei Schizophrenen die Dysfunktion einer nicht-sensorischen Komponente reflektieren könnten.

Da in das System der langsamen Augenfolgebewegungen eine Vielzahl von unterschiedlichen neuronalen Strukturen involviert sind, deren Läsionen zu ähnlichen SPEM-Störungen führen können, ist es oft sehr schwierig zu entscheiden, welcher Läsionsort innerhalb dieses Netzwerkes für das jeweilige SPEM-Defizit verantwortlich ist. Unter diesem Aspekt kamen Sharpe und Morrow (1991), nach vergleichenden Untersuchungen von SPEM-Störungen und deren Läsionslokalisationen, zu dem Ergebnis, dass die Area MT, die Area MST, der inferior parietale Kortex und FEF SPEM-Abnormitäten, einschließlich Gainreduktionen, implizieren können.

Bezüglich der Augenfolgestörungen bei Schizophrenen gehen viele Autoren von einer frontal lokalisierten Schädigung aus (Levin et al., 1984; Crawford et al., 1995 I, II). In diesem Kontext sollten jedoch auch die neuronale Verbindungen zwischen frontalem Kortex und posterior parietalen Hirnzentren, den Regionen der primären Bewegungswahrnehmung, berücksichtigt werden. Eine Schädigung dieses Informationswegs könnte einerseits Einschränkungen im Bereich kognitiver frontaler Funktionen erklären und wäre andererseits auch mit Defiziten der visuellen Bewegungswahrnehmung vereinbar (Chen et al., 1999). Auf defekte Kommunikationsstrukturen zwischen frontalen und parietalen Hirnregionen bei gleichzeitig intakten Bewegungswahrnehmungszentren könnten auch die von Sweeney et al. 1998 und 1999 veröffentlichten Studienergebnisse hinweisen, in denen demonstriert wird, dass schizophrene Patienten keine auffälligen Abweichungen initialer Sakkaden bei Ableitung eines step-ramp-Stimulus zeigen. Die Untersucher werteten dieses Ergebnis als Beweis für eine primär ungestörte Bewegungsverarbeitung, da früheren Untersuchungen an Affen zufolge nach Strukturdefekten der Area MT keine suffizienten Sakkaden auf bewegte Blickziele mehr ausgeführt werden könnten. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die Generierung von Sakkaden nicht allein einer Bewegungsinformation bedarf, sondern auch vom Positionssignal des Targets abhängig ist.

Unabhängig von diesen Überlegungen lässt sich jedoch festhalten, dass die Area MT und die Area MST als primäre Bewegungswahrnehmungszentren funktionell in den Ablauf langsamer Augenfolgebewegungen integriert sind und daher als kausale Faktoren bei der Suche nach neuronalen Defekte im Rahmen der Schizophrenieforschung berücksichtigt

werden müssen. Die gezeigten Korrelationen zwischen Defiziten bei der Bewegungswahrnehmung und Pursuitstörungen bei den meisten Patienten unterstützen diese Überlegung. Parallel dazu implizieren die SPEM-Störungen schizophrener Patienten aber auch Funktionseinschränkungen frontaler Kortexareale, so dass sich ein komplexes Bild möglicher Funktionsstörungen ergibt, dass zur Psychopathologie der Schizophrenie führt.

5. Zusammenfassung

Ziel aktueller Untersuchungen von sog. „SPEM (smooth-pursuit-eye-movements)-Störungen“ schizophrener Patienten, die bereits seit Anfang des letzten Jahrhunderts bekannt sind, ist sie als „biologischen Marker“ für eine genetische Disposition (Vulnerabilität) in der Schizophreniediagnostik und -therapie einsetzen zu können.

In diesem Rahmen beschäftigt sich die vorliegende Arbeit anhand verschiedener Untersuchungsansätze mit der differenzierten Analyse von Einzelkomponenten des „Pursuit-Systems“ (langsamen Augenfolgebewegungssystemen), um die beschriebenen Funktions-Störungen bei schizophrenen Patienten weiter systematisch aufklären zu können.

Dazu wurden bereits bekannte Defizite des Gains (Quotient aus Geschwindigkeit von Auge und Blickziel) bei Schizophrenen durch eigene Messungen mittels Infrarot-Reflex-Okulographie an einem Patientenkollektiv überprüft und eine Sättigungsgrenze einerseits für die Stimulusgeschwindigkeit bei $60^\circ/\text{s}$ und andererseits für die Stimulusbeschleunigung bei $100^\circ/\text{s}^2$ ermittelt, bis zu der schizophrene Patienten noch eine suffiziente Pursuit-Bewegung ausführen können. Im Vergleich zur Kontrollgruppe tritt damit sowohl der Anfang der Sättigung für Augengeschwindigkeiten als auch für Augenbeschleunigungen bei niedrigeren Werten auf. Anhand dieser Ergebnisse wurde versucht ein mathematisches Modell zu entwickeln, dass die quantitativen Effekte sowohl der Beschleunigung als auch der Geschwindigkeit eines Stimulus auf die resultierende Gaingröße demonstriert.

Darüber hinaus ist auf die Rolle der Prädiktion im Pursuitsystem schizophrener Patienten eingegangen worden. Dieser Aspekt wurde experimentell durch die plötzliche Ausblendung eines periodischen Blickziels näher untersucht. Die ermittelten prozentualen Residualgeschwindigkeiten sind signifikant gegenüber dem Normkollektiv erniedrigt und geben damit Hinweise auf Störungen der internen Antizipation.

Um schließlich die visuelle Bewegungswahrnehmung Schizophrener zu betrachten, haben wir psychophysische Tests zur Richtungswahrnehmung kohärent sich bewogender Lichtpunkte zwischen Distraktoren und zur Geschwindigkeitsdiskrimination eingesetzt. Unspezifische visuelle Defizite und allgemeine Aufmerksamkeitsstörungen konnten zuvor mittels des Continuous-Performance-Test und einem Test zur visuell-räumlichen Wahrnehmung ausgeschlossen werden. Während im Geschwindigkeitsdiskriminationstest die Unsicherheitsbereiche der Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe insbesondere bei niedrigen Referenzgeschwindigkeiten signifikant vergrößert sind, werden auch im Test zur kohärenten Richtungswahrnehmung signifikant höhere Schwellenwerte im Patientenkollektiv gemessen, die anzeigen, dass die Patienten eine weitaus größere Anzahl bewegter Lichtpunkte benötigen, um die definitive Richtung einer Bewegung

wahrzunehmen. Beide Ergebnisse weisen auf Einschränkungen der visuellen Bewegungswahrnehmung hin. Ein Zusammenhang zwischen psychophysischen Testleistungen und Defiziten langsamer Augenfolgebewegungen bei Schizophrenen konnten mittels einer z-Transformation dargestellt werden.

Die Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen schizophrene Patienten scheinen damit einerseits das Resultat eingeschränkter prädiktiver Pursuit-Leistungen zu sein und lassen andererseits kausale Zusammenhänge zu Defiziten der visuellen Bewegungswahrnehmung erkennen. Unspezifische visuelle Störungen sowie neuropsychologische Aufmerksamkeitsdefizite spielen wahrscheinlich eine eher untergeordnete Rolle in Verbindung mit Pursuitstörungen, können jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden. Da aus anatomischer Sicht insbesondere die Area MT („middle temporal“) und die Area MST („middle superior temporal“), deren Korrelate beim Menschen im parieto-occipitalen V5-Komplex lokalisiert sind, als primäre Bewegungswahrnehmungszentren funktionell in den Ablauf langsamer Augenfolgebewegungen integriert sind, sollten sie als kausale Faktoren bei der Suche nach neuronalen Defekte im Rahmen der Schizophrenieforschung berücksichtigt werden. Parallel dazu implizieren die Störungen des prädiktiven Pursuit schizophrener Patienten aber auch Funktionseinschränkungen frontaler Kortexareale (z.B. der Kortexareale SMA oder FEF), so dass sich ein komplexes Bild möglicher Funktionsstörungen ergibt, dass zur Psychopathologie der Schizophrenie beitragen könnte.

6. Literaturverzeichnis

- Abel LA, Friedman L, Jesberger J, Malki A, Meltzer HY: Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders. *Biol Psychiatry* 29, 1063-1072 (1991)
- Abel LA, Levin S, Holzman PS: Abnormalities of smooth pursuit and saccadic control in schizophrenia and affective disorders. *Vision Res* 32, 1009-1014 (1992)
- Abel LA, Williams IM, Gibson KL, Levi L: Effects of stimulus velocity and acceleration on smooth pursuit in motor neuron disease. *J Neurol* 242, 419-424 (1995)
- Allen JS, Matsunaga K, Hacısalihzade S, Stark L: Smooth pursuit eye movements of normal and schizophrenic subjects tracking an unpredictable target. *Biol Psychiatry* 28, 705-720 (1990)
- Arolt V, Steege D, Nolte A: Störungen der Augenbewegungen bei Schizophrenen – kritische Übersicht und zukünftige Perspektiven. *Fortschr Neurol Psychiatr* 61, 90-105 (1993)
- Arolt V, Lencer R, Nolte A, Pinnow M, Schwinger E: Eye tracking dysfunktionen in families with multiple cases of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246, 175-181 (1996)
- Arolt V, Lencer R, Nolte A, Müller-Myhsok B, Purmann S, Schurmann M, Leutelt J, Pinnow M, Schwinger E: Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet* 67, 564-579 (1996)
- Arolt V, Lencer R, Purmann S, Schurmann M, Müller-Myhsok B, Kreckler K, Schwinger E: Testing for linkage of eye tracking dysfunktionen and schizophrenia to markers on chromosomes 6, 8, 9, 20 and 22 in families multiply affected with schizophrenia. *Am J Med Genet* 88, 603-662 (1999)
- Avila MT, McMahon RP, Elliott AR, Thaker GK: Neuropsychological markers of vulnerability to schizophrenia: sensitivity and specificity of specific quantitative eye movement measures. *J Abnorm Psychol* 111, 259-267 (2002)
- Bahill AT, McDonald JD: Smooth pursuit eye movements in response to predictable target motions. *Vision Res* 23, 1573-1583 (1983)
- Barnes GR, Asselman PT: The mechanism of prediction in human smooth pursuit eye movements. *J Physiol* 439, 439-461 (1991)
- Barnes G, Goodbody S, Collins S: Volitional control of anticipatory ocular pursuit responses under stabilised image conditions in humans. *Exp Brain Res* 106, 301-317 (1995)

- Barton JJS, Sharpe JA, Raymond JE: Retinotopic and directional defects in motion discrimination in humans with cerebral lesions. *Ann Neurol* 37, 665-675 (1995)
- Barton JJS, Sharpe JA, Raymond JE: Directional defects in pursuit and motion perception in humans with unilateral cerebral lesions. *Brain* 119, 1535-1550 (1996)
- Becker W, Fuchs AF: Prediction in the oculomotor system: smooth pursuit during transient disappearance of a visual target. *Exp Brain Res* 57, 562-575 (1985)
- Borse GJ: Numerical methods with (MATLAB). 344, PWS Publishing Co., Boston, 1997
- Bortz J: Statistik für Sozialwissenschaftler. 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1993
- Braff DL, Stone C, Callaway E, Geyer MA, Glick ID, Bali L: Prestimulus effects of human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15, 339-343 (1978)
- Braff DL, Grillon C, Geyer MA: Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 49, 206-215 (1992)
- Buizza A, Schmid R: Velocity characteristics of smooth pursuit eye movements to different patterns of target motion. *Exp Brain Res* 63: 395-401 (1986)
- Carl JR, Gellman RS: Human smooth pursuit: stimulus-dependent responses. *J Neurophysiol* 57, 1446-1463 (1987)
- Chen Y, Palafox GP, Nakayama K, Levy DL, Matthyse S, Holzman PS: Motion perception in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56, 149-154 (1999a)
- Chen Y, Levy DL, Nakayama K, Matthyse S, Palafox G, Holzman PS: Dependence of impaired eye tracking on deficient velocity discrimination in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56, 155-161 (1999b)
- Chen Y, Nakayama K, Levy DL, Matthyse S, Holzman PS: Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and its association with impaired smooth pursuit. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 4724-4729 (1999c)
- Clementz BA., Sweeney JA: Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodical review. *Psychol Bull* 108, 77-92 (1990)
- Clementz BA, Grove WM, Iacono WG, Sweeney JA: Smooth-pursuit eye movement dysfunction and liability for schizophrenia: implications for genetic modeling. *J Abnorm Psychol* 101, 117-129 (1992)
- Clementz BA, McDowell JE: Smooth pursuit in schizophrenia: abnormalities of open-closed-loop responses. *Psychophysiology* 31, 79-86 (1994)
- Collewijn H, Tamminga EP: Human smooth and saccadic eye movements during voluntary pursuit of different backgrounds. *J Physiol* 351, 217-250 (1984)
- Couch FH, Fox JC: Photographic study of ocular movements in mental disease. *Arch Neurol Psychiatry* 34 (1934)

- Crawford TJ, Haeger B, Kennard C, Reveley MA, Henderson L: Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychol Med* 25, 473-483 (1995a)
- Crawford TJ, Haeger B, Kennard C, Reveley MA, Henderson L: Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychol Med* 25, 473-483 (1995b)
- Davidson LL, Heinrichs RW: Quantifications of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 122, 69-87 (2003)
- Diefendorf AR, Dodge R: An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain* 31, 451-489 (1908)
- Dürsteler MR, Wurtz RH, Newsome WT: Directional pursuit deficits following lesions of the foveal representation within the superior temporal sulcus of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 57, 1262-1287 (1987)
- Dürsteler MR, Wurtz RH: Pursuit and optokinetic deficits following chemical lesions of cortical areas MT and MST. *J Neurophysiol* 60, 940-965 (1988)
- Erkwoh R, Herpertz S, Saß H: Persönlichkeitsauffälligkeiten und schizophrene Psychose. *Der Nervenarzt* 74, 740-747 (2003)
- Flechner KM, Steinacher B, Sauer R, Macker A: Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252, 49-53 (2002)
- Friedman L, Jesberger JA, Meltzer HY: Effect of typical antipsychotic medications and clozapine on smooth pursuit performance in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 41, 25-36 (1992)
- Friedman L, Kenny JT, Jesberger JA, Choy MM, Meltzer HY: Relationship between smooth pursuit eye-tracking and cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 37, 265-272 (1995)
- Frith CD, Done DJ: Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 153, 437-443 (1988)
- Frith CD, Done DJ: Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychol Med* 19, 359-363 (1989)
- Gottesman I, Wolfgram DL: Schizophrenia genesis: The origin of madness. Freeman WH & Co., 1990
- Greenlee MW, Smith AT: Detection and discrimination of first- and second-order motion in patients with unilateral brain damage. *J Neurol* 17, 804-818 (1997)
- Hariri AR, Weinberger DR: Imaging genomics. *Br Med Bull* 65, 259-270 (2003)
- Heide W, Blankenburg M, Zimmermann E, Kömpf D: Cortical control of double-step saccades: implications for spatial orientation. *Ann Neurol* 38, 739-748 (1995)

- Heide W, Kurzidim K, Kömpf D: Deficits of smooth pursuit eye movements after frontal and parietal lesions. *Brain* 119, 1951-1969 (1996)
- Heide W, Kömpf D: Specific parietal lobe contribution to spatial constancy across saccades. In: Their P, HO Karnath: Parietal lobe contributions to orientation in 3D space. 149-172, Springer-Verlag, Heidelberg, 1997
- Heide W, Munoz DP: Smooth pursuit eye movements. In: Hyönä J, Munoz DP, Heide W, Radach R: The brain's eye: Neurobiological and clinical aspects of oculomotor research. First edition, 211-298, Elsevier, 2002
- Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW: Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* 181, 179-181 (1973)
- Holzman PS, Levy DL, Uhlenhut EH: Smooth-pursuit movements and Diazepam, CPS and Secobarbital. *Psychopharmacology* 44, 111-115 (1975)
- Holzman PS: Eye movement dysfunktions and psychosis. *Int Rev Neurobiol* 27, 179-205 (1985)
- Holzman PS: Recent studies of psychophysiology in schizophrenia. *Schizophr Res* 13, 49-75 (1987)
- Holzman PS: Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31, 350-356 (2000)
- Kömpf D, Heide W: Hemisphärische kortikale Augenbewegungsstörungen. In: Huber, Kömpf: *Klinische Neuroophthalmologie*. 1.Aufl., 582-596, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998a
- Kömpf D, Heide W: Zentralnervöse Strukturen –two goals, two modes, six systems. Eine Einführung. In: Huber, Kömpf: *Klinische Neuroophthalmologie*. 1.Aufl., 48-57, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998b
- Hutton SB, Crawford TJ, Puri BK, Ducan LJ, Chapman M, Kennard C, Barnes TR, Joyce EM: Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 28, 685-692 (1998)
- Hutton SB, Kennard C: Oculomotor abnormalities in schizophrenia; a critical review. *Neurology* 50, 604-609 (1998)
- Hutton SB, Crawford TJ, Kennard C, Barnes TRE, Joyce EM: Smooth pursuit eye tracking over a structured background in first-episode schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250, 221-225 (2000)
- Hutton SB, Crawford TJ, Gibbins H, Cuthbert I, Barnes TRE, Kennard C, Joyce EM: Short and long term effects of antipsychotic medication on smooth pursuit eye tracking in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 157, 284-291 (2001)

- Iacono WG, Koenig WG: Features that distinguish the smooth-pursuit eye-tracking performance of schizophrenic, affective-disorder and normal individuals. *J Abnorm Psychol* 92, 29-41 (1983)
- Iacono WG: Psychophysiologic markers of psychopathology. *Can Psychol*, 26, 96-107 (1985)
- Ilg UJ: Slow eye movements. *Prog Neurobiol* 53, 293-329 (1997)
- Karper LP, Freeman GK, Grillon C, Morgan CA 3rd, Charney DS, Krystal JH: Preliminary evidence of an association between sensorimotor gating and distractibility in psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8, 60-6 (1996)
- Kathmann N, Hochrein A, Uwer R, Bondy B: Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 160, 696-702 (2003)
- Katsanis J, Iacono WG: Clinical, neuropsychological and brain structural correlates of smooth-pursuit eye tracking performance in chronic schizophrenia. *J Abnormal Psychol* 100, 526-534 (1991)
- Katz B, Mueller K, Helmle H: Binocular eye movement recording with CCD arrays. *Neuroophthalmology* 7, 81-91 (1987)
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-276 (1987)
- Kerkhoff G, Marquardt C: Standardisierte Analyse visuell-räumlicher Wahrnehmungsleistungen (VS), Konstruktion des Verfahrens und Anwendungen. *Nervenarzt* 64, 511-516 (1993)
- Kerkhoff G, Marquardt C: VS – Computergestützte Erfassung visuell-räumlicher Wahrnehmungsleistungen. *Bedienungshandbuch, Version 2.0, 1993*
- Kerkhoff G, Genzel S, Marquardt C: Standardisierte Analyse visuell-räumlicher Wahrnehmungsleistungen (VS), Untersuchungen zur Objektivität, Reliabilität und Validität. *Nervenarzt* 65, 689-695 (1994)
- Kveraga K, Fendrich R, Hughes HC: Ocular pursuit of predicted motion trajectories. *Exp Brain Res* 138, 393-397 (2001)
- Lee KH, Williams M: Eye movement dysfunction as a biological marker of risk for schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 34, 91-100 (2000)
- Lee KH, Williams LM, Loughland CM, Davidson DJ, Gordon E: Syndroms of schizophrenia and smooth-pursuit eye movement dysfunction. *Psychiatry Res* 101, 11-21 (2001)
- Leigh RJ, Tusa RJ: Disturbance of smooth pursuit caused by infarction of occipitoparietal cortex. *Ann Neurol* 17, 185-187 (1985)
- Leigh RJ, Zee DS: *The neurology of eye movements*. 3rd ed., Oxford, New York, 1999

- Lekwuwa GU, Barnes GR (1996a) Cerebral control of eye movements. I. The relationship between cerebral lesions sites and smooth pursuit deficits. *Brain* 119, 473-490 (1999)
- Lekwuwa GU, Barnes GR: Cerebral control of eye movements. II. Timing of anticipatory eye movements, predictive pursuit and phase errors in focal cerebral lesions. *Brain* 119, 491-505 (1996b)
- Lencer R, Malchow CP, Kreckler K, Nolte A, Pinnow M, von Siefert SZ, Schwinger E, Arolt V: Smooth pursuit performance in families with multiple occurrence of schizophrenia and nonpsychotic families. *Biol Psychiatry* 45, 694-703 (1999)
- Lencz T, Bilder RM, Turkel E, Goldman RS, Robinson D, Kane JM, Lieberman JA: Impairments in perceptual competency and maintenance on a visual delayed match-to-sample test in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60, 238-243 (2003)
- Levin S, Luebke A, Zee DS, Hain TC, Robinson DA, Holzman PS: Smooth pursuit eye movements in schizophrenics: quantitative measurements with the search-coil technique. *J Psychiatr Res* 22, 195-206 (1988)
- Levy DL, Holzman PS, Matthyse S, Mendell NR: Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective. *Schizophr Bull* 19, 461-536 (1993)
- Levy DL, Lipton RB, Holzman PS, Davis JM: Eye tracking dysfunction unrelated to clinical state and treatment with haloperidol. *Biol Psychiatry* 18, 813-819 (1983)
- Lisberger SG, Evinger C, Johanson GW, Fuchs AF: Relationship between eye acceleration and retinal image velocity during foveal smooth pursuit in man and monkey. *J Neurophysiol* 46, 229-249 (1981)
- Litman RE, Hommer DW, Radant A, Clem T, Pickar D: Quantitative effects of typical and atypical neuroleptics on smooth pursuit eye tracking in schizophrenia. *Schizophr Res* 12, 107-20 (1994)
- Macavoy MG, Bruce CJ: Comparison of the smooth eye tracking disorder of schizophrenics with that of nonhuman primates with specific brain lesions. *Int J Neurosci* 80, 117-151 (1995)
- Mackert A, Flechtner M, Frick K: Augenfolgebewegungen bei unmedizierten Patienten mit schizophrener Exazerbation. In: Gaebel W, Laux G: *Synopsis biologische Psychiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1992
- Maunsell JHR, van Essen DC: The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J Neurosci* 3, 2563-2586 (1983)
- Meincke U, Gouzoulis-Mayfrank E, Saß H: Der Startle-Reflex in der Schizophrenieforschung. *Nervenarzt*, 72, 844-852 (2001)

- Meyer CH, Lasker AG, Robinson DA: The upper limit of human smooth pursuit velocity. *Vision Res* 25, 561-563 (1985)
- Mikami A, Newsome WT, Wurz RH: Motion selectivity in macaque visual cortex. I. Mechanisms of direction and speed selectivity in extrastriate area MT. *J Neurophysiol* 55, 1308-1327 (1986)
- Moser A, Kömpf D, Arolt V, Resch T: Quantitative analysis of eye movements in schizophrenia. *Neuroophthalmology* 10, 73-80 (1990)
- Moises HW, Yang L, Kristbjarnarson H, Wiese C, Byerley W, Macciardi F, Arolt V, Blackwood D, Liu X, Sjogren B, et al.: An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nat Genet* 11, 321-324 (1995)
- Moises HW, Yang L, Li T, Havsteen B, Flimmers R, Baur MP, Liu X, Gottesman II: Potential linkage disequilibrium between schizophrenia and locus D22S278 on the long arm of chromosome 22. *Am J Med Genet* 60, 465-467 (1995)
- Molina V, Reig S, Desco M, Gispert JD, Sanz J, Sarramea F, Paschau J, Benito C, Martinez-Lazaro R, Luque R, Aragues M, Misiego JM, Corral IL, Palomo T: Multimodal neuroimaging studies and neurodevelopment and neurodegeneration hypotheses of schizophrenia. *Neurotox Res* 4, 437-451 (2002)
- Morrow MJ, Sharpe JA: Cerebral hemispheric localization of smooth pursuit asymmetry. *Neurology*, 40, 284-292 (1990)
- Morrow MJ, Sharpe JA: Deficits of smooth-pursuit eye movements after unilateral frontal lobe lesions. *Ann Neurol* 37, 443-451 (1995)
- Muller TJ, Kalus P, Strik WK: The neurophysiological meaning of auditory P300 in subtypes of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2, 9-17 (2001)
- Pola J, Wyatt HJ: Target position and velocity: the stimuli for smooth pursuit eye movements. *Vision Res* 20, 523-534 (1980)
- Radant AD, Hommer DW: A quantitative analysis of saccades and smooth pursuit during visual pursuit tracking: A comparison of schizophrenia with normal and substance abusing controls. *Schizophr Res* 6, 225-235 (1992)
- Rashbass C: The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J Physiol* 159, 326-338 (1961)
- Robinson D: The mechanics of human smooth pursuit eye movements. *J Physiol* 180: 569-591 (1965)
- Robinson DA, Gordon JL, Gordon SE: A model of the smooth pursuit eye movement system. *Biol Cybern* 55, 43-57 (1986)
- Ross DE, Ochs AL, Pandurangi AK, Thaker LR, Kendler KS: Mixture analysis of smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Psychophysiology* 33, 390-397 (1996)

- Roy MA, Lehoux C, Emond C, Laplante L, Bouchard RH, Everett J, Merette C, Maziade M: A pilot neuropsychological study of Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia. *Schizophr Res* 62, 155-163 (2003)
- Sachs L: *Angewandte Statistik*. 10. Auflage, Springer Verlag, Berlin (2002)
- Schafetter C: *Schizophrene Menschen*. 5. Auflage, Psychologie Verlags Union, Weinheim, 1999
- Schlenker R, Cohen R, Berg P, Hubman W, Mohr F, Watzl H, Werther P: Smooth-pursuit eye movement dysfunction in schizophrenia: the role of attention and general psychomotor dysfunctions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244, 153-160 (1994)
- Schlenker R, Cohen R: Smooth-pursuit eye movement dysfunction and motor control in schizophrenia: a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244, 153-160 (1994)
- Schoepf D, Zangemeister WH: Target predicability influences the distribution of coordinated eye-head gaze saccades in patients with homonymous hemianopia. *Neurol Res* 18, 425-439 (1996)
- Schwartz BD, O'Brien BA, Evans WJ, Sautter FJ Jr, Winstead DK: Smooth pursuit eye movement differences between familial and non-familial schizophrenia. *Schizophr Res* 17, 211-219 (1995)
- Seeman P, Kapur S: Schizophrenia: More dopamine, more D₂ receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 7673-7675 (2000)
- Spohn HE, Coyne L, Spray J: The effect of neuroleptics and tardive dyskinesia on smooth-pursuit eye movement in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 45, 833-840 (1988)
- Stuve TA, Friedman L, Jesberger JA, Gilmore GC, Strauss ME, Meltzer HY: The relationship between smooth pursuit performance, motion perception and sustained visual attention in patients with schizophrenia and normal controls. *Psychol Med* 27, 143-152 (1997)
- Sweeney JA, Clementz BA, Haas GL, Escobar MD, Drake K, Frances A: Eye tracking dysfunction in schizophrenia: Charakterization of component eye movement abnormalities, diagnostic specificity, and the role of attention. *J Abnormal Psychol* 103, 222-230 (1994)
- Sweeney JA, Haas GL, Li S, Weiden PJ: Selective effects of antipsychotic medications on eye-tracking performance in schizophrenia. *Psychiatry Res* 54, 185-198 (1994)
- Sweeney JA, Bauer KS, Keshavan MS, Haas GL, Schooler NR, Kroboth PD: Adverse effects of risperidone on eye movement activity: a comparison of risperidone and haldol in antipsychotic-naïve schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 16, 217-28 (1997)

- Sweeney JA, Luna B, Srinivasagam NM, Keshavan MS, Schooler NR, Haas GL, Carl JR: Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biol Psychiatry* 44, 698-708 (1998)
- Sweeney JA, Luna B, Haas GL, Keshavan MS, Mann JJ, Thase ME: Pursuit tracking impairments in schizophrenia and mood disorders: step-ramp studies with unmedicated patients. *Biol Psychiatry* 46, 671-680 (1999)
- Tanaka M, Lisberger SG: Enhancement of multiple components of pursuit eye movement by microstimulation in the arcuate frontal pursuit area in monkeys. *J Neurophysiol* 87, 802-818 (2002)
- Thaker GK, Ross DE, Cassady SL, Adami HM, LaPorte D, Medoff DR, Lathi Adriene: Smooth pursuit eye movements to extraretinal motion signals. *Arch Gen Psychiatry* 55, 830-836 (1998)
- Thaker GK, Ross DE, Buchanan RW, Adami HM, Medoff DR: Smooth pursuit eye movements to extra-retinal motion signals: deficits in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 88, 209-219 (1999)
- Thaker GK: Defining the schizophrenia phenotype. *Curr Psychiatry Rep* 2, 398-403 (2000a)
- Thaker GK, Ross DE, Cassady SL, Adami HM, Medoff DR, Sherr J: Saccadic eye movement abnormalities in relatives of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 45, 235-244 (2000 b)
- Tootell RBH, Reppas JB, Kwong KK, Malach R, Born RT, Brady TJ, Rosen BR, Belliveau JW: Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 15, 3215-3220 (1995)
- Trillenberg P, Heide W, Junghanns K, Blankenburg M, Arolt V, Kömpf D: Target anticipation and impairment of smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Exp Brain Res* 120, 316-324 (1998)
- Trommer BL, Hoepfner JB, Lorber R, Armstrong K: Pitfalls in the use of a continuous performance test as a diagnostic tool in attention deficit disorder. *J Dev Behav Pediatr* 9, 339-345 (1988)
- Vaina LM, Lemay M, Bienfang DC, Choi AY, Nakayama K: Intact „biological motion“ and „structure from motion“ perception in a patient with impaired motion mechanisms: a case study. *Vis Neurosci* 5, 353-369 (1990)
- Van den Berg AV: Human smooth pursuit during transient perturbations of predictable and unpredictable target movement. *Exp Brain Res* 72, 95-108 (1988)
- Van Rossum J, Brill H, Cole J, Deniker P, Hippus H, Bradley PB: In *Neuropsychopharmacology: Proceedings Fifth Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1967

- Watson JDG, Myers R, Frackowiak RSJ, Hajnal JV, Woods RP, Mazziotta JC, Shipp S, Zeki S: Area V5 of the human brain : evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 3, 79-84 (1993)
- White HR: Ocular pursuit in normal and psychopathological subjects. *J Exp Psychol* 22, 17-31 (1938)
- Zihl J, Von Cramon D, Mai N: Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. *Brain* 106, 313-340 (1983)
- Zubin J, Spring B: Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86, 103-126 (1977)

7. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|--|
| CE | konstanter Fehler |
| CPT | Continuous Performance Test |
| FEF | frontal eye field |
| IROG | Infrarot-Reflex-Okulographie |
| IU | Unsicherheitsbereich |
| IUM | Mittelwert aus der Differenz der oberen und unteren Schwellwerte |
| MST | middle superior temporal |
| MT | middle temporal |
| PPC | posterior parietal cortex |
| PSG | Punkt subjektiver Gleichheit |
| PSI | Punkt subjektiver Wahrnehmung |
| OLA | Open Loop Acceleration |
| S | Sinus-Stimulus |
| SEF | supplementary eye field |
| SMA | supplementary motor area |
| SPEM | smooth pursuit eye movement |
| STC | superior temporal cortex |

8. Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Kömpf für die Möglichkeit danken, in seiner Klinik langsame Augenfolgebewegungsstörungen bei schizophrenen Patienten experimentell zu untersuchen und die vorliegende Arbeit anfertigen zu können. Herrn Prof. Dr. Heide spreche ich meinen Dank aus für die Überlassung des Themas, seine engagierte Betreuung und seine auch über diesen Rahmen hinausreichende wohlwollende Förderung. Diskussionen über technische und methodische Aspekte mit Herrn Dr. Trillenberg und Herrn Dr. Blankenburg, bei dem ich mich insbesondere für die Hilfe bei den Stimulusableitungen bedanke, waren mir während der Durchführung der Arbeit eine wertvolle Unterstützung. Von Herrn Dipl. Psych. Sprenger durfte ich viel über Datenaufbereitung und Statistik lernen. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Hohagen, Herrn Prof. Dr. Arolt und Frau Dr. Lencer aus der Klinik für Psychiatrie der Universität Lübeck für ihre hilfreiche Unterstützung bei der Projektplanung und Probandenrekrutierung sowie allen Probanden die an dieser Studie teilgenommen haben. Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie für die emotionale Anteilnahme bedanken.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 04.10.1975
Geburtsort: Lüneburg
Schulbildung: 1982-1995
Grundschule: Besuch der St. Ursula Schule Lüneburg;
Orientierungsstufe: Besuch der Orientierungsstufe;
Gymnasium: Besuch des Johanneums in Lüneburg
Abitur 1995
Studium: 1995-2002 Studium an der Medizinischen Universität
Lübeck
Promotion: 1998-2003 Promotion über das Thema „Langsame
Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten“
Beruflicher Werdegang: Ärztin im Praktikum vom 15.05.2002 bis 15.11.2003 an
der neurologischen Klinik der Universität Lübeck;
ab 01.01.2004 Assistenzärztin an der Klinik für
Neurologie der Universität Homburg