

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

Räumliche Lokalisationsfähigkeit und Raumkonstanz nach sakkadischen Augenbewegungen

Der Einfluss von Parietalhirnläsionen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von

Arndt-Arnim Runge

aus Heidelberg

Lübeck 2007

| | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. Berichterstatter: | Prof. Dr. med. Wolfgang Heide |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. med. Jürgen Sperner |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 06.12.2007 |

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.07.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 | Sakkaden und andere Typen von Augenbewegungen | 2 |
| 1.2 | Wichtige Strukturen und Verschaltungen des visuell-sakkadischen Systems | 3 |
| 1.2.1 | Der Burst-Generator im Hirnstamm | 5 |
| 1.2.2 | Die Rolle des Colliculus superior | 5 |
| 1.2.3 | Die Rolle des Cerebellums | 7 |
| 1.2.4 | Kortikale Areale bei sakkadischen Augenbewegungen | 8 |
| 1.2.4.1 | Die Rolle des Frontalen Augenfeldes (= FEF = Frontal Eye Field) | 9 |
| 1.2.4.2 | Der posteriore parietale Kortex (PPC) | 10 |
| 1.3 | Das transsakkadische Gedächtnis | 12 |
| 1.4 | Dysfunktionen nach posterioren parietalen Läsionen | 14 |
| 1.5 | Raumkonstanz und Efferenzkopie | 16 |
| 1.6 | Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit | 17 |
| 2 | PATIENTEN UND METHODEN | 19 |
| 2.1 | Patientenkollektiv | 19 |
| 2.2 | Vergleichskollektiv | 21 |
| 2.3 | Neuropsychologische Testung | 22 |
| 2.4 | Bestimmung von Lokalisation und Ausdehnung der cerebralen Läsionen | 22 |
| 2.5 | Visuelle Stimuli und Versuchsablauf | 25 |
| 2.5.1 | Registrierung der sakkadischen Augenbewegungen | 25 |
| 2.5.2 | Der visuelle Stimulus | 29 |
| 2.6 | Analyse der Daten und Augenbewegungen | 32 |
| 3 | ERGEBNISSE | 35 |
| 3.1 | Antwortverhalten | 35 |
| 3.2 | Latenz der ersten Sakkade | 39 |
| 3.3 | Latenz der zweiten Sakkade | 40 |
| 3.4 | Anzahl der Sakkaden | 42 |
| 3.5 | Latenz der Reaktion auf die Antwort | 44 |
| 3.6 | Zusammenfassung der statistischen Resultate im Blankingparadigma | 45 |
| 4 | DISKUSSION | 48 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.1 | Multimodale Raumrepräsentation und Remapping im PPC bei Sakkaden | 48 |
| 4.2 | Die Rolle und Dynamik der Raumkonstanz | 50 |
| 4.3 | Die Evaluation der Raumkonstanz und räumliche Lokalisationsfähigkeit beim Blankingparadigma bei Parietalhirnpatienten | 55 |
| 4.4 | Defizite sakkadischer Latenzen und manueller Richtungsentscheidungen sowie Hypometrien beim Blankingparadigma bei Parietalhirnpatienten..... | 58 |
| 4.5 | Das Double-Step-Sakkaden Paradigma..... | 64 |
| 4.5.1 | Dysmetrische und temporale Veränderungen bei Double-Step Sakkaden nach parietalen Läsionen..... | 65 |
| 4.5.2 | Dysmetrie bei Double-Step-Sakkaden bei zentralen thalamischen Läsionen | 66 |
| 4.6 | Verteilung der Sakkaden beim Blankingparadigma | 67 |
| 4.7 | Zusammenfassung und Abschlussbemerkungen | 71 |
| 5 | LITERATURVERZEICHNIS..... | 73 |
| 6 | PUBLIKATIONSLISTE | 81 |
| 7 | ANHANG | 82 |
| 7.1 | Neurologische Untersuchung des Kontroll- und Patientenkollektivs | 82 |
| 7.2 | Neuropsychologische Testung | 83 |
| 7.3 | Möglichkeiten der Kombination des 6°-und 8°-Sprunges mit möglichen Versätzen..... | 85 |
| 8 | DANKSAGUNG | 86 |
| 9 | LEBENS LAUF | 87 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Neuronale Strukturen, die in die Sakkadengenerierung involviert sind (aus Hopp und Fuchs, 2004). | 4 |
| Abbildung 2: Überlagerung der Läsionen des Patientenkollektivs. | 24 |
| Abbildung 3 zeigt die Messpunkte für horizontales und vertikales Limbustracking (aus Sprenger et al., 2001) | 25 |
| Abbildung 4 zeigt die verwendete Messbrille von hinten und vorne, die mit Hilfe der Infrarotreflex-Okulographie die Augenbewegungen misst. | 28 |
| Abbildung 5 Der Ablauf des Blanking-Paradigmas. | 31 |
| Abbildung 6 Antwortverhalten aufgeteilt nach Versatz und Forward bzw. Backward. | 36 |
| Abbildung 7 zeigt zwei Beispiele der Backward-Bedingung eines Normalprobanden links mit und rechts ohne Blanking. | 37 |
| Abbildung 8 Datenbeispiel eines Parietalhirnpatienten, links mit und rechts ohne das Blanking von 200 ms. | 38 |
| Abbildung 9 Latenz des Auges bzgl. der ersten Sakkade in ms, aufgeschlüsselt nach Gruppe, Halbfeld und Richtung des 6°- oder 8°-Sprunges. | 39 |
| Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der Reaktionszeiten auf den Versatz in ms, aufgeteilt nach Gruppen und der Blankingbedingung. | 41 |
| Abbildung 11 zeigt den prozentualen Anteil der Sakkaden auf den Versatz innerhalb der ersten 80 ms aufgeteilt nach Gruppe und dem postsakkadischen Blanking. | 42 |
| Abbildung 12 zeigt den prozentualen Anteil der Sakkaden innerhalb der 80-135 ms nach dem Versatz, aufgeteilt nach Gruppe und dem postsakkadischen Blanking. | 42 |
| Abbildung 13: Anzahl der Sakkaden aufgeteilt zwischen den Gruppen und nach Blanking und Halbfeld. Schwarz entspricht den Patienten und grau den Normalprobanden. | 43 |
| Abbildung 14 zeigt die Latenz der manuellen Antwort, aufgeteilt nach Gruppe, Halbfeld und nach Richtung des ersten Zielpunktsprunges. Die Parietalhirnpatienten benötigen signifikant längere Zeit zum Antworten im Vergleich zu den Normalprobanden. | 44 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 zeigt die Daten des Patientenkollektivs mit Angabe von Probandennummer, die jedem Untersuchten zugeordnet wurde, Alter, Geschlecht und Zeitpunkt des Insultes. | 20 |
| Tabelle 2 zeigt die Daten der Kontrollgruppe mit Angabe der Probandennummer, die jedem Untersuchten zugeordnet wurde, Alter und Geschlecht. | 21 |
| Tabelle 3 Gain der ersten Sakkade (Mittelwert, Standardfehler). | 38 |
| Tabelle 4 Kombinationsmöglichkeiten des 6°- und 8°-Sprunges mit dem Versatz von 0,3°, 1° und 2° mit postsakkadischem Blanking. | 85 |

1 Einleitung

Als Sakkaden werden schnelle Blicksprünge des Auges bezeichnet, um das retinale Bild eines Objektes auf die Fovea, die Stelle des schärfsten Sehens, zu bringen. Durch Untersuchungen an Patienten mit umschriebenen unilateralen Läsionen des Großhirns, hervorgerufen durch Insulte im Stromgebiet der Arteria cerebri media, konnte gezeigt werden, dass parietale Areale des Kortex bei der Kontrolle von Sakkaden eine wichtige Rolle spielen.

Die unmittelbar prämotorische Kontrolle der Sakkaden obliegt Strukturen des Hirnstamms, während an der Vorbereitung von Sakkaden - dazu gehören die Auswahl eines Blickzieles, die Entscheidung über die willkürliche Initiierung oder die Unterdrückung der Sakkade und die räumlich-zeitliche Koordination - verschiedene kortikale Strukturen involviert sind.

Läsionen des posterioren parietalen Kortex (PPC) führen bei visuell geführten Sakkaden (Reflex- und Willkürsakkaden) zu einer Latenzverzögerung (gestörte Initiierung) und Hypometrie (verminderte Zielgenauigkeit) der sakkadischen Augenbewegung. Dies zeigt sich am deutlichsten bei Blickzielen in das kontralaterale Gesichtsfeld und bei Läsionen der rechten Hemisphäre. Dagegen bleiben Geschwindigkeit und Amplitude-Geschwindigkeits-Relation, die auch als *main sequence* bezeichnet wird, weitestgehend unbeeinträchtigt. Die genaue Lokalisation der verantwortlichen Läsion im posterioren parietalen Kortex liegt vermutlich im Bereich des Sulcus intraparietalis und in angrenzenden Anteilen des Gyrus angularis.

Die Welt erscheint uns in unserer Wahrnehmung stabil obwohl sie – zumindest auf der Retina – ständig in Bewegung ist. Zum einen erfassen wir leicht, wenn sich Personen oder Objekte bewegen, zum anderen nehmen wir, wenn wir uns selbst bewegen, die dadurch erzeugte Bewegung des Bildes mit unseren Augen nicht wahr. Das Blickfeld bleibt immer stabil. Besonders interessant wird diese Stabilität bei Sakkaden, von denen wir pro Tag mehrere hunderttausende durchführen. Mit jeder Sakkade erhält der Mensch einen neuen Eindruck seiner Umgebung. Dem ungeachtet wird die räumliche Stabilität dabei jedoch nicht gestört.

Das Blickfeld wird im posterioren parietalen Kortex repräsentiert (Colby und Goldberg, 1999; Bellebaum et al., 2005) und für eine dauernde Stabilität ist dessen ständige Aktualisierung notwendig. Untersuchungen an Affen und funktionelle MRT-

Untersuchungen beim Menschen weisen die Aktualisierung der visuellen Informationen im parietalen Kortex nach (Merriam et al., 2003).

Für die Aufrechterhaltung der Raumkonstanz während Sakkaden ist wichtig, dass trotz einer retinalen Bildverschiebung ein stabiles Raumperzept und eine exakte räumliche Lokalisationsfähigkeit erhalten bleiben. Für die Koordinatentransformation zur Sakkadenprogrammierung gibt es verschiedene Informationsquellen, die vom PPC genutzt werden. Eine besondere Bedeutung kommt hier der Efferenzkopie zu, die in den Neuronen des PPC im Sulcus intraparietalis repräsentiert ist. Es handelt sich dabei um extraretinale Information über die Augenposition bzw. über kurz bevorstehende Positionsänderungen des Auges. Parietalpatienten haben diese Information offenbar nicht hinreichend zur Verfügung. Dies zeigen zahlreiche Untersuchungen, auf die im Weiteren noch genauer eingegangen wird.

Als Vorbereitung auf die Fragestellung dieser Arbeit folgt ein Überblick über verschiedene Typen von Augenbewegungen, besonders der Sakkaden, ein Überblick über die bisherigen Ergebnisse in der Sakkadenforschung bzw. über die neuronalen Strukturen, die bei der Aufnahme und der Verarbeitung von visuellen Reizen und deren Umsetzung in eine Sakkade beteiligt sind.

1.1 Sakkaden und andere Typen von Augenbewegungen

Im okulomotorischen System unterscheidet man zwischen verschiedenen Subsystemen. Bei Blickänderungen gibt es dabei drei Subsysteme:

- Zum einen das sakkadische System mit schnellen und kurzdauernden Sakkaden. Dieses System hat eine Reaktionszeit von ca. 200 ms und erreicht Geschwindigkeiten von bis zu 800 %/sec. Die Ausführung einer Sakkade von 15° dauert etwa 70 ms.
- Des Weiteren langsame Augenfolgebewegungen, sog. smooth-pursuit eye movements (= SP); hier liegen Reaktionszeiten von 125 ms vor. Dabei können Geschwindigkeiten von bis zu 30 %/sec erreicht werden.
- Zusätzlich gibt es die Vergenzbewegungen. Dabei können Zielpunkte in der Tiefe fixiert werden. Bei ihnen beträgt die Reaktionszeit 160 ms und es werden Geschwindigkeiten von 30-150 %/sec erreicht. Der Winkel zwischen den beiden Sehachsen wird bei den Vergenzbewegungen vergrößert

(Konvergenz) oder verringert (Divergenz). Üblicherweise haben die beiden Sehachsen einen Abstand von ca. 60 mm zueinander. Wenn sie parallel zueinander stehen, befindet sich ein Fixationsobjekt in unendlichem Abstand. Wenn sich ein Objekt den Augen nähert, müssen sich beide Sehachse in einer horizontalen Ebene aufeinander zu bewegen oder abhängig von der Ausgangsposition voneinander wegbewegen. So bleiben die korrespondierenden Punkte auf der Netzhaut erhalten und es entsteht ein einheitlicher Bildeindruck.

Mit Sakkaden – als schnelle und kurzdauernde Augenbewegungen – kann der Mensch Veränderungen in der Umgebung schnell wahrnehmen, bzw. diese absuchen (Ross et al., 2001; Niemeier 2003). Das sakkadische System ist das am intensivsten untersuchte okulomotorische Subsystem und es versorgt den Menschen mit Informationen über den Abstand und die Richtung eines sich schnell bewegenden Objektes und bildet den beobachteten Zielpunkt auf oder neben der Fovea ab (Sparks 2002).

Die sakkadischen Augenbewegungen werden noch einmal in willkürliche und unwillkürliche Sakkaden untergliedert. Die willkürlichen Sakkaden werden auf Kommando, prädiktiv, zu erinnerten Zielpunkten, beim willkürlichen Absuchen eines Bildes oder als Antisakkaden gemacht. Unwillkürliche Sakkaden laufen spontan oder reflexiv ab, z.B. in Richtung visueller oder auditorischer Reize oder als Korrektursakkaden. Außerdem finden wir Sakkaden im SP-System als Catch-up-Sakkade, wenn am Ende der Augenfolgebewegung mit einer solchen Sakkade das fixierte Ziel exakt in die Fovea gelegt wird. Ferner sind schnelle Augenbewegungen beim Nystagmus und auch beim Schlafen in den REM-Phasen (= Rapid Eye Movement) zu finden (Straumann 2002).

1.2 Wichtige Strukturen und Verschaltungen des visuell-sakkadischen Systems

Das folgende Schema zeigt die neuronalen Strukturen, die in die Generierung von Sakkaden involviert sind.

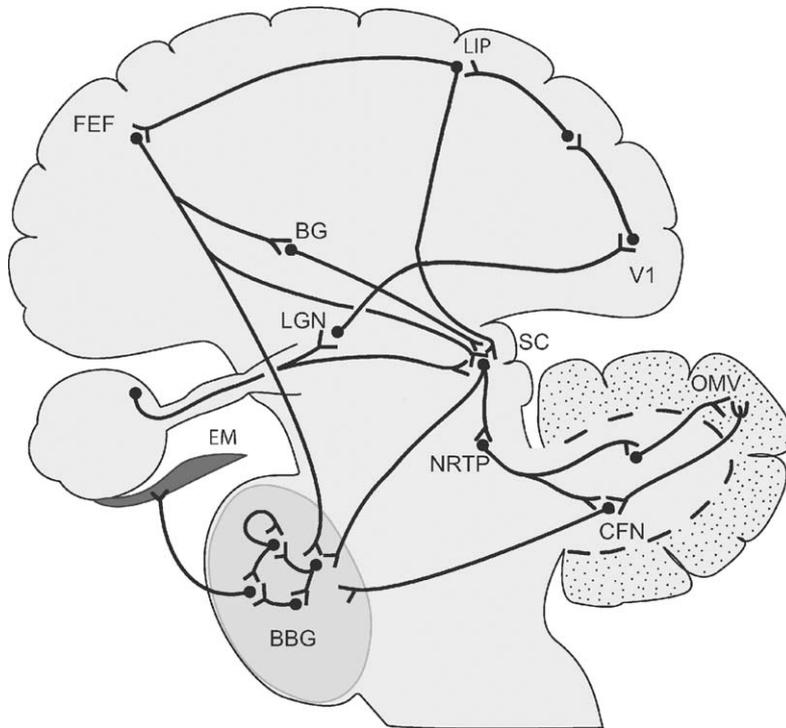


Abbildung 1: Neuronale Strukturen, die in die Sakkadengenerierung involviert sind (aus Hopp und Fuchs, 2004).

Die visuelle Information eines Blickpunktes gelangt in das Gehirn über den Nervus opticus und wird auf dem Nucleus geniculatum laterale und auf die superficialen Schichten des Colliculus superior (SC) verteilt. Visuelle Signale werden durch striatäre (V1) und extrastriatäre visuelle Areale verarbeitet, um ein deszendierendes Signal zu produzieren, das über das frontale Augenfeld, kurz FEF und den Sulcus intraparietalis im parietalen Kortex gelegen zum Colliculus superior gelangt. Dieses FEF beeinflusst den Sakkadengenerator des Hirnstamms (BBG) direkt, indirekt durch den SC und auf einem etwas umständlicheren Weg über die Basalganglien (BG) und den SC. Der okulomotorische Vermis des Cerebellums (OMV) und der kaudale Nucleus fastigii (CFN) erhalten stabile Projektionen vom Nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTTP) und schwächere von anderen pontinen Kernen und Hirnstammkernen (werden hier nicht gezeigt). Der CFN und die mittleren und tiefen Schichten des SC versorgen den BBG mit direktem Eingang, der wiederum die entsprechenden Kontraktionen der extraokulären Muskeln (EM) hervorruft, damit eine Sakkade generiert werden kann (Hopp und Fuchs 2004).

Im Folgenden wird auf einzelne wichtige Areale detaillierter eingegangen.

1.2.1 Der Burst-Generator im Hirnstamm

Die sechs extraokulären Muskeln eines jeden Auges werden durch Motoneurone innerviert, die im III, IV und VI kranialen Kern lokalisiert sind. Um z.B. eine horizontale Sakkade nach lateral zu richten, feuern Motoneurone des VI Kerns mit einer Entladung von Spikes. Diese beginnen wenige Millisekunden bevor die Sakkade startet und enden wenige Millisekunden bevor die Sakkade endet. Um das Auge in Position halten zu können, entladen diese Neurone mit einer konstanten Rate, die mit der Augenexzentrizität zunimmt. Der Übergang von der Entladungsrate des Ausbruchs bis zur endgültigen gleichbleibenden Entladungsrate ist abgestuft und wird als "Slide"-Signal bezeichnet. Die drei verschiedenen Entladungsstrukturen der Motoneurone werden durch verschiedene prämotorische Neurone im nahegelegenen Hirnstamm produziert. Das pulsatile Signal, das scheinbar die Augengeschwindigkeit reflektiert, stammt von Entladungsneuronen aus der paramedianen pontinen retikulären Formation (PPRF). Das Stufensignal stammt von Neuronen des Nucleus prepositus hypoglossi. Der Ursprung des "Slide"-Signals ist derzeit noch unbekannt.

Diese verschiedenen lokalen Gruppen von Neuronen werden kollektiv als Hirnstamm-entladungsgenerator (brainstem burst generator = BBG) bezeichnet (Hopp und Fuchs 2004).

Der BBG selber erhält seinen Input von mehreren bekannten Quellen, wie dem Colliculus superior, dem okulomotorischen Teil des Kleinhirns über seinen kaudalen Nucleus fastigii (CFN) und das Frontale Augenfeld (Deubel, 1994; Hopp und Fuchs, 2004).

1.2.2 Die Rolle des Colliculus superior

Untersuchungen zeigen, dass durch elektrische Stimulation des SC langsame und schnelle Augenbewegungen hervorgerufen werden können (Moschovakis, 1996). Der SC spielt eine kritische Rolle in der Kontrolle von sakkadischen Augenbewegungen und der visuellen Fixation (Dorris et al., 1997; Munoz et al., 2000; Munoz, 2002) und er stellt eine wichtige sensomotorische Schaltquelle für die Generierung der sakkadischen Augenbewegungen dar (Hopp und Fuchs, 2004).

Die oberflächlichen Schichten des SC beinhalten Neurone, die direkten retinalen Input erhalten, aber auch Input von anderen visuellen Arealen. Diese visuellen Neuro-

ne sind als visuelle Karte des kontralateralen visuellen Hemifeldes organisiert (Munoz et al., 2000; Munoz, 2002).

Die mittleren Schichten des SC besitzen Neurone, deren Entladungen durch sakkadische Augenbewegungen und durch visuelle Fixation moduliert werden (Mohler und Wurtz, 1976; Munoz, 2002). Diese Neurone sind organisiert in einer zweidimensionalen motorischen Karte, die für Sakkaden verschlüsselt, die in das kontralaterale visuelle Feld gerichtet sind (Munoz et al., 2000).

Die tiefen Schichten des SC haben zur Aufgabe, sensorische Signale in motorische Befehle umzusetzen, um sakkadische Augenbewegungen zu kontrollieren. Daher erhalten diese tiefen Schichten Informationen von Arealen des Gehirns, die sich mit der Analyse von Stimuli beschäftigen, um orientierende Bewegungen durchzuführen. Diese Stimuli sind nicht nur visueller, sondern auch auditorischer oder somatosensorischer Art. Die gemessenen Aktivitäten der colliculären Neurone weisen auf die Initiierung und die Richtung der Sakkaden hin. Diese Neurone sind hier topographisch nach den motorischen Koordinaten der Sakkaden angeordnet. Es existieren efferente Verbindungen von dieser Schicht zu den Hirnstammkernen, die dann direkte oder indirekte Verbindungen zu den Motoneuronenverbänden haben, die für die Innervation der extraokulären Augenmuskeln, wie bereits oben beschrieben, zuständig sind (Sparks und Hartwich-Young, 1989). Sparks und Hartwich-Young (1989) berichten, dass eine reversible Inaktivierung der Neurone der tiefen Schichten des SC bei Tieren schwere Beeinträchtigungen der Ausbildung von sakkadischen Augenbewegungen nach sich zieht (Sparks und Hartwich-Young, 1989).

Dies zeigt, dass der SC ein Ort mit multisensorischer Konvergenz ist. Visuelle, auditorische und somatosensorische Informationen konvergieren in einzelnen Neuronen des SC, wo sie für die Lenkung des Verhaltens integriert werden. Eine solche Integration ist entscheidend für den Umgang mit realen Umgebungssituationen, in denen interessante Zielpunkte bzw. Objekte für das sakkadische System nicht nur sichtbar sind. Diese multisensorische Konvergenz führt jedoch zu einem generellen Problem, weil jedes dieser sensorischen Systeme verschiedene Koordinatensysteme verwendet. Visuelle Stimuli werden retinotop, auditorische kraniotop und taktile Stimuli somatotop kodiert. Trotz der sehr verschiedenen kodierenden Systeme wird das gleiche motorische System verwendet, um einen Zielpunkt zu lokalisieren (Munoz 2002).

Die Information über Sakkadenrichtung und -amplitude wird als Standard-Code dargestellt. Es ist die Lokalisation der Zellen in der Karte und nicht eine charakteristische Entladung dieser Zellen, die Sakkadenrichtung und -amplitude festlegen (Sparks 2002). D.h. die Aktivitätsstruktur im SC während sakkadischer Augenbewegungen zeigt die Lokalisation eines Zielpunktes an, aber beschreibt nicht die Sakkaden, die durchgeführt werden müssen, um dieses Ziel zu erreichen (Krauzlis et al., 2004). Dies zeigen auch Experimente von Bergeron et al. (2003) an Katzen. Bei einem Wechsel der Blickrichtung zwischen zwei Zielpunkten machen Katzen typischerweise eine Serie von kleineren Sakkaden in schneller Folge als eine einfache große Sakkade. Während dieser Blickwechsel ist die Aktivität im SC zunächst auf der kaudalen Seite lokalisiert und verschlüsselt die gesamte Amplitude der Blickverschiebung, nicht die erste Sakkade der Sequenz. Wenn die einzelnen Blickwechsel durchgeführt werden bewegt sich der Ort der Aktivität weiter, um den Fehler zwischen dem Ziel und der momentanen Blickposition zu verschlüsseln. Daraus resultiert, dass der Ort der Aktivität im SC eben nicht mit der Amplitude der individuellen Sakkaden zusammenpasst, die benötigt werden, um den Zielpunkt zu erreichen, aber er bezeichnet die verbleibende Distanz zum Zielpunkt. Der Ort der Aktivität verschlüsselt also damit nur die letzte Sakkade der gesamten Sequenz (Bergeron et al., 2003).

Obwohl viel über die Rolle des SC bei der motorischen Kontrolle von Sakkaden bekannt ist, scheint er mehr einer generellen Funktion in der Evaluierung möglicher Zielpunkte, Definierung von Zielen für orientierende Bewegungen und bei der Aktualisierung der Repräsentation eines Ziels, wenn die Bewegung ausgeführt ist, zu dienen. Der Prozess durch den ein Zielpunkt als ein neues Ziel bestimmt wird, erklärt sich aus dem Niveau der Aktivität an Lokalisationen innerhalb der motorischen Karte des SC, die mit der Wahrscheinlichkeit von möglichen Zielpunkten korrespondieren. Die Details dieses Prozesses und wie dieser in Bezug mit dem Mechanismus der visuellen Aufmerksamkeit zu bringen ist, bleiben noch unbeantwortete Fragen (Krauzlis et al., 2004).

1.2.3 Die Rolle des Cerebellums

Schon seit mehr als einem Jahrhundert ist bekannt, dass das Kleinhirn in die Kontrolle von Augenbewegungen involviert ist, da durch cerebelläre Stimulation Augenbe-

wegungen hervorgerufen werden können (Noda, 1991). Das Kleinhirn ist verantwortlich für die Kontrolle, nicht aber für die Initiierung von sakkadischen Augenbewegungen (Robinson und Fuchs, 2001). Über Jahrzehnte hinweg ist man davon ausgegangen, dass das Kleinhirn Veränderungen im okulomotorischen Bereich – hervorgerufen durch Alter oder Krankheit – kompensiert und den sakkadischen Befehl entsprechend anpasst. Veränderungen im okulomotorischen Bereich konnten bei Läsionen des Cerebellums nicht mehr kompensiert werden und so entstehen sakkadische Dysmetrien (Quaia et al., 1999). Das Kleinhirn führt eine Adaptation der Augenbewegungen durch (Glickstein, 2000), es passt selbstständig die Sakkadenamplitude und -dynamik an (Takagi et al., 1998) und es hat direkten Einfluss auf die „Initiation (Latenz), die Genauigkeit (Amplitude und Richtung) und die Dynamik (Geschwindigkeit und Beschleunigung) und auch in der Akquisition von adaptiven okulomotorischen Vorgängen“ (aus Takagi et al., 1998).

In die Kontrolle der sakkadischen Augenbewegungen sind besonders die Lappen VIc und VII des cerebellären Vermis involviert. Bei der elektrischen Stimulation in diesem Bereich genügen minimale Ströme, um sogar eine Sakkade auszulösen (Noda und Fujikado, 1987). In Gebieten neben dem Vermis sind höhere Ströme notwendig, um eine sakkadische Augenbewegung zu evozieren (Keller et al., 1983). Eine elektrische Stimulation des posterioren Vermis führt zu Augenbewegungen mit einer ipsilateralen horizontalen Komponente (Noda, 1991). Eine Entfernung dieses cerebellären Areals resultiert in dysmetrischen Bewegungen (Takagi et al., 1998).

Cerebelläre Impulse projizieren sich auf die für die Sakkadenprogrammierung zuständigen Gebiete. Hier wurde die visuelle Information allerdings bereits in einen motorischen Befehl umgewandelt. D.h. im Kleinhirn findet eine parallele Verarbeitung der visuomotorischen Information statt (Noda, 1991) und es wird bei der Ausführung horizontaler Sakkaden ein Signal gebildet, das die Sakkade schneller, fehlerfrei und gleichmäßig macht (Robinson und Fuchs, 2001).

1.2.4 Kortikale Areale bei sakkadischen Augenbewegungen

In einer Studie mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) untersuchte Anderson und sein Team 1994 die kortikale Kontrolle von Sakkaden und der visuellen Fixation beim Menschen. Sie maßen zur Identifikation der kortikalen Regionen, die während Sakkaden und Fixation aktiv sind den regionalen cerebralen

Blutfluss (rCBF= regional cerebral blood flow) bei acht gesunden Probanden. Die Probanden mussten dabei unter anderem reflexive Sakkaden zu randomisierten Zielpunkten und Sakkaden zu erinnerten Blickzielen machen, was zur Aktivierung des PPC und des FEF führt. Sie folgerten, dass bei der Generierung der reflexiven und der Sakkaden zu erinnerten Blickzielen dem PPC und dem FEF eine besondere Bedeutung zukommt (Anderson et al., 1994).

Die Besonderheit der Sakkaden ist, dass sie gänzlich der kortikalen Willkürkontrolle unterliegen und dort vollständig berechnet werden, bevor der motorische Teil im Hirnstamm ausgeführt wird.

Es existiert ein kortikales Netzwerk, das sakkadische Augenbewegungen und die räumliche Orientierung auswertet, und aus zwei Hauptanteilen, dem parietalen Augenfeld im posterioren Parietallappen und dem frontalen Augenfeld im prämotorischen Kortex besteht. Beide projizieren subkortikal auf die mittleren und tiefen Schichten des SC und auf die Sakkadengeneratoren im Hirnstamm, die *Formatio reticularis*. Darüber hinaus gibt es eine indirekte Hemmung, die über die frontalen Gebiete, dem FEF, der SMA (supplementary motor area) und dem PFC zum SC über die Basalganglien verläuft. Bei den Basalganglien sind dabei besonders der Nucleus caudatus und die Substantia nigra mit der Pars reticulata involviert. Der PPC bekommt seine afferenten sensorischen Informationen von visuellen, akustischen oder vestibulären kortikalen Arealen (Lynch et al., 1985; Heide und Kömpf, 1998). Das parietale Augenfeld ist spezialisiert auf den Bereich der Aufmerksamkeit und den des Raumes bei sakkadische Augenbewegungen (Andersen et al., 1992; Duhamel et al., 1992; Heide und Kömpf, 1998); dagegen sind die frontalen Kortexareale mehr auf zeitliche und motorische Aspekte von intentionalen Sakkaden spezialisiert (Heide und Kömpf, 1998).

1.2.4.1 Die Rolle des Frontalen Augenfeldes (= FEF = Frontal Eye Field)

Das FEF ist im mittleren Anteil des Sulcus präcentralis und im angrenzenden Gyrus präcentralis zu finden (Heide und Kömpf, 1998) und entspricht der Area 8 (Deubel, 1994). Von der Struktur besitzt das FEF eine ähnliche Organisation wie der SC. Es finden sich große sensorisch-rezeptive Felder bzw. motorische Bewegungsfelder (Deubel, 1994). Durch die Untersuchung der funktionalen Eigenschaften der Neurone des FEF konnte geklärt werden, dass das FEF an der Initiierung und an der

Metrik von Sakkaden beteiligt ist. Hier besteht die Möglichkeit der direkten Kontrolle der Initiierung der Sakkaden (Sparks und Barton, 1993; Deubel, 1994). Das FEF scheint dabei die letzte Stufe in den kortikalen Prozessen bei visuell geführten beabsichtigten Sakkaden zu sein (Bruce et al., 1985; Heide und Kömpf, 1998). Zusammen ist das FEF mit der SMA und dem PFC verbunden. Der PFC arbeitet als ein vorübergehendes Arbeitsgedächtnis, während die SMA ihren Beitrag zur Triggerung von sakkadischen Folgen leistet. Über die inhibitorischen Bahnen zu den Basalganglien und den SC, unterstützen FEF und PFC die Unterdrückung von ungewollten, visuell getriggerten Reflexsakkaden (Heide und Kömpf, 1998).

1.2.4.2 Der posteriore parietale Kortex (PPC)

Der PPC wird in verschiedene kortikale Areale unterteilt. Dazu gehören unter anderem die Area 7a, die laterale intraparietale Area (LIP), die Mediale Superiore Temporale Area (MST), die Area 7b und die ventrale intraparietale Area (VIP). Sie führen alle unterschiedliche Funktionen aus und bedienen sich unterschiedlicher sensorischer Modalitäten. Gemeinsam haben sie dagegen die Fähigkeit, Informationen über räumliche Verhältnisse zu verarbeiten (Andersen et al., 1997). Somit ist der Parietallappen kein homogenes kortikales Areal, sondern setzt sich aus vielen sich ergänzenden Feldern zusammen (Asanuma et al., 1985; Lynch et al., 1985).

Andersen und Buneo (2002) berichten über eine Karte mit Plänen innerhalb des PPC, wobei verschiedene Subregionen der Planung von Augenbewegungen, Greifbewegungen und zielgerichteten Bewegungen zugeschrieben werden. Diese Areale scheinen auf die multisensorische Integration und eine koordinierte Transformation spezialisiert zu sein, die den sensorischen Input in motorischen Output umsetzen. In den verschiedenen Subregionen des PPC werden diese Vorgänge durch die Verwendung der weit verbreitet vorhandenen räumlichen Repräsentation erleichtert. Diese räumliche Repräsentation ist unabhängig des sensorischen afferenten und des motorischen efferenten Signals. Auch Aufmerksamkeit und Lerneffekte sind im PPC offenkundig vorhanden. Jedoch sind diese Vorgänge dem Kortex generell zuzuordnen – im PPC spielen sie im Rahmen der sensorisch-motorischen Transformation eine Rolle (Andersen und Buneo, 2002).

Eine der am meist verstandenen posterioren parietalen Areale in funktioneller Hinsicht ist die LIP, das laterale intraparietale Areal (Andersen et al., 1997). Bei den

Makakken wurde die Lage des Areal LIP im hinteren Drittel an der lateralen Seite des intraparietalen Sulcus beschrieben. Das LIP erhält Afferenzen aus dem extrastriären visuellen Kortex (Ben Hamed et al., 2001). Nur beim Affen spricht man von der Area LIP, die beim Menschen äquivalent mit dem PEF (= Posterior Eye Field) ist (Gaymard et al., 1998). Diese Region verarbeitet sensorische Informationen und hier werden verschiedene Handlungen geplant; sie spielt eine wichtige Rolle bei der Aufmerksamkeit und bei der Änderung des Ortes der Aufmerksamkeit und der Änderung von beabsichtigten Bewegungen. Daher lässt sich hier insgesamt von einer sensorisch-motorischen Transformation sprechen (Snyder et al., 2000).

Auf diese Region wird hier besonders eingegangen, da sie bei den untersuchten Patienten der Ort der geforderten Läsion ist. Diese Region hat verschiedene Verbindungen, unter anderem reziproke kortikokortikale Verbindungen mit vielen extrastriären visuellen Arealen, dazu gehören die parieto-occipitale visuelle Area PO, die Area V2, V3, V4, sowie die MT (Mittlere Temporale Area) und die DP (Dorsale Prälunatäre Area), aus denen sie Informationen erhält. Weitere Verbindungen gibt es von der LIP zu anderen parietalen Gebieten, sowie Verbindungen hin zu frontalen Gebieten, dem FEF und PFC. Weitere Verbindungen findet man zum SC und zur Pons (Asanuma et al., 1985; Blatt et al., 1990, Snyder et al., 2000; Lewis und Van Essen, 2000).

Mushiaki und seine Kollegen (1999) führten Versuchen an Rhesusaffen durch. Sie reizten mit der elektrischen Mikrostimulation den Sulcus intraparietalis zu Beginn einer geplanten Sakkade. Die geplante und die elektrisch ausgelöste Sakkade kollidierten miteinander und es entstand eine abgelenkte Sakkade, deren Zielpunkt nahe dem Zielpunkt der ursprünglich beabsichtigten Sakkade war. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass kurz vor der Initiierung einer beabsichtigten Sakkade, ein dynamischer Prozess in der LIP stattfindet, bei dem sich der Referenzpunkt für die Berechnung des Sakkadenziels ändert, ausgehend vom Fixationspunkt zum Zielpunkt der beabsichtigten Sakkade. Diese Art von Updating bzw. der Neuberechnung des Zielpunktes scheint sinnvoll für Sakkaden zu sein, die kurze Zeit hintereinander entstehen (Mushiaki et al., 1999). Auch durch elektromagnetische Stimulation des PPC konnten Elkington et al. (1992) zeigen, dass dieser in die Programmierung von exakten sakkadischen Augenbewegungen hinzu visuellen Testreizen involviert ist (Elkington et al., 1992).

Medendorp et al. (2003) zeigt, dass es eine topographische Repräsentation für zielgerichtete Augen- und auch Zeigebewegungen im menschlichen PPC gibt, die in blickzentrierten und augenfixierten Referenzrahmen organisiert sind. Diese Informationen müssen während der Augenbewegungen aktualisiert werden, wenn sie einem kopf- oder körperzentrierten Referenzrahmen gegenübergestellt werden, die unabhängig von Augenbewegungen bleiben. Es wird zugleich davon ausgegangen, dass die Augen- und Kopfposition sowie vestibuläre Signale in diesem Bereich dazu genutzt werden, diese blickzentrierten Informationen in andere Referenzrahmen umzuwandeln. Somit bildet der PPC mit seinem Mechanismus der Neukartierung ein ökonomisch und biologisch kompaktes visuomotorisches Kontrollsystem (Medendorp et al., 2003).

1.3 Das transsakkadische Gedächtnis

Es wird angenommen, dass ein transsakkadisches Gedächtnis besteht, aber es handelt sich dabei weniger um ein bildgenaues Abbild einer Form, vielmehr enthält es mehr abstrakte Repräsentationen über die Information, die bei jeder Fixation dargeboten wird. Rayner et al. (1980) fand heraus, dass ein Wort, das bei einer Fixation repräsentiert wird und bei der nächsten Fixation vom Betrachter vorgelesen wird, dass dies ungeachtet des intrasakkadischen Wechsels eines Buchstabens stattfindet (Rayner et al., 1980). Pollatsek et al. (1984) demonstrierte, dass bei visueller und konzeptioneller Ähnlichkeit von Objekten die Identifikation dieser Objekte während sakkadischer Augenbewegungen erleichtert bzw. unterstützt wird, ungeachtet von Veränderungen der Objektgröße (Pollatsek et al., 1984). Somit scheint es, dass abstrakte visuelle Eigenschaften und Wesenseinheiten den Kode ausmachen, der zwischen den Fixationen gebildet wird. Andere Arbeiten heben hervor, dass das Gedächtnis für die absolute räumliche Position während der Sakkaden spärlich ist, dagegen aber relationale Information von der einen Fixation zur nächsten bewahrt wird (Carlson-Radvansky, 1999; Verfaillie und De Graef, 2000).

Pierrot-Deseilligny et al. (2002) unterscheiden in ihrer Arbeit zwischen unterschiedlichen räumlichen Gedächtnisebenen bei sakkadischen Augenbewegungen. Sie gehen von einer visuoräumliche Integrationsstufe aus, bei der Information in den rechten PPC integriert wird. Danach kann eine Sakkade ohne grö-

Bere Verzögerung im motorischen Teil des Parietallappens, dem parietalen Augenfeld in Richtung eines plötzlich auftauchenden Stimulus generiert werden. Dies findet in einen Zeitraum von weniger als 300 ms statt. Dann tritt das kurzzeitige Gedächtnis in den Vordergrund, welches Informationen aus einem Zeitraum bis 15-20 sec speichert, kontrolliert durch den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Das mittelfristige Gedächtnis wird durch den parahippocampalen Kortex kontrolliert und betrifft den Zeitraum von 15-20 sec bis zu einigen Minuten. Die langfristige Komponente wird kontrolliert durch die hippocampale Formation und betrifft den Zeitraum nach einigen Minuten (Pierrot-Deseilligny et al., 2002).

Viele Studien können über Schwierigkeiten des räumlichen Kurzzeitgedächtnisses (De Renzi et al., 1969; De Renzi und Nichelli, 1975; De Renzi et al., 1977) und von gedächtnisgeführten Sakkaden (Pierrot-Deseilligny et al., 1991; Zihl und Hebel, 1997; Husain et al., 2001) nach parietalen Läsionen berichten. Nach einer vorübergehenden parietalen Inaktivierung durch die transkranielle Magnetstimulation kommt es ebenfalls zu Veränderungen bei gedächtnisgeführten Sakkaden (Muri et al., 1996). Auch funktionelle MRI-Studien mit räumlichen Gedächtnisaufgaben (McCarthy et al., 1994; Courtney et al., 1996) und gedächtnisgeführten Sakkaden (Heide et al., 2001) zeigen Aktivitäten im parietalen Kortex. Weitere Studien konstatieren, dass Neurone in der LIP die Information über die Lokalisation eines Zielpunktes für eine Sakkade beinhaltet (Andersen et al., 1987; Gnadt und Andersen, 1988; Goldberg et al., 1990; Colby et al., 1995; Colby et al., 1996).

Es stellt sich die Frage nach der Menge an Informationen, die während der Sakkade gespeichert wird. Irwin konnte durch Untersuchungen zeigen, dass Probanden sich beim Lesen an drei bis vier Buchstaben während einer Sakkade erinnern können. Die Kapazität des Erinnerungsvermögens für visuelle Elemente wird auf drei bis sechs Elemente geschätzt. Irwin geht davon aus, dass die Information, die während einer Sakkade gespeichert wird, aus einer räumlichen Anordnungsbeziehung besteht, also zwischen Elementen in der Umgebung, unabhängig ihrer absoluten Position im Raum. D.h. Objekte werden zueinander in objektrelativen bzw. in egozentrischen Koordinaten gespeichert (Irwin, 1991).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Integration von Informationen während Sakkaden auf einer abstrakten Ebene realisiert wird. Das transsakkadische Gedächtnis scheint ein undetailliertes, schematisches und bzgl. des Fassungsvermögens ein

begrenzt Gedächtnis zu sein. Dies zeigt sich daran, dass Änderungen in vielen Varianten während einer Sakkade ablaufen können, ohne dass der Betrachter etwas davon bemerkt. Es arbeitet temporär ausgedehnt und ist nicht strikt an eine räumliche Position gebunden. Bzgl. der transsakkadischen Gedächtniskapazität gemessen an der Anzahl an Elementen, werden nur drei bis sechs Gedächtniselemente über die Sakkade hinweg behalten. Bei all den Eigenschaften des Gedächtnisses scheint es dem visuellen Kurzzeitgedächtnis zu ähneln oder sogar ganz zu entsprechen. Trotz der Veränderung der visuellen Informationen auf der Retina während Sakkaden und der Änderungen der retinalen Position von Objekten zu Beginn und am Ende einer Sakkade bleibt das retinale Bild für seinen Betrachter stabil und erscheint kontinuierlich. Durch den Defekt des posterioren parietalen Kortex liegt auch ein Defekt der in der Arbeit von Pierrot-Deseilligny et al. (2002) beschriebenen visuospatialen Integrationsstufe vor. Zur Lokalisation von Zielobjekten über Sakkaden hinweg benötigt man zusätzlich zur Efferenzkopie, welche die Größe der Augenbewegung anzeigt, ein Gedächtnis, welches die räumliche Lage des Zielpunktes vor der Sakkade speichert. Durch dieses transsakkadische Gedächtnis kann die prä- und postsakkadische Lokalisation eines Zieles verglichen werden.

1.4 Dysfunktionen nach posterioren parietalen Läsionen

Die Untersuchungen bei Patienten mit Läsionen des posterioren parietalen Kortex zeigen, dass dieses Areal eine Schlüsselrolle in der visuospatialen Wahrnehmung und Orientierung besitzt. Defizite bei diesen Läsionen sind massiver bei bilateralen als bei unilateralen Läsionen und die Defizite äußern sich schwerer bei rechten als bei linken parietalen Hirnläsionen. Bei unilateralen Läsionen sind nur diskrete Defizite vorhanden, die spezielle neuropsychologische Untersuchungen zur Diagnose erfordern.

Es konnten drei Klassen dieser visuospatialen Erkrankung identifiziert werden:

- Störungen der räumlichen Exploration mit Störung der sakkadischen Skandierung, des Wechsels der visuellen Aufmerksamkeit und der visuomotorischen Koordination.
- Störungen in der Wahrnehmungsanalyse des visuellen Raumes. Dies beinhaltet die Störung der Wahrnehmung basaler Merkmale im Raum, wie die

Koordinaten der egozentrischen räumlichen Referenz (subjektive visuelle Vertikale und Horizontale und das subjektive Geradeaus), die Lokalisation von Zielpunkten im personellem und extrapersonellem Raum und die Raumkonstanz, trotz des durch Augenbewegungen hervorgerufenen Wechsels im retinalen Bild; außerdem die Analyse von räumlichen Beziehungen (Abschätzung von Distanzen, Winkeln, Längen und Tiefen) und räumliche Operationen. Als Konsequenz dieser Defizite schaffen es die Patienten nur schwer, Bilder zu kopieren oder zu zeichnen (konstruktive Apraxie).

- Störungen des räumlichen Gedächtnisses: die Patienten verlieren sogar in ihrer familiären Umgebung die Orientierung, trotz klaren Bewusstseins und Erhaltung des allgemeinen Gedächtnisses. Entweder haben sie ihre mentale Karte vollständig verloren, wie z.B. die innere Repräsentation des extrapersonellen Raumes (topographische Amnesie) oder sie sind nicht länger fähig ihre visuräumliche Wahrnehmung mit diesen Karten zu verbinden (topographische Agnosie), obwohl sie in der Lage sind, alles aus ihrem Gedächtnis rekonstruieren zu können.

Für die Wahrnehmungsanalyse des visuellen Raumes ist der parietale Kortex eine entscheidende Struktur (Heide und Kömpf, 1997; Heide und Kömpf, 1998). Dies zeigen Hinweise von Verhaltensanalysen und anatomischen sowie neuropsychologischen Untersuchungen bei Affen und Menschen (Heide et al., 1995; Merriam et al., 2003; Pisella und Mattingley, 2004; Bellebaum et al., 2005; Heiser und Colby, 2006). Der Hauptstrom der kortikalen visuellen Projektionen für die visuelle Raumorientierung führt zum posterioren parietalen Kortex. Dieser spielt eine zentrale Rolle in der Ausrichtung der visuellen Aufmerksamkeit und bei Aktivitäten im extrapersonellen Raum. Wegen des multimodalen sensorischen Inputs und der Involvierung in die visuomotorische Kontrolle der Augen und Hände ist diese kortikale Region sehr gut geeignet für eine supramodale sensomotorische Integration, die notwendig für die Kontrolle des räumlichen Verhaltens ist (Heide und Kömpf, 1997; Heide und Kömpf, 1998; Heide et al., 2001).

1.5 Raumkonstanz und Efferenzkopie

Das visuelle System besitzt die Erfahrung, dass die Welt als Ganzes sich während einer Sakkade nicht verändert. Eine große Hintergrundsregion, die ein großes Datenfeld darstellt, bewegt sich in der realen Welt normalerweise nicht und die Umgebung gilt für den Betrachter trotz einer Sakkade als stabil. Patienten mit parietaler Hirnschädigung zeigen Störungen der Raumkonstanz bei sakkadischen Augenbewegungen. Bei einer stabilen Raumkonstanz erhält der Betrachter trotz einer sakkadischen Augenbewegung ein stabiles Raumperzept und eine exakte räumliche Lokalisationsfähigkeit bleibt erhalten. Die Raumkonstanz bei sakkadischen Augenbewegungen ist eine wesentliche Funktion der visuell-räumlichen Wahrnehmung und sie ist Voraussetzung für die akkurate Lokalisation von visuellen Zielpunkten in der visuellen Umgebung. Wenn sich die Information über die Lokalisation eines Zielpunktes mit jeder Augenbewegung ändert, reicht dies nicht immer für eine akkurate Lokalisation im Raum aus. Hierfür existieren drei Informationsquellen, die die Raumkonstanz während sakkadischer Augenbewegungen aufrechterhalten. Dazu gehört die retinale Information über die visuelle Umgebung, wobei das Gesehene nach einer Sakkade neu evaluiert wird. Als weitere Informationsquelle dient der propriozeptive Input der Augenmuskeln, eine Empfindungsqualität vermittelt durch Propriozeptoren. Als weiterer Punkt existiert ein sakkadenassoziiertes neurales Signal, welches als Efferenzkopie bezeichnet wird. Dieses Signal löscht die neurale Erregung, die durch die Reafferenz der retinalen Bildverschiebung hervorgerufen wird. Es handelt sich um eine Kopie der motorischen Innervation. Dadurch wird ohne Verzögerung während der Sakkade eine visuelle Stabilität erreicht; sie stellt somit eine neutrale Basis für eine akkurate Lokalisation von Objekten im extrapersonellen Raum dar. Im okulomotorischen System ist die Efferenzkopie das einzige extraretinale Signal über die Augenposition, das ohne Verzögerung verfügbar ist. Untersuchungen mit dem sog. „Double-step“-Sakkaden-Paradigma (hierbei müssen die Lokalisationen zweier sukzessive für 140 bzw. 80 ms präsentierter Blickziele nacheinander im Dunkeln angeschaut werden) haben belegt, dass das parietale Augenfeld des posterioren parietalen Kortex im Gegensatz zum frontalen oder supplementären Augenfeld essentiell ist für die Verfügbarkeit der Efferenzkopie-Information bei der Generierung von Sakkaden (Heide et al., 1995; Heide und Kömpf, 1997 und 1998). Das extraretinale Signal besteht aus dem propriozeptiven Eingang und der Efferenzkopie. Es handelt sich um die wichtigste

extraretinale Informationsquelle für die Wahrnehmungslokalisierung. Die Efferenzkopie begleitet alle willkürlich durchgeführten Augenbewegungen. In der Regel wird sie zu Gunsten der visuellen Information jedoch vernachlässigt. Bei Patienten mit parietaler Hirnläsion ist diese Efferenzkopie gestört.

Um auf der Wahrnehmungsebene Zugang zur Efferenzkopie zu bekommen, wird ein besonderes Paradigma verwendet, was in einem Experiment von Deubel et al. (1998) durchgeführt wurde. In diesem Experiment führen Versuchspersonen Sakkaden zu Zielreizen aus, ohne dass weitere visuelle Informationen vorhanden sind. Getriggert auf den Beginn der sakkadischen Augenbewegung wurde der Zielreiz für einen bestimmten Zeitraum ausgeblendet, so dass am Ende der sakkadischen Bewegung dem visuellen System keine Information zu Verfügung steht. Der Zielpunkt ist kurze Zeit nach dem Sakkadenende wieder sichtbar und die Versuchspersonen haben zur Aufgabe kleinere Zielpunktverschiebungen von der ursprünglichen Position des Zielpunktes zu erkennen (vgl. Deubel et al., 1998).

Die Präsenz oder Abwesenheit eines Stimulus sofort nach der Sakkade bestimmt, ob die extraretinale Information über die Augenbewegung – gespeichert im transsakkadischen Gedächtnis - verworfen wird oder für die spatiale Lokalisation verwendet wird. Wenn nach der Sakkade kurzzeitig keine visuelle Information vorhanden ist, muss das Gehirn des Betrachters nicht-visuelle, d.h. „extraretinale“ Informationen (Efferenzkopie) verwenden, um eine intrasakkadische Zielpunktverschiebung feststellen zu können. So gelingt der Zugang zur Efferenzkopie.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Es stellt sich nun die Frage, welche Auswirkungen Läsionen des posterioren parietalen Kortex und des darin gelegenen parietalen Augenfeldes bei Patienten mit chronischer Schädigung dieses Areals auf die Ausführung dieses Paradigmas haben. Wie bereits in Kapitel 1.4 beschrieben, treten bei solchen Patienten Störungen der räumlichen Exploration auf, die die reflexive und willkürliche Kontrolle sakkadischer Augenbewegungen und den Wechsel des visuellen Aufmerksamkeitsfokus sowie die visuomotorische Koordination von Armbewegungen betreffen. Zusätzlich finden sich Störungen in der Wahrnehmungsanalyse des

visuellen Raumes, der Sakkaden-bezogenen Efferenzkopie und räumlichen Lokalisationsfähigkeit sowie Störungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses.

Häufig berichten Patienten mit Läsionen des rechten posterioren parietalen Kortex über unspezifische visuelle Störungen, wie ein unscharfer Bildeindruck oder eine Unsicherheit bei der Orientierung im Raum (Heide und Kömpf, 1997; Vallar, 2007). Bislang konnte in zahlreichen Arbeiten die pathophysiologische Basis dieser Störungen nicht eindeutig belegt werden. In einer aktuellen Arbeit von Naganuma et al. wurde über eine Patientin mit einem visuellen Schwindel nach einer ischämischen Läsion des parietalen Kortex berichtet. Hier wird diese Läsion für die Symptomatik verantwortlich gemacht (Naganuma et al., 2006).

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand des Sakkaden-Paradigmas nach Deubel mit intrasakkadischer Verschiebung des für 200 ms ausgeblendeten Zielpunktes die Frage zu beantworten, ob Läsionen des parietalen Augenfeldes im posterioren parietalen Kortex nach länger zurückliegenden Hirninfarkten eine Störung der Sakkaden-bezogenen Efferenzkopie und damit der räumlichen Lokalisationsfähigkeit und der Raumkonstanz nach Sakkaden verursachen. Ein solches Defizit könnte die Ursache für die von diesen Patienten geklagten unspezifischen Sehstörungen sein. Da Patienten auch Monate nach einem Insult über unspezifische Sehstörungen klagen, wird nicht von einer Adaptation der Patienten an ihr Defizit ausgegangen.

Weiterhin soll untersucht werden, ob ein solches Defizit ähnlich dem visuellen Neglect nur die kontralaterale Raumhälfte oder nur nach kontralateral gerichtete Sakkaden betrifft und ob es auch mit verzögerten Antwortlatenzen verbunden ist. Wie in mehreren Arbeiten bereits berichtet worden ist, konnte auf der okulomotorischen Ebene mit Hilfe des Double-step-Paradigmas bereits ein Defizit der Efferenzkopie für nach kontralateral zur Läsion gerichtete Sakkaden nachgewiesen werden (Heide et al., 1995; Heide und Kömpf, 1997 und 1998). Diese Arbeit soll mit dem Paradigma des postsakkadischen Versatzes nach Deubel klären, ob dieses Defizit auch auf der Wahrnehmungsebene nachweisbar und reproduzierbar ist. Aufgrund der Double-step-Ergebnisse erwarte ich, dass die Wahrnehmung des intrasakkadischen Blickziel-Versatzes bei Patienten mit rechts parietalen Läsionen insbesondere nach Links-Sakkaden gestört sein sollte.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei allen 11 untersuchten Patienten bestanden unilaterale Läsionen des rechten parietalen Kortex, die immer ischämischer Genese waren. Andere neurologische Erkrankungen zentraler oder peripherer Art bestanden bei keinem der Patienten. Ebenso wurden vorher ophthalmologische Erkrankungen ausgeschlossen. Die rechte Hemisphäre spielt eine dominante Rolle bei visuellräumlichen Prozessen, der Aufmerksamkeit und besonders bei der Raumkonstanz während sakkadischer Augenbewegungen, so dass bei Patienten mit parietaler Läsion rechts diese führende Region in ihrer Funktion ausfällt und durch die Gegenseite nicht kompensiert werden kann.

Das mittlere Lebensalter der Patienten beträgt 57,82 Jahre, Standardabweichung 9,14 Jahre.

Entsprechend den Normalprobanden wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen ein Suchtverhalten bestand oder die zentral wirksame Medikamente einnehmen. Die Lokalisation und Ausdehnung der ischämischen Läsionen sind durch CT-Bilder aus dem Archiv der Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck bekannt; in einigen Fällen werden sie durch kernspintomographische Bilder ergänzt.

Bei der Untersuchung von Patienten mit cerebralen Insulten müssen bestimmte Faktoren berücksichtigt werden, die die Untersuchungsergebnisse beeinflussen oder sogar verfälschen können. Dabei handelt es sich nach solchen Läsionen um allgemeine Leistungseinbußen, die sich auf unterschiedliche Weise zeigen können. Es können eine Verminderung der Aktivität, eine Verlangsamung, eine reduzierte Aufmerksamkeitsleistung oder eine Herabsetzung der Belastbarkeit die Untersuchung erschweren. Dadurch kann die Verarbeitung und die Beantwortung von visuellen Reizen verändert, vornehmlich verlangsamt werden. Auch bei den Patienten werden ein ausreichend kognitives Verständnis, sowie entsprechende motorische Fähigkeiten zur Durchführung der Messung vorausgesetzt. Wenn diese Voraussetzungen nicht gegeben sind oder schwere Leistungseinbußen – wie oben beschrieben - vorhanden sind, wird die Messung abgebrochen und die Daten werden verworfen.

Die Untersuchung der Patienten mit Insulten des Parietallappens fand im Rahmen einer Nachuntersuchung in der Poliklinik der Klinik für Neurologie des Uni-

versitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck statt. Bei den Patienten wurde durch ein entsprechendes Schreiben ermittelt, ob sie im Rahmen einer ärztlichen Nachsorgeuntersuchung sich zu einer zusätzlichen Untersuchung bereit erklären würden. Alle Patienten wurden vor der Messung durch Herrn Prof. Dr. W. Heide, zum Zeitpunkt der Datenerhebung leitender Oberarzt der Klinik für Neurologie, klinisch neurologisch untersucht. Die erhobenen Befunde wurden immer mit den Vorbefunden des entsprechenden Patienten aus dem Archiv der Klinik für Neurologie verglichen. Auf die Untersuchung des okulomotorischen Systems wurde dabei besonders Wert gelegt. Das Vorgehen bei der Untersuchung dieses Systems findet sich gesondert im Anhang dieser Arbeit (Kapitel 7.1 Neurologische Untersuchung des Kontroll- und Patientenkollektivs). Patienten mit visuellem Hemineglect in der neuropsychologischen Testung wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Von den 11 untersuchten Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Messung im Rahmen der neurologischen Untersuchung 6 Patienten eine Lagesinn- und Feinmotorikstörung der linken Hand, sowie eine brachiofaciale Hypästhesie und Dysästhesie links. Bei einem dieser Patienten fand sich dabei eine latente distale Monoparese der linken Hand, wobei keine Interferenz mit dem Paradigma auftrat. Bei keinem der Patienten fanden sich okulomotorische Defizite.

| Probandennummer | Alter | Geschlecht | Alter des Insultes |
|-----------------|-------|------------|--------------------|
| 25 | 54 | ♂ | 5 Jahre 1 Monat |
| 26 | 60 | ♀ | 5 Jahre 2 Monate |
| 28 | 52 | ♀ | 2 Jahre 6 Monate |
| 31 | 58 | ♀ | 1 Jahre 2 Monate |
| 32 | 65 | ♂ | 4 Jahre 3 Monate |
| 35 | 70 | ♂ | 6 Jahre 3 Monate |
| 46 | 64 | ♂ | 1 Jahre 6 Monate |
| 47 | 43 | ♂ | 6 Monate |
| 51 | 68 | ♀ | 5 Monate |
| 54 | 43 | ♂ | 5 Monate |
| 55 | 59 | ♂ | 4 Monate |

Tabelle 1 zeigt die Daten des Patientenkollektivs mit Angabe von Probandennummer, die jedem Untersuchten zugeordnet wurde, Alter, Geschlecht und Zeitpunkt des Insultes.

Zur besseren Charakterisierung des Patientenkollektivs gibt die folgende Tabelle bezüglich Probandennummer, die jedem Untersuchten zugeordnet wurde, Alter, Geschlecht und Alter des Insults Auskunft.

2.2 Vergleichskollektiv

Bei der Datenerhebung wurden insgesamt 14 Kontrollpersonen gemessen. Das mittlere Lebensalter in dieser Gruppe beträgt 51,97 Jahre, Standardabweichung 16,69 Jahre.

Dabei wurden Normalprobanden ausgeschlossen, die anamnestisch oder offenkundig an einer neurologischen oder ophthalmologischen Erkrankung leiden. Dazu gehören insbesondere die Myopie (= Kurzsichtigkeit), Gesichtsfelddefekte sowie der Neglect bzw. das Extinktionsphänomen. Bei allen Normalprobanden wurde daher vor der eigentlichen Messung eine Untersuchung der Augenbewegungen durchgeführt. Überdies nahmen Normalprobanden keine zentral wirksamen Medikamente ein, desgleichen bestand kein Suchtverhalten, wie z.B. ein Alkoholismus.

| Probandennummer | Alter | Geschlecht |
|-----------------|-------|------------|
| 7 | 50 | ♀ |
| 8 | 54 | ♂ |
| 16 | 77 | ♂ |
| 22 | 60 | ♀ |
| 24 | 25 | ♂ |
| 29 | 42 | ♂ |
| 33 | 65 | ♂ |
| 36 | 66 | ♀ |
| 37 | 67 | ♀ |
| 38 | 67 | ♀ |
| 40 | 54 | ♂ |
| 43 | 46 | ♀ |
| 48 | 25 | ♂ |
| 52 | 30 | ♂ |

Tabelle 2 zeigt die Daten der Kontrollgruppe mit Angabe der Probandennummer, die jedem Untersuchten zugeordnet wurde, Alter und Geschlecht.

Fünf Probanden wurden im Verlauf der Untersuchung dennoch ausgeschlossen, da sie das Paradigma kognitiv nicht verstanden bzw. motorisch so verlangsamt waren, dass eine einwandfreie Durchführung der an sie gerichteten Aufgaben nicht möglich war.

Zur besseren Charakterisierung des Kontrollkollektivs gibt Tabelle 2 bezüglich Probandennummer, die jedem Untersuchten zugeordnet wurde, Alter und Geschlecht Auskunft.

2.3 Neuropsychologische Testung

Ein visueller Neglect tritt vermehrt als Folge einer Läsion im rechten Parietallappen auf. Unter einem Neglect wird ein neuropsychologisches Syndrom verstanden, bei dem die Vernachlässigung der kontralateral zur Läsion gelegenen Gesichtshälfte das Hauptsymptom ist. Dazu können - ebenso kontralateral zur Läsion - Störungen der selektiven Aufmerksamkeit, der Anwendung von systematischen Explorationsstrategien und von räumlich konstruktiven Fähigkeiten kommen.

Daher wurden alle Patienten mit einem neuropsychologischen Test, einem Neglect-Test (NET) untersucht, um visuelle Neglectphänomene zu erfassen (vgl. Fels und Geissner, 1996). Dieser ist notwendig, um durch den Neglect entstehende Halbfeldeffekte zu verhindern, die dann fälschlicherweise die Ergebnisse ändern könnten. Eine ausführliche Darstellung der neuropsychologischen Untersuchung lässt sich im Anhang (Kapitel 6.2 Neuropsychologische Testung) finden.

2.4 Bestimmung von Lokalisation und Ausdehnung der cerebralen Läsionen

Die Läsionen der Patienten wurden bereits damals bei Auftreten des ischämischen Ereignisses, mittels der Computertomographie lokalisiert. In einigen Fällen liegen auch kernspintomographische Bilder vor, bei denen die Läsionen noch besser zu beurteilen sind, da die MR-Tomographie eine hohe Empfindlichkeit gegenüber veränderten Geweben zeigt.

Durch die vorliegenden Bilder sind die Läsionen gut gegenüber gesundem Gewebe abgrenzbar. Die Abbildung 2 zeigt horizontale Hirnschnitte in verschiedenen Ebenen. In jeder Ebene werden die einzelnen geschädigten Areale der Patienten des rechten posterioren parietalen Kortex farblich dargestellt. Zur Definierung und Visualisierung

der Läsionen bzgl. Lokalisation und Größe wurde das Softwareprogramm MRicro verwendet (<http://www.mricro.com>). Für jeden Patienten wurde das Läsionsareal mit Hilfe der vorliegenden CT- oder MRT-Bilder genau bestimmt und dann in Normbilder in verschiedenen, den relevanten Ebenen eingetragen. Der Streifen mit Farbmarkierungen am Bildrand zeigt an, wie hoch der Grad der Übereinstimmung bei den unterschiedlichen Patienten in den verschiedenen Ebenen bzgl. der Läsion ist (Mort et al., 2003).

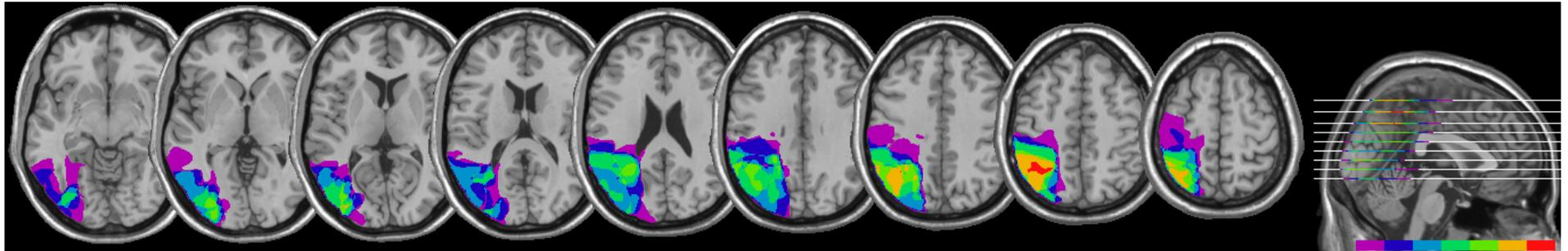


Abbildung 2: Überlagerung der Läsionen des Patientenkollektivs.

Die Abbildung zeigt horizontale Schnitte durch das menschliche Gehirn in verschiedenen Ebenen. In jeder Ebene werden die einzelnen geschädigten Areale der Patienten des rechten posterioren parietalen Kortex farblich dargestellt. Zur Definierung und Visualisierung der Läsionen bzgl. Größe und Lokalisation wurde das Softwareprogramm MRIcro verwendet (<http://www.mricro.com>). Für jeden Patienten wurde das Läsionsareal vorher mit Hilfe von CT- oder MRT-Bildern genau bestimmt und in Normbilder in verschiedenen, den relevanten Ebenen eingetragen. Der Streifen mit den Farbmarkierungen am Bildrand zeigt an, wie hoch der Grad der Übereinstimmung bzgl. der Läsion in den verschiedenen Arealen ist. Dabei fällt der Sulcus intraparietalis mit seinem lateralen intraparietalen Areal genau in das rote Areal, das bei den Patienten den höchsten Grad an Übereinstimmungen besitzt (Mort et al., 2003).

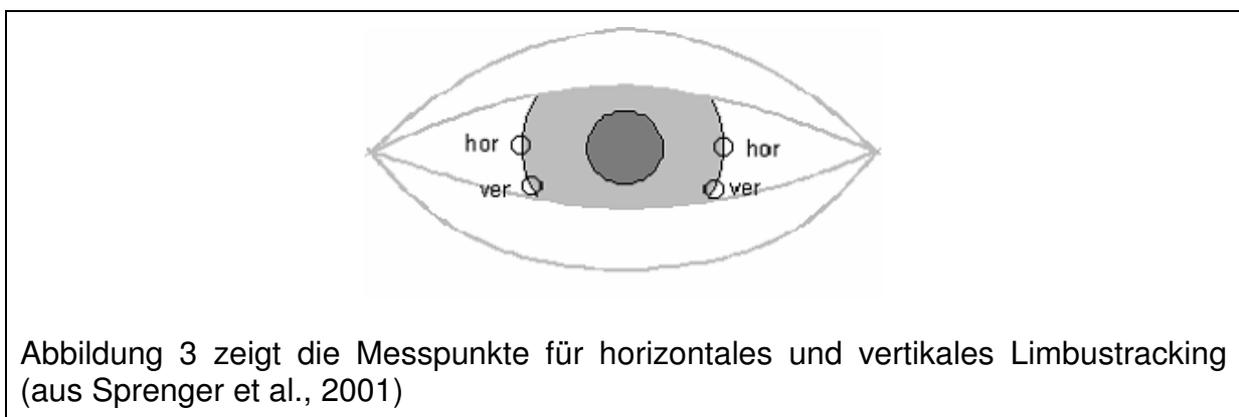
2.5 Visuelle Stimuli und Versuchsablauf

2.5.1 Registrierung der sakkadischen Augenbewegungen

Die Augenbewegungen wurden im Okulomotoriklabor der Klinik für Neurologie auf dem Campus Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein aufgezeichnet. Um die sakkadischen Augenbewegungen zu messen wurde die Infrarotreflex-Okulographie (IROG; Limbustracking, Fa. IMT Dresden) nach Katz et al. (1987) verwendet. Bei der Messung sitzt die Person in einem Abstand von 140 cm vor einer Projektionswand. Der Kopf ruht bei der Messung in einer Kinnstütze; zusätzlich wird der Untersuchte angewiesen, den Kopf während der Messung nicht zu bewegen.

Darstellung der Meßmethode der Infrarot-Reflexokulographie

Unterhalb der Augen befindet sich eine Infrarotleuchtdiode, die Infrarotlicht auf den Limbus wirft. Als Limbus bezeichnet man den Übergang der weißen Sklera zur farbigen Iris. Das Infrarotlicht trifft auf den nasalen und temporalen Anteil des Limbus. Dieser Limbus besitzt Unterschiede in den reflektierenden Eigenschaften von Infrarotlicht, die man sich zu nutze macht, um die Position der Augen zu bestimmen. Es wird eine unterschiedlich große Menge an Infrarotstrahlung vom Limbus reflektiert, das durch Photo-Dioden aufgenommen wird und erlaubt, die horizontale Blickposition genau zu bestimmen. Um zusätzlich vertikale Augenbewegungen zu messen, gibt es weitere Dioden, die nach dem gleichen Prinzip arbeiten (Reulen et al., 1988; Sprenger et al., 2001; Triesch et al., 2002).



Das reflektierte infrarote Licht wird von Phototransistoren aufgenommen und in Spannung umgewandelt. Daraufhin wird die Spannung des nasal lokalisierten

Phototransistors von der Spannung des temporal lokalisierten Phototransistors subtrahiert; die Spannungsdifferenz wird demoduliert und amplifiziert. Die resultierende Spannungsdifferenz ist proportional zur Winkelabweichung des Auges. Die Abtastrate der Augen beträgt 1,8 KHz. Horizontale Augenbewegungen können im Bereich von ca. $\pm 20^\circ$ gemessen werden, vertikale Augenbewegungen im Bereich von ca. $\pm 10^\circ$ (Bahill et al., 1975; Sprenger et al., 2001).

Die hier gemessenen Daten wurden binär auf einem PC über eine 12 bit Analog-Digital Wandlerkarte (PCI-6071E, National Instruments, München) mit einer Aufzeichnungsrate von 400 Hz digital gespeichert.

Methodenkritik

Die Geschichte der Untersuchung von Augenbewegungen reicht zurück bis in das Mittelalter; hier erfolgten noch visuelle Beobachtungen der Augenbewegungen eines Probanden durch einen Untersucher. Ende des 19. Jahrhunderts erfolgten dann erste direkte Messungen bei denen den Probanden Linsen aus Glas in das Auge eingesetzt wurden, an denen ein kleiner Spiegel montiert war. Die Reflexionen eines Lichtstrahls wurden auf einer Halbkugel aufgezeichnet, die um das Auge des Betrachters befestigt war. Anfang des 20. Jahrhunderts erfolgte die Verwendung eines fotografischen Films, auf den die Reflexion eines beleuchteten Auges aufgezeichnet wurde. Seit dem Jahr 1922 erfolgten die Messungen der Augenbewegungen mittels der Elektroofokulographie, bei der die natürliche Spannungsdifferenz zwischen Cornea der gleichförmig ausgerichteten Zapfen und Stäbchen in der Retina verwendet werden, die durch Elektroden gemessen werden. Dieser natürliche Dipol ist jedoch durch andere neuronale Impulse sehr artefaktanfällig, wobei solche Messungen einfach, nicht invasiv und für den Patienten nicht belastend sind.

Besser eignet sich die Infrarotreflex-Okulographie. Auch hier ist die Anwendung einfach, weder belastend noch invasiv und es wird eine hohe Auflösung von $0,1^\circ$ bis $0,5^\circ$ wegen eines geringen Signal-Rausch-Verhältnisses erreicht. Die Grundlinie ist dabei sehr stabil und gerät nur durch Tränen ins Schwanken. Beide Augen werden getrennt registriert und können so bei der Auswertung miteinander verglichen werden. Die Messsysteme sind preiswert und durch die geringe Größe gut transportabel, weshalb sie auch für Messungen am Patientenbett geeignet sind.

Kontaktlinsen führen zu keinen Störungen und bei Brillenträgern kann die Brille außerhalb des Messsystems platziert werden.

Nachteile sind ein eingeschränkter horizontaler Messbereich von $\pm 20^\circ$ sowie die hohe Sensitivität gegenüber infraroten Lichtanteilen in natürlichen Tageslicht und Wechselstromlicht (Sprenger et al., 2001).

Bei den in dieser experimentellen Arbeit durchgeführten Untersuchungen war die Messung im vollständig abgedunkelten Raum Voraussetzung, weshalb sich dieses Verfahren besonders gut eignete. Einschränkungen ergeben sich bei Lidschlägen und bei tränenden Augen, wodurch einige Versuchsdurchgänge erwartungsgemäß nicht gewertet werden können. Daher erfolgte nach der Messung die manuelle Auswertung der Augenbewegungen um einzelne fehlerhafte Versuchsdurchgänge vor der weiteren statistischen Bearbeitung zu löschen. Probleme zeigten sich durch das Gewicht des Messgestells, das einen teils schmerzhaften Druck auf die Nase durch die Nasenbügel verursachte. Daher wurden die Messungen auf eine Zeitspanne von etwa 30 Minuten begrenzt, das entsprach etwa der Zeit, die benötigt wurde, um eine komplette Messung mit allen Versuchsdurchgängen durchzuführen. Zusätzlich erfolgte zu Beginn der Messungen eine verbesserte Polsterung aus Schaumstoff, die den Tragekomfort beachtlich verbesserte.

Weitere Verfahren sind beispielsweise die Video-Okulografie, bei der videobasierte Systeme die Augenbewegungen filmen und dann auswerten.

Möglich sind Messungen der Augenbewegungen auch durch Search-Coil-Systeme, bei der dem Patienten eine Kontaktlinse aus Silikon mit einem Loch in der Mitte in ein Auge eingesetzt wird. Diese saugt sich an der Sklera fest, lässt die Iris jedoch frei, weshalb es zu keinen Einschränkungen in der Sicht kommt. Im Außenrand der Kontaktlinse ist ein dünner Draht integriert. Die Patienten befinden sich im Zentrum von senkrecht zueinander stehenden Magnetfeldern. Entsprechend dem Faraday'schen Gesetz der elektromagnetischen Induktion dient der Draht als Spule, in der durch das Magnetfeld ein Strom erzeugt wird. Der induzierte Strom ist proportional zum Sinus des Winkels zwischen der Search-Coil und der Ausrichtung des Magnetfeldes.

Diese Methode erlaubt eine präzise Messung der Augenbewegungen mit hoher Datenqualität, hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung und geringem Signal-Rausch-Verhältnis. Diese sehr aufwendige Technik erfordert allerdings ein hohes

Mass an Erfahrung und es handelt sich um ein semi-invasives Verfahren, bei dem Reizungen oder Erosionen der Cornea und corneale Ödeme möglich sind. Durch die Kontaktlinse kommt es zu intraokulären Drucksteigerungen, weshalb Patienten mit Glaukomen ausgeschlossen sind. Aufgrund des Magnetfeldes sollten Patienten mit Herzschrittmachern nicht untersucht werden. Schriftliche Einwilligungen in die Untersuchung sollten im Vorfeld durchgeführt werden. Diese Methodik ist wie die Video-Okulografie teuer. Letztere beiden Methoden sind mit hohem finanziellen Aufwand verbunden und besonders dann sinnvoll, wenn Information über die absolute Blickposition im Raum notwendig sind (Sprenger et al., 2001).



Abbildung 4 zeigt die verwendete Messbrille von hinten und vorne, die mit Hilfe der Infrarotreflex-Okulographie die Augenbewegungen misst.

In der Abwägung der einzelnen Verfahren ist für die Messung der Augenbewegungen beim Paradigma des postsakkadischen Versatzes die Infrarotreflex-Okulographie eine geeignete Methode; sie erlaubt als technisch nichtaufwendiges, nicht invasives und kostengünstiges Verfahren eine Messung von Augenbewegungen. Die Qualität der Daten ist gut und sie lassen bzgl. der Fragestellung eine eindeutige Schlussfolgerung zu.

2.5.2 Der visuelle Stimulus

Während die Augenbewegungen mit Hilfe der Infrarotreflex-Okulographie gemessen werden, hat der Proband bzw. Patient die Aufgabe, auf der vor ihm stehenden weißen Projektionswand einen roten Laserpunkt zu verfolgen (Diodenlaser HL11 635 nm, Lisa Lasersystems, Katlenburg-Lindau). Dieser rote Laserpunkt wird durch zwei Spiegel bewegt (XY3037, GSI Lumonics, München), angesteuert durch ein Steuerprogramm (Programm in Microsoft Visual Basic 6.0, Ansteuerung über eine AT-AO 6/10, National Instruments München) nach einem ganz bestimmten Paradigma, immer auf einer horizontalen Linie gelegen mit einem immer gleichen Abstand von 120 cm vom Boden. Gemäß den Grenzen dieser Messmethode, die bei der Infrarotreflex-Okulographie gelten, beträgt die maximale Exzentrizität +/- 20°.

Der rote Laserpunkt springt nach einem ganz bestimmten Paradigma. Zuerst erfolgt ein großer Sprung von 6° oder 8° nach rechts oder links. Reagiert der Proband dann mit einer schnellen Augenbewegung auf diesen Versatz des Zielpunktes – in der Regel mit einer Sakkade – wird der Zielpunkt versetzt. Diesmal mit einem kleineren Versatz, bei dem sich der Punkt um 0,3°, 1° oder 2° nach rechts oder links verschiebt. Grundsätzlich erfolgt der zweite Versatz des Laserpunktes immer erst dann, wenn der Untersuchte mit seinen Augen dem großen Sprung folgt. D.h. die Reaktion auf den ersten Zielpunktsprung triggert den Versatz. Dazu wurde die Augenbewegungsdaten online ausgewertet und eine Sakkade dann erkannt, wenn (i) der aktuelle Datenpunkt gegenüber dem vorherigen Datenpunkt um 30% schneller war, (ii) gegenüber dem vorletzten Datenpunkt um 70% und (iii) gegenüber dem drittletzten Datenpunkt eine Bewegung von mehr als 2° durchgeführt hatte. Dieses Verfahren erlaubt es, Sakkaden innerhalb der ersten 12 ms der Ausführung zu erkennen. Diese frühe Erkennung ist notwendig, damit nicht die Bewegung in der Endphase der Sakkade verarbeitet wird (Deubel et al., 1998). Bei 100 der 368

Versuchsdurchgänge wird das Blickziel direkt nach dem Versatz angezeigt, bei den restlichen Durchgängen, wird das Blickziel erst nach einer Pause von 200 ms angezeigt, welches auch als postsakkadisches Ausblenden oder Blanking bezeichnet wird.

Hat der rote Laserpunkt den großen Sprung und den Versatz gemacht und ist der Untersuchte mit seinen Augen diesen Sprüngen gefolgt, muss dieser nun beantworten, in welche Richtung der kleine Sprung gegangen ist. Zu diesem Zweck bekommt der Versuchsteilnehmer ein Gerät ausgehändigt, mit dem er seine Antwort manuell geben kann. Dieses Gerät weist einen rechten und einen linken Knopf auf. Erfolgen großer Sprung und Versatz in die gleiche Richtung entspricht dies einer sog. Forward-Bedingung und es muss die linke Taste gedrückt werden. Haben der große Sprung und der Versatz eine entgegengesetzte Richtung entspricht dies einer Backward-Bedingung und die rechte Taste muss gedrückt werden.

Die Alternative dazu besteht nur in der Beurteilung der Richtung des Versatzes. Bei einem Versatz nach links, muss der Versuchsteilnehmer den linken Knopf drücken; wenn ein Versatz nach rechts stattfindet, muss der Teilnehmer den rechten Knopf drücken. In einer Pilotstudie wurden beide Bedingungen unter äquivalenten Bedingungen gegeneinander getestet; d.h. die gleichen Normalprobanden und Patienten mussten die Links-/Rechts-Bedingung und die Forward-/Backward-Bedingung durchführen. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie ergaben exakt äquivalente Ergebnisse. In den weiteren Untersuchungen wurde dann ausschließlich die Forward-/Backward-Bedingung angewandt.

Die Zusammensetzung aus dem großen Sprung und einem kleinen Versatz ist während der gesamten Messung immer gleich. Im Ganzen gibt es 362 der Reihe nach festgelegter Kombinationen von großen Sprüngen und kleinen Versätzen, die immer in der gleichen Abfolge bei jeder Untersuchung abgespielt werden. Eine dieser Kombinationen aus Sprung und Versatz wird auch als Trial bezeichnet. Die Sprünge haben entweder eine Größe von 6° oder 8° , die Versätze eine Größe von $0,3^\circ$, 1° oder 2° . Dabei ist die Zusammensetzung von Sprüngen und Versätzen randomisiert: Alle Sprünge werden mit allen Versätzen gleich häufig kombiniert und gehen auch gleich häufig nach rechts oder links. In Kapitel 6.3 werden die Kombinationsmöglichkeiten des 6° -und 8° -Sprunges noch mal ausführlich dargestellt.

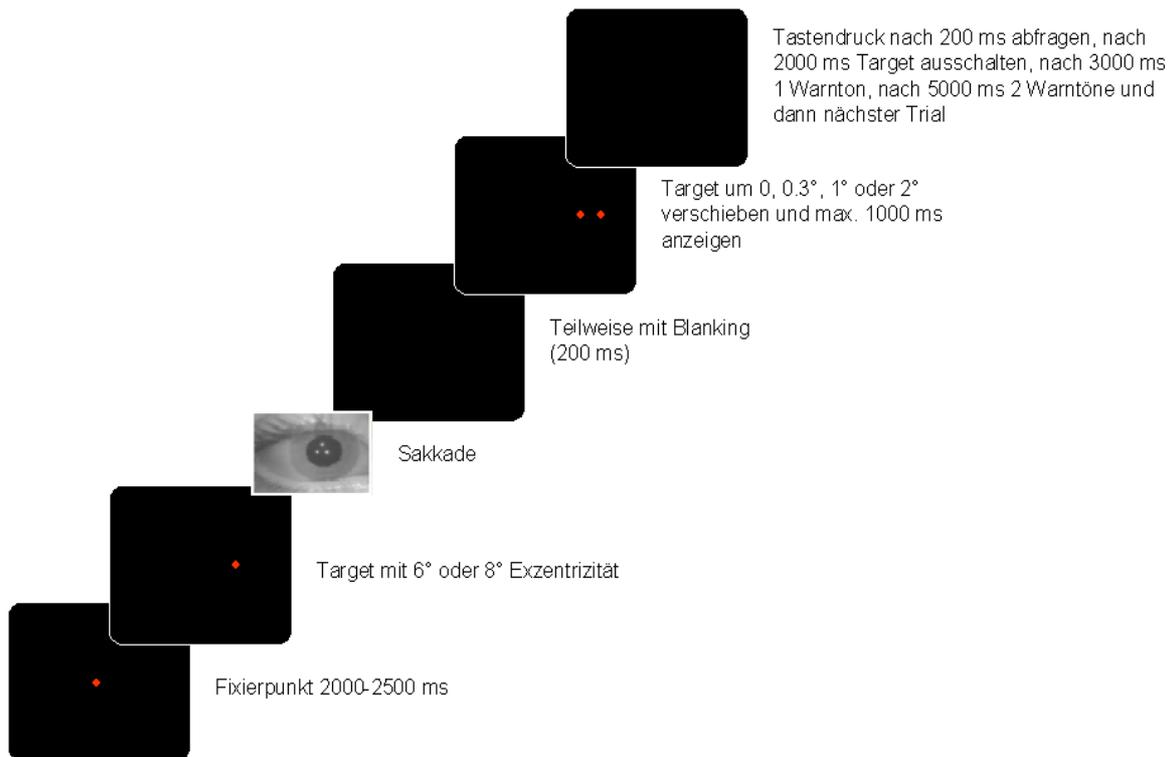


Abbildung 5 Der Ablauf des Blanking-Paradigmas.

Wenn der Laserpunkt den Versatz gemacht hat, wartet der Computer 3000 ms auf die Augenbewegung und die Antwort des Teilnehmers. Hat er bis dahin nicht geantwortet, erfolgt ein Signalton, der den Teilnehmer daran erinnern soll, dass er noch nicht geantwortet hat, aber noch antworten kann. Er hat dann noch 2000 ms Zeit, um seine Antwort zu geben. Wird in dieser Phase immer noch keine der beiden Tasten gedrückt, erfolgen 2 Warntöne und der Computer fährt automatisch fort und macht mit dem nächsten Trial weiter, d.h. es kommt wieder ein neuer Sprung, gefolgt von einem kleinen Versatz.

Zusätzlich wurde bei den 362 Trials eine Kontrollbedingung eingearbeitet. Wie oben berichtet, gibt es immer eine Pause von 200 ms, die Bedingung mit postsakkadischem Blanking. Dies trifft für 60 Trials nicht zu, denn hier fehlt das postsakkadische Blanking, d.h. es gibt keine Pause von 200 ms, sondern der Versatz erfolgt sofort nach dem 6°- oder 8°-Sprung. D.h., der Versatz folgt dem Sprung so schnell, dass der Versuchsteilnehmer keine Möglichkeit besitzt, die Richtung des Versatzes wirklich wahrzunehmen. Um die Richtung des Versatzes sehen zu können, müsste er ja während der Sakkade eine visuelle Information erhalten, was

jedoch während einer Sakkade nicht möglich ist. Wenn der Teilnehmer dann antwortet, kann er die Richtung des Versatzes nicht wissen und so kann er nur dem Zufall nach entscheiden. Dabei sollte in 50 Prozent der Fälle die rechte Taste und in den anderen 50 Prozent die linke Taste gedrückt worden sein. Diese Kontrollbedingung beinhaltet den Sprung von 6° oder 8° nach rechts oder links kombiniert mit dem Versatz von 1° nach rechts oder links. D. h. zu den obigen 24 Kombinationen kommen noch einmal 8 Kombinationen der Bedingung ohne das postsakkadische Blanking dazu. Diese Bedingung wird auch als NoBlanking-Bedingung bezeichnet.

Bei dem Blanking Effekt, bei dem der Zielpunkt mit dem Sakkadenbeginn ausgeblendet wird und 200 ms nach dem die Augen am Ende der Sakkade ankommen sind, wiederhergestellt wird, unter dieser Bedingung hängt die Wahrnehmung der stattgefundenen Verschiebung von einer extraretinalen Information als von der retinalen Information über die strukturelle Umgebung ab.

2.6 Analyse der Daten und Augenbewegungen

Vor jeder Datenauswertung wurde eine Kalibrierungsmessung durchgeführt. Nach dem Abgleich der Untersuchungsergebnisse mit den Kalibrierungsdaten werden die Sakkaden durch ein Computerprogramm markiert. Eine Sakkade wurde durch ein Verfahren erkannt, wie in Rambold et al. (2002) beschrieben. Dazu muss zunächst die Geschwindigkeit der Augenbewegung 30% überschreiten. Anschließend wird in einem Zeitfenster von 80 ms nach dem Maximum der Augengeschwindigkeit gesucht und Anfang bzw. Ende als jene Punkte definiert, an denen die Geschwindigkeit unter 20% der Maximalgeschwindigkeiten fielen. Als Mindestgröße einer Sakkade wurde $0,3^\circ$ angenommen. Im Anschluss an die automatische Erkennung erfolgt die interaktive manuelle Kontrolle und gegebenenfalls der Korrektur der markierten Sakkaden.

Die Augenbewegungen der einzelnen Trials werden danach erneut auf dem Bildschirm in einem weiteren Computerprogramm dargestellt. Im Anschluss daran wird jeder Trial separat analysiert. Trials mit Augenbewegungen, die nicht zum Paradigma gehören wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Darunter fielen auch Trials in denen die Versuchsteilnehmer an den falschen Stellen blinzelten, so dass Augenbewegungen durch die Infrarotreflex-Okulographie nicht gemessen werden

konnten oder wo Teilnehmer z.B. durch fehlende Aufmerksamkeit den Zielpunkt nicht fixierten.

Die gewonnenen Daten wurden dann zur Berechnung der relevanten Parameter einer jeden Sakkade verwendet. Die statistischen Untersuchungen wurden mit SPSS Version 13 durchgeführt.

Im Rahmen der statistischen Bearbeitung des gewonnenen Datenmaterials wurden zur Berechnung der Abhängigkeit der verschiedenen Variablen Varianzanalysen verwendet. Je nach Anzahl der unabhängigen Variablen wurden ein-, zwei- oder mehrfaktorielle Varianzanalysen verwendet, um die Bedeutung für eine abhängige Variable zu errechnen. Teils erfolgte die Berechnung des Vergleichs zweier Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte mittels des T-Tests. Der T-Test ist dabei ein probates Mittel zum Vergleich zweier Mittelwerte; existieren jedoch mehrere Gruppen und müssen mehrere Mittelwerte verglichen werden, wurde auf die Varianzanalyse zurückgegriffen, um die bei den T-Testen auftretende Irrtumswahrscheinlichkeit, auch als Fehlerinflation bezeichnet, zu umgehen.

Wenn die Voraussetzungen der T-Tests nicht vorlagen, dazu gehören neben einer Normalverteilung intervall-skalierte Variablen, erfolgte die Verwendung des Wilcoxon-Tests bei abhängigen Stichproben und des Mann-Whitney-Tests für unabhängige Variablen. In diesen beiden Tests erfolgt jeweils der Vergleich von zentralen Tendenzen.

Mittels der genannten Methoden gelingt nicht nur die Darstellung und Zusammenfassung der Daten im Sinne der deskriptiven Statistik, sondern es handelt sich bei den hier durchgeführten statistischen Untersuchungen um statistische Auswertungstechniken, die eine zuverlässige Überprüfung der aufgestellten Hypothesen ermöglichen.

Eine Beeinflussung im Sinne von sog. Versuchsleiterartefakten, also mögliche Beeinträchtigungen der Untersuchungsergebnisse durch das Verhalten des Versuchsleiters wurden vermieden. In der Untersuchungsphase erfolgte keine Beeinflussung der Probanden, soweit dies bei reflektorischen Augenbewegungen, gekoppelt an ein Antwortverhalten, möglich ist.

Zusätzlich ist die Größe der Stichproben ausreichend, um statistische Abhängigkeiten, vorausgesetzt sie existieren, nachzuweisen. Zwar sind Stichprobenumfänge optimal, je größer sie sind, dies ist jedoch speziell durch das Vorhandensein in Frage kommender Patienten begrenzt. Die Ergebnisse des Antwortverhaltens zwischen den beiden Gruppen in Kapitel 3 zeigen ein solch eindeutiges Ergebnis, das von einer ausreichend großen Stichprobe ausgegangen werden kann. Eine größere Stichprobe würde allenfalls zu einem noch genaueren Ergebnis führen.

3 Ergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung sind prinzipiell drei unterschiedliche abhängige Variablengruppen vorhanden:

Zum einen sind dies die klinischen Daten über die Patienten und Normalprobanden, wie sie in den Tabellen der Kapitel 2.1 und 2.2 wiedergegeben werden.

Außerdem gibt es das Antwortverhalten, also psychophysische Daten, auf die im folgenden Kapitel 3.2 genauer eingegangen wird.

Zudem existieren Daten über die Augenbewegungen, also physiologische Daten, auf die in den folgenden Kapiteln auch genauer eingegangen wird. Zu den physiologischen abhängigen Variablen gehören die Latenz der Reaktion des Auges auf den 6°- oder 8°-Sprung (kurz Latenz Auge), die Latenz der Reaktion des Auges auf den Versatz von 0,3°, 1° und 2° (kurz Latenz 2 Auge), die Anzahl der gemachten Sakkaden pro Trial und die Latenz der Reaktion auf die Antwort (kurz Latenz Hand). Diese Variablen werden im Folgenden genauer betrachtet.

Alle Variablen wurden gegen alle anderen möglichen, besonders bzgl. des zeitlichen Ablaufs möglichen Variablen getestet. Hierzu gehören besonders das Halbfeld, die Gruppe und die Richtung des ersten und des zweiten Targetsprunges.

3.1 Antwortverhalten

Die Variable Antwortverhalten beschreibt die korrekt gegebenen Antworten über die Zielpunktverschiebung in Relation zum Versatz in beiden Gruppen.

Sie wird im weiteren als prozentualer Anteil der Antworten „in die gleiche Richtung“ (Percent forward) angegeben, so dass z.B. in der Bedingung Backward Percent forward möglichst gegen 0 gehen sollte, damit eine hohe Anzahl an Antworten korrekt ist. Dies geschieht in Anlehnung an die Arbeit von Deubel et al. (1998), der dieses Paradigma an gesunden Normalprobanden testete.

Ergebnisse

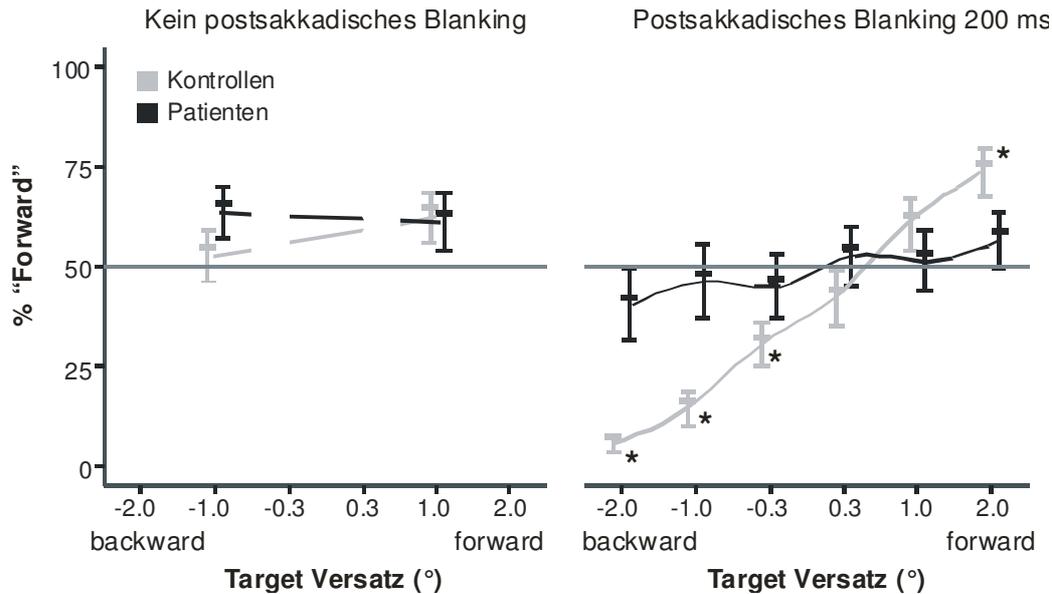


Abbildung 6 Antwortverhalten aufgeteilt nach Versatz und Forward bzw. Backward.

Im T-Test bei unabhängigen Stichproben, also beim Vergleich zwischen den Gruppen, ergeben sich beim Blanking mit 200 ms Signifikanzen bei -2° ($T(10.887)=-3,709$; $p=.004$) und bei -1° ($T(13.848)=-3,152$; $p=.007$). Beim Vergleich der Gruppen unter der Bedingung mit postsakkadischem Blanking und den Versätzen $-0,30^\circ$, $0,30^\circ$, $1,00^\circ$ und $2,00^\circ$ konnte keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. In der Bedingung ohne das postsakkadische Blanking, die nur mit den Versätzen von $+1^\circ$ und -1° durchgeführt wurde, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollpersonen und Patienten.

Der T-Test bei einer Stichprobe mit Vergleich des Wertes „Percent Forward“ gegen den Mittelwert (50%), der in der obigen Graphik durch eine horizontale Linie gekennzeichnet ist, ergeben sich signifikante Werte bei den Kontrollen und dem Blanking von 200 ms bei $-2,00^\circ$ ($T(13)=-22.977$; $p<.001$ s.), bei $-1,00^\circ$ ($T(13)=-8.738$; $p<.001$), bei $-0,30^\circ$ ($T(13)=-3.616$; $p=.003$) und bei $+2,00^\circ$ ($T(13)=3.973$; $p=.002$), nicht allerdings bei $+0,30^\circ$ und bei $+1,00^\circ$.

Bei den Patienten und der Bedingung mit postsakkadischem Blanking ergeben sich beim Vergleich mit der Ratewahrscheinlichkeit bei jedem Versatz keine Signifikanzen.

Bei den Kontrollprobanden und den Parietalpatienten ergeben sich in den Kontrollbedingungen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Ratewahrscheinlichkeit, was in dieser Bedingung zu erwarten war.

Ergebnisse

Weder bei den Patienten noch den Kontrollen wurde die Wahrnehmung der Zielpunktverschiebung durch die Richtung oder die kraniotopie Position des Zielpunktes beeinflusst.

Bei der Berechnung der Graphik von Percent Forward fällt auf, dass bei Blankingbedingung bei den Kontrollen die Kurve ein wenig nach unten verschoben zu sein scheint. Dies liegt vermutlich an vermehrt durchgeführten hypometrischen Sakkaden und den z.T. nur geringen Versätzen, von z.B. $0,30^\circ$ zu liegen, die dann so gering sind, dass keine Korrektur notwendig ist.

Wie in oben genannten Untersuchungen (Lynch und McLaren, 1989; Pierrot-Deseilligny, 1990) bereits erwähnt wird, sind die Sakkaden bei Parietalhirnpatienten häufig dysmetrisch und hauptsächlich hypometrisch. Dies zeigte sich auch hier in den durchgeführten Untersuchungen. Als Beispiel sind in der unteren Graphik jeweils zwei Trials eines Patienten und eines Normalprobanden mit einer Backward-Bedingung dargestellt. In der oberen Zeile sind die Augendaten des Normalprobanden und in der unteren Zeile die des Parietalhirnpatienten zu sehen. Beide haben ein vergleichbares Alter. Links ist die Bedingung ohne das postsakkadische und rechts mit postsakkadischem Blanking zu sehen. Bei den Patienten in der unteren Zeile ist die deutliche Hypometrie der ersten Sakkade zu sehen.

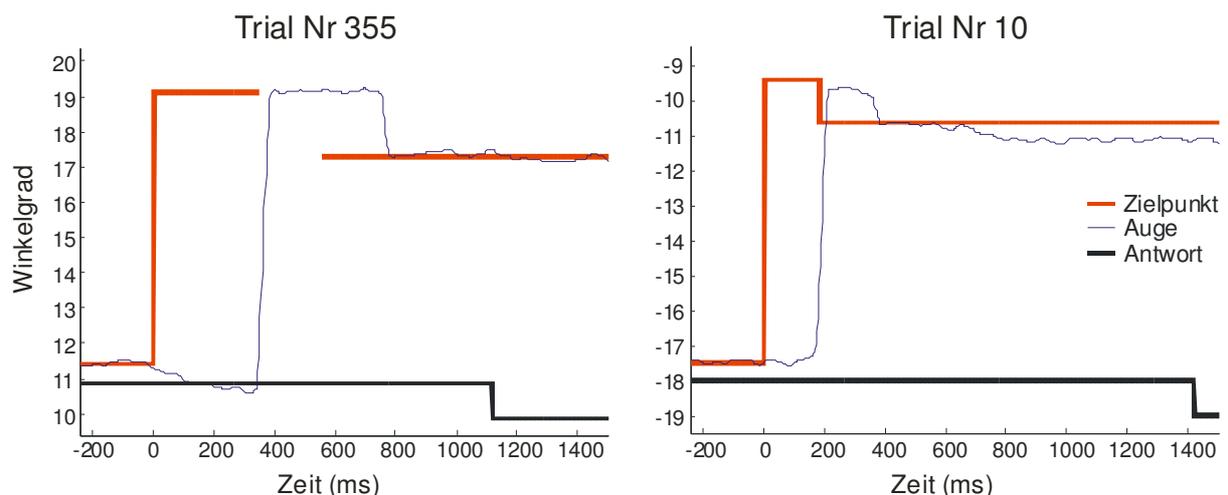


Abbildung 7 zeigt zwei Beispiele der Backward-Bedingung eines Normalprobanden links mit und rechts ohne Blanking.

Ergebnisse

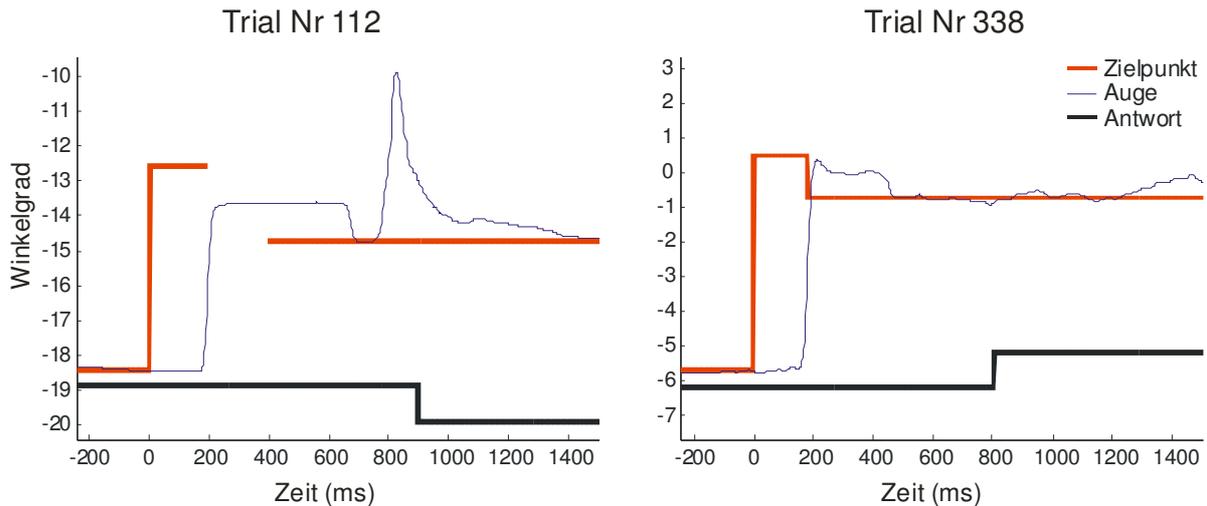


Abbildung 8 Datenbeispiel eines Parietalhirnpatienten, links mit und rechts ohne das Blanking von 200 ms.

An dieser Stelle soll der Begriff des Gains eingeführt werden, der im Zusammenhang mit verschiedenen Augenbewegungen genutzt wird. Bei Sakkaden handelt es sich um das Verhältnis der Größe einer ausgeführten Sakkade zur Größe, um den der zu verfolgende Zielpunkt springt.

Bei den hier durchgeführten Messungen bei den Patienten (mittlerer Gain 0,89) konnten keine statistisch signifikanten Hypometrien im Vergleich zu den Kontrollen nachgewiesen werden. Sie traten allerdings, was bereits die manuelle Auswertung zeigte, häufiger auf. Die Kontrollen sind desgleichen gehäuft hypometrisch – der Gain betrug hier im Mittel noch 0,93.

Diese Hypometrie zeigt auch die untere Tabelle, wo in beiden Gruppen der Gain kleiner als 1 ist. Statistisch zeigt sich allerdings beim Vergleich des Gains zwischen Patienten und Kontrollen kein signifikanter Unterschied.

| | Paradigma ohne Blanking | Paradigma mit Blanking |
|------------|-------------------------|------------------------|
| Kontrollen | 0,93 (0,06) | 0,93 (0,06) |
| Patienten | 0,88 (0,08) | 0,89 (0,07) |

Tabelle 3 Gain der ersten Sakkade (Mittelwert, Standardfehler).

3.2 Latenz der ersten Sakkade

Die Variable Latenz der ersten Sakkade ist die Zeit, die der Normalproband bzw. Parietalhirnpatient benötigt, bis das Auge auf den Sprung des Zielpunktes von 6° oder 8° nach rechts oder links mit einer Sakkade reagiert.

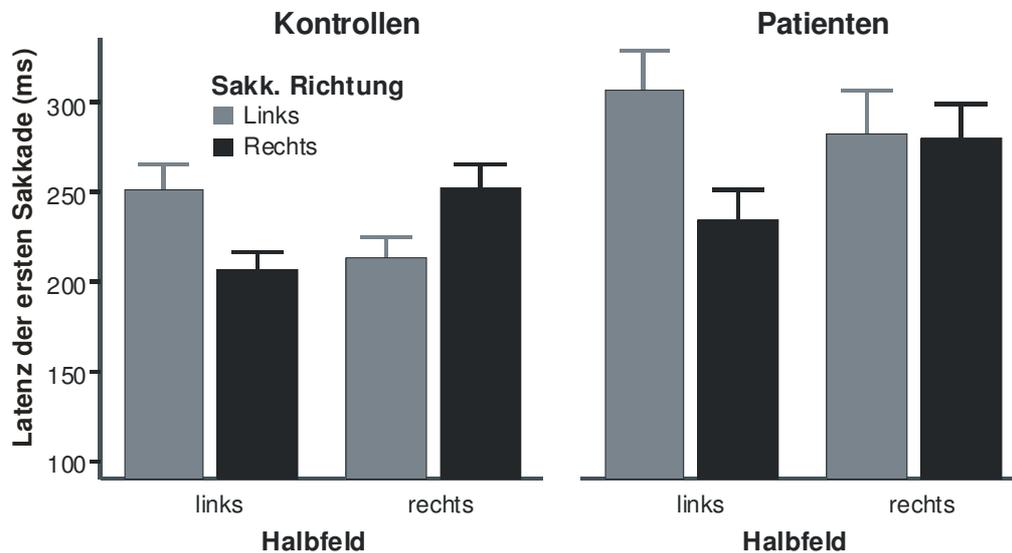


Abbildung 9 Latenz des Auges bzgl. der ersten Sakkade in ms, aufgeschlüsselt nach Gruppe, Halbfeld und Richtung des 6°- oder 8°-Sprunges.

In der univariaten Varianzanalyse zeigen sich Haupteffekte bei dem Faktor Blanking, bei dem Faktor Gruppe ($F(1, 1074)=103.031$; $p=.000$) und bei der Variablen Step 2, der Richtung des Zielpunktsprunges ($F(1, 1074)=19.095$; $p=.000$). Auch die Interaktion zwischen der Gruppe und der Richtung des Zielpunktsprunges ist bei der Blankingbedingung signifikant ($F(1, 1074)=20,356$; $p=.000$). Auch in der Bedingung ohne Blanking zeigen sich Haupteffekte bei der Variablen Gruppe ($F(1, 305)=28.251$; $p<.001$) und der Variablen Step 2 ($F(1, 305)=18.927$; $p=.000$); die Interaktion dieser beiden Variablen ist ohne das Blanking nicht signifikant ($F(1, 305)=1.815$, $p=.179$ n.s.).

Der signifikante Haupteffekt zwischen den beiden Gruppen in der Bedingung mit und ohne Blanking zeigt, dass es bei den Patienten beim Sprung des Zielpunktes zu einer Verlängerung der Latenz des Auges bis zum Beginn der Sakkade kommt. Die Signifikanz mit der Richtung des Zielpunktsprunges zeigt, dass es sich dabei um ein richtungsspezifisches und kein halbfeldspezifisches Defizit handelt. Patienten mit rechtsparietaler Läsion zeigen eine Latenzverlängerung immer in das kontraläsional gelegene Halbfeld, wie es auch die obige Graphik zeigt. Die Größe des ersten

Zielpunktsprunges hat keinen Effekt auf die Latenz des Auges auf die erste Sakkade. In den T-Tests bei gepaarten Stichproben ergeben sich bei der Variablen Latenz Auge, aufgeteilt nach Halbfeld und Richtung des Zielpunktsprungs bei den Kontrollen nur signifikante Unterschiede ($T(17)=4.234$; $p=0.001$; ($T(17)=-3.922$; $p=0.001$); ($T(17)=4.981$; $p=0.000$)). D.h. unabhängig vom Halbfeld ist die Latenz bei Zielpunktsprüngen in die Peripherie immer verlängert. Bei den Patienten zeigen sich signifikante Unterschiede im linken Halbfeld in Abhängigkeit von der Richtung des Zielpunktsprunges ($T(10)=6.259$; $p=0.000$) und in beiden Halbfeldern bei Zielpunktsprüngen nach rechts ($T(10)=-6.234$; $p=0.000$). Dies lässt sich in der obigen Graphik bereits erahnen.

Im T-Test bei unabhängigen Stichproben ergeben sich signifikante Unterschiede in beiden Halbfeldern nur bei Zielpunktsprüngen nach links ($T(27)=-3.110$; $p=0.004$). Werden diese nach rechts ausgeführt, unabhängig vom Halbfeld, lassen sich keine Unterschiede aufzeigen.

3.3 Latenz der zweiten Sakkade

Unter der Latenz der Reaktion auf den Versatz, die im weiteren auch als Latenz der zweiten Sakkade bezeichnet wird, versteht man den Zeitraum, den Parietalhirnpatienten oder Normalprobanden beanspruchen, bis sie mit einer zweiten Sakkade reagieren. Aus der – in der Literatur berichteten - verlängerten Sakkadenlatenz von Parietalhirnpatienten war zu vermuten, dass die Latenz der Korrektursakkade gegenüber der von gesunden Probanden verlängert sein würde. Dieser Effekt sollte sich besonders im kontraläsionalen Halbfeld zeigen. Möglicherweise haben vielleicht auch Amplitude oder Richtung des Versatzes einen Einfluss auf die Latenz. So könnten bei Patienten bei großen Amplituden kurze Latenzen denkbar sein oder bei Richtung des Versatzes ins kontraläsionale Halbfeld längere Latenzen. Eine Korrelation mit Richtung oder Amplitude des ersten Zielpunktsprunges bei beiden Gruppen wird nicht erwartet. Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung der Latenz der Korrektursakkade, aufgeschlüsselt nach den Gruppen und nach Blanking 200 ms und 0 ms.

Ergebnisse

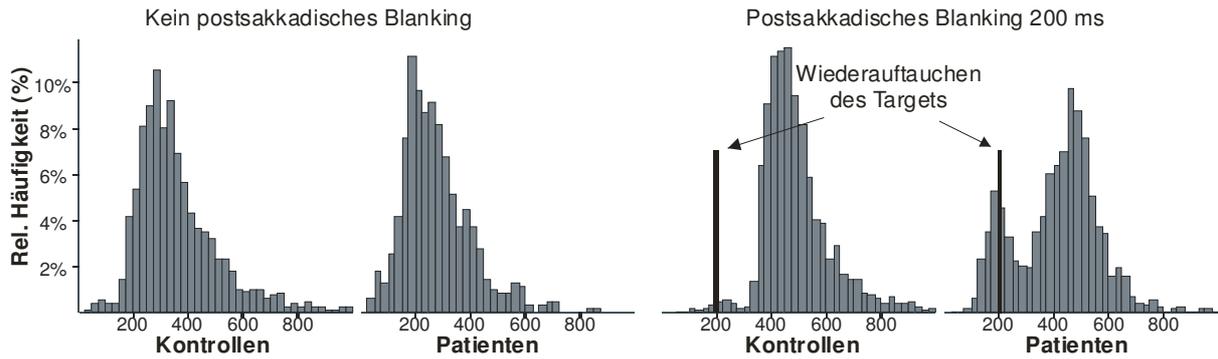


Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der Reaktionszeiten auf den Versatz in ms, aufgeteilt nach Gruppen und der Blankingbedingung.

Die Patienten führen signifikant mehr Sakkaden im Vergleich zur Kontrollgruppe durch ($F(1,69)=38.472$; $p=.000$). Die Sakkaden treten dabei vollkommen unabhängig von der Versatzgröße auf ($F(1,69)=.396$; $p=.674$ n.s.). Augenscheinlich gibt es, wie die Häufigkeitsverteilung in Abbildung 10 demonstriert, eine Reihe von Sakkaden, die nicht als Reaktion auf den Versatz des Zielpunktes gewertet werden können, denn sie treten z.T. bereits innerhalb der ersten 100 ms nach dem Versatz auf. Dies ist zu kurz, als dass sie als Reaktion auf den Versatz gewertet werden könnten.

Sakkadenlatenzen unter 80 ms sind nach Fischer (1986) nicht durch visuelle Re-evaluation des Blickziels gesteuert. Daher werden beim weiteren Vorgehen Sakkaden bis zu einem Zeitpunkt bis zu 80 ms nach Wiederscheinen des Blickziels als „schnelle Sakkaden“ bezeichnet und separat ausgewertet. Im Anschluss erfolgt die Berechnung der relativen Häufigkeit der Sakkaden auf den Versatz, die innerhalb der nun folgenden 80 bis 135 ms auftreten.

Bei der Berechnung der Häufigkeit von schnellen Korrektursakkaden (< 80 ms) und postsakkadischem Ausblenden des Blickziels zeigt die ANOVA einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe ($F(1, 81) = 52,513$, $p<.001$), aber keinen Effekt für die Amplitude des Versatzes und keine Interaktionen. D.h. Parietalhirnpatienten und Normalprobanden unterscheiden sich, aber nicht bzgl. der Amplitude. Dies ist ebenfalls in der Bedingung ohne postsakkadisches Ausblenden des Blickzieles der Fall. Daher ist der Nachweis geführt, dass es sich hier nicht um reflexive Sakkaden sondern um autonome Korrektursakkaden der ersten Sakkade handelt, die mehrheitlich ohne retinalen Input ablaufen.

Auch im Zeitraum von 80 ms bis 135 ms führen die Patienten signifikant mehr Sakkaden als die Kontrollen durch ($F(1,69)=44.203$; $p=.000$).

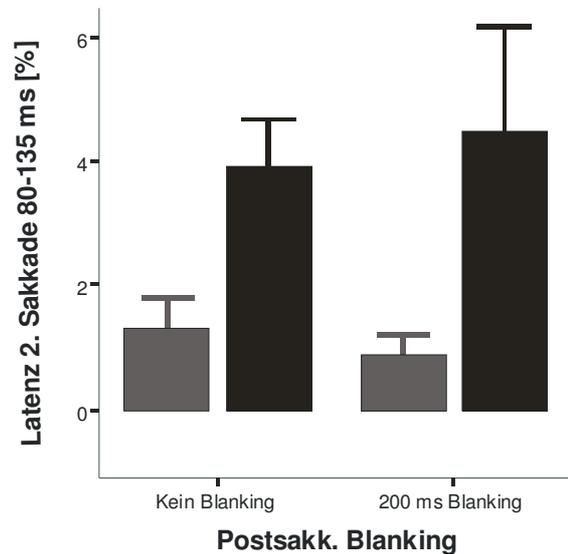
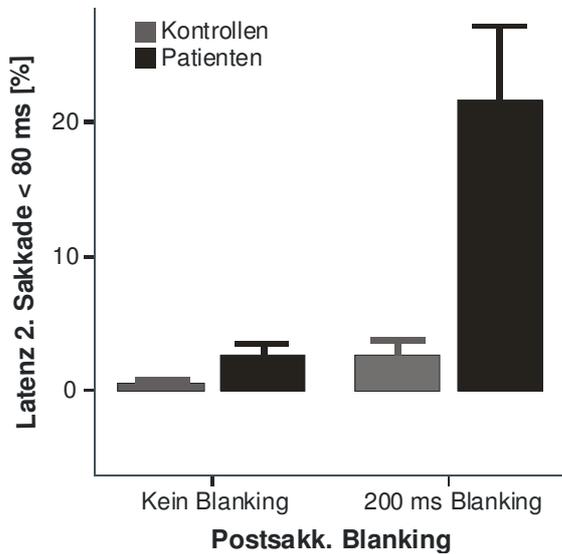


Abbildung 11 zeigt den prozentualen Anteil der Sakkaden auf den Versatz innerhalb der ersten 80 ms aufgeteilt nach Gruppe und dem postsakkadischen Blanking.

Abbildung 12 zeigt den prozentualen Anteil der Sakkaden innerhalb der 80-135 ms nach dem Versatz, aufgeteilt nach Gruppe und dem postsakkadischen Blanking.

Als Gesamtfazit ergibt sich, dass bei Sakkaden < 135 ms nach Wiederauftauchen des Targets Patienten überzufällig häufig Sakkaden mit extrem kurzer Latenz durchführen. Bei den schnellen Sakkaden mit Latenzen < 80 ms handelt es sich per definitionem um autonome Korrektursakkaden. Das Blanking-Paradigma demaskiert diesen Effekt, der in einem normalen Pro-Sakkaden Paradigma nicht deutlich wird.

3.4 Anzahl der Sakkaden

Unter der Variablen Anzahl der Sakkaden wird die Zahl an Sakkaden verstanden, die der Normalproband bzw. Parietalhirnpatient benötigt, bis er nach dem Versatz von 0,3°, 1° oder 2° nach rechts oder links wieder exakt den Zielpunkt fixiert. Die Anzahl der Sakkaden von Kontrollen und Parietalhirnpatienten sind in Abb.1 getrennt nach postsakkadischen Blanking und Halbfeld als Balkendiagramm dargestellt.

Ergebnisse

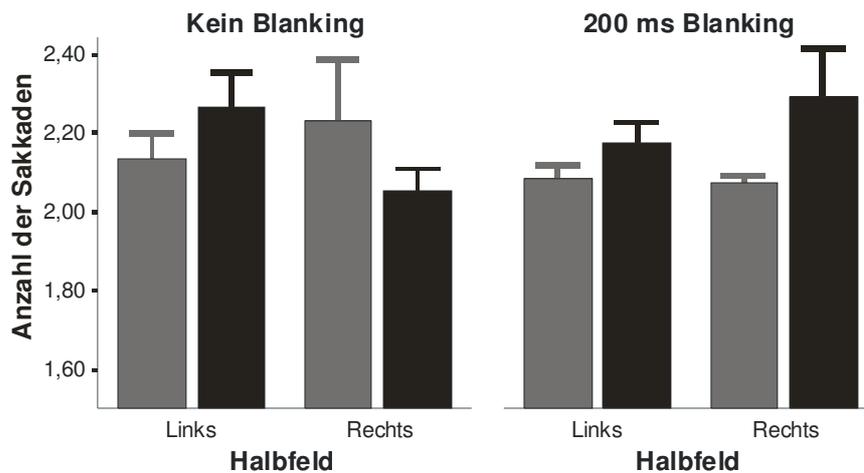


Abbildung 13: Anzahl der Sakkaden aufgeteilt zwischen den Gruppen und nach Blanking und Halbfeld. Schwarz entspricht den Patienten und grau den Normalprobanden.

Im T-Test bei ungepaarten Stichproben - beim Vergleich beider Gruppen - ergibt sich bei der Bedingung ohne das postsakkadische Blanking keine Signifikanz, d.h. Patienten und Kontrollen führen in dieser Bedingung ungefähr die gleiche Sakkadenanzahl durch, wie auch die obige Graphik erahnen lässt. In der Bedingung mit postsakkadischem Blanking benötigen die Patienten indes signifikant mehr Sakkaden als die Kontrollpersonen ($T(23)=-2.016$; $p=.007$).

Im T-Test bei gepaarten Stichproben ergibt sich statistisch auch nur zum Teil ein Unterschied in den beiden Gruppen. Unterschiede konnten bei den Kontrollen nicht nachgewiesen werden. Anders verhält es sich bei den Patienten: hier konnten im Bereich ohne das postsakkadische Blanking eine Signifikanz nachgewiesen werden (ohne postsakkadisches Blanking ($T(5)=6.474$; $p=.001$); mit postsakkadischem Blanking ($T(10)=-1.356$; $p=.205$)). Da die Sakkadenanzahl nicht normalverteilt war, wird der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Der Mann-Whitney-Test zeigt in der Bedingung mit postsakkadischem Blanking bei den Patienten eine Signifikanz ($p=.038$).

Im Rahmen der breiteren statistischen Untersuchung ergeben sich keine weiteren statistisch signifikanten Werte bei anderen festen Faktoren.

Es wurde von einer statistischen Signifikanz im Vorfeld ausgegangen, die sich bei der Bedingung ohne das Blanking nicht bestätigte. Wenn ein postsakkadisches

Blanking durchgeführt wird, führen die Patienten signifikant mehr Sakkaden durch, bis sie nach dem Versatz wieder genau auf dem Zielpunkt liegen.

3.5 Latenz der Reaktion auf die Antwort

Die Latenz der Reaktion auf die Antwort, hier als Latenz der Hand bezeichnet, ist definiert als Zeitraum, den Parietalhirnpatienten und Normalpersonen benötigen, bis sie antworten, ob der Versatz von 0,3°, 1° oder 2° in Kombination mit der Richtung des 6°- oder 8°-Sprunges in die gleiche oder in die entgegengesetzte Richtung gehen.

Zu Beginn der statistischen Untersuchung wird festgelegt, dass nur solche Latenzen der Hand gewertet werden, wenn die dazugehörige Antwort in einem Zeitraum von 200 ms bis 5000 ms nach dem Versatz gegeben wird. Antworten, die vor den 200 ms gegeben werden, können nicht berücksichtigt werden, da in dieser extrem kurzen Zeitspanne eine solche kognitiv/motorische Leistung nicht erbracht werden kann und ein Tastendruck in einem solch kurzen Zeitraum eher aus anderen Gründen gegeben wird. Auch Antworten, die erst nach 5000 ms gegeben werden, werden nicht miteinbezogen. Hier wird davon ausgegangen, dass die Untersuchten entweder unschlüssig waren oder den dazugehörigen Trial zu spät mitbekommen haben bzw. unaufmerksam waren und deshalb so spät antworten.

Die Latenz der Reaktion auf die Antwort von Normalpersonen und Parietalpatienten sind in der folgenden Abbildung als gruppiertes Balkendiagramm dargestellt.

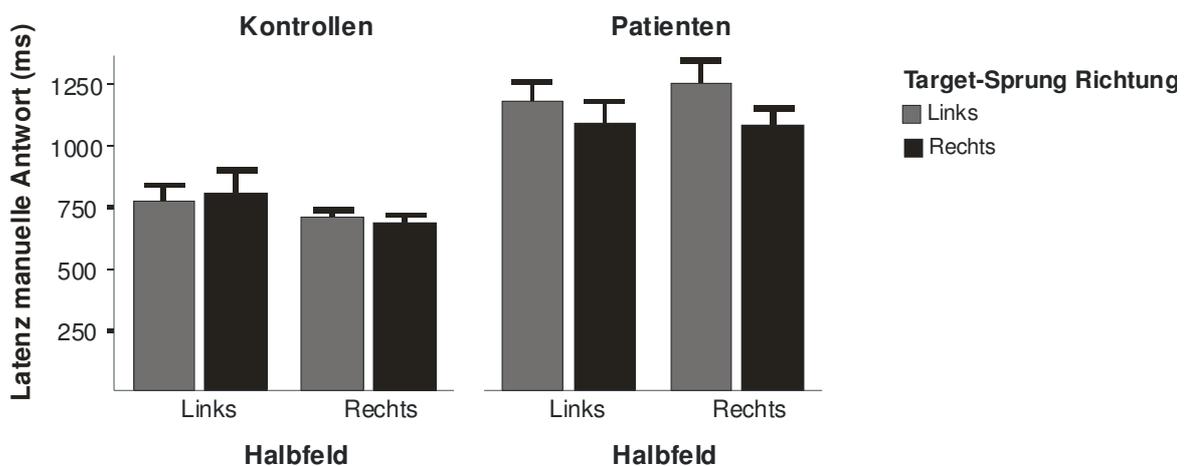


Abbildung 14 zeigt die Latenz der manuellen Antwort, aufgeteilt nach Gruppe, Halbfeld und nach Richtung des ersten Zielpunktsprunges. Die Parietalhirnpatienten benötigen signifikant längere Zeit zum Antworten im Vergleich zu den Normalprobanden.

Statistisch ergibt sich ein signifikanter Haupteffekt bei der Variablen Latenz der Hand in der univariaten Varianzanalyse bei der Gruppe und den Bedingungen ohne ($F(1,179)=30.254$; $p=.000$) und mit ($F(1,184)=143.908$; $p=.000$) postsakkadischem Blanking. D.h. Parietalpatienten benötigen mit ihren durchschnittlich 1276 ms signifikant mehr Zeit, die Antwort Forward oder Backward im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 869 ms zu geben.

Auffällig ist bei den Patienten ein Haupteffekt der Variablen Richtung des ersten Zielpunktsprunges ($F(1,184)=5.699$; $p=.018$). Wie auch die obige Graphik zeigt, existiert auch bei der Latenz zur Gabe der Antwort ein richtungsspezifisches Defizit. Ist die Richtung des ersten Zielpunktsprunges nach kontraläsional gerichtet, verlängert sich die Latenz zur Antwort. Bei den Kontrollen lässt sich in der Graphik dagegen ein schwacher halbfeldspezifischer Effekt vermuten, den die Statistik allerdings nur in der Bedingung ohne das postsakkadische Blanking bestätigen kann ($F(1,179)=4.870$; $p=.029$).

Der T-Test bei gepaarten Stichproben ergibt bei Patienten und Kontrollen keine Signifikanz. Im Wilcoxon-Test zeigt sich eine signifikante Interaktion bei den Kontrollen im Vergleich des linken gegen das rechte Halbfeld beim Targetsprung nach rechts ($p=.011$), was den schwachen halbfeldspezifischen Effekt hervorhebt. Bei den Patienten zeigt dieser Test nur eine Interaktion im rechten Halbfeld: der Vergleich der Richtung des ersten Zielpunktsprunges ist hier signifikant verschieden ($p=.041$), was die Richtungsspezifität ihres Defizits unterstreicht.

3.6 Zusammenfassung der statistischen Resultate im Blankingparadigma

Beim Antwortverhalten ergeben sich beim Vergleich zwischen den Gruppen beim postsakkadischem Blanking nur Signifikanzen bei -2° und bei -1° . In der Bedingung ohne das Blanking zeigen sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Beim Vergleich des Wertes „Percent Forward“ gegen den Mittelwert (50%) ergeben sich signifikante Werte bei den Kontrollen mit Blanking bei $-2,00^\circ$, $-1,00^\circ$, $-0,30^\circ$ und bei $+2,00^\circ$, nicht jedoch bei $+0,30^\circ$ und $+1,00^\circ$. Bei den Patienten und dem postsakkadischem Blanking ergeben sich beim Vergleich mit dem Chance Level bei jedem Versatz keine Signifikanzen.

Bei beiden Gruppen zeigt die Kontrollbedingung keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Ratewahrscheinlichkeit und die Wahrnehmung der Zielpunktverschie-

bung wurde weder durch die Richtung oder die kraniotope Position des Zielpunktes beeinflusst. D.h. Patienten können durch ihre Läsion weder mit noch ohne das Blanking intrasakkadische Zielpunktverschiebungen wahrnehmen.

Signifikante Hypometrien konnten beim Vergleich der Gruppen nicht gefunden werden; es ist indes anzunehmen, dass die Sakkaden der Patienten hypometrischer sind.

Bei der Latenz bis zur ersten Sakkade findet sich ein signifikanter Haupteffekt zwischen den beiden Gruppen in der Bedingung mit und ohne das postsakkadische Blanking und Patienten benötigen eine signifikant höhere Latenzzeit. Dabei handelt es sich um ein richtungsspezifisches Defizit. Die Amplitude zeigt hier keinen Einfluss. Auffällig ist eine signifikant längere Latenz der Kontrollen bei Zielpunktspürungen in die Peripherie, was sich nicht bei den Patienten zeigt. Bei den Patienten zeigen sich signifikante Unterschiede im linken Halbfeld bei Zielpunktspürungen nach links und in beiden Halbfeldern bei Zielpunktspürungen nach rechts. Der T-Test bei unabhängigen Stichproben (Gruppenvergleich) zeigt signifikante Unterschiede in beiden Halbfeldern nur bei Zielpunktspürungen nach links. Werden diese nach rechts ausgeführt, unabhängig vom Halbfeld, lassen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen.

Bei der Latenz der Sakkade auf den Versatz zeigt sich eine Besonderheit in der Verteilung, die so noch nicht bekannt war. Unter der Bedingung mit postsakkadischem Blanking führen Patienten signifikant mehr Korrektursakkaden in den ersten 80 ms im Vergleich zur Kontrollgruppe durch. Es handelt sich dabei um autonome Sakkaden, die zur falsch generierten ersten Sakkade der Patienten gehören. Die Amplitude der ersten Sakkade spielt dabei keine Rolle und es existiert keine Korrelation zwischen der Menge an Korrektursakkaden und der Wahrscheinlichkeit der korrekten Wahrnehmung der Zielpunktverschiebung. Auch das Halbfeld, die Richtung der ersten Sakkade oder die Richtung der Verschiebung zeigen keinen Effekt. Auch im anschließenden Zeitraum bis 135 ms führen die Patienten signifikant mehr Sakkaden als die Kontrollen durch.

Wenn man die Gesamtzahl der sakkadischen Augenbewegungen beim Blankingparadigma betrachtet, führen die Patienten in der Blanking-Bedingung signifikant mehr Sakkaden durch. Innerhalb der Kontrollen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Ohne das postsakkadische Blanking führen Patienten signifikant mehr Sakkaden durch. Weitere Interaktionen finden sich hier nicht.

Ergebnisse

Bei der Untersuchung der Latenz auf die manuelle Antwort bezogen auf den Zeitraum von 200 ms bis 5000 ms nach dem Versatz benötigen Parietalhirnpatienten mit ihren durchschnittlich 1276 ms signifikant mehr Zeit, die Antwort Forward oder Backward im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 869 ms zu geben. Hier existiert bzgl. der Latenz ein richtungsspezifisches Defizit bei den Patienten bezogen auf die Richtung des ersten Zielpunktsprunges.

4 Diskussion

4.1 Multimodale Raumrepräsentation und Remapping im PPC bei Sakkaden

Die neuronalen Mechanismen bei der kraniotopen Aktualisierung des visuellen Raumes während Sakkaden sind noch wenig analysiert. Ältere Studien an Affen und klinische Studien an Patienten mit Hirnschäden zeigen, dass der PPC hierbei die Schlüsselrolle besitzt. Wie bereits zu Beginn dieser Arbeit erwähnt wurde, besitzen alle untersuchten Patienten eine Läsion der lateralen intraparietalen Area (LIP) innerhalb des PPC in der seitlichen Wandung des Sulcus intraparietalis. Diese Region ist hauptsächlich spezialisiert auf sakkadische Augenbewegungen (Cohen und Andersen, 2002) und der Raum wird hier repräsentiert, den der Mensch durch seine Augen erschließen kann, wobei Sakkaden das vorherrschende Mittel sind, mit denen der Mensch seine Umgebung erschließt (Colby und Goldberg, 1999). Dieser Raum ist beschränkt auf Objekte bzw. deren Lokalisationen, die vom Betrachter beachtet werden (Critchley, 1953; Lynch und McLaren, 1989; Duhamel et al., 1992). Dieser Sachverhalt ist Grundlage für das hier durchgeführte Sakkadenparadigma und die Läsion des PPC impliziert die Störung dieser Raumrepräsentation.

Auch die bereits oben genannte ständige Aktualisierung des Raumes ist gestört. Diese wird auch als Remapping bezeichnet und stellt eine Aktivitätsstruktur dar, die Neurone der LIP und auch des frontalen Augenfeldes und des Colliculus superior erzeugen. Wenn ein salienter visueller Stimulus kurz vor einer Sakkade gezeigt wird, wird die Repräsentation dieses Stimulus zum Zeitpunkt der Augenbewegung neu kartiert bzw. remapped. Diese Aktualisierung beruht anscheinend auf einer parallelen Weitergabe des Befehls über die Augenbewegung (Nakamura und Colby, 2002).

Die LIP besitzt also ein Signal, das das Sakkadenziel und die Sakkade selbst beschreibt und die Erinnerung an den Sakkadenplan während einer gewissen Verzögerung aufrechterhält. Die erste Funktion ist der Nutzen des sakkadischen Signals, Informationen bereitzustellen, durch die der parietale Kortex die visuelle Repräsentation aktualisieren kann. Dadurch kann eine Augenbewegung kompensiert werden, da eine räumlich genaue Vektorenkarte der visuellen Umgebung trotz des sich bewegenden Auges erstellt wird.

Die zweite Funktion ist der Beitrag zur "Karte der salienten Stimuli". Auf einer solchen Salienzkarte werden Objekte abgebildet, die durch basale visuelle Verarbeitung als

ein Objekt erkannt werden. Es ist bekannt, dass die Aufmerksamkeit am Ziel der sakkadischen Augenbewegung lokalisiert ist (Bisley und Goldberg, 2003).

Visuelle Informationen müssen immer remapped werden und dabei wird mit einfachen, grob geometrischen Verfahren gearbeitet. Wenn Auge oder Körper sich bewegen, werden die gespeicherten Lokalisationen der Objekte einheitlich durch einen gemeinsamen Vektor verschoben. Das Remappen arbeitet dabei mit unterschiedlichen Informationsquellen, auf die im folgenden Kapitel noch genauer eingegangen wird. Beteiligt sind der PPC, der Colliculus superior und der frontale Kortex. Die neurophysiologische Konsequenz, dass die Informationen auf Höhe des SC kreuzen müssen, führt dazu, dass auch hier eine Karte entsteht, die Collicular map (Medendorp et al., 2002).

In einem Experiment an Affen konnten Colby und Goldberg belegen, dass die Repräsentation eines Stimulus in einem Koordinatensystem dessen Ursprung ein initialer Fixationspunkt ist, neu kartiert wird, in ein Koordinatensystem, dessen Ursprung der neue Fixationspunkt ist. D.h. zum Zeitpunkt einer Stimulusentstehung, während ein Affe einen initialen Fixationspunkt anschaut, um dann eine Sakkade zu einem neuen Stimulus zu vollführen, aktiviert der neue Stimulus einen Satz von Neuronen, deren receptive Felder den stimulierten Bereich umgeben. Einige dieser Neurone feuern dann noch kontinuierlich weiter, nachdem der Stimulus bereits verschwunden ist. Diese verschlüsseln dabei eine Gedächtnis-Spur über die Lokalisation, an der der Stimulus auftauchte. Zum Zeitpunkt der Augenbewegung ändert sich die Aktivität, ursprünglich evoziert durch den nun verschwundenen Stimulus von den ursprünglichen Neuronen. Es bildet sich ein neuer Satz von Neuronen, deren receptive Felder nun den stimulierten Bereich umgeben. Diese Neukartierung findet im Zeitraum um eine Sakkade herum Schritt für Schritt statt. Einige Neurone der LIP beginnen bereits vor einer Sakkade prädiktiv hin zu einem Stimulus zu reagieren (Colby und Goldberg, 1999).

Die Neukartierung aktualisiert die interne Repräsentation des Raums in Verbindung mit den Augenbewegungen, sodass immer die gegenwärtige Augenbewegung wiedergegeben wird. Dieser Prozess verlangt eine anspruchsvolle Berechnung um eine Veränderung der Erregung vom ursprünglichen Koordinatenrahmen in den post-sakkadischen Koordinatenrahmen zu transferieren (Colby und Goldberg, 1999). Während dieses Prozesses wurden in der hier durchgeführten sakkadischen

Augenbewegungsaufgabe objektive und auch subjektive Größen erhoben. Durch die parietale Läsion der Patienten können die Repräsentation eines Stimulus in einem Koordinatensystem und auch die Neukartierung nach einer Sakkade nicht mehr durchgeführt werden. Dies führt bei den Patienten zwangsläufig zu einer Störung von Raumkonstanz und Raumwahrnehmung und so auch zu Fehlern bei der Ausführung der Sakkaden, was durch die bei den Messungen erhobenen Parameter verifiziert wird. Nach Läsionen des rechten PPC kommt es postsakkadisch zu einer Verschlechterung der visuoräumlichen Kodierung. Das Antwortverhalten der Patienten als Zeichen der räumlichen Lokalisationsfähigkeit nach Sakkaden geht im Vergleich zu den gesunden Normalprobanden nicht über die Ratewahrscheinlichkeit hinaus. Neben dieser subjektiven Wahrnehmungsaufgabe zeigt sich dies auch bei den erhobenen objektiven Größen. Die Latenz der ersten und zweiten Sakkaden und der manuellen Antwort sind bei den Patienten teils signifikant verlängert. Im normalen Alltag zeigen sich diese subtilen Störungen bei den Patienten nicht und können aber durch obige Untersuchungen aufgedeckt werden.

4.2 Die Rolle und Dynamik der Raumkonstanz

Es gibt einige Beispiele, die die extreme Sensibilität der Raumkonstanz während sakkadischer Augenbewegungen demonstrieren, obwohl diese unter normalen Bedingungen scheinbar perfekt ist: Alkoholkonsum kann die normalen Funktionen stören und führt zu einem Zusammenbruch der Konstanz wie auch Augenmuskelparesen. Wiederholt durchgeführte große Sakkaden führen zu scheinbaren Verschiebungen mit jeder Sakkade. Eine einzige große Sakkade von einem zum anderen Punkt – wenn beide Punkte am äußeren Rand des okulomotorisch erreichbaren Bereichs zu finden sind – kann bereits mit der wahrgenommenen Raumkonstanz interferieren (Bridgeman et al., 1994). Dennoch ist die Raumkonstanz trotz sakkadischer Augenbewegungen konstant und verändert sich nicht (Deubel et al., 1998).

Für Stimuluslokalisationen nach einer Sakkade sind hochqualitative Information über die prä-sakkadische Lokalisation des Zielpunkts während der Sakkade und ein präzises extraretinales Signal notwendig. Diese werden normalerweise in der Wahrnehmung nicht verwendet. Dies scheint daran zu liegen, dass das visuelle System standardisiert die visuelle Stabilität eines Objektes, das kontinuierlich vor und nach

einer Sakkade vorhanden ist, annimmt. Diese Annahme kann aber gebrochen werden, wenn eine große Diskrepanz zwischen der Größe der Augenbewegung und der Bildposition liegt oder wenn das Objekt nach der Sakkade nicht sofort wieder präsent ist. Nur unter dieser Bedingung werden präzise transsakkadische Informationen und extraretinale Signale verwendet, um Informationen über die Objektverschiebung zu erlangen. Dieser eigentümliche Effekt der Enthüllung von transsakkadischen Informationen stellt ein nützliches Werkzeug zur Untersuchung der visuellen Stabilität und der Natur der räumlichen Information dar, die während einer Sakkade transferiert werden (Deubel et al., 1998).

Wie in Kapitel 1.1 berichtet, dauert die Durchführung einer Sakkade von 15° etwa 70 ms und während dieser werden visuelle Informationen unterdrückt. Diese sakkadische Suppression beginnt bereits kurz vor der Sakkade. Damit trotz einer sakkadischen Augenbewegung der Raum in der Wahrnehmung als stabil wahrgenommen wird, wird die Größe der infolge der Augenbewegung zu erwartenden retinalen Bildverschiebung bereits im Vorfeld der Sakkade bestimmt. Dies geschieht am genauesten mittels der Efferenzkopie-Information als Kopie des neuronalen Signals zur Ausführung der Sakkade. Diese Information wird im posterioren parietalen Kortex mit der tatsächlichen retinalen Bildverschiebung, der Afferenz verrechnet.

Für den Fall, dass die retinale Bildverschiebung ausschließlich das Ergebnis der Sakkade ist, werden sich diese beiden auslöschen, was vom visuellen System als eine Stationarität der Welt („Raumkonstanz“) interpretiert wird. Wenn sich diese Informationen jedoch nicht auslöschen, bleibt ein Defizit beim Vergleich der Werte; dies ist dann der Fall, wenn während der Sakkade eine Bewegung stattgefunden hat, wie zum Beispiel der Versatz des Blickziels in unserem Experiment. Menschen nehmen nicht nur die durch die Sakkaden entstandenen Veränderungen der visuellen Umgebung auf der Retina wahr, sondern auch die selbsterzeugten Relativbewegungen, z.B. der Augen oder des Kopfes.

Bei der Raumkonstanz während sakkadischer Augenbewegungen handelt es sich um eine grundlegende Funktion der visuellen räumlichen Wahrnehmung; sie ist Voraussetzung für eine exakte Lokalisation von visuellen Zielpunkten in der Umgebung. Wenn sich die Information über die Lokalisation eines Zielpunktes mit jeder Augenbewegung ändert, reicht dies nicht für eine exakte räumliche Lokalisierung

aus. Es müssen auch Informationen über die momentane Augenposition oder zumindest über die bevorstehende Augenbewegung mit einbezogen werden.

Drei Informationsquellen dienen der exakten räumlichen Lokalisation und sie beschreiben verschiedene Arten der Information zur Aufrechterhaltung einer visuellen Stabilität während Sakkaden:

1. Die retinale Information über die Struktur der visuellen Umgebung, die den Zielpunkt umgibt, stellt eine Möglichkeit zur Reorientierung nach einer sakkadischen Augenbewegung dar. Hierbei wird der visuelle Input post-sakkadisch reevaluiert. Das bedeutet, es werden Bildinhalte genutzt, um in Verbindung stehende Lokalisationen zu bestimmen (Heide und Kömpf, 1997).

Infolge der Zeitspanne, die vergeht, bis das retinale Signal zum Kortex gelangt, wird die Stabilität der visuoräumlichen Wahrnehmung und Lokalisation temporär unterbrochen. Diese Information ist auf Grund einer postsakkadischen Verzögerung von mindestens 100 ms nicht abrufbar. Das retinale Signal spielt bei den hier durchgeführten Untersuchungen keine Rolle. Da die Probanden in völliger Dunkelheit sitzen, kann kein Bezug zu einer visuellen Umgebung hergestellt werden.

Ein anderer Mechanismus zur Erhaltung der visuellen Stabilität ist das Nachlassen der visuellen Sensitivität während oder direkt vor einer Sakkade. Einer der ersten Berichte über dieses Phänomen schrieben Erdmann und Dodge im Jahr 1898. Sie berichteten über die Unfähigkeit eines Lesers, Buchstaben in der Mitte einer Textlinie wahrzunehmen, wenn dieser Leser eine schnelle Augenbewegung vom einen Ende zum anderen Ende der Zeile macht (Erdmann und Dodge, 1889). Dieses kurzzeitige Ausblenden des Seheindrucks während einer Sakkade wird als sakkadische Suppression bezeichnet (Zuber et al., 1946).

Diese sakkadische Suppression der Bildverschiebung, auch als Saccadic Suppression of Image Displacement (kurz SSID) bezeichnet, verhindert eine Wahrnehmung der sakkadenassoziierten Bewegung der visuellen Szenerie auf der Retina (Heide und Kömpf, 1997). Dieses System erklärt, warum unsere Umgebung stabil erscheint, obwohl wir eine Sakkade machen. Da während einer Sakkade der Bildeindruck unterdrückt wird, ist ein Erwerb von visueller Informationen nur während stabiler Fixation möglich. Essentiell ist die

Bildunterdrückung für das Blanking-Paradigma, da nur das Sakkadenziel abgespeichert wird und keine Änderungen mehr während der Sakkade zugelassen werden. Somit kann die intrasakkadische Bildverschiebung nicht mehr wahrgenommen werden.

2. Der propriozeptive Input der Augenmuskeln ist eine weitere wichtige Quelle der extraretinalen Information über die Augenposition. Sie reicht allerdings nicht aus, die Raumkonstanz aufrechtzuerhalten. Analog zu dem retinalen Input gibt es hier eine afferente Verzögerung des Prozesses von mindestens 20 ms nach dem Start der Sakkade (Heide und Kömpf, 1997).
3. Von Helmholtz (1962) postulierte ein Signal im Gehirn, dessen Entstehung verbunden ist mit der aktiven Verschiebung der Augen das von dort zu den Augenmuskeln verläuft und bezeichnete es als "Willensanstrengung" bzw. den "effort of will". Es handelt sich dabei um einen sakkadenassoziierten neuralen Outflow. 1950 veröffentlichten von Holst und Mittelstaedt ihr Modell über das Reafferenzprinzip, dieses Signal wird dabei als "Efferenzkopie" bezeichnet. Es handelt sich um die frühesten Versuche der Beschreibung der Raumkonstanz in Form von Annullierungstheorien, bei denen sensorische Effekte einer Augenbewegung durch ein simultanes, gleiches und gegensätzliches extraretinales Signal über die Augenposition in der Augenhöhle ersetzt werden. Beide Signale annullieren sich gegenseitig irgendwo im Gehirn, was in einer raumkonstanten Repräsentation des visuellen Raumes resultiert. Die okulomotorische Efferenzkopie und die Propriozeption, oder eine Kombination von beiden vermindern den störenden Effekt eines versetzten retinalen Bildes durch die Sakkade (v. Holst und Mittelstaedt, 1950). Diese Annullierungstheorien können die Raumkonstanz jedoch ohne andere Unterstützung nicht aufrechterhalten, da extraretinale Signale, bestehend aus Efferenzkopie und Propriozeption keine exakten Kopien der aktuellen Augenbewegung darstellen (Deubel et al., 1998).

Somit reflektiert die Efferenzkopie, die auch als "corollary discharge" bezeichnet wird, eine sakkadenassoziierte neurale Entladung (Sperry, 1950; Guthrie et al., 1983) bzw. eine Kopie der motorischen Innervation (Bridgeman, 1995). Im okulomotorischen System stellt die Efferenzkopie das einzige extraretinale Signal über die Augenposition da, das ohne Verzögerung

verfügbar ist (Bridgeman, 1995). Dieses Signal löscht die neurale Erregung, die durch die Reafferenz der retinalen Bildverschiebung hervorgerufen wird. Dadurch wird ohne Verzögerung während der Sakkade eine visuelle Stabilität signalisiert. Sie stellt die neutrale Basis für eine exakte Lokalisierung von Objekten im extrapersonellen Raum dar (Bridgeman et al., 1994; Heide und Kömpf, 1997). Es handelt sich dabei um die wichtigste extraretinale Informationsquelle für die Wahrnehmungslokalisierung und die motorische Aktivität (Bridgeman, 1995).

Punkt 2 und 3 ergeben zusammen das sog. extraretinale Signal (Matin und Matin, 1972). Es gibt Hinweise auf ein einheitliches extraretinales Signal, da die scheinbare Position von kurzaufleuchtenden Objekten während einer Sakkade oft in Richtung dieser Sakkade verschoben scheint. Dieses Phänomen wird auch als Kompression des Raumes bezeichnet (Dassonville et al., 1995; Bockisch und Miller, 1999; Santoro et al., 2002). Hierbei wird die Richtungskonstanz für aufleuchtende Stimuli in Dunkelheit grob gestört, wenn sie in der Nähe einer Sakkade auftreten. Die ersten Wissenschaftler, die Fehler bei der Lokalisation von aufleuchtenden Objekten um den Zeitpunkt einer Sakkade herum studierten, waren Leonard Matin und Kollegen (siehe Matin und Matin, 1972). Diese und andere Studien analysierten die Wahrnehmung von kurzen lokalisierten Blitzen vor, während oder nach der Sakkade. Ein generelles Ergebnis ist, dass diese Stimuli systematisch falsch lokalisiert werden. Diese Mislokalisierung beginnt ca. 100 ms bevor die Augen mit der Bewegung beginnen; hier tendieren die Beobachter dazu, die aufleuchtenden Zielpunkte in Richtung der Sakkade verschoben wahrzunehmen. Diese wahrgenommene Verschiebung erreicht ein Maximum je näher dies am zeitlichen Beginn der sakkadischen Bewegung liegt. Die wahrgenommenen Verschiebungen sind vermutlich eine Reflektion des Mechanismus, der die momentanen Veränderungen in der retinalen Position, hervorgerufen durch die Bewegung der Augen, kompensiert. Detailliertere Berechnungen der sakkadischen Mislokalisierung zeigen, dass die Mislokalisierung von aufleuchtenden Zielpunkten vor oder während der Sakkaden räumlich nicht einheitlich ist (Schlag und Schlag-Rey, 1995).

Normalerweise wird die Efferenzkopie zu Gunsten visueller und damit zuverlässigerer Informationen vernachlässigt. Fehlt jedoch nach einer Sakkade der optische Stimulus, wird auf nichtvisuelle, „extraretinale“ Informationen zurückgegriffen. Durch die Verschiebung des Stimulus während der Sakkade wird

das Wahrnehmungssystem gezwungen, Zugang zur den genauen nicht-visuellen Informationen zubekommen, wobei das SSID in den Hintergrund tritt. Hierbei spielen die oben genannten Mechanismen eine große Rolle (Deubel et al., 1996). Keiner dieser Mechanismen kann die retinale Bildverschiebung während einer Sakkade vollständig kompensieren, so dass der Seheindruck konstant bleibt (Raumkonstanz). Sie arbeiten scheinbar alle zusammen und jeder von ihnen besitzt einen anderen Zeitverlauf (Bridgeman, 1995).

4.3 Die Evaluation der Raumkonstanz und räumliche Lokalisationsfähigkeit beim Blankingparadigma bei Parietalhirnpatienten

Bei den hier mit dem Blanking-Paradigma durchgeführten Untersuchungen wird der Zielpunkt, dessen Konstanz vor der Sakkade angenommen wird, auf Grund des Versatzes nicht an der Lokalisation gefunden, an der er erwartet wird. Eine vorher angenommene Stabilität des Raums wird verworfen.

Ein Objekt wird in der Regel als stabil wahrgenommen wird, wenn es am Ende einer Augenbewegung sichtbar ist. Wenn der Zielpunkt ausgeblendet wird, sogar nur 50 ms nach Sakkadenbeginn, dann schafft das visuelle System nicht, diesen wieder zu finden und die ursprüngliche Annahme der Stabilität des Zielpunkts wird aufgehoben. In der natürlichen visuellen Umgebung arbeitet dieses System gut, weil Objekte üblicherweise nach Sakkaden nicht verschwinden. Jedoch werden fixierte Objekte häufig durch andere Objekte kurz verdeckt, in der natürlichen Umgebung z.B. durch wehende Blätter oder Schnee. Wenn die Zeitspanne der Verdeckung nur kurz ist, wird das Objekt konstant wahrgenommen, aber es wird hinter dem verdeckenden Objekt wahrgenommen. Dieser Effekt wurde von Michotte (1963) als amodale Komplettierung bezeichnet (Deubel et al., 2002).

Die einzelnen Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Raumkonstanz können beim postsakkadischen Blanking-Paradigma unterschiedlich gewertet werden.

Die retinalen Informationen über die Struktur der visuellen Umgebung, die den Zielpunkt umgibt, stellt zwar eine Möglichkeit zur Reorientierung nach einer sakkadischen Augenbewegung dar, aber sie kann bei diesem Paradigma nicht verwendet werden. Die Patienten und Kontrollprobanden sitzen in einem völlig abgedunkelten Raum und sehen lediglich die Zielpunkte, so dass Möglichkeiten zur visuellen Reorientierung nicht vorliegen. Der propriozeptive Input der Augenmuskeln ist zwar eine

Quelle der extraretinalen Information über die Augenposition. Sie hat allerdings nur eine geringere Bedeutung bei diesen Versuchen, denn sie steht erst mit einer gewissen Verzögerung zur Verfügung.

Bei den Untersuchungen zum Paradigma spielt auch das Verhältnis zwischen kognitivem und sensomotorischen System eine Rolle. Es ist bekannt, dass vom kognitiven zu sensomotorischen Systemen Informationen übertragen werden können; dies ist in anderer Richtung allerdings nicht möglich. Somit können rein motorische Informationen nicht zur Lokalisation von Objekten im Raum genutzt werden (Deubel et al., 1998). D.h. die Efferenzkopie in einer unstrukturierten visuellen Umgebung ist beim postsakkadischen Blanking-Paradigma die wichtigste Grundlage für Parietalhirnpatienten und Kontrollprobanden, eine Antwort zum Versatz in Relation zum Targetsprung zu geben.

Allerdings ist bekannt, dass der Gain dieser Informationsquelle nicht höher als 0,6 ist und noch niedriger bei Sakkaden mit großer Amplitude oder hoher Frequenz ist (Bridgeman, 1995; Heide und Kömpf, 1997). Deshalb muss sie durch andere Mechanismen ergänzt werden, damit die Raumkonstanz aufrechterhalten werden kann (Bridgeman, 1995).

Um die Richtung des Versatzes in Bezug zum 6°- oder 8°-Sprung zu bestimmen muss der Proband die Efferenzkopie verwenden, um die neue Lokalisation des Zielpunktes zu berechnen und die Raumkonstanz aufrechtzuerhalten. Nur in diesem Falle scheint das visuelle System Informationen über sensorische Vorbedingungen zu nutzen, die dann letztendlich zum Aufschluss über die transsakkadische Objektverschiebung führen soll. Die prä-sakkadischen Informationen werden gewöhnlich während der Sakkade gespeichert. Wenn ein Objekt an dem erwarteten Zielpunkt nach Sakkadenende präsent ist, wird die nicht benötigte extraretinale Information verworfen, da das ursprüngliche Referenzobjekt an der erwarteten Stelle gefunden wurde.

Die Efferenzkopie kann bei Patienten mit posteriorer parietaler Läsion nicht verarbeitet werden. Dies zeigt sich in den in Kapitel 3.2 beschriebenen psychophysischen Daten bzgl. des Antwortverhaltens: bei der Blankingbedingung und einem Versatz Forward/Backward von -2° und -1° zeigen sich diese signifikanten Effekte besonders. Hier präsentieren Parietalhirnpatienten ein signifikant schlechteres Antwortverhalten im Vergleich zum Normkollektiv. Dies ist nur verständlich, denn zur

Wahrnehmung der Richtungsverschiebung kann das Gehirn die Efferenzkopie nicht verwenden. In der Blankingbedingung und einem Versatz Forward/Backward von $-0,3^\circ$, $0,3^\circ$, -1° und 1° konnte keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Dennoch zeigt sich eindrücklich in der Graphik beim Antwortverhalten auch hier ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Kurve der Patienten liegt im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit.

Unterschiede bei den kleineren Versätzen scheinen deshalb zu fehlen, da sie für das ungeübte Kontrollkollektiv, das im Mittel 51,97 Jahre alt ist, zu klein sind. In der Arbeit von Deubel et al. 1998 zeigen sich bei der Untersuchung von gesunden Normalprobanden bessere Ergebnisse, was daran liegt, dass diese Personen in einer Altersgruppe von 21 bis 49 Jahre liegt und diese einen Übungseffekt hatten, da sie an mindestens drei separaten Sitzungen die Aufgaben für dieses Paradigma durchführten. Fernerhin werden auch bei gesunden Menschen eher hypo- als hypermetrische Sakkaden durchgeführt, was die Tabelle 3 in Kapitel 3.1 bzgl. des Gains der ersten Sakkade gut zeigt. Hier liegen auch die Kontrollprobanden mit ihrem Gain immer unter 1. Unter bestimmten Bedingungen ist keine Korrektur mehr notwendig, da mit der ersten Sakkade genau der Zielpunkt relativ genau erreicht wird. Eine weitere mögliche Begründung ist, dass die Diskrepanz zwischen der Größe der Augenbewegung und der Bildposition für Kontrollen und Probanden gleichermaßen zu klein ist und keinen Anreiz mehr für eine weitere Korrektursakkade mehr darstellt.

Die Perzeptionsdaten dieser Studie zeigen eindrücklich, dass die Verarbeitung der Efferenzkopie im posterioren parietalen Kortex gelegen ist und bei Patienten mit einer Läsion in diesem Areal diese nicht verarbeitet werden kann. Es kommt zu einer insuffizienten Aufrechterhaltung der Raumkonstanz. Die zeigt die Sensitivitätsverminderung und die Wahrnehmungsverschiebung in der Perzeption beim Blanking-Paradigma durch die Läsion des posterioren parietalen Kortex. Diese Läsionseffekte werden so interpretiert, dass die Efferenzkopie im PPC repräsentiert ist und eine essentielle Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Raumkonstanz während Sakkaden beinhaltet. Subjektive Größen (Wahrnehmungsangaben) in einer sakkadischen Augenbewegungsaufgabe erfahren eine Beeinträchtigung durch parietale Läsionen, was in der aktuellen Forschung so nicht explizit untersucht wurde.

Solche Läsionen führen zu Störungen der Wahrnehmungsanalyse des Raums und der Raumkonstanz, wobei diese Patienten nicht an einer kompletten räumlichen Orientierungslosigkeit leiden. Dieses Defizit ist subtil und für den Kliniker meist schwierig zu diagnostizieren. Er hat dafür lediglich globale Tests zur Verfügung, wie Kopier- und Zeichentests, ähnlich den hier verwendeten Neglect-Tests. Diese sind durchaus sensitiv aber sehr unspezifisch. Deshalb wurden schon früher spezifischere Untersuchungen für Basisfunktionen der Raumwahrnehmung gefordert. Das hier angewendete Paradigma des postsakkadischen Versatzes ist eine solche mögliche Form der Untersuchung. Die Läsion des posterioren parietalen Kortex führt zu Störungen der räumlichen Lokalisationsfähigkeit und der Raumkonstanz, was die gewonnenen Daten des Antwortverhaltens zeigen. Damit konnte erstmals ein spezifisches pathophysiologisches Korrelat zu den von den Patienten geäußerten Sehstörungen gefunden werden. Diese klagen nicht über eine komplette räumliche Orientierungsstörung, sondern gelegentlich über einen unspezifischen visuellen Schwindel oder bisweilen über einen verzerrten visuellen Seheindruck. Somit erfahren nicht nur objektive Größen, wie Latenzen oder Dysmetrien eine Beeinträchtigung, sondern auch subjektive Größen also Wahrnehmungsangaben, was so noch nicht explizit in der neurologischen Forschung untersucht worden war. Ein solcher Test, wie das Paradigma des postsakkadischen Versatzes könnte nicht nur zur Diagnostik der von Patienten geäußerten Störungen verwendet werden, sondern auch in der Therapie bzw. Rehabilitation nach einem cerebralen Insult in ähnlicher Form angewandt werden.

Somit könnte durch ein computergestütztes psychophysisches Training bei den meisten Patienten mit Schädigung des parietalen Kortex eine Verbesserung der nachgewiesenen Defizite prinzipiell erreichbar ist. Eine systematische Nachsorge neurologischer Rehabilitationspatienten mit solchen Defiziten existiert bislang weder im stationären noch ambulanten Bereich.

4.4 Defizite sakkadischer Latenzen und manueller Richtungsentscheidungen sowie Hypometrien beim Blankingparadigma bei Parietalhirnpatienten

Patienten mit parietaler Hirnläsion zeigen eine Verlängerung der Latenz des Auges bis zum Beginn der ersten Sakkade, was sich als signifikanter Haupteffekt zwischen den beiden Gruppen in der Bedingung mit und ohne das postsakkadische Blanking

nachweisen lässt. Patienten zeigen diese Latenzverlängerung besonders bei Sakkaden, die in das kontraläsional gelegene Halbfeld gerichtet sind. Dabei handelt es sich um ein richtungsspezifisches und kein halbfeldspezifisches Defizit. Bei den Latenzen der zweiten Sakkade im Bereich von 135 bis 750 ms benötigen die Patienten ebenfalls eine längere Latenz im Vergleich zu den Kontrollen.

Die Patienten zeigen im Vergleich zu den Kontrollen verstärkt hypometrische Sakkaden; ein signifikanter Nachweis konnte jedoch nicht erbracht werden.

Zusätzlich benötigen Parietalpatienten mit ihren durchschnittlich 1276 ms signifikant mehr Zeit, die manuelle Antwort im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 869 ms Latenz zu geben.

Zahlreiche Untersucher zeigen in Studien, dass es bei Läsionen des PPC zu einer Zunahme der Latenz bei visuell-induzierten reflexiven Sakkaden kommt (Pierrot-Deseilligny et al., 1987; Heide und Kömpf, 1998; Shimozaki et al., 2003; Kapoula et al., 2005). Duhamel et al. (1992) untersuchten sakkadische Augenbewegungen bei einem Patienten mit rechter frontoparietaler Läsion unter anderem mit Hilfe einfacher Sakkaden. Diese Sakkaden in Richtung der linken Hemisphäre, also kontraläsional gerichtet, zeigen eine längere Latenz und sind zusätzlich hypometrisch im Vergleich zu Sakkaden in Richtung des rechten Hemifeldes (Duhamel et al., 1992).

Dagegen untersuchten Wardak et al. (2002) nach reversibler Inaktivierung der LIP im PPC von Affen die sakkadische Zielauswahl, ohne Verschlechterungen bei der Initiierung oder Ausführung der Sakkaden feststellen zu können. Unter Verwendung einer reversiblen Inaktivierungstechnik wurde Muscimol an mehreren Stellen innerhalb des intraparietalen Sulcus bei zwei Rhesusaffen injiziert. Diese waren auf eine Reihe von okulomotorischen Aufgaben trainiert. Da Neurone der LIP optische, aufmerksamkeits- und sakkadenbezogene Signale besitzen, wurde hier die Rolle der Area LIP in der Verarbeitung von Sakkadenzielen untersucht. Dabei können die Effekte der Inaktivierung folgendermaßen zusammengefasst werden: Es wurden keine Veränderungen in der Latenz oder der Genauigkeit von optisch- oder gedächtnisgeführten Sakkaden zu einzelnen Zielpunkten gefunden. Bei den Affen konnte lediglich ein Extinktionsphänomen bzw. Neglect festgestellt werden. Einschränkungen zeigten sich zusätzlich in einem optischen Suchtest. Kontrollinjektionen von Saline in die LIP und von Muscimol in die angrenzende ventrale intraparietale Area hatte keinen Effekt auf die Aufgaben (Wardak et al., 2002).

Lynch und McLaren (1989) untersuchten horizontale, visuell evozierte Sakkaden an Affen nach Läsionen des inferioren Parietallappens und des angrenzenden dorsalen prästriären Kortex. Auch sie fanden wie bei den hier gewonnenen Ergebnissen heraus, dass die Exaktheit der Sakkaden durch die Läsionen nicht ernstlich beeinträchtigt wurde. Nur zwei der fünf Affen machten leicht hypometrische Sakkaden mit einer Zunahme der Zahl an Korrektursakkaden in das kontralaterale Hemifeld. Bei anderen drei Affen fand man keine sakkadische Dysmetrie. Dagegen nahm die sakkadische Latenz von horizontalen, visuell evozierten Sakkaden nach den Läsionen zu. Bevor die Läsionen durchgeführt wurden betrug die gemessene Latenz zwischen 150 und 160 ms in beide Richtungen. Nach der unilateralen Läsion des IPL blieb die sakkadische Latenz in das ipsilaterale visuelle Halbfeld unverändert, während die Latenz der Sakkaden in das kontralaterale Halbfeld statistisch signifikant zunahm. Zusammenfassend geben Lynch und McLaren (1989) an, dass diese Latenz nach Läsionen des inferioren Parietallappens oder des angrenzenden dorsalen prästriären Kortex bei vier der fünf Affen sich auf 111% bis 153% erhöht haben (Lynch und McLaren, 1989). Aber auch mit Hilfe der Applikation der transkraniellen Magnetstimulation über dem rechten oder dem linken posterioren parietalen Kortex wird die Genauigkeit von verschiedenen Arten von Augenbewegungen nicht beeinflusst (Kapoula et al., 2005).

Cochin et al. (1996) untersuchte 12 Patienten mit unilateralem ischämischen Läsionen, bei denen der Parietallappen mitbetroffen war – auch hier interessierte man sich für die Latenzen von visuell geführten Sakkaden. In Anlehnung an die Stimulusbedingung die hier verwendet wurde wird angenommen, dass die Asymmetrie der Latenz durch die Unfähigkeit der Entbindung aus vorhandenen Strukturen erklärt werden kann (Cochin et al., 1996). In einer Fallstudie von Colby und Goldberg (1999) wurde diese Aussage an einem Patient verifiziert, der einen hämorrhagischen Infarkt im rechten frontoparietalen Kortex erlitten hat. Der Untersuchte hatte eine leichte Hemiparese und visuellen und somatosensorischen Neglect links sowie links inferior eine Quadrantenanopsie. Der Patient hatte ein Richtungsdefizit bei Sakkaden zwischen Zielpunkten, die in randomisierter Reihenfolge nach links und nach rechts gezeigt wurden. Nach links gerichtete Sakkaden sind dabei hypometrisch und haben eine längere Latenz, als nach rechts gerichtete. Dieses Defizit ist unabhängig von der Startposition des Auges im Raum. Die gleiche räumliche Lokalisation, die erlangt wird durch eine exakte rechtsgerichte-

te Sakkade, an diese räumliche Lokalisation nähert sich eine hypometrische linksgerichtete Sakkade nur an (Colby und Goldberg, 1999).

Patienten mit posteriorer parietaler Läsion sind bei der Aktualisierung der postsakkadischen visuospatialen Information deutlich beeinträchtigt und dies, wie die Daten zeigen, unabhängig von der Richtung oder der kraniotopen Position. Dies zeigt, dass die visuospatiale Integration von Sakkaden im parietalen Augenfeld des PPC lokalisiert ist. Es handelt sich bei den oben beschriebenen Defiziten nicht um einen Fehler der retinotopen oder räumlichen Kodierung der Sakkade. Patienten mit Läsion der LIP leiden nicht unter einem einfachen räumlichen Defizit, denn fast immer können sie visuell geführte Augenbewegungen zu allen Zielpunkten perfekt ausführen, wie die hier vorliegenden und auch andere zitierte Untersuchungen belegen. Es handelt sich also nicht um ein kraniotopes bzw. raumbezogenes Defizit, sondern um die insuffiziente Verfügbarkeit von Efferenzkopie-Information über kontraversiv gerichtete Sakkaden zur Aktualisierung der internen Blickziel-Repräsentation.

Ferner besitzen parietale Patienten eine reduzierte visuospatiale Aufmerksamkeit für das kontraläsionale visuelle Halbfeld. Da die Neurone der LIP auch aufmerksamskeitsbezogene Signale besitzen, wie auch in der Arbeit von Wardak et al. (2002) beschrieben, scheint nach der Läsion eine Unfähigkeit der Entbindung aus vorhandenen Strukturen zu existieren, was in der Latenzverlängerung resultiert. Bei den hier durchgeführten Untersuchungen waren die nach links gerichteten Sakkaden verzögert. D.h. die Patienten besitzen kein generelles Defizit der Aufmerksamkeitsausrichtung, sondern es sind nur Sakkaden betroffen, die nach kontraläsional gerichtet sind.

Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse zeigen dabei, dass der PPC eine Schlüsselrolle bei der sensomotorischen Integration spielt. Die parietale Hirnläsion führt zu einer Dysfunktion der sensomotorischen Verarbeitung und so zu einem Fehlen der Übertragung daraus resultierender Informationen zum präfrontalen Kortex, der für weitere Speichervorgänge zuständig ist. Daraus ergibt sich die Einschränkung der Sakkadengenauigkeit. Es kommt so zur Störung des Signals für eine weitere motorische Planung.

Aus früheren Arbeiten ist die enge Verknüpfung der Sakkadenprogrammierung und der selektiven visuellen Aufmerksamkeit bekannt. Ein cerebraler Mechanismus der

Aufmerksamkeits-Fokussierung wählt Objekte für den Wahrnehmungsprozess und das Wiedererkennen sowie für die Planung motorischer Aktionen (Sakkaden, Zeige- und Greifbewegungen) aus (Deubel und Schneider, 1996). In Arbeiten der Forschergruppe von Goldberg konnte gezeigt werden, dass neuronale Aktivitäten des Areals LIP entsprechend dem parietalen Augenfeld des Menschen assoziiert sind mit der Aufmerksamkeit zu Lokalisationen im visuellen Raum und mit dem Bestreben, sakkadische Augenbewegungen auszuführen. In diesem cerebralen Areal ist eine Karte der salienten Stimuli gespeichert, die vom okulomotorischen System verwendet wird, einen sakkadischen Zielpunkt festzulegen und vom visuellen System dazu verwendet wird, einen Ort der Aufmerksamkeit festzulegen (Goldberg et al., 2002; Goldberg et al., 2006). Durch ischämische Läsionen des parietalen Kortex wird eine solche Karte salienter Stimuli sicher deutlich beeinträchtigt, weshalb es dem okulomotorischen System nicht gelingt, einen Zielpunkt festzulegen. Damit wird dem visuellen System die Grundlage entzogen, einen Ort zielgerichteter Aufmerksamkeit u.a. für ein Blickziel festzulegen.

Dies bestätigt die Hypothese, dass die Patienten einen Fehler bei der Aktualisierung der internen Repräsentation des Stimulus in der LIP machen. Eine Neukartierung der Gedächtnisspur bleibt hier aus. Das Defizit der Patienten liegt darüber hinaus in der Unfähigkeit den Wechsel in der Zielpunktposition im Verhältnis zur Augenposition dann auch neu zu berechnen. Wegen dieses cerebralen Defizits gelingt es Patienten nicht, eine Zielpunktverschiebung während einer sakkadischen Augenbewegung überhaupt berechnen zu können.

Zusammenfassend ergibt sich, dass Latenzen der sakkadischen Augenbewegungen durch parietale Hirnläsionen verändert wurden. Auch die Genauigkeit der Sakkaden wurde durch die Läsion des Parietalkortex beeinträchtigt.

Patienten benötigen eine signifikant längere Zeit zum Antworten im Vergleich zu den Normalprobanden. Bei Patienten steht die normalerweise benötigte sensorische Information zur Ausführung des organisierten Bewegungsablaufes – eben der Antwort – offenbar nicht sofort bereit. Die sensorische Information aus dem parietalen Kortex kann nicht effizient genug genutzt werden. Man muß davon ausgehen, dass auch bei Patienten mit parietaler Hirnläsion die eigentliche motorische Reaktion, die Reaktion auf die Antwort nicht verlangsamt ist. Denn die Programmierung und auch Durchführung von differenzierten motorischen Antworten

kann nicht verändert sein. Normalerweise sind an der Entwicklung und Durchführung der Motorik die motorischen Cortices beteiligt. Dazu gehören der primäre motorische Kortex, der prämotorische Kortex und der supplementär-motorische Kortex. Afferente Informationskanäle projizieren auf diese motorischen Cortices, wie auch der posterior-parietale Kortex. Diese neuronalen Verbindungen können bei den Parietalpatienten offenbar nur verzögert genutzt werden, besonders wenn nach der Sakkade die durch Efferenzkopie aktualisierte Blickzielinformation nicht adäquat zur Verfügung steht. Die Efferenzkopie ist in tiefer gelegenen Hirnregionen lokalisiert. Wie in Kapitel 4.8 berichtet, scheint das extraretinale Signal vom zentralen Thalamus zum posterior-parietalen Kortex – dem Läsionsort der Patienten - zu wandern. Hier ist die Informationsintegration bei Patienten nicht mehr möglich, die nun in ähnlicher Weise auf einer anderen Ebene erfolgen muß. Dieser Defekt führt bei den Patienten zwangsläufig auch zu einer verlängerten Reaktionszeit, bis die Antwort gegeben wird.

Die Resultate zeigen, dass dem posterioren parietalen Kortex eine zentrale Rolle in der Ausrichtung von visueller Aufmerksamkeit und bei Aktionen im extrapersonellen Raum zukommt. Bei der Exploration unserer Umwelt wählen wir Zielreize auf Grund ihrer aktuellen Relevanz aus einer Vielzahl irrelevanter anderer Reize aus und nutzen sie für die visuellmotorische Kontrolle von Augen und Händen; damit ist der PPC die entsprechende Region für die Erbringung der supramodalen sensomotorischen Integration, die für die Kontrolle des räumlichen Verhaltens unerlässlich ist. Läsionen führen zu einer reduzierten visuell-räumlichen Aufmerksamkeit für das kontraläsionale Halbfeld und resultieren so nicht nur in einer Verlängerung sakkadischer Latenzen bei der Ausführung der ersten Sakkade sondern auch durch die fehlende sensomotorische Integration zu einer Verlängerung manueller Latenzen bei der Antwortgabe. Diese Ergebnisse unterstreichen die substantielle Bedeutung der Sakkaden als explorierende Augenbewegungen bei der Wahrnehmung. Der posteriore parietale Kortex beinhaltet einen konstruktiven Prozess der aufmerksamkeitsgesteuerten sensomotorischen Integration und leistet entscheidenden Beitrag für die Vorbereitung motorischer Reaktionen.

Eine weitere Funktion des parietalen Augenfeldes ist nach unseren Ergebnissen die visuellmotorische Transformation, wobei visuelle Informationen im parietalen Augenfeld repräsentiert, nach Sakkaden aktualisiert und für weitere Bewegungen genutzt werden. D.h. hier werden aus der Summe sensorischer Informationen

diejenigen selektiert, die für weitere motorische Aktionen notwendig sind, und dort so repräsentiert, dass sie von den motorischen Systemen genutzt werden können. Visuell-räumliche Informationen können nur dann für planvolles Handeln sinnvoll genutzt werden, wenn sie in einem transsakkadischen Gedächtnis räumlich stabil, d.h. unabhängig von der sakkadischen retinalen Bildverschiebung gespeichert werden, unter Einberechnung der Efferenzkopie-Information. Dies ist nach Läsionen des parietalen Augenfeldes nicht mehr adäquat möglich, wie unsere Ergebnisse gezeigt haben. Dieses Areal ist essentiell für die räumliche Programmierung von Sakkaden (Heide und Kömpf, 1997 und 1998). Entsprechend der rechtsparietalen Hirnläsionen kommt es zu einer verstärkten sakkadischen Ungenauigkeit, was auch das vermehrte Auftreten von Sakkaden mit extrem kurzen Latenzen erklärt, die zum Teil als Korrektursakkaden gewertet werden können. Sie gleichen Dysmetrien der ersten Sakkade aus, führen aber nicht zu einem besseren Antwortverhalten. D.h. okulomotorische Informationen können für die Perzeption nicht genutzt werden.

4.5 Das Double-Step-Sakkaden Paradigma

Double-Step-Sakkaden werden genutzt, um wie beim Blanking-Paradigma die räumlichtemporale Programmierung von Sakkaden zu untersuchen. Beim diesem Paradigma muss zwei hintereinander aufleuchtende Zielpunkte durch zwei konsekutive Sakkaden gefolgt werden. Wenn aber beide Zielpunkte vor der ersten Sakkade verschwunden sind, startet die zweite Sakkade nicht an dem Ort, von wo der zweite Zielpunkt aus gesehen wurde. Dadurch entsteht eine retinospatiale Dissonanz zwischen den retinalen Koordinaten des zweiten Zielpunktes und den motorischen Koordinaten der erforderlichen zweiten Sakkade. Dennoch machen gesunde Probanden die Sakkade zum zweiten Zielpunktes akkurat. Sie wird nicht zur eigentlichen retinalen Lokalisation gerichtet, was zu einer großen Dysmetrie führen würde. Dies impliziert den Nutzen der extraretinalen Information über die Augenverschiebung verbunden mit der ersten Sakkade zur Aktualisierung der spatialen Repräsentation des zweiten Zielpunkts (Heide und Kömpf, 1997).

4.5.1 Dysmetrische und temporale Veränderungen bei Double-Step Sakkaden nach parietalen Läsionen

Bei Patienten und Kontrollpersonen ist die räumliche Genauigkeit der ersten Sakkade beim Double-Step Paradigma vergleichbar mit visuell-geführten einzelnen Sakkaden mit einem mittleren Gain der Amplitude von 0.89 ± 0.15 in der Kontrollgruppe. Parietalpatienten zeigen Hypometrien von kontralateralen Sakkaden mit einem mittleren Gain von 0.79. Dieses retinotop Defizit der ersten Sakkade in das kontralaterale Halbfeld bei den Patienten zeigt sich auch in einer Zunahme der Latenzen. Die mittlere Latenz beträgt 337 ms im Vergleich zu 229 ± 65 ms in der Kontrollgruppe. Ähnliche Resultate konnten bereits bei einfachen visuell geführten Sakkaden im Sinne des spezifischen parietalen Defizits gefunden werden (Pierrot-Deseilligny et al., 1991; Heide und Kömpf, 1997; Heide und Kömpf, 1998).

Im Vergleich zur ersten Sakkade ist die spatiale Genauigkeit der zweiten Sakkade beim Double-Step Paradigma bei den Parietalpatienten und sogar bei den Normalprobanden ungenauer im Vergleich zu visuell geführten einzelnen Sakkaden. Dafür gibt es zwei Gründe:

Die Sakkaden sind in Richtung der gespeicherten Lokalisation des zweiten Zielpunkts gerichtet und diese sind weniger genau, als solche, die ein visuelles Feedback besitzen.

Die Sakkade verlässt sich auf die extraretinale Information über die Augenposition. Wie gezeigt werden konnte, ist diese Information nur ungenau um den Zeitpunkt einer Sakkade herum vorhanden.

Bei der zweiten Sakkade ist durch die retinospatialer Dissonanz beim Double-Step Paradigma ein Misslingen bzw. eine ausgeprägte Dysmetrie besonders bei den Parietalpatienten vorhanden. Dies geschieht immer, wenn die erste Sakkade in das kontralaterale Hemifeld zur Seite der Läsion gerichtet ist und sogar, wenn der zweite Zielpunkt im gesunden ipsiläsionalen Halbfeld auftaucht (Heide und Kömpf, 1997).

Anscheinend handelt es sich wie im Blanking-Paradigma um die Erfolglosigkeit der Efferenzkopie, da Patienten mit Läsionen des PPC schlechter die extraretinale Information über den Motorvektor – er beinhaltet Informationen über Amplitude und Richtung - einer kontralateralen Sakkade registrieren können. Dadurch misslingt die Aktualisierung der räumlichen Repräsentation des nächsten Zielpunktes. Bis jetzt stellte sich die Frage, ob es sich bei dem Defizit des extraretinalen Signals um einen

Fehler in der Programmierung der Sakkaden oder in der Stabilität der Wahrnehmung handelt. Auf eine Störung der Stabilität in der Wahrnehmung wiesen Patientenberichte hin, die häufig über unspezifische visuelle Beeinträchtigungen wie ein unscharfer Bildeindruck oder Schwindelanfälle berichten (Heide und Kömpf, 1997). Die hier vorliegenden psychophysischen Daten über die visuelle Stabilität und räumliche Lokalisierung während Sakkaden zeigen, dass es sich um eine Störung in der Stabilität der Wahrnehmung handelt. Auch Patienten mit parietaler Hirnläsion können genaue Sakkaden durchführen. Die räumliche Lokalisationsfähigkeit nach Sakkaden ist bei Parietalhirnpatienten nicht durch eine fehlerhafte Programmierung, sondern durch eine gestörte Wahrnehmung des Raumes bedingt, was sich im Antwortverhalten widerspiegelt.

4.5.2 Dysmetrie bei Double-Step-Sakkaden bei zentralen thalamischen Läsionen

Es existiert noch ein weiterer Bereich im ZNS, dessen Läsion zu ähnlichen Defiziten wie bei parietalen Hirnläsionen führt. Es handelt sich um den zentralen Thalamus mit seiner internen medullären Schicht (IML). Gaymard et al. (1994) untersuchten zwei Patienten mit dieser Läsion und stellten eine Verschlechterung der sakkadischen Genauigkeit fest. Dies geschah unter den Bedingungen, bei denen ein extraretinales Signal verwendet wurde, um eine gedächtnisgeführte Sakkade räumlich zu programmieren. Das Defizit trat bei letztendlich nicht nur bei Sakkaden, sondern auch bei langsamen Augenfolgebewegungen oder vestibulär induzierten Augenbewegungen. Offensichtlich handelt es sich auch hier um ein generelles Defizit des mit der Augenbewegung assoziierten extraretinalen Signals. Die Autoren bewerten es als Folge des Defizits in der Kalibrierung des extraretinalen Signals (Gaymard et al., 1994).

Sommer und Wurtz (2001) berichten über Inaktivierungen des mediodorsalen Thalamus, wodurch sakkadische Defizite erreicht werden. Sie konnten bereits früher zeigen, dass viele mediodorsale Neurone des Thalamus sakkadenbezogene Entladungen vom Colliculus superior an das frontale Augenfeld weitergeben. Weil diese Entladungen vom Hirnstamm kommend in Richtung des cerebralen Kortex laufen, stellten sie die Hypothese auf, dass sie eher ein zusätzliches Entladungssignal repräsentieren als einen sakkadischen Befehl. Um diese Hypothese zu überprüfen, inaktivierten sie bei zwei Affen die Leitung vom SC zum

FEF unter Verwendung von Muscimol und untersuchten, ob sich das Signal der Efferenzkopie unter dieser Bedingung verschlechtert. Die Affen führten dabei Double-Step-Sakkaden in völliger Finsternis aus. Um die zweite Sakkade korrekt auszuführen, mussten die Affen genau wissen, dass sie die erste Sakkade machten. Wenn eine Aufnahme der erste Sakkade, d.h. die "corollary discharge" gestört wurde, würde die zweite Sakkade in die falsche Richtung gehen, was auch hier der Fall war. Dagegen blieben die ersten Sakkaden in ihrer Abfolge unberührt und die Affen machten in der Kontrolle den korrekten Vektor der zweiten Sakkade in single-step Trials. Die Inaktivierung des mediodorsalen Thalamus führt somit zu einem Verlust der Fähigkeit, Sakkaden exakt durchzuführen. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass der aufsteigende Weg vom SC zum FEF über den mediodorsalen Thalamus die Information der corollary discharge über die bevorstehende sakkadische Augenbewegung beinhaltet (Sommer und Wurtz, 2001; Bellebaum et al., 2005).

Die obigen Darstellungen führen zu der Schlussfolgerung, dass das extraretinale Signal vom Pons – dem wahrscheinlichen Ursprungsort – über den zentralen Thalamus, wo sie kalibriert wird, zum posterioren parietalen Kortex befördert wird. Hier wird das extraretinale Signal in die retinotopie Information integriert (Heide und Kömpf, 1997). Auf dem Weg vom Pons zum parietalen Kortex muss bei den Patienten mit posterior-parietaler Läsion die Efferenzkopie für die Aufrechterhaltung der räumlichen Lokalisationsfähigkeit nach sakkadischen Augenbewegungen verarbeitet werden. Auf welcher Ebene dies jedoch geschieht kann anhand der vorhandenen Datenlage derzeit noch nicht gänzlich geklärt werden.

4.6 Verteilung der Sakkaden beim Blankingparadigma

Bei der manuellen Auswertung der einzelnen Trials zeigten sich im Vorfeld bereits Auffälligkeiten bei der Verteilung der Sakkaden. Normalerweise sollten im Idealfall bei jedem Trial zwei Sakkaden durchgeführt werden, eine folgend dem Targetsprung von 6° oder 8° und die zweite dem Versatz folgend. Bei den Patienten fielen bei der manuellen Auswertung mehr Sakkaden jedoch mit nur geringer Amplitude auf. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Parietalpatienten signifikant mehr Sakkaden als Normalprobanden durchführen.

Eine Signifikanz zwischen Sakkadenanzahl und Größe bzw. Amplitude des Versatzes wurde erwartet, indem angenommen wurde, dass bei Patienten durch die Parietalläsion häufig hypometrische Sakkaden durchgeführt werden und so öfters Sakkaden zur Korrektur erfolgen. Eine Ausnahme wäre die Backwardbedingung verbunden mit kleinen Versätzen. Hier kann die erste Sakkade so hypometrisch sein, dass bei einem kleinen Versatz keine Korrektursakkade mehr notwendig ist. Die Statistik ergab, dass Patienten unter der Bedingung mit postsakkadischem Blanking signifikant mehr Sakkaden als Kontrollpersonen machen. Dies bestätigt sich nicht in der Bedingung ohne das postsakkadische Blanking, wobei eine Signifikanz zwischen den Gruppen nicht nachgewiesen werden konnte, aber höchstwahrscheinlich anzunehmen ist.

Auf Grund der bereits oben beschriebenen Hypometrien der Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen, treffen diese einen Zielpunkt durch ihre hypometrischen Sakkaden weniger genau, wodurch gehäuft Korrektursakkaden ausgeführt werden müssen. Dies resultiert letztendlich in einer höheren Anzahl an Korrektursakkaden bei Patienten. D.h. es handelt sich bei der erhöhten Anzahl der Sakkaden bei den Patienten letztendlich um Auswirkungen der eines verminderten Gains und einer erhöhten räumlichen Unsicherheit.

Die Patienten besitzen kein generelles räumliches Defizit für beide Zielrichtungen. Dies unterstützt abermals die obige Hypothese, dass die Patienten einen Fehler bei der Aktualisierung der internen Repräsentation des Stimulus im parietalen Kortex machen. Die Neukartierung der Gedächtnisspur bleibt auf Grund der Läsion aus, denn diese ist vom parietalen Kortex abhängig. Die dafür verwendete Efferenzkopie ist fehlerhaft, was in Dysmetrie und einer erhöhten räumlichen Unsicherheit resultiert und so die erhöhte Anzahl der Korrektursakkaden bedingt.

Bei der Berechnung der Latenz der Korrektursakkaden zeigt die Häufigkeitsverteilung, dass eine Reihe von Sakkaden existieren, die offensichtlich nicht dem Versatz des Zielpunktes zuzuordnen sind. Sie finden sich in der Bedingung ohne das postsakkadische Blanking. Sie treten 80 ms nach dem ersten Targetsprung auf und sind als Korrektursakkaden durch die erhöhte räumliche Unsicherheit und den veränderten Gain zu verstehen und können daher zweifellos zur falsch generierten ersten Sakkade gezählt werden.

In der Bedingung des postsakkadischen Blankings finden sich innerhalb einer Zeitspanne von 80 ms nach Wiedererscheinen des Zielpunktes mehr Korrektursakkaden bei den Patienten. Dabei zeigt sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Korrektursakkaden und der Wahrscheinlichkeit der richtigen Wahrnehmung der Zielpunktverschiebung. Es finden sich ferner keine Auswirkungen durch das Halbfeld, die Richtung der ersten Sakkade oder der Zielpunktverschiebung.

Everling und seine Mitarbeiter (1996) gehen davon aus, dass schnelle Sakkaden das Resultat eines zunehmenden Bereitschaftssignals sind. Das Blanking triggert dieses Bereitschaftssignal, das dann für eine reduzierte sakkadische Reaktionszeit verantwortlich ist (Everling et al., 1996; Munoz und Fecteau, 2002), wie dies hier der Fall ist. Eine Verminderung der Fixation führt zu einer Abnahme der Aktivität der Regionen, die für diese zuständig sind und dementsprechend steigt die Exzitabilität der für die Sakkaden verantwortlichen Region (Munoz und Fecteau, 2002). Auch dies wäre für die besondere Leistung von Parietalpatienten beim Blanking-Paradigma eine mögliche Erklärung.

Bei den Parietalhirnpatienten liegt das Alter des Insultes zwischen 4 und 75 Monaten. Es bestünde die Möglichkeit, dass diese Patienten eine Adaptation an ihr Defizit aufweisen, wenn dieses bereits mehrere Monate alt ist. Aufgrund der räumlichen Unsicherheit in der Blanking-Periode scheinen Signale für Korrektursakkaden häufiger aktiviert zu werden, was letztendlich zu dem vermehrten Auftreten der Sakkaden mit extrem kurzen Latenzen führt. Da keine lateralisierte Häufung von autonomen Korrektursakkaden auftreten, muss es sich bei den Patienten mit einem länger zurückliegenden Infarkt um einen Versuch der Anpassung des okulomotorischen Systems an die fehlerhaften Informationen aus dem PPC handeln. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage der Gehirnplastizität, d.h. wann und wie nach Ausfall einer bestimmten Hirnregion andere cerebrale Areale deren Funktion übernehmen können. Inwieweit verlorengegangene Funktionen des parietalen Cortex ersetzt werden können und welchen Einfluss hierbei gegebenenfalls die Größe des Infarkts besitzt, ist in der gegenwärtigen Literatur nicht belegt.

In einem Fallbericht wird von einem Patienten berichtet, bei dem der rechte parietale Cortex im Rahmen einer schweren Epilepsie reseziert wurde. Mittels einer

funktionellen MRT-Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass die linke Hemisphäre teils Funktionen bei einer räumlichen Aufgabe übernehmen kann, die normalerweise vom rechten parietalen Cortex durchgeführt wird. Es wird von einer Plastizität der Funktion als Kompensation ausgegangen (Zacks et al., 2004).

Ein neurologisches Defizit nach einem Insult kann durch Training der verlorengegangenen Funktion gebessert werden. Dies betrifft auch die hier untersuchten Patienten, die bereits zum Untersuchungszeitpunkt keine signifikanten neurologischen Residuen aufwiesen - eine Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Versuchsreihe. Da die hier untersuchten Patienten jedoch über die bereits erwähnten unspezifischen Störungen auch nach Monaten berichten, ist davon auszugehen, dass hier eine unzureichende Adaptation an dieses Defizit vorhanden ist und durch Plastizität auch nach vielen Monaten diese subtilen Defizite nicht ausgeglichen werden können. Dies zeigt sich auch darin, dass keine Korrelation zwischen der Anzahl der Korrektursakkaden und der Wahrscheinlichkeit der richtigen Wahrnehmung der Zielpunktverschiebung bei den Parietalhirnpatienten existiert.

In einer aktuellen Arbeit von Rafal (2006) führen chronische Läsionen des parietalen Kortex bei Patienten zu einer Hemmung von reflexiven Sakkaden in Richtung des kontraläsionalen Halbfeldes und zu einer Verbesserung von reflexiven Sakkaden in Richtung des ipsiläsionalen Halbfeldes (Rafal, 2006). Leider werden in dieser Arbeit keine Angaben zum Alter der Läsion gemacht. Eine solche Verbesserung in der Ausführung von reflexiven Sakkaden mit einem Halbfeldefekt konnte in den Untersuchungsergebnissen nicht gefunden werden. Eine Verschlechterung bei reflexiven Sakkaden in Richtung des kontraläsionalen Halbfeldes kann in den hier vorliegenden Experimenten nachgewiesen werden. Insgesamt findet sich auch in dieser Arbeit kein Hinweis auf Adaptationen der Patienten. Das vermehrte Auftreten der Korrektursakkaden führt nicht zu einer Verbesserung des Antwortverhaltens der Patienten und muss als Zeichen der Unsicherheit der internen Repräsentation gewertet werden. Auch bei unseren Parietalhirnpatienten konnte das Defizit der transsakkadischen Raumkonstanz trotz der Korrektursakkaden offensichtlich nicht kompensiert werden.

4.7 Zusammenfassung und Abschlussbemerkungen

Der posteriore parietale Kortex ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der Raumkonstanz während sakkadischer Augenbewegungen, d.h. trotz der retinalen Bildverschiebung bleiben ein stabiles Raumperzept und eine exakte räumliche Lokalisationsfähigkeit erhalten. Dies konnte durch zahlreiche Arbeiten zumindest für die sakkadische Lokalisationsfähigkeit mit dem Double-step-Stimulus gezeigt werden. In der hier vorliegenden Läsionsstudie sollte untersucht werden, welche Auswirkungen rechtsparietale Läsionen auf die postsakkadische Lokalisationsfähigkeit in der Wahrnehmung haben. Dazu wurden 11 Patienten mit Läsionen des posterioren Parietallappens sowie 14 Kontrollprobanden mit folgendem Paradigma untersucht. Während einer einfachen horizontalen visuell-geführten Sakkade von 6° oder 8° Amplitude wurde das Blickziel ausgeblendet und gleichzeitig um $0,3^\circ$, 1° oder 2° nach rechts oder links verschoben. Die Untersuchten mussten durch Tastendruck angeben, ob die Verschiebung des Zielpunkts gleich- oder gegensinnig in Relation zum ersten Sprung stattfindet. Die Augenbewegungen wurden dabei mit der Infrarotreflex-Okulographie gemessen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit rechtsseitigen parietalen Läsionen beeinträchtigt sind in der Aktualisierung der postsakkadischen visuoräumlichen Information, unabhängig von der Richtung oder der kraniotopen Position der Sakkade. Dieses Defizit reflektiert sich nicht nur in der sakkadischen Dysmetrie sondern auch in einer defizienten Wahrnehmung von intrasakkadischen Verschiebungen des sakkadischen Zielpunktes. Dies spricht für eine schwere Störung in der Berechnung des sakkadenbezogenen Efferenzkopiesignals. Die Enthemmung von frühen korrektiven Sakkaden bei Patienten nach Ausblenden des Zielpunkts liegt an der Unsicherheit der internen Repräsentation der Zielpunktposition, hervorgerufen durch die fehlerhafte Efferenzkopie.

Bzgl. der verlängerten Latenzen lässt sich sagen, dass das kontraläsionale retinotop Defizit für sakkadische und manuelle Latenzen eine reduzierte visuospatiale Aufmerksamkeit für das kontraläsionale visuelle Hemifeld widerspiegelt. Bei Sakkaden wird dieser Defekt durch die kürzeren Latenzen von zentripetalen Sakkaden kontaminiert.

Die postsakkadische Aktualisierung der okulozentrischen visuospatialen Kodierung durch die Verwendung der Efferenzkopie ist nach rechtsparietalen Läsionen in

beiden kraniotopen Halbfeldern beeinträchtigt. Dagegen sind die Reaktionszeiten hauptsächlich im kontraläsionalen retinotopen Halbfeld verlängert.

5 Literaturverzeichnis

- Andersen RA, Essick GK, Siegel RM: Neurons of area 7 activated by both visual stimuli and oculomotor behavior. *Exp Brain Res* 67, 316-322 (1987)
- Andersen RA, Brotchie PR, Mazzoni P: Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr Opin Neurobiol* 2, 840-846 (1992)
- Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J: Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20, 303-330 (1997)
- Andersen RA, Buneo CA: Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 25, 189-220 (2002)
- Anderson TJ, Jenkins IH, Brooks DJ, Hawken MB, Frackowiak RS, Kennard C: Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study. *Brain* 117 (Pt 5), 1073-1084 (1994)
- Asanuma C, Andersen RA, Cowan WM: The thalamic relations of the caudal inferior parietal lobule and the lateral prefrontal cortex in monkeys: divergent cortical projections from cell clusters in the medial pulvinar nucleus. *J Comp Neurol* 241, 357-381(1985)
- Bahill AT, Clark MR, Stark L: Dynamic overshoot in saccadic eye movements is caused by neurological control signed reversals. *Exp Neurol* 48, 107-122 (1975)
- Bellebaum C, Hoffmann KP, Daum I: Post-saccadic updating of visual space in the posterior parietal cortex in humans. *Behav Brain Res* 163, 194-203 (2005)
- Ben Hamed S, Duhamel JR, Bremmer F, Graf W: Representation of the visual field in the lateral intraparietal area of macaque monkeys: a quantitative receptive field analysis. *Exp Brain Res* 140, 127-144 (2001)
- Bergeron A, Matsuo S, Guitton D: Superior colliculus encodes distance to target, not saccade amplitude, in multi-step gaze shifts. *Nat Neurosci* 6, 404-413 (2003)
- Bisley JW, Goldberg ME: The role of the parietal cortex in the neural processing of saccadic eye movements. *Adv Neurol* 93, 141-157 (2003)
- Blatt GJ, Andersen RA, Stoner GR: Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *J Comp Neurol* 299, 421-445 (1990)
- Bockisch CJ, Miller JM: Different motor systems use similar damped extraretinal eye position information. *Vision Res* 39, 1025-1038 (1999)
- Bridgeman B, Van der Heijden AHC, Velichkowsky BM: A theory of visual stability across saccadic eye movements. *Behav Brain Sci* 17, 247-292 (1994)
- Bridgeman B: A review of the role of efference copy in sensory and oculomotor control systems. *Ann Biomed Eng* 23, 409-422 (1995)

- Bruce CJ, Goldberg ME, Bushnell MC, Stanton GB: Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. *J Neurophysiol* 54, 714-734 (1985)
- Carlson-Radvansky LA: Memory for relational information across eye movements. *Percept Psychophys* 61, 919-934 (1999)
- Cochin JP, Hannequin D, Auzou P, Fossil D, Dreano E, Mihout B, Augustin P: Saccadic latencies and unilateral spatial neglect caused by parietal lesions. *Rev Neurol (Paris)* 152, 32-37 (1996)
- Cohen YE, Andersen RA: A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 3, 553-562 (2002)
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME: Oculocentric spatial representation in parietal cortex. *Cereb Cortex* 5, 470-481 (1995)
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME: Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *J Neurophysiol* 76, 2841-2852 (1996)
- Colby CL, Goldberg ME: Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22, 319-349 (1999)
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV: Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex* 6, 39-49 (1996)
- Critchley M: Tactile thought, with special reference to the blind. *Proc R Soc Med* 46, 27-30 (1953)
- Dassonville P, Schlag J, Schlag-Rey M: The use of egocentric and exocentric location cues in saccadic programming. *Vision Res* 35, 2191-2199 (1995)
- De Renzi E, Faglioni P, Scotti G: Impairment of memory for position following brain damage. *Cortex* 5, 274-284 (1969)
- De Renzi E, Nichelli P: Verbal and non-verbal short-term memory impairment following hemispheric damage. *Cortex* 11, 341-354 (1975)
- De Renzi E, Faglioni P, Previdi P: Spatial memory and hemispheric locus of lesion. *Cortex* 13, 424-433 (1977)
- Deubel H: Visuelle Verarbeitung und kognitive Faktoren bei der Generierung sakkadischer Augenbewegungen. In: Prinz W, Bridgeman B: *Enzyklopädie der Psychologie*. Band C/II/1: Wahrnehmung, 189-253, Hogrefe, Göttingen, 1994
- Deubel H, Schneider WX, Bridgeman B: Postsaccadic target blanking prevents saccadic suppression of image displacement. *Vision Res* 36, 985-996 (1996)
- Deubel H, Schneider WX: Saccade target selection and object recognition: evidence for a common attentional mechanism. *Vision Res* 36, 1827-1837 (1996)

- Deubel H, Bridgeman B, Schneider WX: Immediate post-saccadic information mediates space constancy. *Vision Res* 38, 3147-3159 (1998)
- Deubel H, Schneider WX, Bridgeman B: Transsaccadic memory of position and form. *Prog Brain Res* 140, 165-180 (2002)
- Dorris MC, Pare M, Munoz DP: Neuronal activity in monkey superior colliculus related to the initiation of saccadic eye movements. *J Neurosci* 17, 8566-8579 (1997)
- Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME: The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 255, 90-92 (1992)
- Elkington PT, Kerr GK, Stein JS: The effect of electromagnetic stimulation of the posterior parietal cortex on eye movements. *Eye* 6 (Pt 5), 510-514 (1992)
- Everling S, Krappmann P, Spantekow A, Flohr H: Cortical potentials during the gap prior to express saccades and fast regular saccades. *Exp Brain Res* 111, 139-143 (1996)
- Fels M, Geissner E: Neglect-Test (NET). Ein Verfahren zur Erfassung visueller Neglectphänomene. Handanweisung. 2., korrigierte Auflage, 1-53, Hogrefe-Verlag, Göttingen, 1987
- Fischer B: Express saccades in man and monkey. *Prog Brain Res* 64, 155-160 (1986)
- Gaymard B, Rivaud S, Pierrot-Deseilligny C: Impairment of extraretinal eye position signals after central thalamic lesions in humans. *Exp Brain Res* 102, 1-9 (1994)
- Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C: Cortical control of saccades. *Exp Brain Res* 123, 159-163 (1998)
- Glickstein M: Functional localisation in the cerebral cortex and cerebellum: lessons from the past. *Eur J Morphol* 38, 291-300 (2000)
- Gnadt JW, Andersen RA: Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Exp Brain Res* 70, 216-220 (1988)
- Goldberg ME, Colby CL, Duhamel JR: Representation of visuomotor space in the parietal lobe of the monkey. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 55, 729-739 (1990)
- Goldberg ME, Bisley J, Powell KD, Gottlieb J, Kusunoki M: The role of the lateral intraparietal area of the monkey in the generation of saccades and visuospatial attention. *Ann N Y Acad Sci* 956, 205-215 (2002)
- Goldberg ME, Bisley JW, Powell KD, Gottlieb J: Saccades, salience and attention: the role of the lateral intraparietal area in visual behavior. *Prog Brain Res* 155, 157-175 (2006)
- Guthrie BL, Porter JD, Sparks DL: Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system. *Science* 221, 1193-1195 (1983)

- Heide W, Blankenburg M, Zimmermann E, Kompf D: Cortical control of double-step saccades: implications for spatial orientation. *Ann Neurol* 38, 739-748 (1995)
- Heide W, Kompf D: Specific parietal lobe contribution to spatial constancy across saccades. In: Theier P, Karnath HO (eds.): *Parietal Lobe Contributions to Orientation in 3D Space*. 149-172, Springer-Verlag, Heidelberg, 1997
- Heide W, Kompf D: Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Exp Brain Res* 123, 164-171 (1998)
- Heide W, Binkofski F, Seitz RJ, Posse S, Nitschke MF, Freund HJ, Kompf D: Activation of frontoparietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 13, 1177-1189 (2001)
- Heiser LM, Colby CL: Spatial updating in area LIP is independent of saccade direction. *J Neurophysiol* 95, 2751-2767 (2006)
- Helmholtz v H: *Treatise on physiological optics, vol III. The perceptions of vision*. Dover, New York. 1866. In: Translation of: *Handbuch der Physiologischen Optik, vol III.*, Voss, Hamburg, 1962
- Holst v E, Mittelstaedt H: Das Reafferenzprinzip (Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie). *Naturwissenschaften* 37, 464-476 (1950)
- Hopp JJ, Fuchs AF: The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog Neurobiol* 72, 27-53 (2004)
- Husain M, Mannan S, Hodgson T, Wojciulik E, Driver J, Kennard C: Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect. *Brain* 124, 941-952 (2001)
- Irwin DE: Information integration across saccadic eye movements. *Cognit Psychol* 23, 420-456 (1991)
- Kapoula Z, Yang Q, Coubard O, Daunys G, Orssaud C: Role of the posterior parietal cortex in the initiation of saccades and vergence: right/left functional asymmetry. *Ann N Y Acad Sci* 1039, 184-197 (2005)
- Katz B, Müller K, Helme H: Binocular eye movement recording with CCD arrays. *Neuro-ophthalmology* 7, 81-91 (1987)
- Keller EL, Slakey DP, Crandall WF: Microstimulation of the primate cerebellar vermis during saccadic eye movements. *Brain Res* 288, 131-143 (1983)
- Krauzlis RJ, Liston D, Carello CD: Target selection and the superior colliculus: goals, choices and hypotheses. *Vision Res* 44, 1445-1451 (2004)
- Lewis JW, Van Essen DC: Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 428, 112-137 (2000)

- Lynch JC, Graybiel AM, Lobeck LJ: The differential projection of two cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. *J Comp Neurol* 235, 241-254 (1985)
- Lynch JC, McLaren JW: Deficits of visual attention and saccadic eye movements after lesions of parietooccipital cortex in monkeys. *J Neurophysiol* 61, 74-90 (1989)
- Matin L, Matin E: Visual perception of direction and voluntary saccadic eye movements. *Bibl Ophthalmol* 82, 358-368 (1972)
- McCarthy G, Blamire AM, Puce A, Nobre AC, Bloch G, Hyder F, Goldman-Rakic P, Shulman RG: Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex activation during a spatial working memory task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 8690-8694 (1994)
- Medendorp WP, Smith MA, Tweed DB, Crawford JD: Rotational remapping in human spatial memory during eye and head motion. *J Neurosci* 22, RC196 (2002)
- Medendorp WP, Goltz HC, Vilis T, Crawford JD: Gaze-centered updating of visual space in human parietal cortex. *J Neurosci* 23, 6209-6214 (2003)
- Merriam EP, Genovese CR, Colby CL: Spatial updating in human parietal cortex. *Neuron* 39, 361-373 (2003)
- Michotte A: *The Perception of Causality*. Methuen & Co. Ltd., London, 1963
- Mohler CW, Wurtz RH: Organization of monkey superior colliculus: intermediate layer cells discharging before eye movements. *J Neurophysiol* 39, 722-744 (1976)
- Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, Rorden C, Pambakian A, Kennard C, Husain M: The anatomy of visual neglect. *Brain* 126, 1986-1997 (2003)
- Moschovakis AK: The superior colliculus and eye movement control. *Curr Opin Neurobiol* 6, 811-816 (1996)
- Munoz DP, Dorris MC, Pare M, Everling S: On your mark, get set: brainstem circuitry underlying saccadic initiation. *Can J Physiol Pharmacol* 78, 934-944 (2000)
- Munoz DP: Commentary: saccadic eye movements: overview of neural circuitry. *Prog Brain Res* 140, 89-96 (2002)
- Munoz DP, Fecteau JH: Vying for dominance: dynamic interactions control visual fixation and saccadic initiation in the superior colliculus. *Prog Brain Res* 140, 3-19 (2002)
- Muri RM, Iba-Zizen MT, Derosier C, Cabanis EA, Pierrot-Deseilligny C: Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 445-448 (1996)
- Mushiake H, Fujii N, Tanji J: Microstimulation of the lateral wall of the intraparietal sulcus compared with the frontal eye field during oculomotor tasks. *J Neurophysiol* 81, 1443-1448 (1999)

- Naganuma M, Inatomi Y, Yonehara T, Fujioka S, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M: Rotational vertigo associated with parietal cortical infarction. *J Neurol Sci* 246, 159-161 (2006)
- Nakamura K, Colby CL: Updating of the visual representation in monkey striate and extrastriate cortex during saccades. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 4026-4031 (2002)
- Niemeyer GO: The function of stereotypes in visual perception. *Doc Ophthalmol* 106, 61-66 (2003)
- Noda H, Fujikado T: Topography of the oculomotor area of the cerebellar vermis in macaques as determined by microstimulation. *J Neurophysiol* 58, 359-378 (1987)
- Noda H: Cerebellar control of saccadic eye movements: its neural mechanisms and pathways. *Jpn J Physiol* 41, 351-368 (1991)
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Penet C, Rigolet MH: Latencies of visually guided saccades in unilateral hemispheric cerebral lesions. *Ann Neurol* 21, 138-148 (1987)
- Pierrot-Deseilligny C : Eye saccades. *Rev Prat* 40, 2265-2267 (1990)
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y: Cortical control of memory-guided saccades in man. *Exp Brain Res* 83, 607-617 (1991)
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y: Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain* 114 (Pt 3), 1473-1485 (1991)
- Pierrot-Deseilligny C, Ploner CJ, Muri RM, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S: Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Ann N Y Acad Sci* 956, 216-229 (2002)
- Pisella L, Mattingley JB: The contribution of spatial remapping impairments to unilateral visual neglect. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 181-200 (2004)
- Pollatsek A, Rayner K, Collins WE: Integrating pictorial information across eye movements. *J Exp Psychol Gen* 113, 426-442 (1984)
- Quaia C, Lefevre P, Optican LM: Model of the control of saccades by superior colliculus and cerebellum. *J Neurophysiol* 82, 999-1018 (1999)
- Rafal RD: Oculomotor functions of the parietal lobe: Effects of chronic lesions in humans. *Cortex* 42, 730-739 (2006)
- Rambold H, Sprenger A, Helmchen C: Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J Neurophysiol* 88, 1220-1233 (2002)
- Rayner K, Well AD, Pollatsek A: Asymmetry of the effective visual field in reading. *Percept Psychophys* 27, 537-544 (1980)
- Reulen JP, Marcus JT, Koops D, de Vries FR, Tiesinga G, Boshuizen K, Bos JE: Precise recording of eye movement: the IRIS technique. Part 1. *Med Biol Eng Comput* 26, 20-26 (1988)

- Robinson FR, Fuchs AF: The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annu Rev Neurosci* 24, 981-1004 (2001)
- Ross J, Morrone MC, Goldberg ME, Burr DC: Changes in visual perception at the time of saccades. *Trends Neurosci* 24, 113-121 (2001)
- Santoro L, Burr D, Morrone MC: Saccadic compression can improve detection of Glass patterns. *Vision Res* 42, 1361-1366 (2002)
- Schlag J, Schlag-Rey M: Illusory localization of stimuli flashed in the dark before saccades. *Vision Res* 35, 2347-2357 (1995)
- Shimozaki SS, Hayhoe MM, Zelinsky GJ, Weinstein A, Merigan WH, Ballard DH: Effect of parietal lobe lesions on saccade targeting and spatial memory in a naturalistic visual search task. *Neuropsychologia* 41, 1365-1386 (2003)
- Snyder LH, Batista AP, Andersen RA: Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. *Vision Res* 40, 1433-1441 (2000)
- Sommer MA, Wurtz RH: Inactivation of mediodorsal thalamus causes saccadic deficits consistent with impairment of corollary discharge. Society for Neuroscience Abstracts, Program No. 575.13, 31st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, California, 2001
- Sparks DL, Hartwich-Young R: The deep layers of the superior colliculus. *Rev Oculomot Res* 3, 213-255 (1989)
- Sparks DL, Barton EJ: Neural control of saccadic eye movements. *Curr Opin Neurobiol* 3, 966-972 (1993)
- Sparks DL: The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat Rev Neurosci* 3, 952-964 (2002)
- Sperry RW: Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol* 43, 482-489 (1950)
- Sprenger A, Rottach K, Heide W: Okulographische Methoden. *Klin Neurophys* 31, 199-203 (2000)
- Straumann, D: Efferente Neuroophthalmologie (Okulomotorik). In: Hess K. et al. (eds.): *Neurologie-Kompendium*. 12.3, 389-402, Huber, Bern, 2002
- Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ: Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol* 80, 1911-1931 (1998)
- Triesch J, Ballard DH, Jacobs RA: Fast temporal dynamics of visual cue integration. *Perception* 31, 421-434 (2002)
- Vallar G: Spatial neglect, Balint-Homes' and Gerstmann's syndrome, and other spatial disorders. *CNS Spectr* 12, 527-536 (2007)
- Verfaillie K, De Graef P: Transsaccadic memory for position and orientation of saccade source and target. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26, 1243-1259 (2000)

Wardak C, Olivier E, Duhamel JR: Saccadic target selection deficits after lateral intraparietal area inactivation in monkeys. *J Neurosci* 22, 9877-9884 (2002)

Zacks JM, Michelon P, Vettel JM, Ojemann JG: Functional reorganization of spatial transformations after a parietal lesion. *Neurology* 63(2), 287-92 (2004)

Zihl J, Hebel N: Patterns of oculomotor scanning in patients with unilateral posterior parietal or frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 35, 893-906 (1997)

Zuber B, Crider A, Stark L: Saccadic suppression associated with microsaccades. *Quarterly Progress Reports, Research Laboratory of Electronics, Massachusetts Institute of Technology* 74, 224-249 (1946)

6 Publikationsliste

W. Heide, B. Sackeler, A. Hinz, A. Sprenger, K.G. Rottach, C. Gäbel, D. Kömpf. Gestörte transsakkadische Raumkonstanz nach posterioren parietalen Läsionen: raumbezogenes oder richtungsbezogenes Defizit? *Akt. Neurol* 30 (1): 11, 2003.

A. Sprenger, A. Hinz, H. Deubel, D. Kömpf, W. Heide. Posterior parietal stroke impairs post-saccadic updating of visual space in both hemifields and reaction to visual stimuli in the contralesional hemifield. *Klin Neuro* 37:88-89, 2006.

W. Heide, A. Sprenger, A. Hinz, C. Gaebel, H. Deubel. Right posterior parietal lesions impair spatial localization across saccadic eye movements. *Akt Neurol* 33:76, 2006.

7 Anhang

7.1 Neurologische Untersuchung des Kontroll- und Patientenkollektivs

Vor Beginn der Messung wurden die Patienten sorgfältig neurologisch untersucht.

Dabei fixiert der Patient zuerst einen Gegenstand, z.B. eine Taschenlampe, die ihm in ca. 1 m Entfernung vor die Augen gehalten wird. Der Patient bekommt diesen Gegenstand in allen 9 Kardinalrichtungen präsentiert (geradeaus und bei einer Exzentrizität von ca. 20-30° bei einer Stellung von 12, 1½, 3, 4½, 6, 7½, 9, 10½ Uhr). Die Fixation wird dabei monokulär und binokulär durchgeführt. Man kann mit der monokulären Fixation paretische Muskeln diagnostizieren, die man leicht an ihrer eingeschränkten Beweglichkeit erkennen kann. Bei der binokulären Fixation leuchtet man den Patienten mit der Lampe an: in allen neun Kardinalrichtungen sollte die Kornea das Licht spiegeln und zwar im Zentrum der Pupille beider Augen. Ist dies der Fall, kann man einen Strabismus, paretischer oder nicht-paretischer Ursache mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausschließen. Pathologisch wäre in diesem Falle eine Lichtreflexion in einem Auge in abnormer Position im Vergleich zum anderen Auge. Dabei kommt eine Aberration von 1 mm einer Abweichung von 8° gleich.

Mit dem alternierendem Abdecktest bestimmt man die Einstellbewegung des jeweils aufgedeckten Auges. Bei einem unauffälligen ophthalmologischen Status sind solche Einstellbewegungen Ausdruck eines latenten Schielens (= Heterophorie), das keinen Krankheitswert hat, wenn diese Bewegungen in allen neun Kardinalrichtungen die gleiche Amplitude haben und streng horizontal sind. Bei einer Bewegung nach medial liegt eine Exophorie, bei einer Bewegung nach lateral eine Esophorie vor.

Allgemein sollte bei einer Fixationsprüfung auch auf einen Opsoklonus, auf Oszillationen und auf einem Nystagmus achten. Dabei ist der sog. Endstellnystagmus allerdings physiologisch, bei dem der Patient für eine gewisse Zeit einen starken Seitwärtsblick hält und sich ein meist erschöpflicher Nystagmus mit kleiner Amplitude beobachten lässt. Patienten mit Störungen der extrapyramidalen Bahnen oder Läsionen der kortikalen Augenbewegungsareale leiden unter einer Fixationsschwäche und können reflexive Sakkaden schlecht unterdrücken.

Fernerhin muss auf die Kopfhaltung geachtet werden: wenn eine Augenmuskelparese mit Diplopie besteht, dreht der Patient seinen Kopf kompensatorisch in Zugrichtung des gelähmten Muskels. Wenn der Kopf in Gegenrichtung der eigentlichen Zugrichtung des gelähmten Muskels gedreht, dann nimmt der Schielwinkel zu und damit auch die Doppelbilder.

Letztlich werden die drei okulomotorischen Subtypen der Augenbewegungen beurteilt:

1. Der Patient macht einige Sakkaden, z.B. zwischen der Nase des Untersuchers und dessen Finger. Man kann so die Latenz, Metrik und die Dynamik der Sakkaden grob beurteilen.
2. Der Patient macht einige Folgebewegungen, z.B. folgt er mit seinen Augen dem Zeigefinger des Untersuchers. Auffallen kann hier eine sakkadierte Blickfolge, die allerdings unspezifisch ist. Außerdem können Asymmetrien nach Läsion des parietalen, okzipitalen, temporalen oder frontalen Großhirns, der pontinen Kerne oder des Cerebellums auftreten.
3. Der Patient folgt dem Untersucherfinger, der sich langsam auf dessen Nase zubewegt. Damit konvergiert der Patient mit seinen Augen; zusätzlich können Veränderung der Pupillengröße erkannt werden.

Apparative Untersuchungen, wie die Elektrookulographie (= EOG) wurden nicht durchgeführt, da bei der hier angewandten Methode, der Infrarotreflex-Okulographie, gerade pathologische Augenbewegungen diagnostiziert werden können.

7.2 Neuropsychologische Testung

Dieser Neglect-Test (NET) besteht aus mehreren Aufgaben, wobei die ersten 7 Untertests sog. Papier-Bleistift-Aufgaben sind. Dabei sitzt der Patient an einem Tisch und die Testmaterialien werden genau in der Mitte platziert. Der Patient soll bei diesen Untertests Linien in der Mitte durchstreichen, Buchstaben oder Sterne ausstreichen, sowie einen Stern, eine Raute und eine Blume abzeichnen. Des weiteren soll der Patient beim NET frei eine Uhr mit Ziffern und Zeigern zeichnen, einen Zeitungsartikel vorlesen und eine Adresse abschreiben.

Zusätzlich werden dem Patienten drei farbige DIN A3-Abbildungen vorgelegt auf denen ein Menü mit Suppe, Hauptspeise, Nachspeise, ein Waschbecken mit Toilettenartikeln und ein Zimmer mit Fenster und verschiedenen Gegenständen zu sehen ist. Der Patient soll möglichst alle Gegenstände zeigen und benennen. Zuletzt soll er eine Speisekarte vollständig vorlesen und mehrere Uhrzeiten von einer Digitaluhr und einer Uhr mit Zifferblatt ablesen.

Der Test dient dazu, den Verdacht auf einen visuellen Neglect und den hieraus entstehenden Grad der Beeinträchtigung genau abzuklären. Er macht Wahrnehmungs- bzw. Verhaltensdefizite des Patienten sichtbar.

Werden auf einer Seite Gegenstände nur halb gezeichnet oder ist eine Seite detailärmer ist dies bereits ein deutlicher Hinweis auf einen Neglect. Beim Test „Linien durchstreichen“ ergibt sich der Hinweis auf einen Neglect, wenn sich die subjektive Mitte des Patienten in Richtung des gesunden Halbfeldes verschoben hat. Beim Vorlesen bzw. Schreiben werden ganze Spalten oder Wörter weggelassen, im Sinne einer Neglect-Dyslexie bzw. -Dysgraphie. Beim Ausstreichen von Sternen und Buchstaben wird eine Seite vernachlässigt. Uhrzeiten werden falsch abgelesen.

Da wir die eigentlichen Untersuchung der Patienten sowohl auf der rechten wie auch auf der linken Gesichtshälfte durchführten, wurde bei allen Patienten vorher ein Neglect-Test gemacht, um Patienten bereits vor der Untersuchung auszuschließen, die durch ein Neglect-Syndrom eine Gesichtshälfte vernachlässigen. Im Verlauf der Messungen gab es einen Patienten, der wegen eines deutlich ausgeprägten Neglects auf Grund eines akuten parietalen Infarktes nicht gemessen wurde. Abgesehen von diesem Patienten haben alle anderen Patienten diese Testungen fehlerfrei gemacht. Die seltenen Fehler, die dennoch auftraten, waren jedoch nicht halbfeldspezifisch und sind am ehesten dadurch entstanden, dass der besagte Test als zu leicht empfunden wurde und Flüchtigkeitsfehler gemacht wurden oder die Patienten wegen der anstehenden Messungen aufgeregt waren.

Neben der klinisch neurologischen Nachuntersuchung wurde immer dieser Neglect-Test durchgeführt.

7.3 Möglichkeiten der Kombination des 6°- und 8°-Sprunges mit möglichen Versätzen

| Amplitude des ersten Sprunges | Richtung des ersten Sprunges | Amplitude des Versatzes | Richtung des Versatzes |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 6° | rechts | 0,3° | rechts |
| 6° | rechts | 1° | rechts |
| 6° | rechts | 2° | rechts |
| 6° | rechts | 0,3° | links |
| 6° | rechts | 1° | links |
| 6° | rechts | 2° | links |
| 6° | links | 0,3° | rechts |
| 6° | links | 1° | rechts |
| 6° | links | 2° | rechts |
| 6° | links | 0,3° | links |
| 6° | links | 1° | links |
| 6° | links | 2° | links |
| 8° | rechts | 0,3° | rechts |
| 8° | rechts | 1° | rechts |
| 8° | rechts | 2° | rechts |
| 8° | rechts | 0,3° | links |
| 8° | rechts | 1° | links |
| 8° | rechts | 2° | links |
| 8° | links | 0,3° | rechts |
| 8° | links | 1° | rechts |
| 8° | links | 2° | rechts |
| 8° | links | 0,3° | links |
| 8° | links | 1° | links |
| 8° | links | 2° | links |

Tabelle 4 Kombinationsmöglichkeiten des 6°- und 8°-Sprunges mit dem Versatz von 0,3°, 1° und 2° mit postsakkadischem Blanking.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. D. Kömpf für die Möglichkeit danken, in seiner Klinik diese Arbeit anzufertigen. Herrn Prof. Dr. W. Heide möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine Betreuung während der Arbeit und seine geduldige und hilfreiche Unterstützung danken. Mein spezieller Dank geht an Herrn Dipl.-Psych. A. Sprenger für seinen hohen Beitrag zu dieser Arbeit, ganz besonders hinsichtlich der technischen, methodischen und statistischen Aspekte, sowie der mehrmaligen, unermüdlichen Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit.

Ich möchte mich bei meiner Familie und Familie Runge und ganz besonders meiner Frau Maren für die Unterstützung bedanken.

Zuletzt gilt mein Dank den zahlreichen Probanden, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung stellten.

9 Lebenslauf

Arndt-Arnim Runge geb. Hinz

- | | |
|----------------|--|
| 12. April 1978 | geboren in Heidelberg |
| Juni 1997 | Abitur an der Elisabeth-von-Thadden-Schule in Heidelberg |
| April 1998 | Beginn der Ausbildung zum Medizinisch-Technischen Assistenten an der MTA-Schule des Universitätsklinikums Heidelberg |
| Oktober 1998 | Aufnahme des Medizinstudiums an der Freien Universität zu Berlin |
| August 2000 | Ärztliche Vorprüfung in Berlin und Wechsel nach Lübeck |
| August 2001 | 1. Staatsexamen |
| März 2004 | 2. Staatsexamen |
| Juni 2005 | 3. Staatsexamen |
| September 2005 | Assistenzarzt an der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck |
| August 2006 | Eheschließung mit Dipl.-Kffr. Maren Runge |
| April 2007 | Assistenzarzt an der Asklepios Klinik Bad Oldesloe in der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe |