

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

Einfluss von Lidschlägen auf Augenbewegungen: Interaktionen motorischer Systeme

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Ieman El Baz
aus Delmenhorst

Lübeck 2006

1. Berichterstatter:

PD Dr. med. Holger Rambold

2. Berichterstatter:

PD Dr. med. Hans-Joachim Hettlich

Tag der mündlichen Prüfung:

12.07.2007

zum Druck genehmigt. Lübeck, den

12.07.2007

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

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Der Lidschlag (Blink)	1
1.1.1	Neuronale Verschaltung des Blinks.....	1
1.1.1.1	<i>Neuronale Efferenz des Lidschlusses.....</i>	<i>1</i>
1.1.1.2	<i>Neuronale Efferenz der Lidöffnung.....</i>	<i>1</i>
1.2	Augenbewegungen.....	2
1.2.1	Sakkaden	2
1.2.1.1	<i>Allgemein</i>	<i>2</i>
1.2.1.2	<i>Generierung von Sakkaden</i>	<i>2</i>
1.2.2	Langsame Augenfolgebewegungen	5
1.2.2.1	<i>Allgemein</i>	<i>5</i>
1.2.2.2	<i>Generierung von langsamen Augenfolgebewegungen.....</i>	<i>6</i>
1.2.3	Der Einfluss von Blinks auf Augenbewegungen	8
1.3	Fragestellung	9
2	Probanden und Methoden.....	11
2.1	Probanden	11
2.2	Methoden	11
2.2.1	Aufzeichnung der Augen- und Lidbewegungen	11
2.2.2	Auslösung von reflexiven Blinks	14
2.2.3	Visuelle Stimulation.....	14
2.3	Versuchsparadigmen	14
2.3.1	Untersuchung der Blickfolge-Initiierung	14
2.3.1.1	<i>Das Step-Ramp Paradigma, Kontrollkondition</i>	<i>15</i>
2.3.1.2	<i>Das Step-Ramp Paradigma, Gapkondition.....</i>	<i>15</i>
2.3.1.3	<i>Das Step-Ramp-Paradigma, Blinkkondition.....</i>	<i>15</i>
2.3.2	Untersuchung der Sakkaden-Initiierung.....	16

2.3.3	Untersuchung des Blinkeinflusses auf die laufende Blickfolgebewegung	16
2.3.3.1	<i>Versuchsparadigmen</i>	16
2.3.3.2	<i>Kontrollmessungen zur genaueren Quantifizierung des Blank-Effektes</i>	17
2.4	Datenbearbeitungen	18
2.4.1	Langsame Augenfolgebewegungen	18
2.4.2	Lidbewegungen.....	20
2.4.3	Sakkaden	21
2.4.4	Statistik	21
3	Ergebnisteil	22
3.1	Versuch 1: Einfluss von Blinks auf die Initiierung langsamer Augenfolgebewegungen und Sakkaden	22
3.1.1	Langsame Augenfolgebewegungen	22
3.1.1.1	<i>Kontrollkondition</i>	22
3.1.1.2	<i>Gapkondition.....</i>	22
3.1.1.3	<i>Blinkkondition.....</i>	25
3.1.2	Sakkaden	27
3.1.2.1	<i>Kontrollkondition</i>	27
3.1.2.2	<i>Gapkondition.....</i>	27
3.1.2.3	<i>Blinkkondition.....</i>	29
3.1.3	Der visuelle Einfluss der Blinks	31
3.2	Versuch 2: Einfluss von Blinks auf die laufende Blickfolgebewegung	32
3.2.1	Kontrollkondition	32
3.2.2	Blinkkondition	33
3.2.3	Blankkondition	37
3.2.3.1	<i>Langsame Augenfolgebewegungen</i>	37
3.2.3.2	<i>Vergleich des Blink- und des Blank-Effektes</i>	40
4	Diskussion.....	42
4.1	Diskussionsteil A: Einfluss von Blinks auf die Initiierung langsamer Augenfolgebewegungen und Sakkaden	42
4.1.1	Gap-Effekt.....	42
4.1.2	Blink-Effekt	42

4.1.3	Erklärungsmodelle für die Effekte	43
4.1.3.1	<i>Kann die Überlagerung der Blink assoziierten Augenbewegungen den Effekt erklären (Überlagerungshypothese)?</i>	43
4.1.3.2	<i>Kann die Änderung prämotorischer Neurone die Blink-Effekte erklären (Omnipausenneuron-Hypothese)?</i>	44
4.1.3.3	<i>Können visuelle Effekte den Blink-Effekt auf die Initiierung der langsamen Augenfolgebewegungen erklären (Visuelle Hypothese)?</i>	45
4.2	Diskussionsteil B: Einfluss von Blink versus Blank auf die laufende Blickfolgebewegung	45
4.2.1	Blank-Effekt	46
4.2.2	Erklärungsmodelle für die Effekte auf die laufende Blickfolgebewegung	46
4.2.2.1	<i>Kann die Überlagerung der Blink assoziierten Augenbewegungen die Effekte erklären (Überlagerungshypothese)?</i>	47
4.2.2.2	<i>Kann die Änderung prämotorischer Neurone den Blink-Effekt auf die Blickfolgebewegung erklären (Omnipausenneuron-Hypothese)?</i>	47
4.2.2.3	<i>Kann die Unterbrechung des Stimulus den Effekt auf die Blickfolgebewegung erklären (Visuelle Hypothese)?</i>	48
4.2.2.4	<i>Kann die visuelle Suppression den Effekt auf die Blickfolgebewegung erklären (Suppressions-Hypothese)?</i>	48
4.3	Zusammenfassende Diskussion	49
4.4	Klinischer Ausblick	51
5	Zusammenfassung	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Eigene Publikationen	59
8	Lebenslauf	60
9	Danksagung	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Parasagittalschnitt durch den Hirnstamm des Rhesusaffen mit den Regionen der Sakkadengenerierung (aus Büttner und Büttner-Ennever, 1987)	3
Abbildung 2:	Verschiedene Aktivitätsformen von Neuronengruppen des prämotorischen sakkadischen Systems mit horizontalen (H) und vertikalen (V) Augenpositionssignalen (aus Büttner und Büttner-Ennever, 1987).....	4
Abbildung 3:	Skizze zur Sakkadengenerierung.....	5
Abbildung 4:	Skizze zur Generierung der langsamen Augenfolgebewegungen (modifiziert nach Leigh und Zee, 1999).....	7
Abbildung 5:	Messapparatur	12
Abbildung 6:	Sklerale Magentpule.....	13
Abbildung 7:	Messung der Lidbewegung	13
Abbildung 8:	Schematische Darstellung der Stimuli (A).....	16
Abbildung 9:	Schematische Darstellung der Stimuli (B).....	17
Abbildung 10:	Skizze zur Ermittlung der Latenz und der initialen Beschleunigung der langsamen Augenfolgebewegungen	19
Abbildung 11:	Skizze zur Ermittlung des Blank-Effektes auf die Blickfolgegeschwindigkeit.....	20
Abbildung 12:	Seitliche Photographie des Auges	21
Abbildung 13:	Originalregistrierung der langsamen Augenfolgebewegungen	23
Abbildung 14:	Latenz bei langsamen Augenfolgebewegungen, individuell pro Proband.....	24
Abbildung 15:	Latenz bei langsamen Augenfolgebewegungen, Gruppenanalyse	25
Abbildung 16:	Individuelle Blinkaufzeichnungen während der langsamen Augenfolgebewegungen	26
Abbildung 17:	Sakkadenlatenz, individuell pro Proband	28
Abbildung 18:	Latenz bei Sakkaden, Gruppenanalyse	29
Abbildung 19:	Individuelle Blinkaufzeichnungen während der Sakkaden	30
Abbildung 20:	Ausmaß der Pupillenbedeckung	32
Abbildung 21:	Originalaufzeichnungen von Proband #6	33
Abbildung 22:	Individuelle Blinkaufzeichnungen	34
Abbildung 23:	Blink-Effekt: Originalaufzeichnungen für die Probanden #2 und #4	36
Abbildung 24:	Blink-Effekt: Quantitative Daten	37
Abbildung 25:	Blank-Effekt: Gemittelte Spuren	38
Abbildung 26:	Blank-Effekt: Quantitative Daten	39
Abbildung 27:	Vergleich des Blink- und des Blank-Effektes.....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AFB	Augenfolgebewegung(en)
Aufl.	Auflage
d.h.	das heißt
dlpn	Dorsolaterale Brückenkerne
EBN	Erregende Burstneurone
FEF	Frontales Augenfeld
f	Funktion
IBN	Hemmende Burstneurone (inhibitorische Burstneurone)
iC	Nucleus interstitialis Cajal
Imp.	Impulse
k	Konstante
li	Links
LLBN	Long-lead Burstneurone
M.	Musculus
mb	Corpus mamillare
MLF	Fasciculus longitudinalis medialis
MRF	Formatio reticularis mesencephalica
ms	Millisekunde(n)
MST	Middle superior temporal
MSTd	Dorsaler Anteil der Area MST
MSTl	Lateraler Anteil der Area MST
MT	Middle temporal
N.	Nervus
N III	Nervus oculomotorius
N IV	Nervus trochlearis
N VII	Nervus facialis
nD	Nucleus Darkschewitsch
nrtP	Nucleus reticularis tegmenti pontis
OPN	Omnipausenneurone
p	Signifikanz
PC	Commissura posterior
PPRF	Paramediane pontine reticuläre Formation
PSP	Primär progressive Blickparese
PTÜ	Parietookzipitaler Übergang

R	Komponente des Lidschlusses
re	Rechts
riMLF	Rostraler interstitieller Nucleus des MLF
s	Sekunde(n)
SEF	Supplementäres Augenfeld
SC	Colliculus superior
SLBN	Short-lead Burstneurone
Std.	Standardabweichung
STS	Sulcus temporalis superior
t	Zeit
z.B.	Zum Beispiel
vn	Nuclei vestibularis
III	Nucleus oculomotorius (III. Hirnnervenkern)
IV	Nucleus trochlearis (IV. Hirnnervenkern)
VI	Nucleus abducens

1 Einleitung

1.1 Der Lidschlag (Blink)

Die Augenlider dienen dem mechanischen Schutz des vorderen Augenabschnittes, der Verminderung übermäßigen Lichteinfalls in die Augen, der Verteilung des physiologischen Tränenfilms durch Lidschlag und der Reinigung der Augen durch die Tränenableitung zum unteren Nasengang (Herzau, 1998). Als Blink wird eine kurze Senkung des Augenlides bezeichnet (Lidschlag), welche in willkürlicher, spontaner oder reflexiver Form auftreten kann (Evinger et al., 1991; Guitton et al., 1991). Der Ablauf von Blinks ist stereotyp und zeigt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Blinkarten. Es handelt sich hierbei um ein definiertes Zusammenspiel von verschiedenen Augenmuskeln. Während des Blinks kommt es zu einer Kontraktion des M. orbicularis oculi und einer Erschlaffung des M. levator palpebrae. Sobald die Aktivität des M. orbicularis oculi zurückgeht, setzt die Aktivität des M. levator palpebrae wieder ein und bringt das Augenlid zu seiner Ausgangsposition zurück (Kennard und Glaser, 1964).

Für diese Studie wurden nur reflexive Blinks verwendet, um reproduzierbare Augenbewegungsantworten auf einen definierten Reiz zu erhalten. Ferner haben die reflexiven Blinks im Vergleich zu spontanen Blinks kleinere Amplituden und reduzieren überdies den visuellen Input geringer.

1.1.1 Neuronale Verschaltung des Blinks

1.1.1.1 Neuronale Efferenz des Lidschlusses

Die Bahnen für den reflektorischen Lidschluss verlaufen im Hirnstamm. Es werden eine frühe ipsilaterale (R1) und eine späte bilaterale Komponente des Lidschlusses (R2) im Elektromyogramm unterschieden. Die Afferenz des Nervus trigeminus verläuft einerseits direkt über den Nucleus trigeminus zum ipsilateralen Fazialiskern (R1), andererseits über den Tractus spinalis trigemini zum Nucleus spinalis trigeminus und über die Formatio reticularis zum ipsi- und kontralateralen Nucleus facialis (R2) (Stöhr und Bluthardt, 1993). Dieser aktiviert den M. orbicularis oculi, was zum Lidschluss führt.

1.1.1.2 Neuronale Efferenz der Lidöffnung

Die neuronale Endstrecke der Lidöffnung verläuft über den N. oculomotorius, welcher den M. levator palpebrae innerviert. Die supranukleäre Kontrolle der Lidöffnung ist jedoch, im Vergleich zu dem Lidschluss, noch nicht vollständig bekannt. Aus vorherigen Studien ist eine Beteiligung des Frontalhirns (Nutt, 1977; Krohel und Griffin, 1978; Lepore, 1987;

Lowenstein et. al., 1987; Johnston et al., 1989), der Substantia grisea centralis, des rostralen interstitiellen Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus (riMLF), sowie des Nucleus interstitialis von Cajal (Büttner-Ennever et al., 1989) sehr wahrscheinlich.

1.2 Augenbewegungen

Damit der Mensch seine Umwelt visuell scharf wahrnehmen kann, muss er zum einen den zu betrachtenden Gegenstand auf die Fovea (Ort des schärfsten Sehens auf der Netzhaut) abbilden und zum anderen dieses Abbild, unabhängig von Eigen- oder Umweltbewegungen, auf der Fovea stabilisieren. Hierfür sind Bewegungen der Augen notwendig. Diese Augenbewegungen kann man verschiedenen Systemen zuordnen:

- Sakkaden: Schnelle Blicksprünge der Augen zur Erfassung neuer Blickziele.
- Langsame Augenfolgebewegungen: Verfolgung und Stabilisierung von kleinen sich in der Umwelt bewegend Objekten auf der Fovea.
- Optokinetisches System: Stabilisierung großflächiger Reize auf der Netzhaut bei statischer Kopfhaltung.
- Vestibulo-okulärer Reflex: Blickstabilisation bei Kopf- und Körperbewegungen im Raum.
- Vergenz: Im Gegensatz zu den anderen Augenbewegungstypen bewegen sich beide Augen in entgegengesetzter Richtung. Sie dienen der visuellen Fixation und Stabilisation im Raum.

Im Folgenden werden die in dieser Studie verwendeten Augenbewegungssysteme, Sakkaden und langsame Augenfolgebewegungen (AFB), näher erläutert.

1.2.1 Sakkaden

1.2.1.1 Allgemein

Sakkaden sind schnelle Blicksprünge der Augen zur Erfassung neuer Blickziele (bis zu 100°/s) (Dell'Osso und Daroff, 1990). Sakkaden erfolgen größten Teils entweder willkürlich, unwillkürlich reflexiv oder spontan. Die spontanen Sakkaden stellen hierbei eine eigene Form dar. Diese Studie befasst sich nur mit reflexiven visuell geführten Sakkaden.

1.2.1.2 Generierung von Sakkaden

Die prämotorische Generierung von Sakkadensignalen erfolgt im Hirnstamm in der paramedianen pontinen reticulären Formation (PPRF) des Pons und im rostralen

interstitiellen Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus im Mittelhirn (riMLF) (Abb. 1). Diese beiden Kerngebiete erhalten Afferenzen vom frontalen Augenfeld (FEF) und von dem Colliculus superior (SC). Die für die Generation von Sakkaden zuständigen Neurone sind ausschließlich während der Sakkade aktiv und werden als Burstneurone bezeichnet. Während sich die Burstneurone für die Generierung von horizontalen Sakkaden im PPRF (Cohen und Henn, 1972) befinden, sind die Burstneurone für die vertikalen und torsionellen Sakkaden in dem riMLF (Büttner et al., 1977; Henn, 1992) lokalisiert. Man unterscheidet bei den Burstneuronen speziell sog. long-lead Burstneurone (LLBN) und sog. short-lead Burstneurone (SLBN). Ferner sind für die Sakkadengeneration in dem Nucleus raphe interpositus des Pons gelegene Omnipausenneurone (OPN) von Bedeutung, die die Burstneurone kontrollieren.

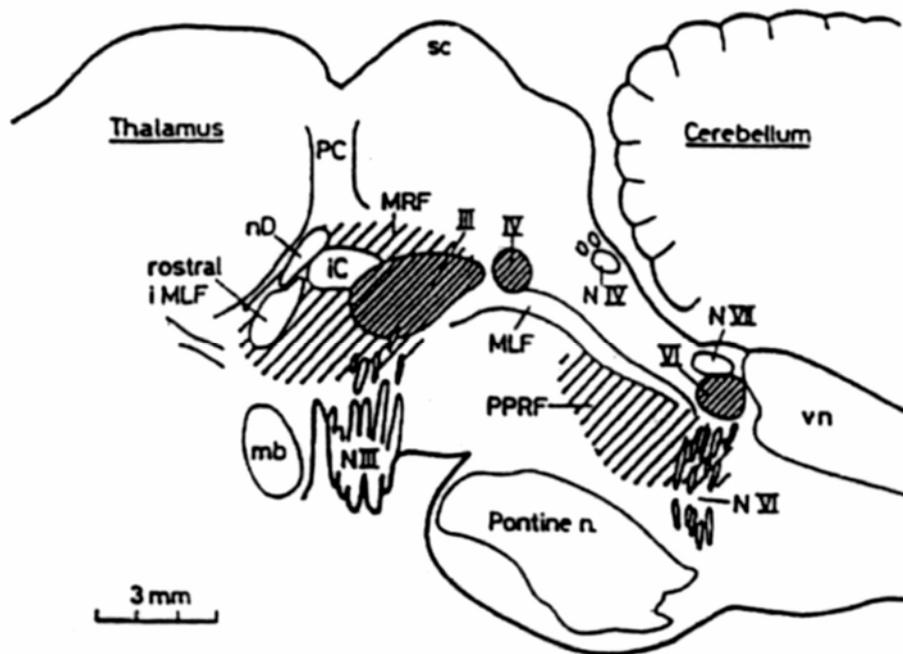


Abbildung 1: Parasagittalschnitt durch den Hirnstamm des Rhesusaffen mit den Regionen der Sakkadengenerierung (aus Büttner und Büttner-Ennever, 1987)

PPRF: paramediane pontine reticuläre Formation
 riMLF: rostraler interstitieller Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus
 MLF: Fasciculus longitudinalis medialis
 MRF: Formatio reticularis mesencephalica
 SC: Colliculus superior
 nD: Nucleus Darkschewitsch
 mb: Corpus mamillare
 iC: Nucleus interstitialis Cajal

N III: Nervus oculomotorius
 N IV: Nervus trochlearis
 N VII: Nervus facialis
 PC: Commissura posterior
 vn: Nuclei vestibularis
 III: Nucleus oculomotorius
 IV: Nucleus trochlearis
 VI: Nucleus abducens

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Charakteristika dieser 3 Neuronengruppen zur Generierung von Sakkaden kurz erläutert.

LLBN: Long-lead Burstneurone dienen der Richtungskodierung und Synchronisation von Sakkaden. Ihre irreguläre Aktivität beginnt lange vor der Sakkade (20-50 ms) und korreliert nicht mit der Sakkadengeschwindigkeit. Während Fixationsperioden sind sie nicht aktiv. Die LLBN befinden sich sowohl im PPRF als auch im riMLF (Hepp und Henn, 1983; Fuchs et al., 1985; Henn et al., 1989) (Abb. 2 A).

SLBN: Short-lead Burstneurone dienen der Generierung des neuronalen sakkadischen Geschwindigkeitssignals. Ihre Aktivität beginnt ca. 10 ms vor Sakkadenbeginn, endet ca. 10 ms vor Sakkadenende und korreliert mit der Sakkadengeschwindigkeit. Unterschieden werden erregende (EBN) (Strassman et al., 1986a) und hemmende (IBN) (Strassman et al., 1986b) Burstneurone. Lokalisiert sind die SLBN in der PPRF und dem riMLF (Abb. 2B).

OPN: Omnipausenneurone dienen der Inhibition der short-lead Burstneuronen während der Fixation. Sie pausieren ca. 16 ms vor dem Beginn der Sakkade bis zum Sakkadenende und haben im intersakkadischen Intervall eine tonische Entladungsrate von über 100 Imp./Sek.. Während der Lidschläge pausieren sie ebenfalls (Fuchs et al., 1991; Mays und Morris et al., 1993). Die OPN befinden sich ausschließlich im Nucleus raphe interpositus der Pons (Raybourn und Keller, 1977) (Abb. 2 C).

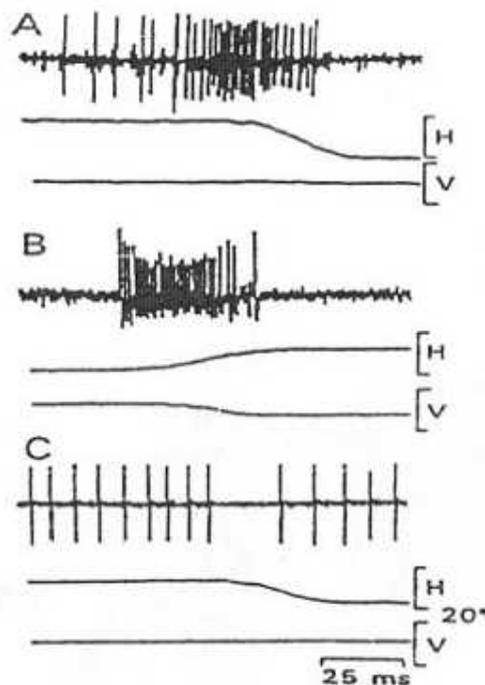


Abbildung 2: Verschiedene Aktivitätsformen von Neuronengruppen des prämotorischen sakkadischen Systems mit horizontalen (H) und vertikalen (V) Augenpositionssignalen (aus Büttner und Büttner-Ennever, 1987)

- A: Long-lead Burstneuron der PPRF interpositus
- B: Short-lead Burstneuron aus dem riMLF
- C: Omnipausenneuron des Nucleus raphe

Nach der Erläuterung der Charakteristika der Neuronengruppen zur Generierung von Sakkaden, wird nun ihr funktioneller Zusammenhang besprochen.

Es besteht eine inhibitorische Verbindung zwischen den OPN und den erregenden (EBN) und den hemmenden (IBN) der SLBN. Diese Hemmung der SLBN durch die OPN führt dazu, dass die SLBN im intersakkadischen Intervall keinerlei Aktivität zeigen. Wird nun eine Sakkade erzeugt, so erfolgt eine Hemmung der OPN und eine Erregung der EBN (Sparks und Mays, 1980; Fuchs et al., 1985; Hepp et al., 1989). Die Aktivität der EBN, die die Geschwindigkeit kodieren wird über die Zeit im sog. neuronalen Integrator integriert, so dass aus einem Geschwindigkeits- ein Positionssignal entsteht. Dieses ist für die Ansteuerung der Augenmuskeln entscheidend, denn ansonsten würden die Augen nicht an einer definierten Augenposition gehalten werden können (Leigh und Zee, 1999).

Die folgende Skizze soll diese neuronale Verschaltung der einzelnen Komponenten der Sakkadengeneration veranschaulichen.

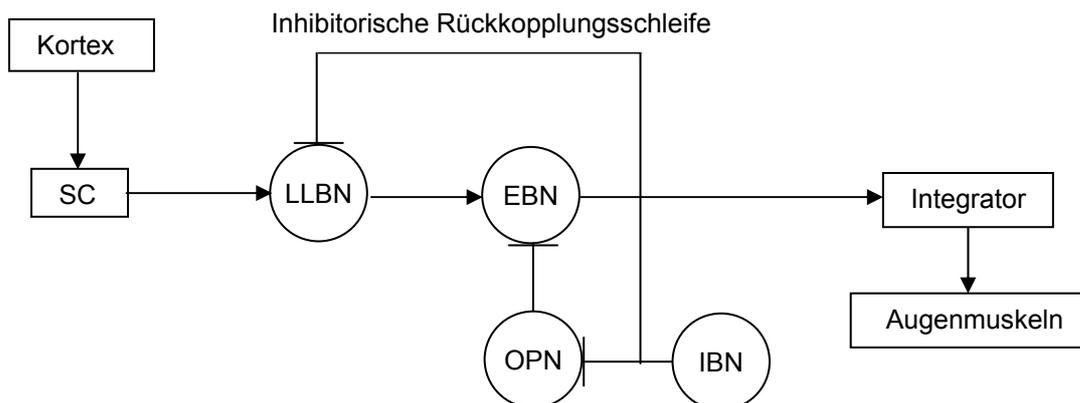


Abbildung 3: Skizze zur Sakkadengenerierung

In diesem Modell wird die Differenz aus exzitatorischen Signalen des SC und dem inhibitorischen Rückkopplungssignal integriert und bildet den Antrieb für die EBNs. Pfeilköpfe am Ende der Linien symbolisieren erregende, Striche inhibitorische Verknüpfungen (modifiziert nach Scudder, 1988).

- SC: Colliculus superior
- LLBN: Long-lead Burstneurone
- SLBN: Short-lead Burstneurone
- EBN: Erregende Burstneurone
- IBN: Hemmende Burstneurone
- OPN: Omnipausenneurone

1.2.2 Langsame Augenfolgebewegungen

1.2.2.1 Allgemein

Kleine Objekte, die sich bei statischer Kopfhaltung in der Umwelt bewegen, können mit Hilfe der langsamen AFB auf der Fovea verfolgt und stabilisiert werden (bis zu 90 grad/s)

(Dell'Osso und Daroff, 1990). Wenn es durch eine Sakkade gelungen ist ein bewegtes Objekt auf der Fovea abzubilden, wird es durch langsame AFB stabilisiert. Es werden eine initiale Phase, die ersten 100 ms der Bewegung, („open loop“), in der es zu keiner visuellen Rückkopplung kommt, und eine spätere Phase mit visueller Rückkopplung („closed loop“) unterschieden (Leigh und Zee, 1999).

1.2.2.2 Generierung von langsamen Augenfolgebewegungen

An der Generierung von langsamen AFB sind verschiedene Anteile des Gehirns beteiligt: Der frontale und parieto-okzipitale Kortex, das Zerebellum, das Kleinhirn und der Hirnstamm. Der entscheidende Stimulus zur Auslösung der langsamen AFB ist die retinale Bildverschiebung auf der Fovea centralis, der sog. „retinal slip“.

Tierexperimentelle Studien an Affen haben gezeigt, dass für die Extraktion von retinaler Bildverschiebung und die Umwandlung in motorische Signale die mediale temporale Area (MT) und die mediale superior temporale Area (MST) verantwortlich sind, welche im Bereich des Sulcus temporalis superior (STS) im parieto-okzipitalen Kortex lokalisiert und auf die Analyse visueller Bewegungen spezialisiert sind (Maunsell und Newsome, 1987). Über streng ipsilaterale kortikopontine Bahnen werden nun langsame AFB relevante Informationen aus der Area MT und MST zu den dorsolateralen Brückenkernen (dlpn) in des Pons geleitet. Die dorsalen Brückenkerne projizieren zum Zerebellum. Diese Projektion erfolgt hauptsächlich in die posterioren Anteile des Vermis (Lobuli VI-VII) (Brodal, 1982; Thier und Dichgans, 1993; Thielert und Thier, 1993), aber auch in den dorsalen Paraflokkulus (Glickstein et al., 1995) und den Flokkulus (Thier und Dichgans, 1993; Glickstein et al., 1995). Es wird angenommen, dass langsame AFB relevante Signale vom posterioren Vermis im Hirnstamm über die kaudalen Anteile des Nucleus fastigii und des kontralateralen Vestibulariskomplex die okulomotorischen Motoneurone erreichen und so langsame AFB auslösen.

Das folgende Schema soll die an der Generierung von langsamen Augenfolgebewegungen beteiligten Strukturen vereinfacht darstellen.

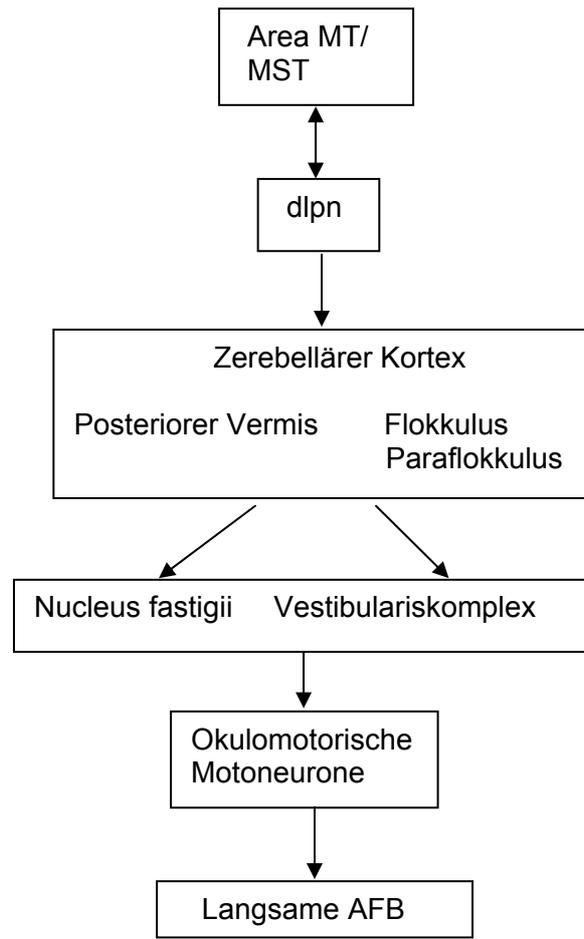


Abbildung 4: Skizze zur Generierung der langsamen Augenfolgebewegungen (modifiziert nach Leigh und Zee, 1999)

MT: medial temporal
MST: medial superior temporal

AFB: Augenfolgebewegungen
dlpn: dorsale Brückenkerne

In dieses Schema (Abb.4) sind neueste Untersuchungen an wachen Affen noch nicht eingegangen. Die OPN, Neurone, die die Sakkadeninitiierung steuern, zeigen auch während der langsamen AFB eine Änderung der neuronalen Aktivität (Missal und Keller, 2002). Speziell während der langsamen AFB steht die Abnahme der OPN-Aktivität im Zusammenhang mit dem Beginn, der Dauer, und der Geschwindigkeit der langsamen AFB (Missal und Keller, 2002). Die Stimulation der OPN-Region während der langsamen AFB führt zu einer Abnahme der langsamen AFB-Geschwindigkeit (Missal und Keller, 2002). Somit könnte es sein, dass Blinks über eine Inhibition der OPN möglicherweise einen Effekt auf die Geschwindigkeit der langsamen AFB haben.

1.2.3 Der Einfluss von Blinks auf Augenbewegungen

Blinks haben verschiedene Einflüsse auf Augenbewegungen. Sie beeinflussen hierbei Augenbewegungen auf zweierlei Weise: (1) direkt durch die Überlagerung von Blink assoziierten Augenbewegungen und (2) indirekt, durch die Modifizierung der neuronalen prämotorischen Aktivität (Rottach et al., 1998; Goossens und Van Opstal, 2000b; Rambold et al., 2002b; Rambold, 2002c).

Blinks induzieren beim Geradeausblick horizontale und vertikale Augenbewegungen (Collewijn et al., 1985; Evinger et al., 1991; Rottach et al., 1998; Riggs et al., 2000; Rambold et al., 2002b; Rambold, 2002c). Diese Effekte werden Blink assoziierte Augenbewegungen genannt. Hierbei erfolgt während des Blinks eine Adduktion und eine Senkung, gefolgt von einer Abduktion und einer Hebung beider Augen (Collewijn et al., 1985; Bour et al., 2000; Rambold et al., 2002b). Blink assoziierte Augenbewegungen, welche langsamer als Sakkaden sind (Collewijn et al., 1985), werden durch eine Co-Kontraktion aller Augenmuskeln, außer dem M. obliquus superior, hervorgerufen (Evinger et al., 1984; Evinger et al., 1994; Bergamin et al., 2002), nicht jedoch durch mechanische Augenlidinteraktionen (Collewijn et al., 1985). Diese Augenbewegungen werden beim Menschen nach 60 bis 70 % der Blinkdauer beendet (Collewijn et al., 1985; Rambold et al. 2002b).

Blinks verändern die Kinematik von Sakkaden und Vergenzen. Blinks führen somit bei horizontalen und vertikalen Sakkaden (Rottach et al., 1998; Rambold et al., 2002b), schneller Vergenz (Rambold et al., 2002b) und Sakkaden-Vergenz Interaktionen (Rambold et al., 2002b) zu einer Abnahme der Spitzengeschwindigkeit und Beschleunigung und zu einer Zunahme der Dauer der Augenbewegung. Die Amplitude der Augenbewegungen ändert sich jedoch nicht. Auch langsame Vergenzbewegungen werden durch Blinks beeinflusst. Sie lösen hierbei eine sogenannte Vergenzoszillation aus, welche von der Vergenzrichtung abhängt (Divergenz oder Konvergenz; Rambold et al., 2002c).

Die Assoziation all dieser Augenbewegungen mit den Augenlidbewegungen (Collewijn et al., 1985; Guitton et al., 1991) lässt annehmen, dass sowohl Augen- als auch Augenlidbewegungen möglicherweise den gleichen neuronalen Kreislauf verwenden (Becker und Fuchs, 1988). Aus Versuchen am Affen ist bekannt, dass durch Blinks die neuronale Aktivität in verschiedenen prämotorischen Neuronen des Gehirnsystems herabgesetzt ist: OPN im Nucleus raphe interpositus (Fuchs et al., 1991; Mays und Morris et al., 1993) und Sakkaden Burstneurone in der PPRF (Cohen und Henn, 1972) und Sakkaden Burstneurone in den mittleren und tiefen Schichten des SC (Goossens und Van Opstal, 2000b).

Abgesehen von diesen Beobachtungen und einigen viel versprechenden Studien (Basso et al., 1996; Gossens und Van Opstal, 2000b), ist die neuronale Verknüpfung zwischen Blinks und Augenbewegungen noch nicht im Detail verstanden.

1.3 Fragestellung

Blinks beeinflussen unterschiedliche Augenbewegungen wie Sakkaden, Sakkaden-Vergenz-Bewegungen oder langsame Vergenzbewegungen. Erfolgt ein reflexiver Lidschluss vor einer Sakkade, so wird die Sakkadengeschwindigkeit reduziert, während die Amplitude beibehalten wird. Ob diese Interaktion zentral oder peripher (Überlagerungseffekt) zustande kommt, wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit ist es, neue Erkenntnisse über die Interaktion der Blinks mit Sakkaden und langsamen Augenfolgebewegungen (AFB) zu finden. Deshalb sollen einerseits die Initiierungsphase von Sakkaden und langsamen AFB, andererseits der späte Abschnitt der langsamen AFB untersucht werden. Anhand dieser Untersuchungen sollen unterschiedliche Erklärungsmodelle für die Interaktion der Blinks auf langsame AFB getestet werden.

Blinks hemmen die Omnipausenneurone (OPN). Die OPN wiederum, welche die Sakkaden-Burstneurone des Sakkadengenerators tonisch hemmen, pausieren während einer Sakkade. Nicht nur für die Steuerung von Sakkaden sind die OPN wichtig, sondern auch für langsame AFB (Missal und Keller, 2002). Der Blink ist deshalb im humanen Verhaltensexperiment interessant, um die Rolle der OPN auf Augenbewegungen zu untersuchen.

Folgende Hypothesen werden deshalb im Detail getestet:

- (1) **Überlagerungshypothese:** Blinks interferieren mit Augenbewegungen durch die Induktion von Blink assoziierten Augenbewegungen. Diese sollte eine richtungsabhängige Geschwindigkeitsänderung der Augenbewegungen erzeugen.
- (2) **OPN-Hypothese:** Eine Blink assoziierte Veränderung der OPN-Aktivität verkürzt die Sakkaden-Latenz oder löst sakkadische Oszillationen aus. Die langsame AFB-Geschwindigkeit sollte hingegen erhöht werden.
- (3) **Visuelle Hypothese:** Blinks interferieren mit dem visuellen Feedback durch die Bedeckung der Pupille. Nur Blinks, welche die Pupille bedecken, sollten zu einer Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB führen. Dieser Effekt sollte zudem dem Effekt bei kurzer Unterbrechung des Laserpunktes gleichen.
- (4) **Visuelle Suppressionshypothese:** Blinks beeinträchtigen unsere Wahrnehmung kaum. Dieses Phänomen wird als visuelle Suppression beschrieben. Inkomplette

visuelle Suppression während Blinks führt zu einer Geschwindigkeitsabnahme während der langsamen AFB. Diese ist unabhängig von der Richtung und ist überdies weniger ausgeprägt als diejenigen, die durch das Ausschalten des Laserpunktes verursacht werden.

Zur Testung dieser Hypothesen wurden trigeminal-hervorgerufene reflexive Blinks unmittelbar vor einem visuellen Stimulus bei langsamen AFB und Sakkaden oder während langsamer AFB ausgelöst und mit einer Kontrollbedingung (ohne Blinks) oder mit der Unterbrechung des visuellen Stimulus verglichen. Erfolgt diese Unterbrechung vor der dem visuellen Stimulus wird sie als Gap bezeichnet, bei einer Unterbrechung während der langsamen AFB spricht man von einem Blank. Im Detail werden bei den Hypothesen eins bis drei die Sakkaden und langsamen AFB-Initiierung, in der keine visuelle Rückkopplung auftritt und bei den Hypothesen eins bis vier die laufende Blickfolgebewegung mit visueller Rückkopplung abgehandelt. Ergebnisse hierzu werden für die Initiierung und laufende Blickfolgebewegung getrennt dargestellt und diskutiert.

2 Probanden und Methoden

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (1964) an gesunden Probanden durchgeführt und von der Ethikkommission in Lübeck genehmigt (Nr. des Votums 00-042). Alle Probanden wurden umfassend mündlich und schriftlich aufgeklärt und unterzeichneten vor jedem Versuch eine schriftliche Einverständniserklärung.

Es wurden zwei verschiedene Aspekte des Blinkeinflusses auf Augenbewegungen untersucht: (1) Beim Versuch 1 erfolgte die Untersuchung des Blink-Effektes auf die Initiierung von langsamen AFB und Sakkaden. (2) Beim Versuch 2 wurde der Effekt von Blinks während der langsamen AFB getestet.

2.1 Probanden

Für den Versuch 1 standen für die Aufzeichnung der langsamen AFB 7 (3 weibliche, 4 männliche; mittleres Alter: 28 ± 7 Jahre) und für die Sakkaden 9 (5 weibliche, 4 männliche; mittleres Alter: 28 ± 6 Jahre) gesunde Probanden zur Verfügung. Bei dem Versuch 2 wurden 8 (3 weibliche, 5 männliche; mittleres Alter: $27,5 \pm 7$ Jahre) gesunde Probanden getestet. Die Probanden hatten alle einen Visus von 1,0 oder besser. Ein Teil der Probanden war bezüglich der Fragestellung naiv (Versuch 1: 4 Probanden, Versuch 2: 5 Probanden) und nahm erstmalig an der Augenbewegungsmessung teil.

2.2 Methoden

2.2.1 Aufzeichnung der Augen- und Lidbewegungen

Der Proband saß während des Versuches auf einem bequemen Holzstuhl in der Messapparatur. Der Kopf wurde mit Hilfe einer Kinnstütze und einer Stirnstütze stabilisiert.

Die Aufzeichnung der Augen- und Lidbewegung erfolgte unter Verwendung der skleralen Magnetspulentechnik (Remmel Search-Coil System; Remmel Labs, Maryland, USA) mit einem Magnetfeldrahmen von 180 cm^3 . In diesem wurden in drei aufeinander senkrecht stehenden Spulenpaare drei Magnetfelder unterschiedlicher Frequenz erzeugt (Robinson, 1963) (Abb. 5), die wiederum eine Spannung in der Messspule im Auge (Abb. 6) in Abhängigkeit von ihrer Lage im Magnetfeld induzieren. Dieser Strom wurde zur Messung der Augen- und Lidbewegungen verwendet (Rambold et al., 2002c).

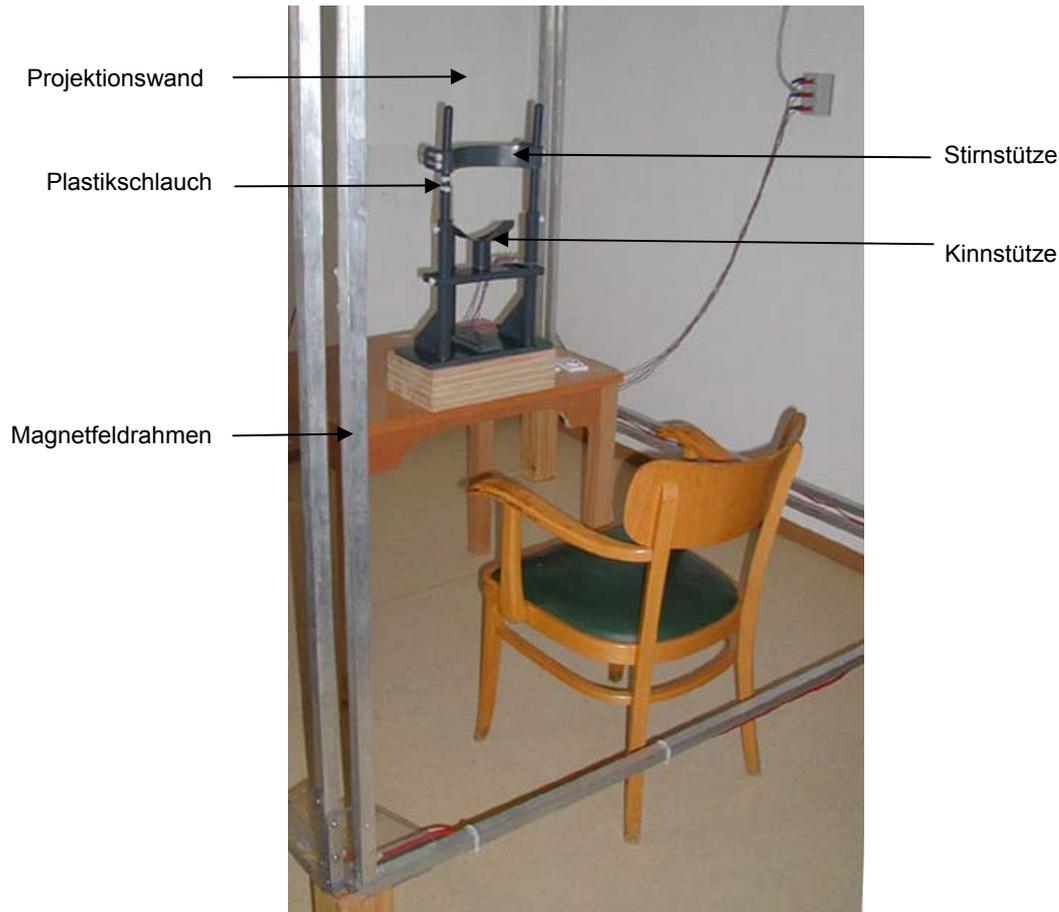


Abbildung 5: Messapparatur

Die Messapparatur besteht aus einem Magnetfeldrahmen (Pfeil) von 180 cm^3 , in welchem in drei aufeinander senkrecht stehenden Spulenpaare drei Magnetfelder unterschiedlicher Frequenz erzeugt werden. Der Proband sitzt während des Versuches auf einem Holzstuhl in der Messapparatur, wobei der Kopf mittels Kinn- und Stirnstütze (Pfeile) stabilisiert wird, auf die Projektionswand (Pfeil) schauend. Aus einem Plastikschlauch (Pfeil) wird zur Erzeugung eines reflexiven Lidschlages ein Luftstoß in den linken Augenwinkel geblasen. Die Aufzeichnung der Augen- und Lidbewegung erfolgt mittels Verwendung der skleralen Magnetspulentechnik.

Die Messspule (sog. Sklerale Magnetspule) zur Augenbewegungsmessung ist in einen Silikonring eingefasst (Skalar, Delft, Niederlande; Standartannulus) und wurde unter Lokalanästhesie (Oxybuprocain, Conjucaïn EDO®) auf die Konjunktiva des Auges platziert. Über einen hauchdünnen Draht, der aus dem medialen Augenwinkel führte, konnten die Messsignale abgeleitet werden (Abb. 6).

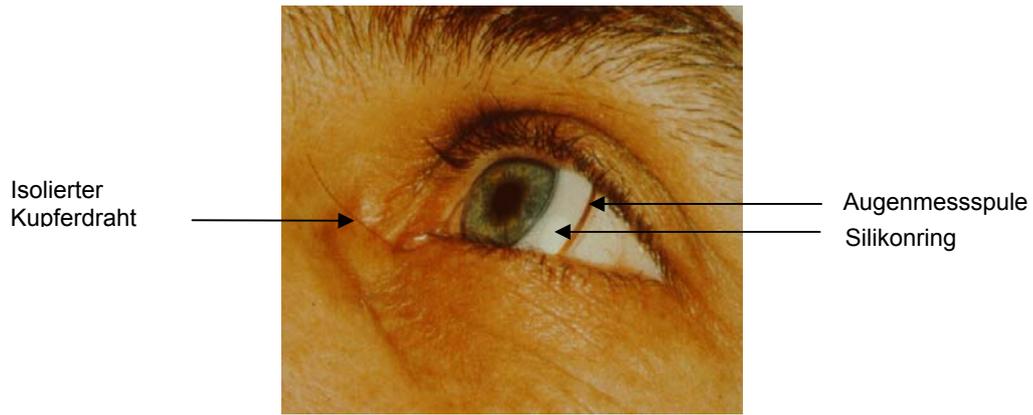


Abbildung 6: Sklerale Magentspule

Die Messspule zur Augenbewegungsmessung ist in einem Silikonring eingefasst (Pfeile) und ist auf der Konjunktiva des Auges platziert. Die Ableitung der Messsignale erfolgt über einen hauchdünnen isolierten Kupferdraht (Pfeil), welcher aus dem medialen Augenwinkel führt.

Die Messung der Lidbewegungen erfolgte mit Hilfe einer Messspule von 3 mm Durchmesser bestehend aus 0,3 mm isoliertem Kupferdraht (14 Windungen), welche unter Verwendung eines doppelseitigen Klebestreifens auf die Mitte des rechten Augenlides in die Nähe des Augenlidrandes geklebt wurde (Collewijn et al., 1985; Rottach et al., 1998; Rambold et al., 2002b) (Abb. 7). Die Masse dieser Search-Coil lag unter 1 mg und war somit vernachlässigbar (Guitton et al., 1991).

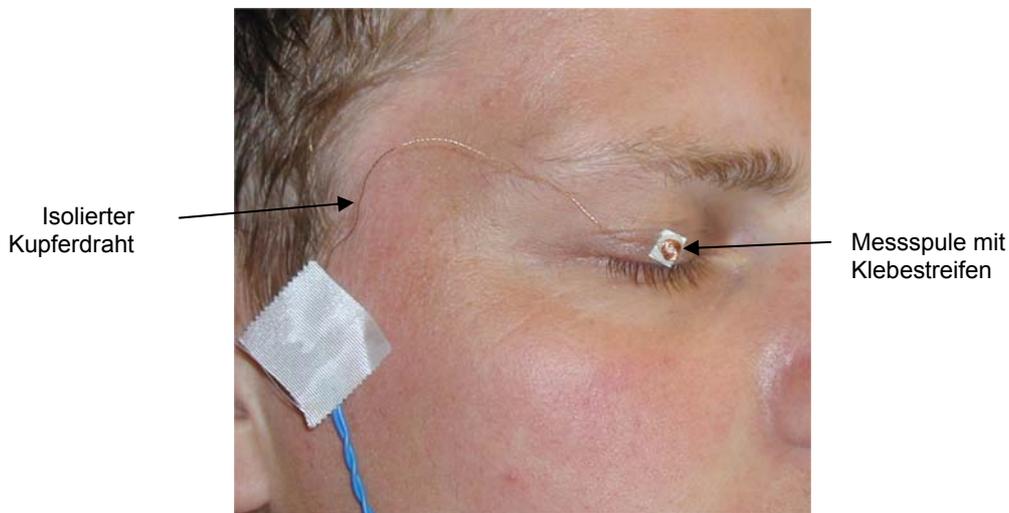


Abbildung 7: Messung der Lidbewegung

Die Search-Coil zur Messung der Lidbewegung wurde unter Verwendung eines doppelseitigen Klebestreifens (Pfeil) auf die Mitte des rechten Augenlides in die Nähe des Augenlidrandes geklebt. Die Ableitung der Messsignale erfolgte über einen hauchdünnen isolierten Kupferdraht (Pfeil).

Die Bewegungen des Auges und des Augenlides wurden ungefiltert mit einem 16 bit AD Konverter (NI PCI 6071E) mit einer Abtastrate von 600 Hz aufgezeichnet.

Die Kalibrierung der skleralen Magnetspulen erfolgte mit Hilfe einer Kombination von offline in-vitro- und in-vivo-Kalibrierung (Rambold et al., 2002b).

Für die in-vitro-Kalibrierung wurden die Search-Coils nacheinander mehrmals im Raum und 360° um die eigene Achse geschwenkt und der Verstärkungsfaktor und die „Offset-Werte“ festgesetzt. Bei der in-vivo-Kalibrierung der Augenbewegung wurde der Proband zu Beginn der Messung aufgefordert, auf definierte Punkte zu schauen, um den Blick „geradeaus“ zu definieren. Zur in-vivo-Kalibrierung der Blinks wurde der komplette willkürliche Lidschluss bei Blick „geradeaus“ aufgezeichnet.

2.2.2 Auslösung von reflexiven Blinks

Zur Auslösung eines trigeminal-hervorgerufenen reflexiven Blink wurde nun ein Luftstoß mit einer Dauer von 40 ms und einem Druck von 1 bar (Druckreduzierer der Pressluftflasche) aus einem Plastikschauch (Durchmesser: 1mm; Länge: 4m) in einem Abstand von 2 cm in den linken Augenwinkel des Probanden geblasen. Der Zeitpunkt des Abgangs der Luft aus der Gasflasche in den Schlauch wurde durch ein PC-gesteuertes magnetisches Ventil gesteuert. Um eine akustische Adaptation des Probanden an den Blinkreflex zu vermeiden, befand sich der magnetische Verschluss 3 m von dem Probanden entfernt in einer abgeschirmten Box. Der zeitliche Abstand zwischen dem Öffnen des magnetischen Verschlusses und dem Luftstoß am Auge betrug 40 ± 6 ms.

2.2.3 Visuelle Stimulation

Die visuelle Stimulation erfolgte durch die Projektion eines roten Laserpunktes (Durchmesser: $0,1^\circ$, $\lambda = 635$ nm, Lisa Laserprodukte OHG, Kaltenberg, Deutschland) auf eine erdvertikale, 145 cm von dem Auge des Probanden entfernt gelegene Projektionsfläche (Abb. 5). Alle Versuche wurden im Dunklen durchgeführt. Der Laser wurde mit Hilfe eines Spiegelgalvanometers (GSI Lumonics, Unterschleißheim, Deutschland) bewegt, der durch einen Computer präzise gesteuert wurde.

2.3 Versuchsparadigmen

2.3.1 Untersuchung der Blickfolge-Initiierung

Zur Untersuchung der Blickfolge-Initiierung („open loop“) wurden drei Konditionen verwendet (Kontroll-, Gap- und Blinkkondition), die jeweils in einer Messsitzung in

randomisierter Reihenfolge und in beiden Richtungen (rechts, links) durchgeführt wurden. Für jeden Probanden wurden 120 bis 200 Step-Ramp Durchgänge analysiert.

2.3.1.1 Das Step-Ramp Paradigma, Kontrollkondition

Es wurden horizontale langsame AFB in Form eines Step-Ramp Paradigmas, wie von Rashbass (1961) beschrieben, ausgelöst. Das Ziel des Step-Ramp Paradigmas ist es Korrektursakkaden zu unterdrücken. Nach einer randomisierten Fixation des Nullpunktes (Geradeausblick) von 1500 bis 2000 ms sprang der Laserpunkt hierbei entweder 3° nach rechts oder nach links („Step“), gefolgt von einer konstanten Stimulusgeschwindigkeit von 20 °/s für 1500 ms in die entgegengesetzte Richtung („Ramp“, Abb. 8 A). Der Step wurde hierbei an die mittlere Latenz der Blickfolgebewegung von 150 ms angepasst.

Es wurden dem Probanden die gleiche Anzahl von Stimulusrichtungen sowohl nach rechts als auch nach links in randomisierter Reihenfolge präsentiert (100-300 Durchgänge).

2.3.1.2 Das Step-Ramp Paradigma, Gapkondition

Bei einem Drittel der Versuchsdurchgänge wurde der Fixierungspunkt unmittelbar vor dem Step-Ramp Stimulusbeginn für 200 ms ausgeschaltet (Abb. 8 A: Gapkondition). Die sog. Gapkondition wird verwendet, um eine Kontrolle für ein fehlendes visuelles Signal zu erhalten.

2.3.1.3 Das Step-Ramp-Paradigma, Blinkkondition

Bei einem weiteren Drittel wurden reflexive Blinks direkt vor dem Step-Ramp Stimulusbeginn durch einen Luftstoß ausgelöst (Abb. 8 A: Blinkkondition). Hierbei wurde der Zeitpunkt des Luftstosses so eingestellt, dass der komplette Blink bereits vor dem Beginn des Step-Ramp Paradigmas beendet war.

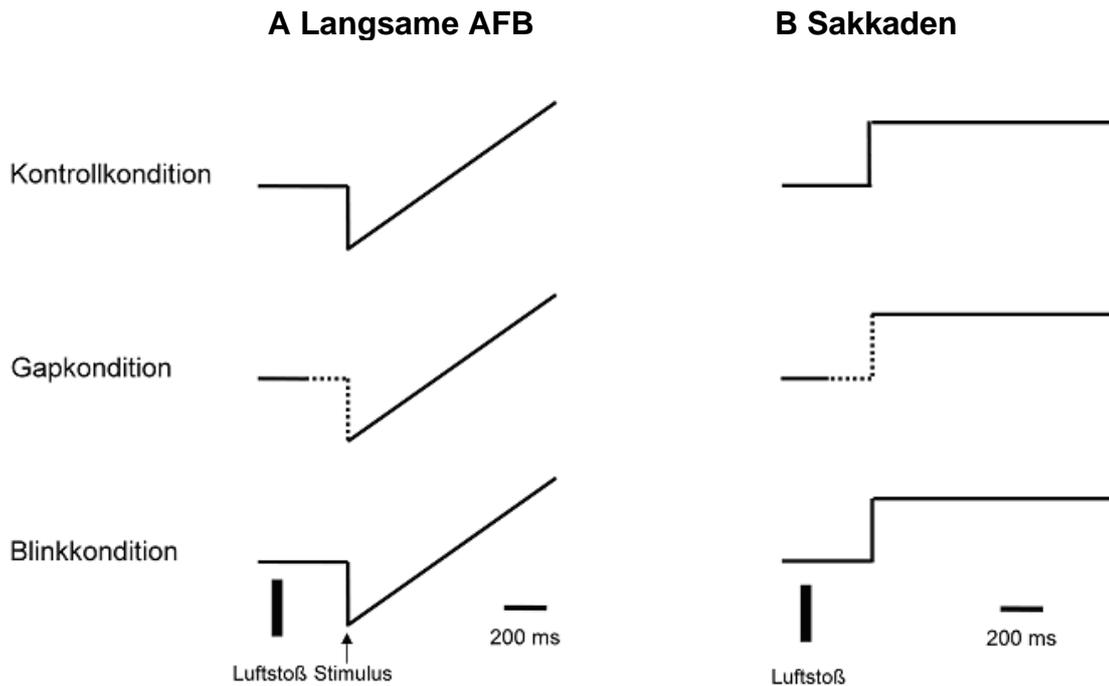


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Stimuli (A)

Die Stimuli sind für eine Richtung (rechts) für langsame Augenfolgebewegungen (AFB) (A) und Sakkaden (B) dargestellt. Während der Kontrollkondition (1. Zeile) wurde der Laser nicht ausgeschaltet. In der Gapkondition (2. Zeile) wurde der Laser für 200 ms (gestrichelte Linie) vor Stimulusbeginn (Pfeil) ausgelöscht. In der Blinkkondition (3. Zeile) wurde der Stimulus hingegen nicht ausgelöscht, sondern es wurde anstatt dessen ein reflexiver Blink direkt vor Stimulusbeginn durch einen Luftstoß ausgelöst.

2.3.2 Untersuchung der Sakkaden-Initiierung

In einer zweiten experimentellen Sitzung wurden horizontale Sakkaden nach rechts und nach links ausgelöst. Die Sakkadenamplitude betrug 5° . Wie schon zuvor bei den langsamen AFB beschrieben, wurden auch hier drei verschiedene Konditionen verwendet: entweder wurde vor dem Stimulusbeginn der Fixierungspunkt für 200 ms ausgelöscht (Abb.8 B: Gapkondition), ein reflexiver Blink wurde 200 ms vor dem Stimulusbeginn ausgelöst (Abb.8 B: Blinkkondition) oder der Fixierungspunkt wurde nicht ausgelöscht (Abb.8 B: Kontrollkondition). Alle drei Konditionen und beide horizontale Richtungen wurden randomisiert und während einer experimentellen Sitzung aufgezeichnet.

2.3.3 Untersuchung des Blinkeinflusses auf die laufende Blickfolgebewegung

2.3.3.1 Versuchsparadigmen

Zur Untersuchung des Einflusses von Blinks auf die laufende Blickfolgebewegung („closed loop“) wurde das gleiche Step-Ramp Paradigma, wie schon zuvor unter 2.3.1.1

beschrieben, verwendet. Es wurden drei Konditionen unterschieden, die in einer randomisierten Reihenfolge in einer Messsitzung untersucht wurden:

Bei einem Drittel der Versuchsdurchgänge wurden reflexive Blinks während der langsamen AFB ausgelöst (Abb. 9 B: Blinkkondition), in einem weiteren Drittel der Durchgänge wurde der Laser für 200 ms während der langsamen AFB ausgelöscht (Abb. 9 C: Blankkondition). Das letzte Drittel der Versuchsdurchgänge umfasste die Kontrollkondition (Abb. 9 A: Kontrollkondition). Auch hierbei diente die Blankkondition als Kontrolle für den Einfluss des visuellen Signals. Der Blank und der Blink wurden zeitlich programmiert, so dass die Effekte auf die Augenbewegungen zum vergleichbaren Zeitpunkt während der langsamen AFB auftraten.

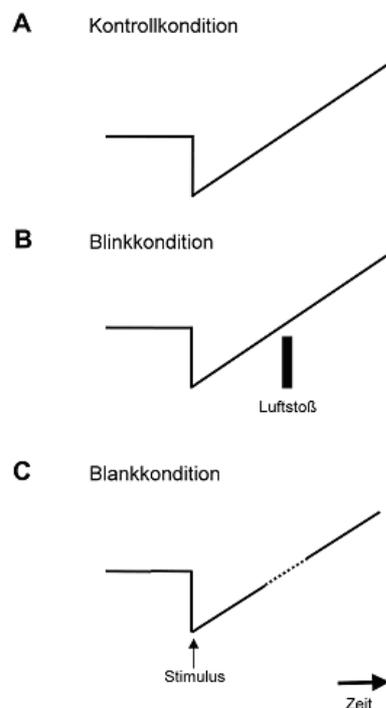


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Stimuli (B)

Die Position des Laserstrahles ist für eine Stimulusrichtung (rechts) für alle 3 Konditionen dargestellt (A-C). (A) zeigt die Kontrollkondition. Bei (B) wurde während der konstanten Geschwindigkeitsphase (schwarzer Balken) durch einen Luftstoß ein reflexiver Blink ausgelöst (Blinkkondition). In (C) wurde der Stimulus während der Plateau-Geschwindigkeit im 1. Versuchsteil für 200 und im 2. Versuchsteil für entweder 100, 200 oder 300 ms ausgelöscht (Blankkondition). Der Stimulusbeginn ist durch einen Pfeil markiert.

2.3.3.2 Kontrollmessungen zur genaueren Quantifizierung des Blank-Effektes

In einer zweiten experimentellen Sitzung wurde die Dauer eines Blankes während des Step-Ramp Paradigmas bei 5 Probanden variiert, um sie mit der Blinkdauer besser

vergleichen zu können. Hierbei wurden Blanks mit einer Dauer von 100 ms, 200 ms oder 300 ms randomisiert zwischen Kontrolldurchgängen für beide horizontale Richtungen getestet. Es wurde für jede Blankdauer und jede Richtung die gleiche Anzahl von Durchgängen gemessen.

2.4 Datenbearbeitungen

Die Daten wurden kalibriert, in zweidimensionale Augenbewegungskomponenten (horizontale und vertikale Richtung) transformiert und mit Hilfe eines Tiefpassfilters gefiltert (Gaussfilters, 50 Hz [langsame AFB] oder 100 [Sakkaden] bei 3dB). Aufwärtsbewegungen und Bewegungen nach rechts wurden als positiv definiert. Die Geschwindigkeitsberechnung der langsamen AFB erfolgte durch eine Glättung über 8-Datenpunkte, die Berechnung der Sakkadengeschwindigkeit erfolgte durch Glättung über 2 Datenpunkte.

2.4.1 Langsame Augenfolgebewegungen

Zur weiteren Auswertung der langsamen AFB wurden Sakkaden mit Hilfe eines halbautomatischen Detektionsprogrammes und Zuhilfenahme von Geschwindigkeits- und Akzelerationskriterien markiert und entfernt (Rambold et al., 2002a). Die fehlenden Datenpunkte der Augenbewegungsgeschwindigkeiten wurden linear interpoliert.

Die Grundlinie (x -Achse) vor der Augenbewegungsantwort wurde über 100 ms vor Stimulusbeginn gemittelt. Überstieg die Augenbewegungsgeschwindigkeit die Grundlinie plus oder minus dreimal die Standardabweichungen, wurde über die nachfolgenden 40 ms eine lineare Regression gerechnet. Die Latenz (Zeit des Stimulusbeginns relativ zu dem Beginn der langsamen AFB) der Augenbewegungsantworten wurde definiert als der Schnittpunkt dieser Regressionsgerade mit der Grundlinie (Carl und Gellman, 1987). Die Steigung der Regressionsgeraden wurde als die initiale Beschleunigung definiert (Abb. 10).

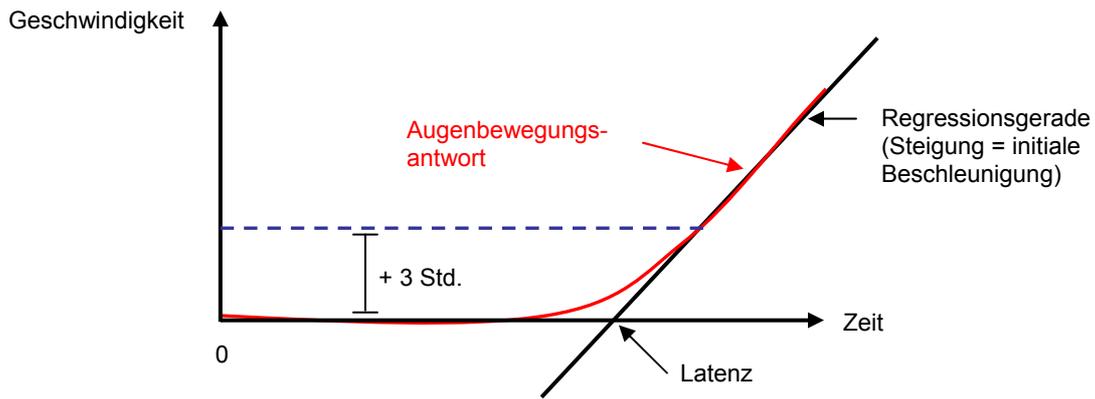


Abbildung 10: Skizze zur Ermittlung der Latenz und der initialen Beschleunigung der langsamen Augenfolgebewegungen

Übersteigt die Augenbewegungsantwort (rote Kurve) die Grundlinie (x- Achse) plus oder minus dreimal die Standardabweichungen (Std.) (blaue gestrichelte Linie), wird über die nachfolgenden 40 ms eine lineare Regression gerechnet. Die Latenz (Zeit des Stimulusbeginns relativ zu dem Beginn der langsamen AFB) der Augenbewegungsantworten ist definiert als der Schnittpunkt dieser Regressionsgerade (schwarze Linie) mit der Grundlinie. Die Steigung der Regressionsgeraden gibt die initiale Beschleunigung (schwarze Linie) an.

Für die durchschnittliche Geschwindigkeit während der Plateauphase wurde von 250 ms bis 350 ms nach Step-Ramp Beginn der Mittelwert berechnet.

Die Plateau-Geschwindigkeit (Blinkkondition) nach den Blink assoziierten Augenbewegungen wurde für ein Intervall von 50 ms gemittelt und mit demjenigen Intervall der Kontrolle verglichen. Dieses 50 ms Intervall wurde hierbei jedoch erst nach dem Ende der Blink assoziierten Augenbewegungen berechnet, um so eine Verunreinigung der Daten durch die Blink assoziierten Augenbewegungen zu vermeiden.

Die mittleren Geschwindigkeitsspuren des Kontrollparadigmas wurden von den Einzelspuren des Blinkparadigmas subtrahiert (Geschwindigkeitsdifferenz). Ferner wurde mit Hilfe des Student's t-Tests die statistische Signifikanz für alle Geschwindigkeitsspuren im Blinkparadigma im Vergleich zur Kontrolle getestet.

Der Effekt des Blanks auf die Blickfolgegeschwindigkeit wurde zum gleichen Zeitpunkt wie der Effekt des Blinks berechnet. Für diese Berechnung wurden zwei Punkte gemessen: Zum einen der Zeitpunkt, an dem die Geschwindigkeit der langsamen AFB in der Blankkondition unter die Geschwindigkeit (minus zwei Standardabweichungen) des Kontrollparadigmas fällt und zum anderen derjenige Zeitpunkt, wo jene die Geschwindigkeit des Kontrollparadigmas (minus zwei Standardabweichungen) wieder überschreitet. Nach dem ersten Punkt wurde die Geschwindigkeit der langsamen AFB über ein Plateau von 50 ms gemittelt. Der Unterschied zwischen diesem Plateau und der

Augenbewegungsgeschwindigkeit in einem vergleichbaren Zeitintervall im Kontrollparadigma wurde berechnet (Geschwindigkeitsdifferenz) (Abb. 11).

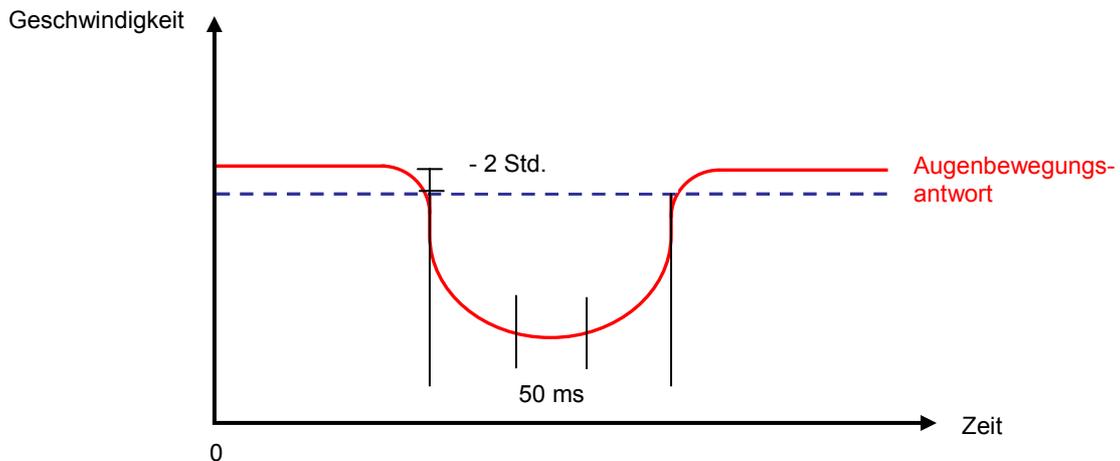


Abbildung 11: Skizze zur Ermittlung des Blank-Effektes auf die Blickfolgegeschwindigkeit

Für die Berechnung des Blank-Effektes auf die Blickfolgegeschwindigkeit wurden zum einen der Zeitpunkt gemessen, an dem die Geschwindigkeit der langsamen AFB in der Blankkondition (rote durchgezogene Linie) unter die Geschwindigkeit (minus zwei Standardabweichungen (Std.), blaue gestrichelte Linie) des Kontrollparadigmas fällt (1. schwarzer senkrechter Balken) und zum anderen derjenige Zeitpunkt, wo jene die Geschwindigkeit des Kontrollparadigmas (minus zwei Standardabweichungen) wieder überschreitet (2. schwarzer senkrechter Balken). Nach dem ersten Punkt wurde die Geschwindigkeit der langsamen AFB über ein Plateau von 50 ms gemittelt. Der Unterschied zwischen diesem Plateau und der Augenbewegungsgeschwindigkeit in einem vergleichbaren Zeitintervall im Kontrollparadigma wurde berechnet (Geschwindigkeitsdifferenz).

2.4.2 Lidbewegungen

Die Daten wurden wie die Augenbewegungen kalibriert, transformiert und mit Hilfe eines Tiefpassfilters (Gaussfilters, 50 Hz bei 3dB) gefiltert. Blinks wurden zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den Probanden normiert. Der komplette Lidschluss während eines spontanen Augenschlusses wurde auf 100%, das offene Auge auf 0% Lidschluss gesetzt.

Der Blinkbeginn wurde halbautomatisch detektiert an einem Grenzwert von zwei Standardabweichungen über der Grundlinie (Rottach et al., 1998; Rambold et al., 2002b). Es wurden nur die reflexiven Blinks mit einem Beginn 30-100 ms nach dem Luftstoß analysiert; alle spontanen Blinks und Blinks, die in rascher Sequenz auftraten (z.B. Doppelblinks), wurden von der Analyse ausgeschlossen. Es wurden nur Blinks mit einer relativen Blinkamplitude von über 2% analysiert.

Um den visuellen Einfluss des Blinks zu quantifizieren, wurde die Bedeckungsdauer der Pupillen bei unterschiedlichen Lidpositionen (10 bis 100%) in 10% Schritten (Bedeckungszeit) berechnet. Seitliche Photographien des Auges wurden hierbei zur

genaueren Abschätzung der Bedeckungsgröße der Pupille durch das Lid verwendet und mit dem relativen Lidschluss in Relation gesetzt (Abb. 12).

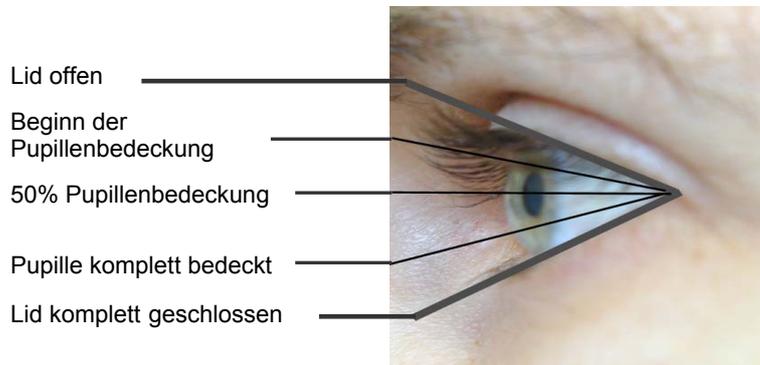


Abbildung 12: Seitliche Photographie des Auges

Die seitliche Photographie des Auges dient der genaueren Abschätzung der Pupillenbedeckung durch das Lid (graue Linien).

2.4.3 Sakkaden

Der Beginn und das Ende der Sakkaden wurden mit Hilfe eines halbautomatischen Detektionsprogrammes unter Benutzung von Geschwindigkeits- und Beschleunigungskriterien detektiert (Rambold et al., 2002b). Danach wurden die Amplitude, Dauer, Spitzengeschwindigkeit und Latenz der Sakkaden berechnet.

2.4.4 Statistik

Die Berechnung der Statistik aller Parameter erfolgte mit Hilfe des Student's t- Tests und des ANOVA –Tests (STATISTICA®, StatSoft Inc., Tulsa, USA) mit p-Werten von unter 0,05 für eine statistische Signifikanz. Es wurden jeweils individuelle Augenbewegungen pro Proband und in der Gruppe analysiert, wobei auf eine ausgewogene Anzahl der Versuchsdurchgänge pro Proband geachtet wurde.

3 Ergebnisteil

Die Ergebnisse werden getrennt für die Versuche eins und zwei präsentiert.

3.1 Versuch 1: Einfluss von Blinks auf die Initiierung langsamer Augenfolgebewegungen und Sakkaden

3.1.1 Langsame Augenfolgebewegungen

Langsame AFB konnten mit dem Step-Ramp Paradigma zuverlässig ausgelöst werden. Sakkaden wurden in der Initiierungsphase unterdrückt, so dass die Latenz und initiale Beschleunigung variabel ausgewertet werden konnten. Typische desakkadierte Spuren sind in Abb. 13 für alle drei Konditionen dargestellt. Mit dem Step-Ramp Paradigma konnten initiale Korrektursakkaden weitestgehend unterdrückt werden.

3.1.1.1 Kontrollkondition

Quantifizierung der Daten zeigte in der Kontrollkondition bei den Probanden eine Latenz von 176 ± 35 ms (rechts: 178 ± 38 ms, links: 173 ± 37 ms), eine Geschwindigkeit in der Initiierungsphase der langsamen AFB von $17,3 \pm 2,6$ °/s (rechts: $16,9 \pm 2,8$ °/s, links: $17,4 \pm 2,3$ °/s) und eine initiale Spitzenbeschleunigung von 107 ± 42 °/s² (rechts: $104,5 \pm 42$ °/s², links: $109,8 \pm 40$ °/s²).

Es bestanden weder in der initialen Spitzenbeschleunigung, der Geschwindigkeit noch in der Latenz ein Unterschied zwischen den zwei verschiedenen horizontalen Richtungen der langsamen AFB (rechts und links). Die Daten der einzelnen Probanden und Richtungen sind in Abb. 14, das Histogramm der Latenzverteilung aller Probanden in Abb. 15 dargestellt.

3.1.1.2 Gapkondition

In der Analyse der Gapkondition (der Laser erlosch für 200 ms vor Stimulusbeginn) ergab sich eine Latenzverkürzung (gegenüber der Kontrolle) bereits für individuelle Probanden, die in Abb.13 in den gemittelten Originaldaten zu sehen ist. Insgesamt bestand eine signifikante Latenzverkürzung für alle Probanden und Richtungen (Abb.14).

In der Gruppenanalyse zeigte sich im Vergleich zur Kontrolle eine signifikante Abnahme der mittleren Latenz von 176 ± 37 ms auf 137 ± 56 ms (rechts: von 178 ± 38 ms auf 136 ± 57 ms, links: von 173 ± 37 ms auf 138 ± 55 ms) (Abb. 15). Diese Latenzverkürzung betrug im Durchschnitt 38 ± 15 ms. Es bestanden zwischen der Kontroll- und der Gapkondition weder

Unterschiede bei der initialen Beschleunigung, noch der erreichten Maximalgeschwindigkeit der langsamen AFB.

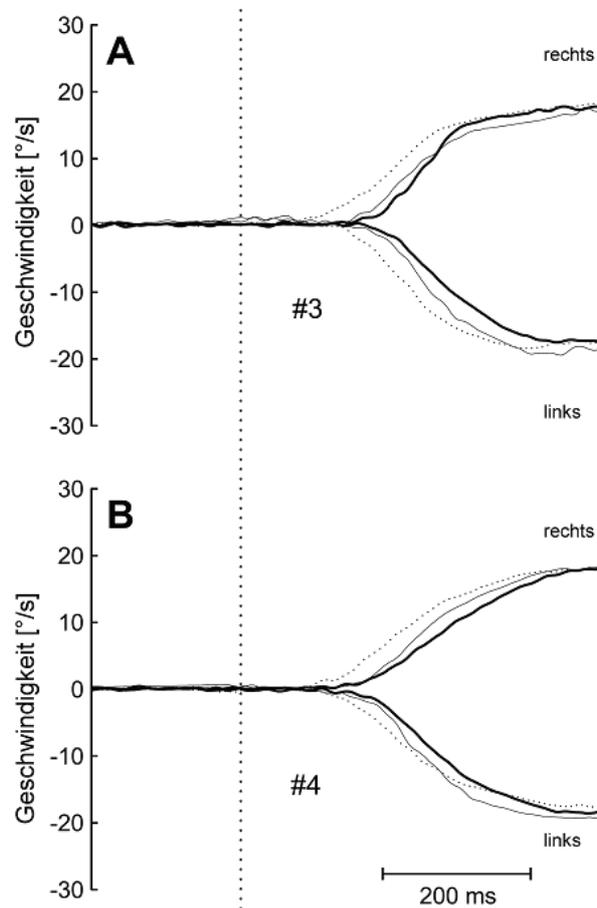


Abbildung 13: Originalregistrierung der langsamen Augenfolgebewegungen

Die mittleren Geschwindigkeiten ($n=30$) der desakkadierten langsamen AFB sind für beide horizontalen Richtungen (rechts, links), die 3 verschiedenen Konditionen: [Kontrolle (dicke, durchgezogene Linie), die Blinkkondition (dünne, durchgezogene Linie) und die Gapkondition (gepunktete Linie)] für die Probanden #3 (A) und #4 (B) dargestellt. Die Daten sind auf den Laserstimulusbeginn bezogen (gestrichelte Linie). Die langsame AFB beginnt in der Gapkondition vor der Blink- und der Kontrollkondition.

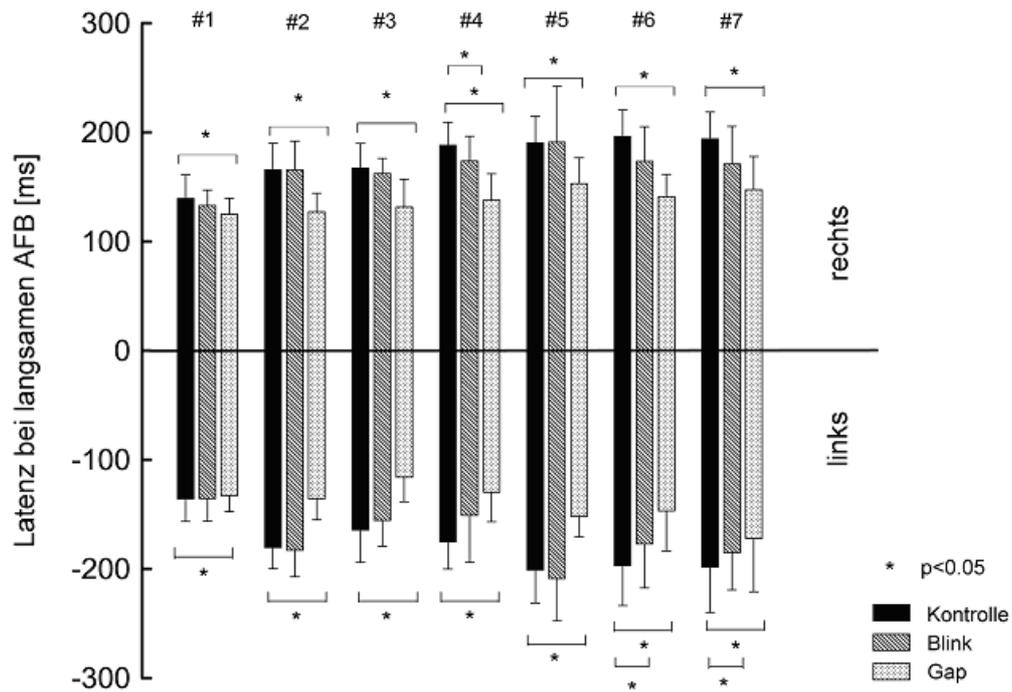


Abbildung 14: Latenz bei langsamen Augenfolgebewegungen, individuell pro Proband

Die Latenz ist als Mittlere- (Balken) und Standardabweichung (Linien) für 7 Probanden (#1-#7), beide Richtungen (rechts und links) und die 3 verschiedenen Konditionen: [Kontrolle (schwarze Balken), Blink (gestrichelte Balken) und Gap (gepunktete Balken)] separat dargestellt. Sternchen markieren statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$). Es zeigte sich bei allen Probanden ein signifikanter Latenzunterschied zwischen der Gap- und der Kontrollkondition und bei fast allen Probanden ein Trend in der Abnahme der Latenz während der Blinks.

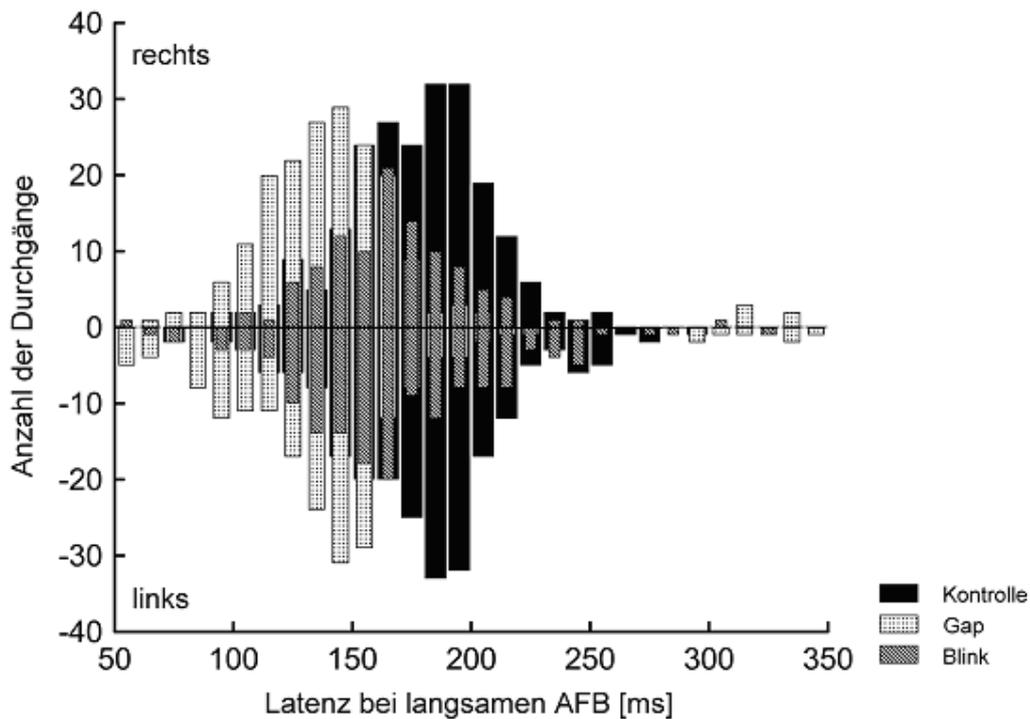


Abbildung 15: Latenz bei langsamen Augenfolgebewegungen, Gruppenanalyse

Das Histogramm (Bingröße 10 ms) zeigt die Latenz (Beginn der langsamen AFB im relativen Vergleich zum Stimulusbeginn) bei langsamen Augenfolgebewegungen (AFB) für 2 verschiedene horizontale Richtungen (rechts und links) für die Gesamtheit aller Probanden und die 3 verschiedenen Konditionen: Kontroll- (schwarze Balken), Blink- (gestrichelte Balken) und Gapkondition (gepunktete Balken). In der Gap- und in der Blinkkondition kam es zu einer Abnahme der Latenz, wobei die Latenzverkürzung in der Gapkondition im Vergleich zur Blinkkondition größer war.

3.1.1.3 Blinkkondition

In der Blinkkondition wurden reflexive Blinks bei 6 von 7 Probanden während des gleichen Zeitintervalls, wie bei der Gapkondition (Laser erlosch 200 ms vor Stimulusbeginn), ausgelöst (Abb.16). Bei Proband (#5) erfolgten die Blinks jedoch zu spät und überlagerten den Stimulus. Die Daten dieses Probanden wurden von den nachfolgenden Augenbewegungsanalysen ausgeschlossen. Die Blinks der einzelnen Probanden zeigten eine geringe Variabilität bezüglich der Amplitude und der Dauer. Während die Blinks der Probanden #1, #2 und #5 eine große Amplitude besaßen, waren die Amplituden der Probanden #3, #4, #6 und #7 eher klein. Die Blinkamplitude betrug bei der Gruppenanalyse im Durchschnitt $23 \pm 17\%$ des totalen Lidschlusses (rechts: $24 \pm 18\%$, links $21 \pm 17\%$) und die Blinkdauer betrug im Schnitt 274 ± 100 ms (rechts: 278 ± 112 ms, links: 267 ± 81 ms; Abb. 16). Es gab jedoch keine Unterschiede bei diesen beiden

Blinkparametern der langsamen AFB bezüglich der zwei verschiedenen horizontalen Richtungen (nach rechts und links).

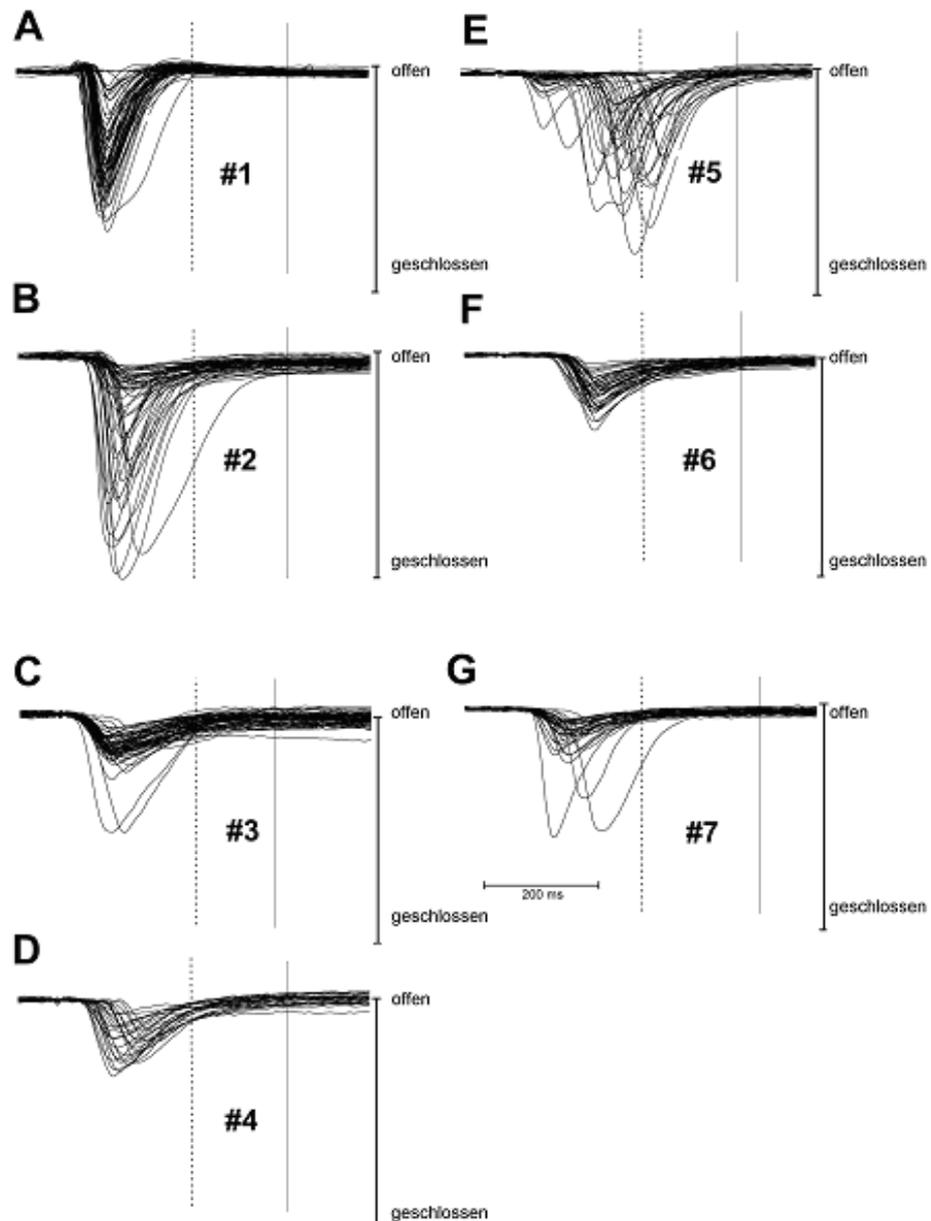


Abbildung 16: Individuelle Blinkaufzeichnungen während der langsamen Augenfolgebewegungen

Die Lidpositionsspuren während der Blinkkondition sind für jeden einzelnen Probanden (A-G) in den jeweiligen Abbildungen überlagert. Die Lidspuren sind auf den Laserstimulusbeginn (gestrichelte Linie) bezogen. Alle Blinks sind relativ zum Lidschluss dargestellt (offen, geschlossen). Die vertikalen gepunkteten Linien markieren den Stimulusbeginn, und die vertikalen durchgezogenen Linien den Augenbewegungsbeginn. Alle Blinks wurden, abgesehen von Proband #5 (E), direkt vor Stimulusbeginn ausgelöst. Es gab einige inter-individuelle Unterschiede bezüglich des Blinkbeginns und der Blinkamplitude.

In der individuellen Analyse der Probandendaten zeigte sich nicht bei allen Probanden ein signifikanter Latenzunterschied zwischen der Blinkkondition und der Kontrolle. Bereits in den Originalspuren (Abb.13) zeigt sich eine geringe Latenzverkürzung für den Probanden (#3) und den Probanden (#4). In der Quantifizierung war die Latenzverkürzung hierbei nur bei Proband #4, beim Blick nach rechts und den Probanden #6 und #7, jeweils bei Blick nach links signifikant (Abb.14). Dennoch bestand bei den meisten Probanden eine geringe Abnahme der Latenz in der Blinkkondition (Abb.14). Proband #5, bei dem die Blinks zu spät induziert worden waren, und Proband #2 zeigten keine Abnahme der Latenz in der Blinkkondition.

Bei der Blinkkondition ergab die Gruppenanalyse im Vergleich zur Kontrolle eine zwar geringe, jedoch signifikante Abnahme der mittleren Latenz der langsamen AFB von 176 ± 35 ms auf 166 ± 44 ms (rechts: von 178 ± 38 ms auf 168 ± 50 ms [t-test: $p=0,0016$; $df=326$], links: von 173 ± 37 auf 161 ± 43 ms [t-test: $p=0,017$; $df=375$]) (Abb.15). Die Latenzverkürzung betrug hierbei im Durchschnitt 10 ± 6 ms, und war somit geringer als in der Gapkondition (im Durchschnitt 38 ± 15 ms).

Es gab keinen Unterschied bezüglich der initialen Spitzenbeschleunigung und der initialen Geschwindigkeit bei den langsamen AFB beim Vergleich zwischen der Blinkkondition und der Kontrolle.

Ferner bestand keine Korrelation zwischen der Blinkamplitude und der Latenz. Selbst Blinks mit einer relativen Blinkamplitude von weniger als 10% zeigten, verglichen mit der Kontrollkondition, eine signifikante Latenzverkürzung (von 176 ± 35 ms auf 159 ± 42 ms).

3.1.2 Sakkaden

3.1.2.1 Kontrollkondition

In der Kontrollkondition betrug die Sakkadenamplitude durchschnittlich $4,1 \pm 0,8^\circ$, die Sakkadendauer $48,4 \pm 9,6$ ms, die Latenz 208 ± 43 ms und die Spitzengeschwindigkeit 195 ± 42 grad/s. Individuelle Latenzwerte sind in Abb.17 dargestellt. Es bestand kein Unterschied zwischen den Richtungen rechts und links.

3.1.2.2 Gapkondition

Bei der individuellen Analyse der Probandendaten bestand bei 8 von 9 Probanden in beiden horizontalen Richtungen eine signifikante Verkürzung der Latenz in der

Gapkondition verglichen mit der Kontrolle (Abb. 17). Ein Proband (#9) zeigte keine signifikante Latenzverkürzung; es bestand jedoch ein Trend zu kürzeren Latenzen.

Während der Gapkondition wurde bei der Gruppenanalyse der Daten im Vergleich zur Kontrolle eine signifikante Abnahme der mittleren Latenz von 208 ± 43 ms auf 174 ± 44 ms (rechts: von 209 ± 43 ms auf 181 ± 44 ms, links: von 206 ± 44 ms auf 167 ± 44 ms) gemessen (Abb. 18). Die Latenzverkürzung betrug durchschnittlich 39 ± 14 ms.

Beim Vergleich der Sakkadenamplitude, der Spitzengeschwindigkeit und der Sakkadendauer in der Gapkondition mit der Kontrolle, bestand kein signifikanter Unterschied.

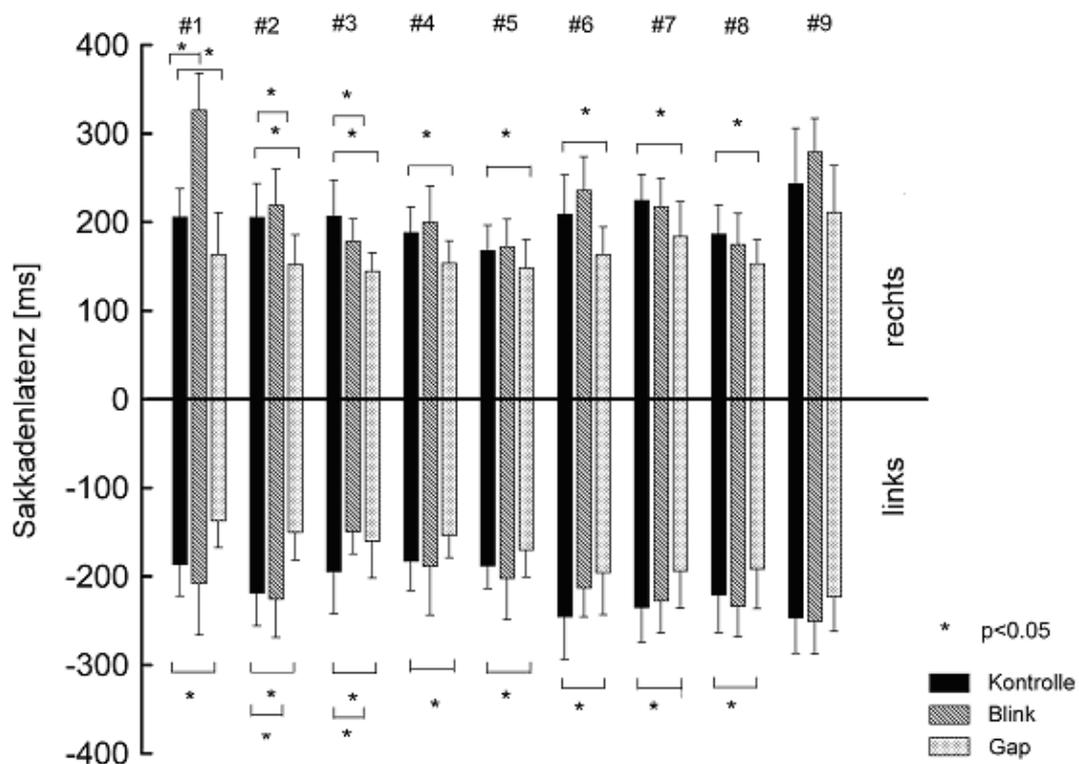


Abbildung 17: Sakkadenlatenz, individuell pro Proband

Die Sakkadenlatenz ist als Mittelwert (Balken) und Standardabweichung (Linien) für 9 Probanden (#1-9), die zwei verschiedenen Richtungen (rechts, links) und die drei Konditionen (Kontroll-, Blink- und Gapkondition) separat dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede sind durch Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$). Bei der Gapkondition zeigte sich im Vergleich zu der Kontrollkondition bei acht von neun Probanden ein statistisch signifikanter Unterschied in Form einer Latenzverkürzung. Die Latenz der Blinkkondition unterschied sich jedoch bei den meisten Probanden nicht signifikant von der Kontrollkondition.

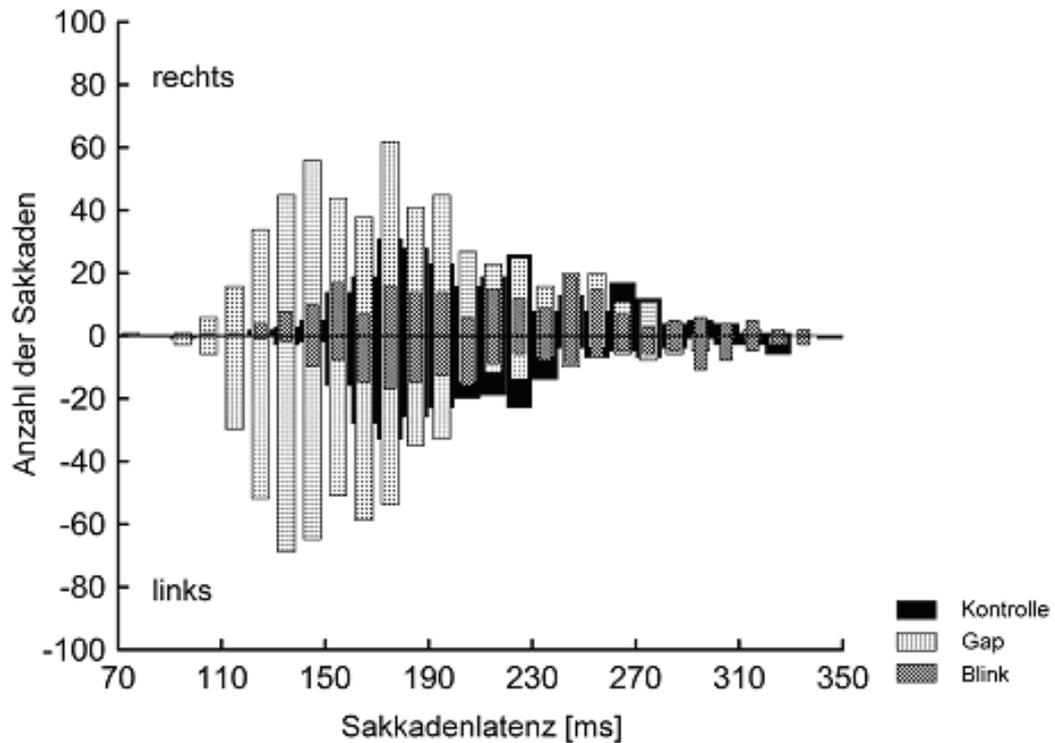


Abbildung 18: Latenz bei Sakkaden, Gruppenanalyse

Das Histogramm (Bingröße 10 ms) vergleicht die Sakkadenlatenz für die zwei verschiedenen Richtungen (rechts und links) und die drei verschiedenen Konditionen: [Kontrolle (schwarz), Blink (gestrichelt) und Gap (gepunktet)] für die Gesamtheit aller Probanden. In der Gapkondition ist eine klare Latenzverkürzung zu beobachten, welche sich bei der Blinkkondition jedoch nicht zeigte.

3.1.2.3 Blinkkondition

In der Blinkkondition wurden die Blinks durchschnittlich 441 ± 48 ms vor Augenbewegungsbeginn ausgelöst (Abb. 19). Die Blinkdauer und die Blinkamplitude variierten bei den einzelnen Probanden. Somit erfolgten bei 3 Probanden die Blinks zeitlich geringfügig zu spät (#2, #5, und #8). Ferner zeigte sich bei diesen 3 Probanden eine große Blinkamplitude, während der Proband #3 vergleichsweise Blinks mit der kleinsten Amplitude besaß. Die mittlere relative Blinkamplitude betrug $33 \pm 26\%$ des totalen Lidschlusses (rechts: $31,2 \pm 25\%$, links: $33,8 \pm 26\%$) und die Blinkdauer 408 ± 176 ms (rechts: 395 ± 160 ms, links: 423 ± 176 ms). Es bestand kein Unterschied in der Blinkamplitude und der Blinkdauer in beiden horizontalen Richtungen (rechts und links).

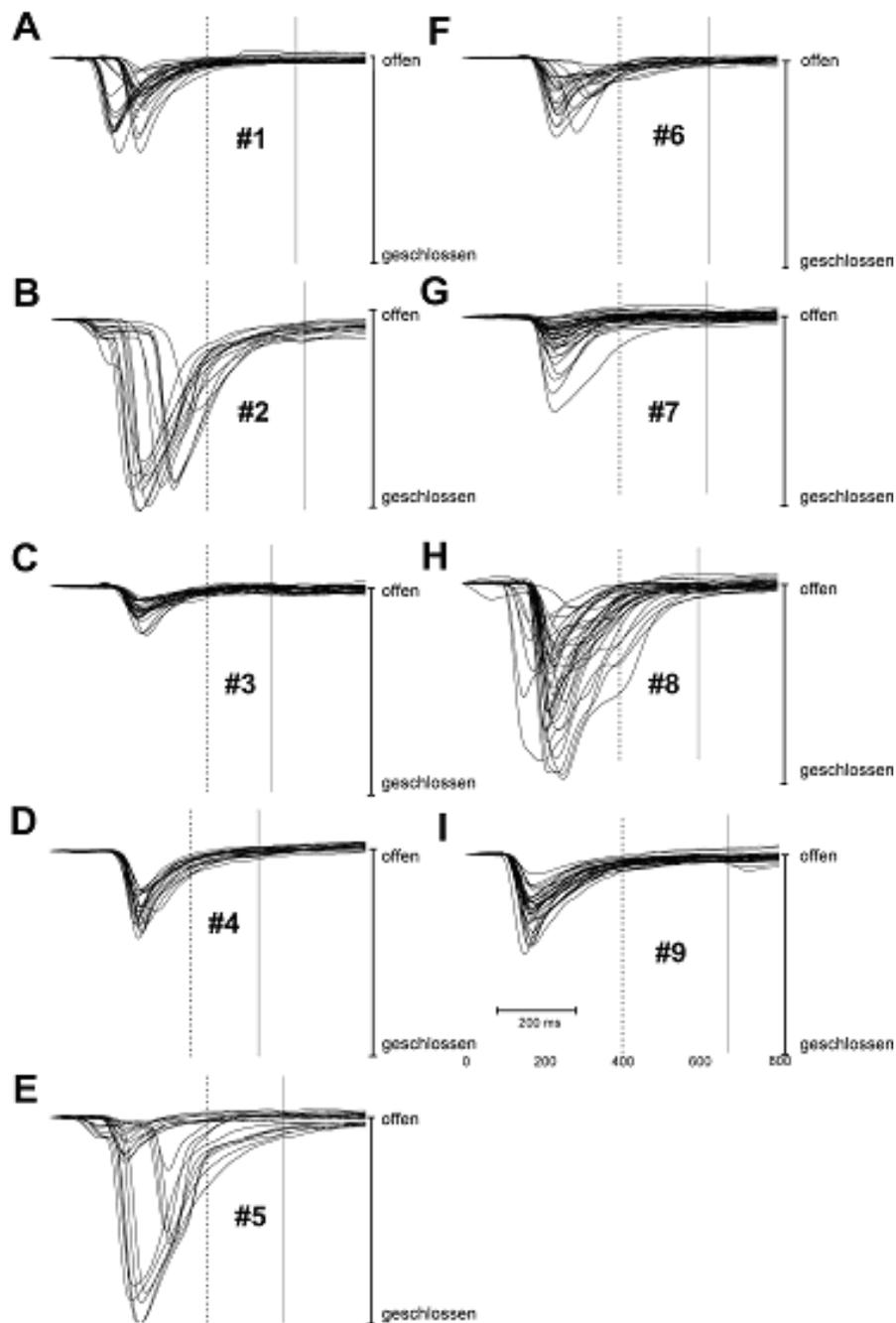


Abbildung 19: Individuelle Blinkaufzeichnungen während der Sakkaden

Die Lidpositionsspuren während der Blinkkondition sind für 9 Probanden (A-I) in der jeweiligen Abbildung überlagert dargestellt. Die Spuren sind auf den Stimulusbeginn (gepunktete Linie) bezogen. Alle Blinks sind relativ zum Lidschluss dargestellt (offen: 0, geschlossen: 1,0). Die vertikalen gepunkteten Linien kennzeichnen den Beginn des Stimulus, und die vertikalen durchgezogenen Linien den Augenbewegungsbeginn. Fast alle Probanden, abgesehen von Proband #8, blinkten direkt vor Stimulusbeginn. Es gab einige inter-individuelle Unterschiede bezüglich des Blinkbeginns und der Blinkamplitude.

Es wurde bei der Analyse der Sakkaden eine signifikante Latenzverkürzung bei einem von neun Probanden (Proband: #3) in beide Richtungen beobachtet (Abb.17). Im Vergleich dazu zeigte sich jedoch bei den anderen Probanden sogar eine Latenzverlängerung in einer oder in beide Richtungen. Diese Datenanalyse einzelner Probanden führte aber zu keinem systematischen Effekt.

In der Gruppenanalyse bestand im Vergleich zur Kontrolle keine Abnahme der Sakkadenlatenz (Abb.18). Die Latenz in der Blinkkondition betrug hierbei 217 ± 55 ms (rechts: 214 ± 55 ms, links: 221 ± 56 ms) im Vergleich zu einer Latenz von 208 ± 43 ms in der Kontrollkondition. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Latenz für beide horizontale Richtungen (rechts: t-test: $p=0.61$, $df=440$; links: t-test: $p=0.06$, $df=396$). Ferner kam es selbst bei Ausschluss der Probandendaten mit gering verspäteten Blinks (#2, #5, und #8) zu keiner Latenzverkürzung.

Es bestand in der Blinkkondition keine Korrelation zwischen Blinkamplitude, Blinkdauer und Sakkadenlatenz. Somit zeigte die beobachtete Variation von Blinkbeginn, Blinkdauer oder Blinkamplitude bei den einzelnen Probanden keine Unterschiede in der Sakkadenlatenz.

3.1.3 Der visuelle Einfluss der Blinks

Blinks bedecken die Pupille entweder gar nicht, teilweise oder komplett für eine gewisse Zeitspanne. Die gesamte Blinkdauer quantifiziert das Ausmaß der Pupillenbedeckung nicht und ist ein ungenauer Parameter, da das Ende des Blinks wegen des langsamen Positionsdriifts schwer zu bestimmen ist. Um diesem Effekt Rechnung zu tragen, wurde die Blinkdauer in einem Intervall von 10%igem zu 100%igem Lidschluss in 10%-Schritten (Bedeckungszeit in ms) für alle Blinks, die dieses Level überschreiten, berechnet. Der prozentuale Anteil der Blinks, die bei verschiedenen Lidschlüssen mit einer Bedeckungszeit von mehr als 10 ms gemessen wurden, ist in Abbildung 20 aufgeführt. Es bestand diesbezüglich beim Vergleich zwischen der Blinkkondition bei Sakkaden (schwarze Säulen) und langsamen AFB (weiße Säulen) kein gravierender Unterschied in der prozentualen Verteilung. Eine Bedeckung der Pupille erfolgte ab 20% des Lidschlusses, mit einer vollständigen Bedeckung der Pupille bei 80% des Lidschlusses. Diese Daten wurden mit Hilfe von seitlichen Photographien unter den Versuchsbedingungen ermittelt (Abb. 12). Die Hälfte der Pupille war ca. bei 50%igem Lidschluss bedeckt. Nur ein geringer Anteil (Sakkaden: 19%, Langsame AFB: 13%) der Blinks bedeckten die Pupille zu mehr als 50% (Abb. 20). Die durchschnittlichen

Bedeckungszeiten bei 50% Lidschluss betragen für langsame AFB 36 ± 28 ms und für Sakkaden 72 ± 42 ms (Abb. 20).

Zum Abschluss untersuchten wir die Effekte auf die Latenz von Sakkaden und langsamen AFB nur bei Blinks, welche eine vollständige Pupillenbedeckung zeigten. Es bestand jedoch weder bei Sakkaden noch bei langsamen AFB eine Korrelation zwischen der Latenz und der Pupillenbedeckung.

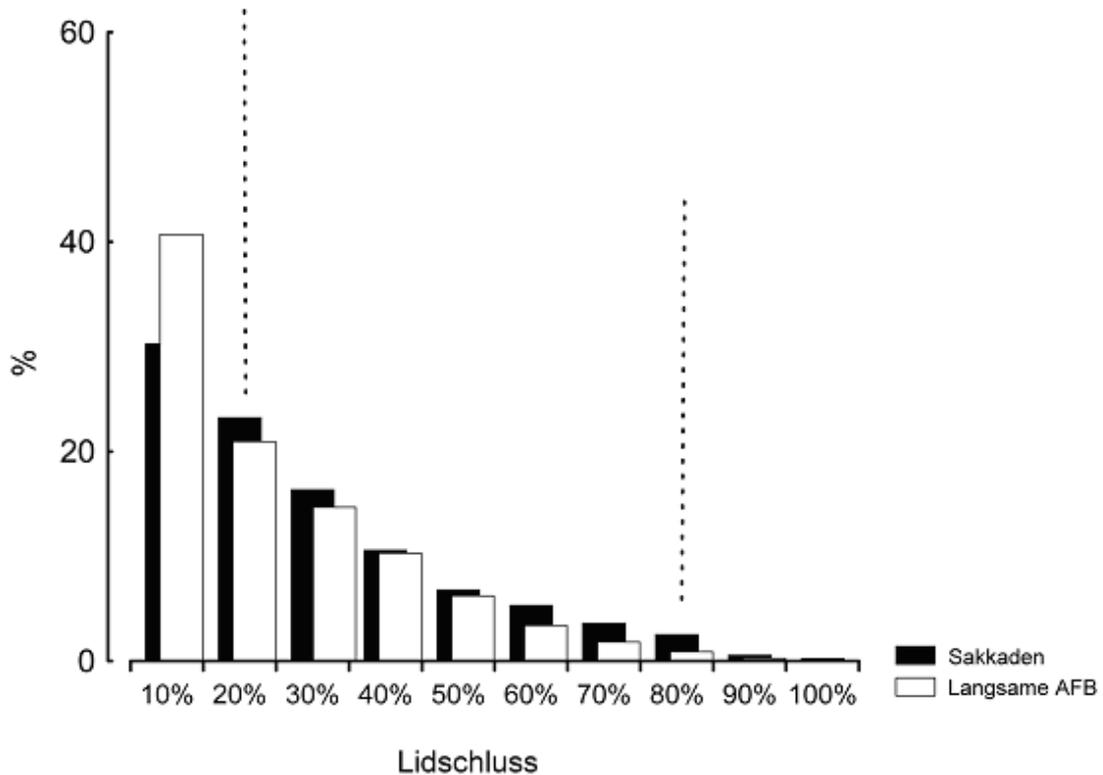


Abbildung 20: Ausmaß der Pupillenbedeckung

Das Histogramm zeigt den prozentualen Anteil derjenigen Blinks (Ordinate) welche das Auge für mehr als 10% bei verschiedenen Lidschlüssen (10-100%) bedeckten, in Relation zu der Gesamtzahl der Blinks. Die Sakkaden (weiß) und die langsamen Augenfolgebewegungen (AFB) (schwarz) sind separat von einander dargestellt. Das Zentrum der Pupille ist bei einem Lidschluss von 50% komplett bedeckt. Die gestrichelten Linien geben den Beginn und das Ende der Pupillenbedeckung an. Die meisten Blinks bedecken die Pupille entweder gar nicht oder nur geringfügig.

3.2 Versuch 2: Einfluss von Blinks auf die laufende Blickfolgebewegung

3.2.1 Kontrollkondition

Zwischen 120 bis zu 300 Step-Ramp Paradigmen wurden pro Proband ausgewertet. Für jeden Probanden waren mindestens 20 Wiederholungen für jede Richtung (rechts und

links) und jede Kondition (Kontrolle, Blink, Blank) notwendig. Originalregistrierungen von Proband #6 sind in Abb. 21 zu sehen.

Die Latenz betrug hierbei im Durchschnitt 192 ± 17 ms (rechts: 196 ± 17 ms, links: 188 ± 17 ms), die initiale Beschleunigung 76 ± 33 $^{\circ}/s^2$ (rechts: 70 ± 28 $^{\circ}/s^2$, links: 78 ± 43 $^{\circ}/s^2$) und die Plateau-Geschwindigkeit bei den langsamen AFB $16,4 \pm 2,8$ $^{\circ}/s$ (rechts: $15,9 \pm 2,8$ $^{\circ}/s$, links: $16,9 \pm 2,7$ $^{\circ}/s$). Der Gain (d.h. die Relation der Laser- zur Augenbewegungsgeschwindigkeit) lag zwischen 0,8 und 0,85. Es treten nach dem Beginn der langsamen AFB am Ende der Beschleunigungsphase Sakkaden auf (Abb. 21 A2 und A3).

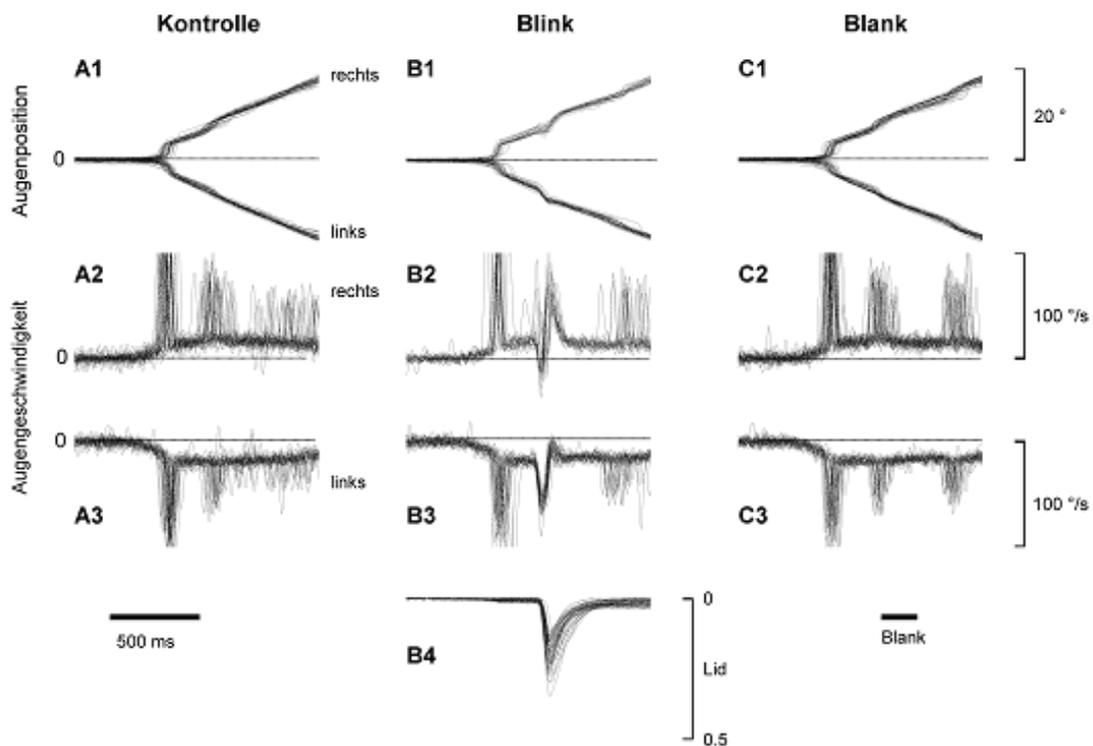


Abbildung 21: Originalaufzeichnungen von Proband #6

Die Augenposition (A1-C1), Augenbewegungsgeschwindigkeit (nach rechts A2-C2; nach links: A3-C3) und Lidposition (B4) sind gegenüber der Zeit aufgetragen und nicht desakkadiert. Die drei verschiedenen Konditionen (A: Kontrolle, B: Blink, C: Blank) sind separat dargestellt. Die Sakkaden werden durch die schnellen Geschwindigkeitsspitzen während der langsamen AFB angezeigt. Der Balken unter C3 markiert die Dauer der Blanks, der Unterbrechung des Stimulus.

3.2.2 Blinkkondition

Alle Blinks zeigten eine schnelle Phase des Lidschlusses, gefolgt von einer langsamen Öffnungsphase des Lides. Die Größe der Blinkamplitude variierte beim Vergleich der einzelnen Probanden stark (Abb. 22). Während hierbei die Probanden #6 und #7 eine große Amplitude besaßen, zeigte sich vergleichsweise bei den Probanden #2 und #4 eine sehr kleine Amplitude (Abb. 22). Die Blinkamplitude betrug durchschnittlich 27% (im

Bereich zwischen 2-95%) des totalen Lidschlusses. Es bestand kein statistischer Unterschied in der Blinkamplitude bei langsamen AFB nach rechts ($23\pm 17\%$) oder nach links ($32\pm 21\%$). Die Blinkdauer betrug im Durchschnitt 350 ± 84 ms (rechts: 294 ± 130 ms, links: 361 ± 204 ms). Es zeigte sich, dass nur bei 27% aller Blinks die Pupille mehr als 50% bedeckt war.

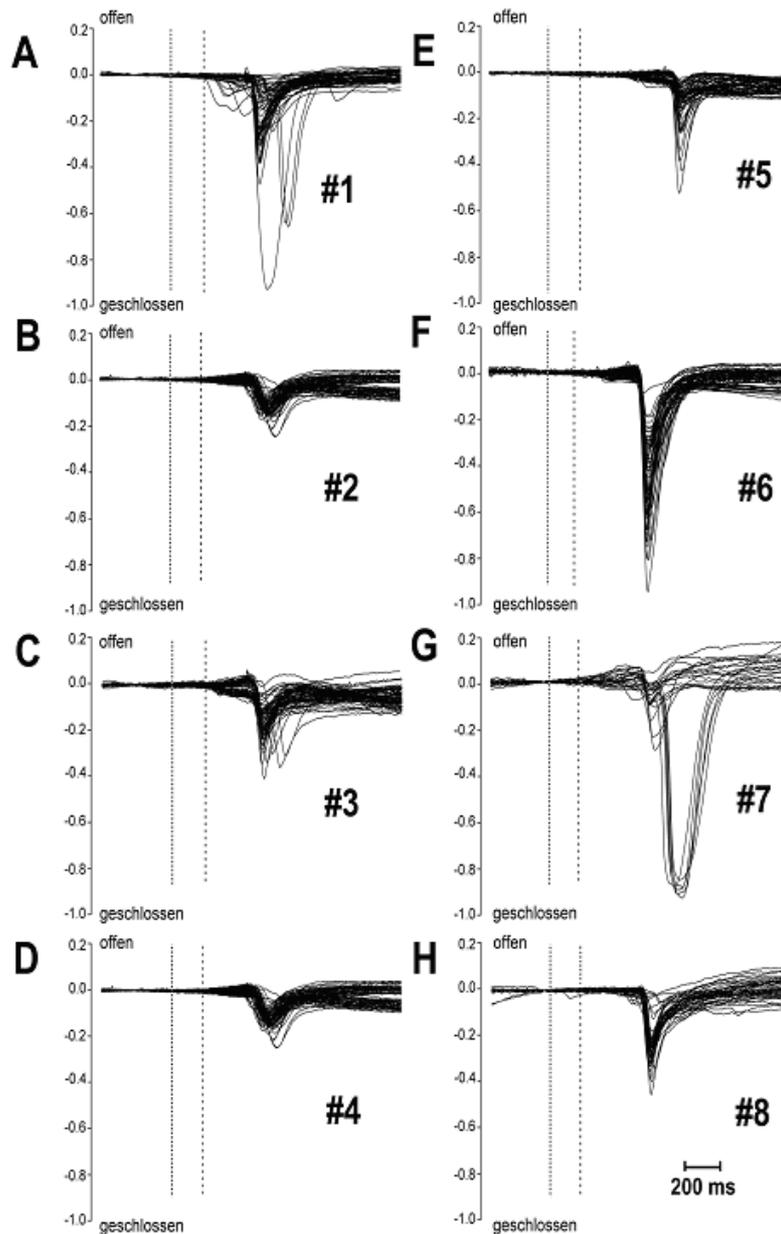


Abbildung 22: Individuelle Blinkaufzeichnungen

Die Lidpositionsspurungen während der Blinks sind für 8 Probanden (#1- #8) in den jeweiligen Abbildungen überlagert dargestellt. Die Positionsspurungen sind auf den Lidschluss normiert. Step-Ramp Stimulusbeginn (gepunktete Linie) und mittlerer Beginn der langsamen AFB-Antworten (gestrichelte Linie) sind markiert. Die Blinks zeigen eine große Amplitudenvariabilität beim Vergleich der einzelnen Probanden.

Die Latenz der langsamen AFB bei der Blinkkondition betrug in der Gruppenanalyse im Durchschnitt 183 ± 47 ms (rechts: 186 ± 50 ms, links: 180 ± 43 ms) und die initiale Beschleunigung 76 ± 32 °/s² (rechts: 71 ± 24 °/s², links: 80 ± 40 °/s²). Diese Parameter der Blinkkondition zeigten im Vergleich zu der Kontrollkondition keinen Unterschied. Vor dem Blink betrug die Plateau-Geschwindigkeit bei den langsamen AFB durchschnittlich $16,5 \pm 1,6$ °/s (rechts: $16,2 \pm 1,6$ °/s, links: $16,8 \pm 1,6$ °/s) und unterschied sich folglich nicht von der Kontrolle. Originalspuren der Augenbewegungen zeigten Blink assoziierte Augenbewegungen (Abb. 21 B) an. Während der ersten Phase des Blinks dauerten die Blink assoziierten Augenbewegungen 147 ± 50 ms (rechts: 144 ± 44 ms, links: 151 ± 56 ms) an und betrug 45% (rechts: 49%, links: 42%) des totalen Lidschlusses. Blink assoziierte Augenbewegungen besaßen durchschnittlich eine Spitzengeschwindigkeit von 62 ± 30 °/s.

Nach den Blink assoziierten Augenbewegungen fand sich eine Verminderung der Augenbewegungsgeschwindigkeit im Vergleich zu der Kontrollkondition (Abb. 23 A, B, dicke durchgezogene Linie). Diese Verminderung der Geschwindigkeit nach dem Blink war besonders gut in der Differenz zur Kontrolle bei zwei Probanden (Abb. 23 C, D) zu sehen. Eine Quantifizierung des in der Abbildung 23 C, D mit grauen Kasten markierten Bereichs zeigte für alle Probanden eine signifikante Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB nach dem Blink (Abb. 24). Die Abnahme der Plateau-Geschwindigkeit bei den langsamen AFB (Geschwindigkeitsdifferenz) betrug hierbei im Durchschnitt $3,2 \pm 1,0$ °/s, wobei dessen Beginn 147 ± 50 ms nach Blinkbeginn gemessen wurde. Für die Bewegung des Auges nach rechts betrug die Geschwindigkeitsabnahme $3,1 \pm 1,1$ °/s und nach links $3,1 \pm 0,9$ °/s, ohne eine signifikante Richtungsabhängigkeit. Die Abnahme der Geschwindigkeit hielt bis zum Blinkende an oder überdauerte dieses sogar kurzzeitig.

Die Blinkamplitude hatte einen kleinen, jedoch nicht signifikanten Effekt auf die Geschwindigkeitsabnahme während der langsamen AFB: je größer die Amplitude, desto größer der Effekt auf die Geschwindigkeit der langsamen AFB. Bei 3 Probanden wurde ein linearer Regressionskoeffizient von über 0,4 gemessen. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Gruppenanalyse keine lineare Korrelation der Blinkdauer und der Geschwindigkeitsabnahme während der langsamen AFB, weil sowohl Blinks mit einer großen Amplitude als auch Blinks mit kleiner Amplitude zu einer Geschwindigkeitsabnahme führten.

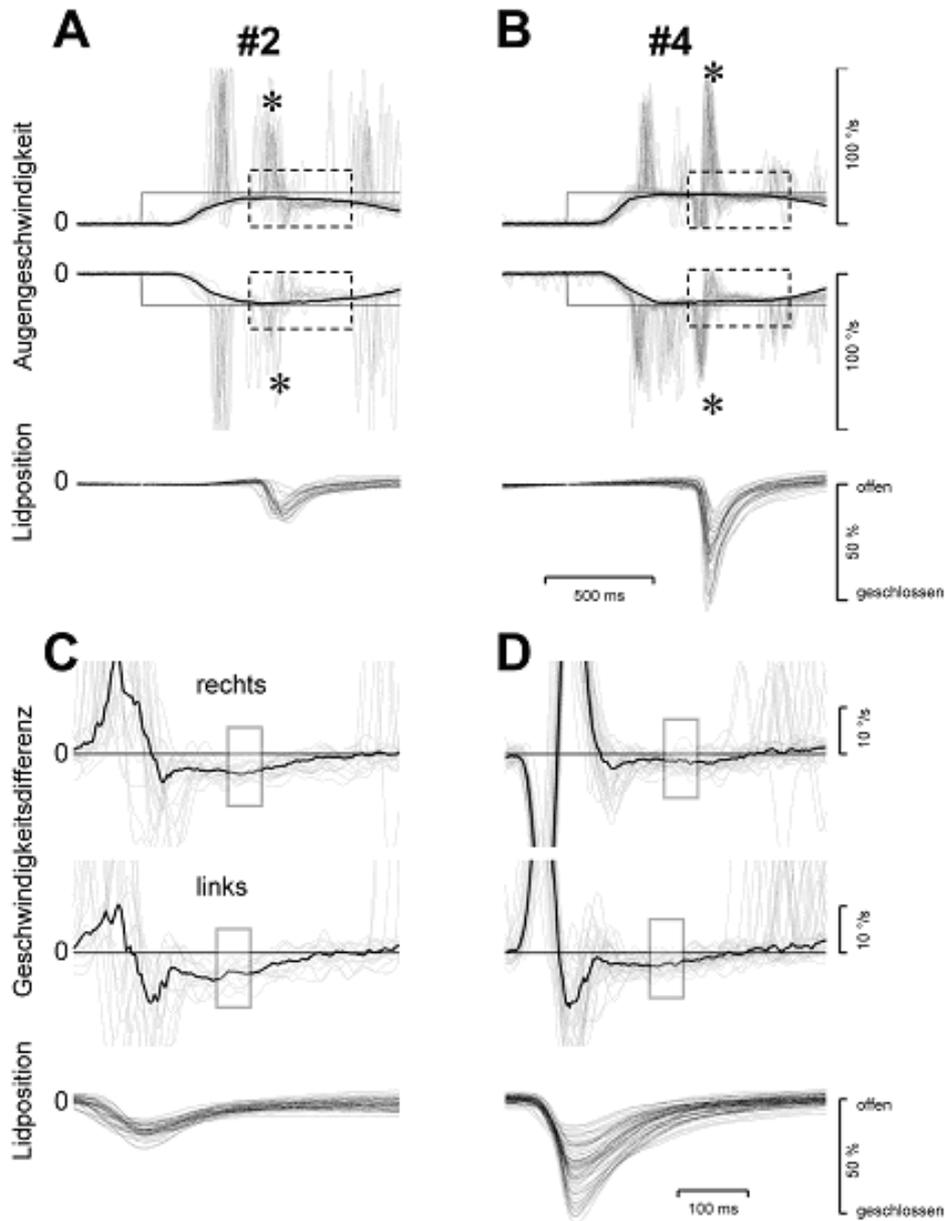


Abbildung 23: Blink-Effekt: Originalaufzeichnungen für die Probanden #2 und #4

Die Augenbewegungsantworten des Step-Ramp Paradigmas (Stimulus: dünne, durchgezogene Linie) der langsamen AFB der Probanden #2 (A) und #4 (B) sind für die Blinkkondition (graue Linien) für beide horizontale Richtungen (rechts: 1. Spur, links: 2. Spur) dargestellt. Die mittlere desakkadierte Geschwindigkeitsspur der langsamen AFB-Antworten in der Kontrollkondition ist jeweils überlagert (Kontrolle: dicke, durchgezogene Linie). Unter jeder Aufzeichnung befindet sich die dazugehörige Lidspur (3. Spur). Blink assoziierte Augenbewegungen sind durch Sternchen markiert. Anzumerken ist, dass bei Abb. 23 D das linke statt des rechten Auges des Probanden gemessen wurde. Die anderen schnellen Spitzen bei den Augengeschwindigkeitsspuren sind Sakkaden.

In C (#2) und D (#4) ist die Differenz der Geschwindigkeit, in dem in A und B markierten Rechteck, der Blink- zur Kontrollkondition als Absolutwert (Mittelwert: durchgezogene schwarze Linie; individuelle Daten: dünne graue Linien) für beide horizontale Richtungen (rechts: 1. Spur, links: 2. Spur) angegeben. Die durchgezogene schwarze Linie ist die Nulllinie. Das graue Rechteck in C und D markiert den Bereich der Quantifizierung.

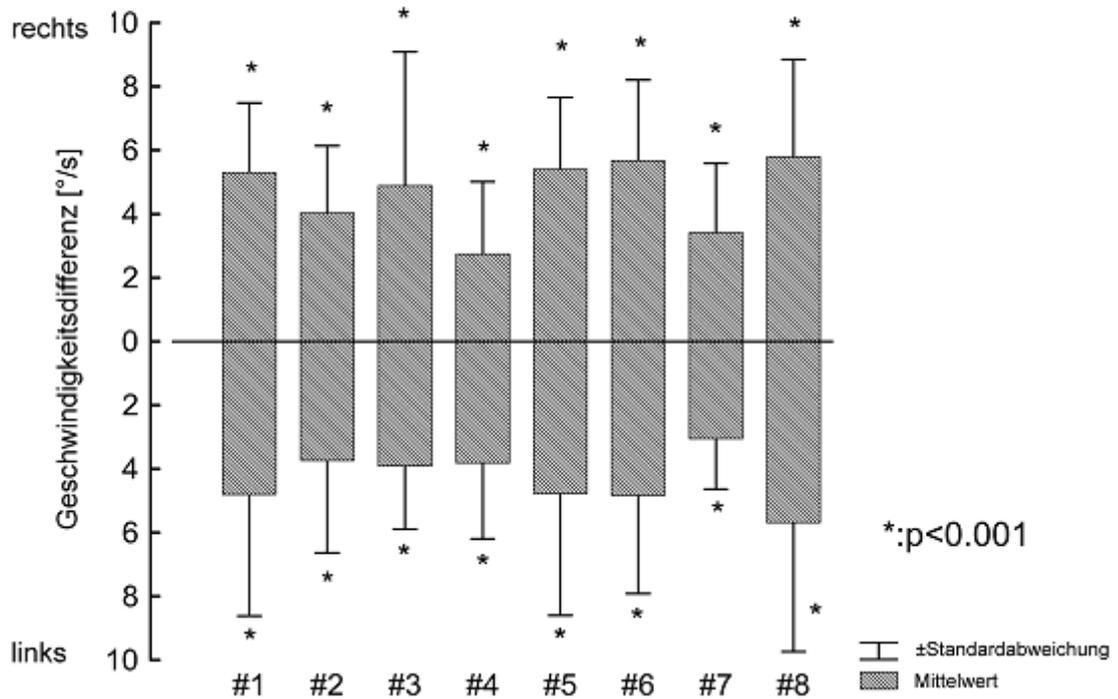


Abbildung 24: Blink-Effekt: Quantitative Daten

Die Geschwindigkeitsabnahme nach Blink assoziierten Augenbewegungen im Vergleich zu der Kontrollkondition wurde für jede Richtung und Probanden quantifiziert. Es bestand eine signifikante Reduktion der Geschwindigkeit (Geschwindigkeitsdifferenz) bei allen Probanden. Die mittlere Abweichung wird durch graue Balken, die Standardabweichung durch Linien markiert. Die Richtung der langsamen AFB wird durch „rechts“ und „links“ angezeigt.

3.2.3 Blankkondition

3.2.3.1 Langsame Augenfolgebewegungen

Um den visuellen Einfluss der Blinks auf die langsamen AFB näher zu untersuchen, wurde zum Vergleich die Blankkondition gemessen. Die Parameter der langsamen AFB unterschieden sich in der Gruppenanalyse nicht von der Kontrolle: die Latenz der langsamen AFB betrug durchschnittlich 188 ± 74 ms (rechts: 187 ± 51 ms; links: 192 ± 55 ms) und die initiale Beschleunigung 76 ± 32 $^{\circ}/s^2$ (rechts: 72 ± 24 $^{\circ}/s^2$; links 80 ± 40 $^{\circ}/s^2$). Es bestanden selbst bei der Datenanalyse einzelner Probanden keine Unterschiede zur Kontrolle.

Während der Plateauphase der langsamen AFB zeigte sich, wie schon bei der Blinkkondition beobachtet, eine Reduktion der Augenbewegungsgeschwindigkeit, welche hierbei jedoch erst nach Ende der Auslöschung des Laserpunktes während der langsamen AFB (Blank) auftrat. Dieser Effekt ist für die mittleren Geschwindigkeitsspur

der Probanden #2 (Abb. 25 A) und #4 (Abb. 25 B) dargestellt. Die Zeitspanne zwischen dem Beginn des Blanks und der Reduktion der Geschwindigkeit betrug 209 ± 30 ms (rechts: 211 ± 31 ms; links: 206 ± 30 ms). Die Dauer der Geschwindigkeitsreduktion der langsamen AFB betrug 139 ± 73 ms (rechts: 133 ± 74 ms; links: 145 ± 72 ms). Es kam bei allen 8 Probanden (Dauer des Blankes: 200 ms) zu einer durchschnittlichen Abnahme der Geschwindigkeit um $4,5 \pm 1,0$ %/s (rechts: $4,7 \pm 1,1$ %/s; links: $4,3 \pm 0,8$ %/s) (Abb. 26 A). Dies entspricht einer 30%igen Geschwindigkeitsreduktion. Diese Geschwindigkeitsabnahme der langsamen AFB war bei allen 8 Probanden, trotz einiger inter-individueller Unterschiede (Abb. 26 A), signifikant.

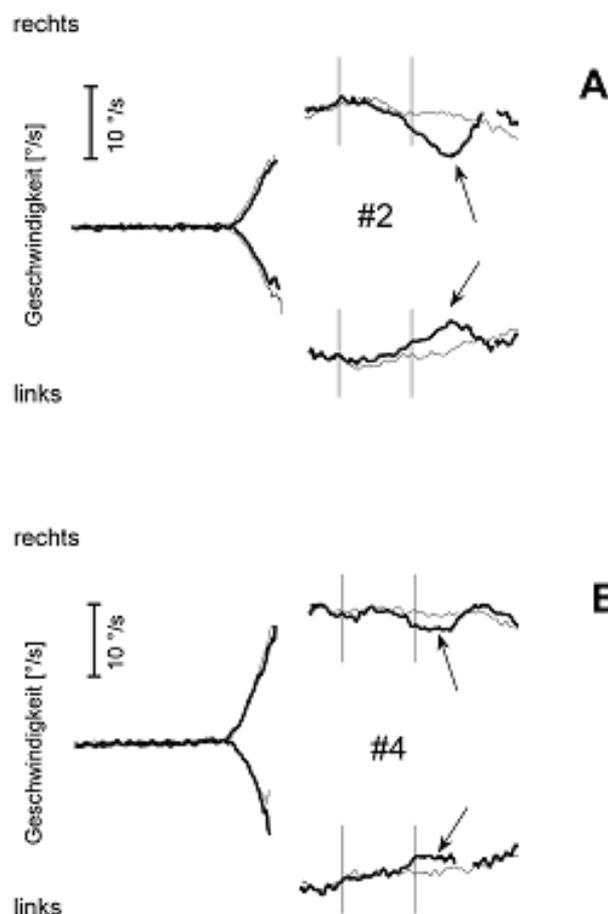


Abbildung 25: Blank-Effekt: Gemittelte Spuren

Gemittelte desakkadierte langsame AFB-Geschwindigkeiten sind für den Blick nach rechts und nach links für die Kontrollkondition (dünne durchgezogene Linie) und für die Blankkondition (dicke durchgezogene Linie) für die Probanden #2 (A) und #4 (B) dargestellt. Beide Probanden zeigen für beiden Richtungen eine Abnahme der Geschwindigkeit nach Ausschalten des Laserstimulus (vertikale Linie).

Die Geschwindigkeitsreduktion war abhängig von der Blankdauer. Diese Abhängigkeit ist für 5 Probanden für die Blankdauern 100, 200, 300 ms in Abbildung 26 B dargestellt. Es zeigte sich hierbei, dass: je länger der Blank ist, desto größer ist die Abnahme der Geschwindigkeit (Geschwindigkeitsdifferenz) der langsamen AFB. Diese Korrelation zwischen der Blankdauer und der Reduktion der Plateau-Geschwindigkeit der langsamen AFB war für jeden einzelnen Probanden signifikant.

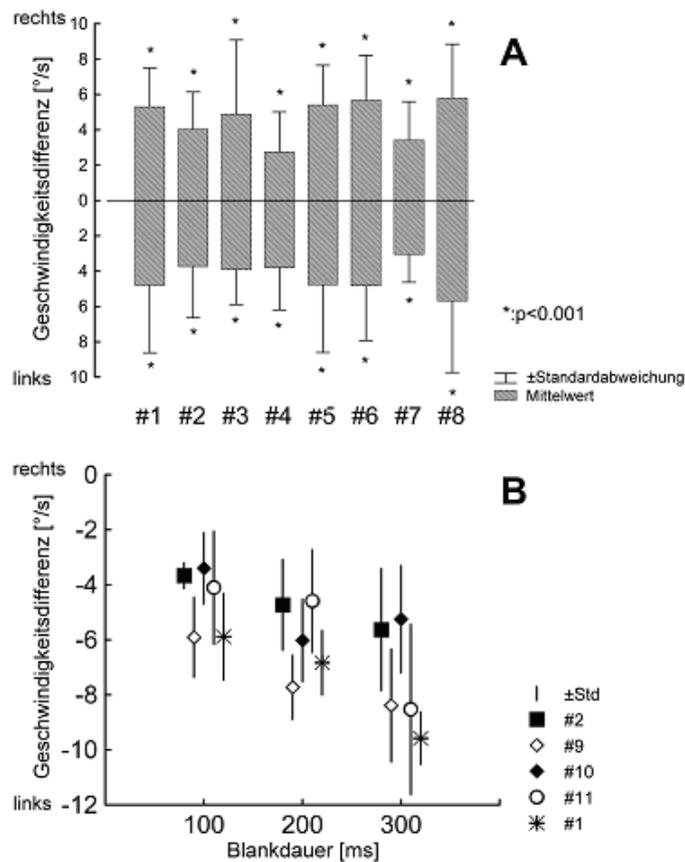


Abbildung 26: Blank-Effekt: Quantitative Daten

In (A) ist der Unterschied in der Geschwindigkeit der langsamen AFB während eines 200 ms Blanks im Vergleich zu der Kontrolle (Nulllinie) für jede Richtung und jeden Probanden (#1- #8) dargestellt. Alle Probanden zeigen eine signifikante Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB. Graue Balken markieren die mittlere Geschwindigkeit, dünne Balken die Standardabweichung.

In (B) ist der Blank-Effekt bei drei verschiedenen Blankdauern (100 ms, 200 ms und 300 ms) während der langsamen AFB für fünf Probanden als Mittelwert (Symbole) plus/minus einer Standardabweichung (Linien) dargestellt. Je länger der Blank, desto größer die Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB.

3.2.3.2 Vergleich des Blink- und des Blank-Effektes

Wie bereits im ersten Versuch gezeigt, verdeckt der Blink die Pupille in unterschiedlichem Ausmaß. Um zu untersuchen ob die Geschwindigkeitsreduktion in der Blinkkondition durch die Pupillenbedeckung verursacht wurde, verglichen wir die gemessene Geschwindigkeitsreduktion in der Blinkkondition mit der erwarteten Geschwindigkeitsabnahme. Die erwartete Reduktion in der Geschwindigkeit wurde hierbei aus der Blankkondition mit unterschiedlicher Blankdauer berechnet. Die Daten von Abb. 26 B wurden mit einem Polynom gefittet, so dass von der Blankdauer auf die erwartete Reduktion der langsamen AFB-Geschwindigkeit geschlossen werden konnte.

Die bei den unterschiedlichen Blankzeiten (100 ms, 200 ms, 300 ms) gemessene Geschwindigkeitsabnahme wurde mit Hilfe einer polynominalen Funktion dargestellt:

$$f(t) = k_1 + k_2t + k_3t^2$$

k_1, k_2 und k_3 : Konstanten; $f(t)$: Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB; t : Dauer der Blankung des Stimulus.

Zuerst wurde durch das Polynom aus der Blinkdauer die erwartete Geschwindigkeitsreduktion berechnet und mit der gemessenen verglichen. Würde die durch Blinks ausgelöste Geschwindigkeitsreduktion mit der erwarteten Abnahme der Geschwindigkeit übereinstimmen, dann würden sich die Datenpunkte auf einer einheitlichen Linie befinden (Abb. 27 A; gestrichelte Linie). Das Ergebnis ist in Abb. 27 A dargestellt und zeigt, dass die gemessene Geschwindigkeit unter den berechneten Werten liegt. Somit sind der Effekt des Blinks und des Blanks unterschiedlich.

Zusätzlich zeigt sich sogar bei Lidschlüssen, welche die Pupille gar nicht bedeckten (Blinkamplitude von <10%), eine Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB, wie in Abb. 27 B dargestellt.

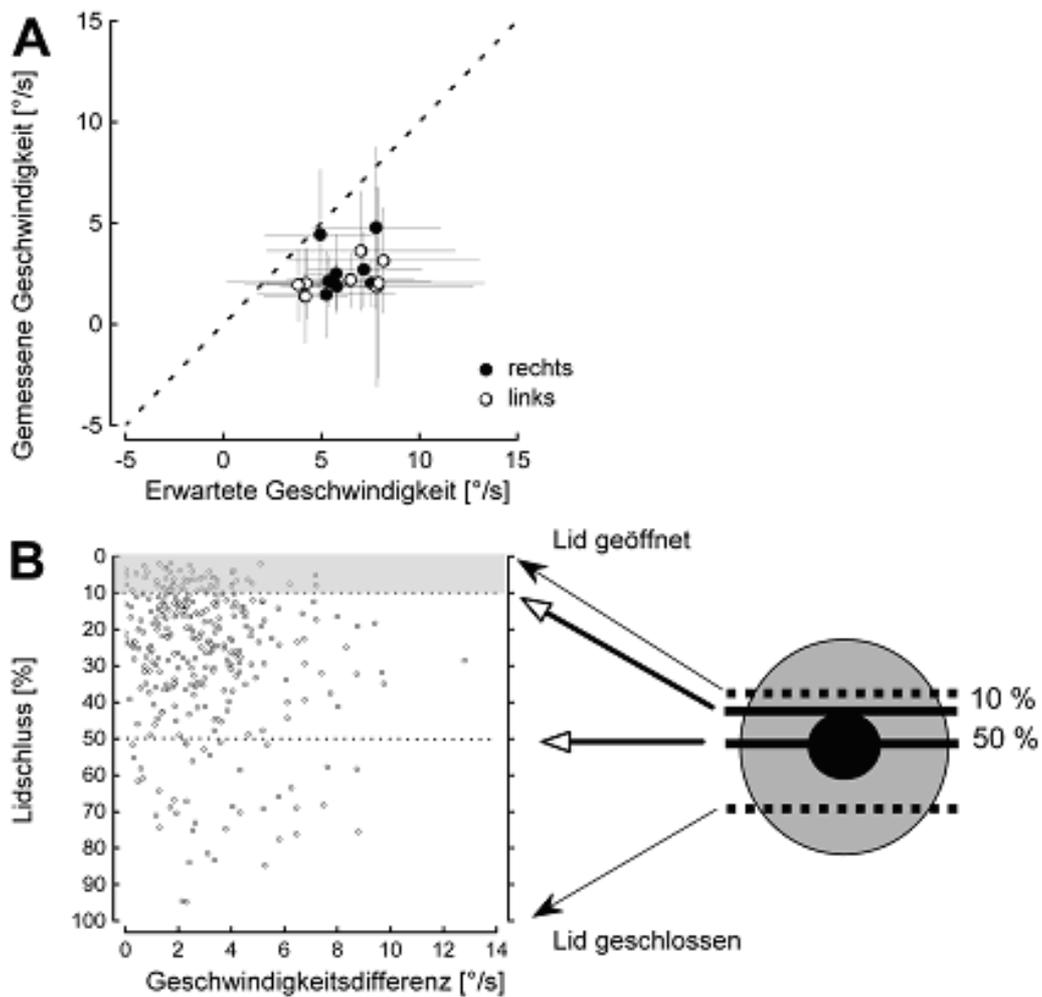


Abbildung 27: Vergleich des Blink- und des Blank-Effektes

Die erwartete Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB, berechnet von einem polynominalen Fit der Blankdaten von Abbildung 26 B, ist der gemessenen Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB gegenübergestellt (A). Wenn die zu erwartende Geschwindigkeitsabnahme der gemessenen Geschwindigkeitsabnahme entspräche, dann würden die Datenpunkte alle auf der Einheitslinie liegen (gestrichelte Linie). Der Mittelwert für die langsamen AFB nach rechts (schwarze Kreise) und nach links (weiße Kreise) und deren Standardabweichungen (Linien) liegen jedoch alle unter der Einheitslinie. Die gemessene Geschwindigkeitsabnahme ist somit geringer als die von der Blinkdauer erwartete.

In B ist für die Gesamtheit aller Probanden der Blink-Effekt auf die Geschwindigkeit der langsamen AFB (Geschwindigkeitsdifferenz) den Blinkamplituden gegenübergestellt. Die nebenstehende Zeichnung veranschaulicht die entsprechende Lidposition (Lid offen, Lid geschlossen, 10% und 50% des totalen Lidschlusses) in Bezug zum Auge. Diese Abbildung verdeutlicht, dass alle Blinks eine Abnahme in der Geschwindigkeit der langsamen AFB verursachen, sogar diejenigen Blinks, welche die Pupille gar nicht bedecken (grauer Bereich).

4 Diskussion

Die Diskussion wird unterteilt in die Diskussion von Versuch 1 und Versuch 2. Auf diese folgt dann eine zusammenfassende Diskussion sowie ein klinischer Ausblick.

4.1 Diskussionsteil A: Einfluss von Blinks auf die Initiierung langsamer Augenfolgebewegungen und Sakkaden

4.1.1 Gap-Effekt

Die gemessenen Augenbewegungsparameter der Sakkaden (Amplitude, Spitzengeschwindigkeit, Latenz) und der langsamen AFB (Latenz, initiale Beschleunigung, Plateau-Geschwindigkeit) stehen im Einklang mit vorherigen Arbeiten (Krauzlis und Miles, 1996a; Krauzlis und Miles, 1996b). Die Latenz der Sakkaden im Kontrollparadigma war länger als diejenige der langsamen AFB, wie schon zuvor beschrieben (Krauzlis und Miles, 1996a). In der Gapkondition kam es bei unseren langsamen AFB-Daten zu einer Latenzverkürzung von 38 ± 15 ms. Zum Vergleich betrug die Latenzverkürzung bei Krauzlis und Miles (1996a) 35 ms (von 27 ms bis 50 ms) bei Verwendung derselben Stimulusgeschwindigkeit ($20^\circ/\text{s}$).

Die Latenz von 5° Sakkaden im Gapparadigma verkürzte sich in unseren Daten um 39 ± 14 ms. Die Studie von Krauzlis und Miles (1996a) zeigte bei Sakkaden mit einer Amplitude von 4° im Durchschnitt eine Latenzverkürzung von 42 ms (von 36 ms bis 49 ms). Die Sakkadenlatenz in unserem Gapparadigma zeigte zu dem im Vergleich zu Studien bei Affen keine bimodale Verteilung (Kingsone und Klein, 1993; Reuter-Lorenz et al., 1995; Krauzlis und Miles, 1996a).

4.1.2 Blink-Effekt

Dies ist die erste Studie, die den Einfluss von Blinks 150 bis 200 ms vor dem Beginn von Sakkaden und langsamen AFB untersucht. Es ergaben sich 2 Hauptaussagen: (1) Bei Auslösung eines Blinks während der Fixierungszeit direkt vor Beginn des Step-Ramp Stimulus kam es zu einer kleinen aber signifikanten Latenzverkürzung der langsamen AFB (10 ± 6 ms), welche unabhängig von der Blinkamplitude und überdies geringer als im Gapparadigma (38 ± 15 ms) war. (2) Es erfolgte jedoch keine Latenzverkürzung bei Sakkaden. Diese Diskrepanz in der Latenz im Blinkparadigma zwischen beiden Augenbewegungen kann nicht einer unterschiedlichen Anzahl von Sakkaden- und langsamen AFB-Durchgängen oder unterschiedlichen Blinkamplituden und Pupillenbedeckungen zugeschrieben werden. Um darzulegen, dass der fehlende Effekt

von Blinks auf die Sakkadenlatenz nicht auf eine geringe Stichprobe zurückzuführen ist, wurden in dem Sakkadenparadigma (Anzahl: 9) mehr Probanden gemessen als bei den langsamen AFB-Durchgängen (Anzahl: 7).

Um unterschiedliche Ebenen der Aufmerksamkeit der Probanden zu vermeiden, wurde das Gap-, Blink- und Kontrollparadigma randomisiert. Unsere Probanden berichteten diesbezüglich über keine subjektiven Unterschiede sowohl bei den langsamen AFB als auch bei den Sakkaden.

Unsere Ergebnisse bei Sakkaden konnten in einer aktuellen Arbeit an wachen Rhesusaffen bestätigt werden. Nur Blinks, die unmittelbar nach dem visuellen Stimulus ausgelöst wurden, führten zu einer Änderung der Latenz der Sakkaden. Blinks, die vor dem visuellen Stimulus ausgelöst wurden, führten zu keiner Änderung der Latenz (Gandhi und Bonadonna, 2005).

4.1.3 Erklärungsmodelle für die Effekte

In der Initiierungsphase besteht bei Augenbewegungen keine visuelle Rückkopplung, die zu einer Fehlerkorrektur führt, so dass visuelle Rückkopplung kein Erklärungsmodell liefert und nicht diskutiert wird.

Blinks führen in der Initiierungsphase von langsamen AFB zu einer Latenzverkürzung während dieser Effekt bei Sakkaden in unserer Studie jedoch ausbleibt. Diese unterschiedlichen Effekte könnten 3 Ursachen haben: (1) eine Überlagerung von Blink assoziierten Augenbewegungen, (2) eine Veränderung der Aktivität der prämotorischen Neurone, (3) Effekte durch Unterbrechung des visuellen Einganges.

Diese drei verschiedenen Hypothesen werden nun im Folgenden detailliert diskutiert.

4.1.3.1 Kann die Überlagerung der Blink assoziierten Augenbewegungen den Effekt erklären (Überlagerungshypothese)?

Die Überlagerungshypothese trifft für die Erklärung der Daten nicht zu. Sie sagt voraus, dass Blink assoziierte Augenbewegungen mit den Augenbewegungen durch Überlagerung interferieren. Während des statischen Geradeausblicks des Auges, lösen Blinks in den ersten 2/3 der Blinkdauer eine zur Nase und nach unten gerichtete Augenbewegung aus (Collewijn et al., 1985; Riggs et al., 1987; Evinger et al., 1991; Rottach et al., 1998; Bour et al., 2000; Rambold et al., 2002b; Rambold et al., 2002c). Während der frühen Phase des Blinks konvergieren und divergieren somit die Augen, wobei die Amplitude dieser Blink assoziierten Augenbewegungen von der Blinkamplitude

abhängig ist (Collewijn et al., 1985): je größer die Blinkamplitude, desto größer die Blink assoziierten Augenbewegungen (Rambold et al., 2002b). Um mechanische Blink assoziierte Augenbewegungen zu verhindern und ein mit dem Gapparadigma vergleichbares Zeitintervall zu untersuchen, wurden die Blinks vor dem Stimulusbeginn ausgelöst und beendet. Somit war ein mechanischer Effekt auf die Kinetikparameter der Augenbewegungen (z.B. die Geschwindigkeit) unwahrscheinlich. Es wurde schon in einer früheren Arbeit ein zeitabhängiger Effekt des Blinkbeginns auf Sakkadenparameter beschrieben ein maximaler Effekt wurde bei einem Blinkbeginn von ca. 100 ms vor Sakkadenbeginn erzielt (Rambold et al., 2002b). Bei unseren Daten befand sich der Blinkbeginn durchschnittlich 441 ± 48 ms vor Sakkaden- und 385 ± 64 ms vor langsamem AFB-Beginn, somit begannen die Blinks in dieser Studie eindeutig vor diesen Effekten. Es bestand im Vergleich zu unseren Kontrollen kein Unterschied bezüglich der Kinetikparameter der Sakkaden (Amplitude, Spitzengeschwindigkeit, Latenz) und der langsamen AFB (Latenz, initiale Beschleunigung, Plateau-Geschwindigkeit).

4.1.3.2 Kann die Änderung prämotorischer Neurone die Blink-Effekte erklären (Omnipausenneuron-Hypothese)?

Diese Hypothese sagt voraus, dass über eine Veränderung der OPN-Aktivität die Sakkaden- oder Blickfolgelatenz geändert wird und ist eine mögliche Erklärung der beobachteten Blink-Effekte auf die Augenbewegungen. Eine Abnahme der Aktivität der OPN während Blinks bei Affen (Mays und Morris, 1993) kann den schnellen Effekt auf die Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden, Vergenz und Sakkaden-Vergenzinteraktionen erklären (Rottach et al., 1998; Rambold et al., 2002b; Rambold et al., 2002c). Der Blink-Effekt beruht auf der fehlenden tonischen Inhibition der OPN auf die short-lead Burstneurone (SLBN) des Sakkadengenerators. Fehlt diese Inhibition kommt es nicht mehr zum sog. „post-inhibitory rebound firing“ und die Sakkaden werden langsamer (Miura und Optican, 2002).

Als weiterer Effekt könnte es zu einer Verminderung der Latenz kommen. Durch die Inhibition der OPN während des Blinks könnte es zu einer verminderten Aktivierungsschwelle für Sakkaden und somit einer verkürzten Latenz kommen. In einer neueren Arbeit (Gandhi und Bonadonna, 2005) konnte an Primaten gezeigt werden, dass die Sakkadenlatenz sich vermindert, wenn der Blink kurz nach dem Sprung des Lasers induziert wurde. Blinks, die wie in unserem Paradigma vor dem visuellen Stimulus ausgeführt wurden, zeigten keine Veränderung der Latenz. Die OPN Hypothese erklärt somit zu einem großen Teil die Effekte bei Sakkaden. Wir stimulierten jedoch zu einem Zeitpunkt, der keinen Einfluss auf die Sakkaden hatte.

In wieweit dieses Modell auf die langsame AFB zutrifft, bleibt jedoch unklar. Während der langsamen AFB ist die Aktivität von 50% der OPN reduziert (Missal und Keller, 2002). Diese Aktivitätsabnahme der OPN korreliert mit dem Beginn, der Dauer und der Geschwindigkeit der langsamen AFB und ist nicht durch ein vorbereitendes Signal für eine Korrektursakkade verursacht (Missal und Keller, 2002). Falls die Blink assoziierte Abnahme der OPN-Aktivität den Blink lange genug überdauern würde, um die Latenz der langsamen AFB zu beeinflussen, wäre der unterschiedliche Effekt von Blinks auf die Latenz von Sakkaden und langsamen AFB möglicherweise erklärt. Dies können nur tierexperimentelle Untersuchungen klären.

4.1.3.3 Können visuelle Effekte den Blink-Effekt auf die Initiierung der langsamen Augenfolgebewegungen erklären (Visuelle Hypothese)?

Blinks interferieren mit dem visuellen Signal durch die Bedeckung der Pupille. Nur Blinks, welche die Pupille bedecken, sollten zu einer Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB führen. Dieser Effekt sollte zudem dem Effekt bei kurzer Unterbrechung des Laserpunktes (Gap) gleichen. Dieses Erklärungsmodell trifft auf die Daten nicht zu. Die Bedeckung der Pupille ist kein wesentlicher Parameter, da es keinen Unterschied in der Latenz zwischen großen und kleinen Blinkamplituden, welche die Pupille in unterschiedlichem Maße bedeckten, gab. Ebenfalls gibt es keinen Unterschied in der Pupillenbedeckung bei langsamen AFB und Sakkaden, so dass die unterschiedlichen Effekte nicht zu erklären sind.

Es bestehen jedoch visuelle Unterschiede zwischen der Gap- und der Blinkkondition. In der Gapkondition kommt es zu einer schnellen Abnahme der Beleuchtung des Laserpunktes vor Stimulusbeginn, wobei es keine Veränderung des visuellen Umfeldes gibt. Um den Umfeld-Effekt zu reduzieren, wurden alle Experimente bei kompletter Dunkelheit mit einem schwachen und kleinen Laserpunkt als einzige Lichtquelle durchgeführt. Deshalb ist dieser Effekt zu vernachlässigen und kann auch die Daten nicht erklären

4.2 Diskussionsteil B: Einfluss von Blink versus Blank auf die laufende Blickfolgebewegung

In dem zweiten Teil der Untersuchung wurde nicht der Einfluss von Blinks auf die Initiierung der langsamen AFB („open loop“), sondern in der sog. „closed loop“ Phase analysiert, in der eine visuelle Rückkopplung besteht. Dieser Einfluss wurde mit dem einer Stimulusauslöschung während der laufenden Blickfolgebewegung verglichen

(Blankparadigma). Die Latenz und initiale Beschleunigung des Step-Ramp der langsamen AFB unterschied sich bei allen Paradigmen (Kontrolle, Blink und Blank) nicht von vorherigen Arbeiten des Labors (Helmchen et al., 2003)

Drei wesentliche Ergebnisse wurden gefunden:

- (1) Blinks lösten während langsamer AFB Blink assoziierte Augenbewegungen aus, welche nicht von der Bewegungsrichtung abhängig waren;
- (2) Es kam nach diesen Blink assoziierten Augenbewegungen zu einer Abnahme der Augenbewegungsgeschwindigkeit, welche sowohl von der Augenposition als auch von den Blink assoziierten Augenbewegungen unabhängig war.
- (3) Die Unterbrechung des Laserpunktes (Blankparadigma) während der langsamen AFB für einen kurzen Zeitraum (100 - 300 ms) führte auch zu einer Abnahme der Augenbewegungsgeschwindigkeit, diese war zwar unabhängig von der Bewegungsrichtung, jedoch abhängig von der Blankdauer.

4.2.1 Blank-Effekt

Ein Blank verursacht eine Abnahme der Augenbewegungsgeschwindigkeit (Becker und Fuchs, 1985; Barnes und Asselman, 1991; Barnes und Asselman, 1992; Thaker et al., 1999), welche bis zu vier Sekunden anhalten kann (Becker und Fuchs, 1985). Die Augenbewegungsgeschwindigkeit nimmt 200 ms nach Blankbeginn ab und erreicht bei 500 ms eine konstante Geschwindigkeit (Becker und Fuchs, 1985). Während die meisten anderen Studien sich mehr auf lange Blankdauern fokussierten (Becker und Fuchs, 1985; Thaker et al., 1999) oder einen Sinus-Stimulus verwendeten (Barnes und Asselman, 1991; Barnes und Asselman, 1992), untersuchten wir den Effekt von Blanks mit einer Dauer von 100 bis 300 ms mit Hilfe des Step-Ramp Paradigmas. Unsere Daten dienten hierbei als visuelle Kontrolle für das Blinkparadigma und dementsprechend maßen wir im Zeitfenster der Blinkdauer (350 ± 84 ms). Eine Erhöhung der Blankdauer von 100 auf 300 ms führte zu einer Verstärkung des Effektes auf die langsamen AFB, und deckte sich mit früheren Arbeiten (Becker und Fuchs, 1985).

4.2.2 Erklärungsmodelle für die Effekte auf die laufende Blickfolgebewegung

Blinks während der langsamen AFB führen zu einer Geschwindigkeitsabnahme. Diese könnte 4 Ursachen haben: (1) eine Überlagerung von Blink assoziierten Augenbewegungen, (2) eine Veränderung der Aktivität der prämotorischen Neurone, (3) Effekte durch Unterbrechung des visuellen Einganges oder (4) eine inkomplette visuelle

Suppression. Diese vier verschiedenen Hypothesen werden nun im Folgenden detailliert diskutiert.

4.2.2.1 Kann die Überlagerung der Blink assoziierten Augenbewegungen die Effekte erklären (Überlagerungshypothese)?

Der Blink-Effekt während der langsamen AFB könnte möglicherweise durch eine Überlagerung von zwei simultanen Augenbewegungsbefehlen verursacht sein: Blink assoziierte Augenbewegungen und langsame AFB. Die genaue Mechanik dieser Blink assoziierten Augenbewegungen wurde schon im Abschnitt 4.1.3.1 detailliert beschrieben. Diese Blink assoziierten Augenbewegungen führen möglicherweise zu Veränderungen des Augenmuskeltonus und verkürzen folglich die Geschwindigkeit der langsamen AFB. Es gibt jedoch zwei Beobachtungen, die gegen diese Hypothese sprechen: (1) die Geschwindigkeitsabnahme ist auch noch nach dem Ende der Blink assoziierten Augenbewegungen vorhanden; und (2) eine Überlagerung der langsamen AFB und der Blink assoziierten Augenbewegungen müsste eine richtungsabhängige Abnahme der langsamen AFB-Geschwindigkeit am Ende des Blinks bei Abduktion und Adduktion zur Folge haben, dies wurde jedoch nicht beobachtet. Somit ist es eher unwahrscheinlich, dass diese Geschwindigkeitsabnahme im direkten Zusammenhang mit den Blink assoziierten Augenbewegungen steht.

4.2.2.2 Kann die Änderung prämotorischer Neurone den Blink-Effekt auf die Blickfolgebewegung erklären (Omnipausenneuron-Hypothese)?

Während der langsamen AFB nimmt die Aktivität von 50 % der OPN ab (Missal und Keller, 2002). Diese Aktivitätsabnahme von fast allen OPN korreliert mit dem Beginn, der Dauer und der Geschwindigkeit der langsamen AFB und ist nicht durch ein vorsehbares Signal für eine Korrektursakkade verursacht (Missal und Keller, 2002). Ferner führt die elektrische Stimulation der OPN Region während der langsamen AFB zu einer Abnahme der langsamen AFB (Missal und Keller, 2002). Während Blinks die Aktivität der OPN während der Fixierung reduzieren, ist es bis jetzt noch nicht erwiesen, ob sie auch zu einer Aktivitätsabnahme während der langsamen AFB führen. Wenn die Aktivität der OPN tatsächlich durch Blinks während der langsamen AFB reduziert wird, so wie bei Sakkaden, dann sollte es zu keiner Änderung der Geschwindigkeit der langsamen AFB kommen. Alternativ dazu, falls die Aktivität der OPN erhöht ist, müsste eine Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB beobachtet werden (Missal und Keller, 2002). Weiterführende Experimente sind nunmehr erforderlich, um zu ermitteln, ob Blinks zu einer Veränderung der OPN Aktivität während der langsamen AFB führen.

4.2.2.3 Kann die Unterbrechung des Stimulus den Effekt auf die Blickfolgebewegung erklären (Visuelle Hypothese)?

Blinks können das Auge für einen gewissen Zeitraum verdecken (Volkman et al., 1978). Dies könnte zu einer Unterbrechung des visuellen Rückkopplungssignals der langsamen AFB und folglich zu einer Abnahme der Augenbewegungsgeschwindigkeit führen. Um diese Hypothese zu testen, führten wir Kontrollexperimente durch, in denen das visuelle Signal während der langsamen AFB für einen gewissen Zeitraum unterbrochen wurde (Blank-Effekt, s. 4.2.1). Bei Blinks wird die ganze visuelle Szene unterbrochen, während im Vergleich dazu bei Blanks nur ein kleines Licht in der visuellen Szene verschwindet. Um den Effekt dieses visuellen Umfeldes so gut wie möglich einzudämmen, wurden alle Aufnahmen bei kompletter Dunkelheit mit einem schwachen, kleinen Laserpunkt als einzige Lichtquelle durchgeführt.

Ein Vergleich des Blank- mit dem Blinkparadigmas zeigte, dass Blanks die Augenbewegungsgeschwindigkeit wesentlich mehr reduzierten als Blinks. Folglich ist anzunehmen, dass die Ausblendung eines visuellen Stimulus, verursacht durch einen Blink, die Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB nicht adäquat erklärt (Abb.27). Nur Blinks mit einer Amplitude von über 50% des totalen Lidschlusses führten zu einer beträchtlichen Bedeckung der Pupille und der Fovea centralis (Collewijn et al., 1985). Jedoch zeigten die aktuellen Ergebnisse unserer Studie, dass nicht nur große sondern auch kleine Blinks, welche die Pupille nicht bedeckten, zu einer Abnahme der Augenbewegungsgeschwindigkeit führten.

Das Fehlen des visuellen Signals allein erklärt auch nicht die große Variabilität der Daten. Der Effekt auf die langsamen AFB erfolgte bei dem Blankparadigma durchschnittlich nach 209 ± 30 ms. Im Kontrast dazu wurde im Blinkparadigma die Veränderung der langsamen AFB 147 ± 50 ms nach Blinkbeginn gemessen. Dies wäre zu früh für einen Blankeffekt. Zudem ist die Pupille am Anfang des Blinks nicht bedeckt und somit die Zeit der Pupillenbedeckung zur Messung eines Effektes beträchtlich verkürzt. Es erfolgte keine weitere Geschwindigkeitsabnahme der langsamen AFB nach den ersten 50-100 ms nach Ende der Blink assoziierten Augenbewegungen. Wir schlussfolgern somit, dass die Unterbrechung des visuellen Signals nicht die Hauptursache des Blink-Effektes auf die langsamen AFB ist, obwohl es ein beitragender Faktor sein könnte.

4.2.2.4 Kann die visuelle Suppression den Effekt auf die Blickfolgebewegung erklären (Suppressions-Hypothese)?

Die Blinks können das Sehvermögen für einen gewissen Zeitraum unterbrechen, diese Art von visueller Unterbrechung nehmen wir jedoch nicht wahr (Volkman et al., 1978;

Volkman et al., 1980; Manning et al., 1983; Stevenson et al., 1986; Ridder und Tomlinson, 1995; Ridder und Tomlinson, 1997). Bei Testung der visuellen Signale während Blinks bei Fixierung eines Laserpunktes zeigte sich, dass die visuelle Sensitivität reduziert ist (Volkman et al., 1980). Diese Reduktion der Sensitivität war fast deckungsgleich mit der Dauer der Pupillenbedeckung während des Blinks (Volkman et al., 1980). Dieses Phänomen wird als visuelle Suppression bezeichnet. Im Gegensatz zu Sakkaden ist die visuelle Suppression jedoch nicht komplett (Stevenson et al., 1986; Ridder und Tomlinson, 1993; Ridder und Tomlinson, 1997). Deshalb könnte eine Reduktion der langsamen AFB-Geschwindigkeit entstehen, die kleiner ist als im Blankparadigma, wie unsere Ergebnisse zeigten. Bei kompletter visueller Suppression sollte nämlich keine Reduktion der Geschwindigkeit der AFB bestehen, da Änderungen des visuellen Eingangs nicht ins Gehirn übertragen werden.

Während der Fixation des Auges ist der Grad der visuellen Suppression von der Blinkamplitude abhängig: je größer die Blinkamplitude, desto größer die Suppression (Mitrani et al., 1970; Stevenson et al., 1986). Unsere Daten zeigten zwar keine positive Korrelation zwischen den Blinkamplituden und der Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen AFB, es war jedoch eine Tendenz bei drei Probanden erkennbar.

Die visuelle Suppression beginnt 50 bis 100 ms vor einem Blink und überdauert diesen bis zu 100 - 150 ms (Volkman et al., 1980; Manning et al., 1983; Manning, 1986; Volkman, 1986). Der Betrag der visuellen Suppression hat sein Maximum während der Spitze des Blinks (Volkman, 1986). Aufgrund einer visumotorischen Verspätung durch die visuelle Rückkopplung von 100 ms (Leigh und Zee, 1999) beobachteten wir keine Geschwindigkeitsreduktion der langsamen AFB vor dem Blink, eher später. Die Reduktion der langsamen AFB wurde nicht vor 147 ± 50 ms nach Ende der Blink assoziierten Augenbewegungen beobachtet. Diese verspätete Zeitspanne der Geschwindigkeitsabnahme im Vergleich zum Kontrollparadigma ähnelt der erwarteten während der visuellen Suppression. Ferner fanden wir eine uni-modale Verteilung des Blink-Effektes auf die langsamen AFB für alle Amplituden. Selbst kleine Blinks, welche die Pupille nicht signifikant bedeckten, verursachten eine Geschwindigkeitsabnahme der langsamen AFB. Deshalb ist diese Hypothese eine mögliche Erklärung des Blink-Effekts.

4.3 Zusammenfassende Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Blinks nicht nur während der Fixation sondern auch vor Sakkaden, langsamen AFB und während der langsamen AFB zu einer Blink assoziierten Augenbewegung führen. Deshalb kann unter Berücksichtigung

vorheriger Arbeiten gefolgert werden, dass Blinks immer Blink assoziierte Augenbewegung auslösen (Collewijn et al., 1985; Riggs et al., 1987; Evinger et al., 1991; Rottach et al., 1998; Bour et al., 2000; Rambold et al., 2002b; Rambold et al., 2002c). Diese Blink assoziierten Augenbewegungen bewegen sich immer in die gleiche Richtung, nach unten und nasalwärts, und zeigen zudem eine Drehung um die Sehachse (Torsion) (Bergamin et al., 2002). Sie sind durch eine Kokontraktion aller Augenmuskeln bis auf den M. obliquus superior hervorgerufen. Deshalb tragen diese Daten auch zur Diskussion über die Richtung der Blink assoziierten Augenbewegungen bei. Im Gegensatz zu den Blink assoziierten Augenbewegungen führte ein längerer Lidschluss zu einer Aufwärtsbewegung der Augen, die klinisch als Bellsches Phänomen bei der Fazialisparese beobachtet wird (Wilkins und Brody, 1969; Collewijn et al., 1985)

Es wurde erstmals gezeigt, dass Blinks nicht nur Sakkaden, sondern auch langsame AFB beeinflussen. Es werden zwei Effekte unterschieden (1) auf die AFB Initiierung und (2) auf die laufende AFB „closed loop“. Diese Effekte sind durch Interaktionen von Signalen des Blinks mit Augenbewegungssignalen zu erklären.

Blinks beeinflussen Sakkaden und langsame AFB nicht durch Überlagerung mit Blink assoziierten Augenbewegungen, sondern durch Einfluss auf die neuronale Verschaltung. Zum einen spielt der Blinks einfluss auf die prämotorischen Neurone im Hirnstamm eine wesentliche Rolle. Blinks hemmen die OPN (Fuchs et al., 1991; Mays und Morris et al., 1993). Die Änderung der Geschwindigkeit und Dauer von Sakkaden und Vergenzaugenbewegungen ist durch diesen Effekt gut zu erklären (Rambold et al., 2002 b). In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass die Änderung der Latenz während der Blickfolge am ehesten durch den Blinks einfluss auf die prämotorischen Neurone im Hirnstamm (OPN) zu erklären ist. Für Sakkaden konnte der Latenzeffekt nicht gezeigt werden, da die Blinks zu einer zu frühen Zeit ausgelöst wurden, wie in einer neueren Arbeit an wachen Rhesusaffen (Gandhi und Bonadonna, 2005) gezeigt werden konnte, was jedoch für diese Theorie spricht.

Als weiterer zentraler Effekt ist der Einfluss von Blinks auf die „closed loop“ Phase der langsamen AFB zurückzuführen. Die Arbeit zeigt eine Verminderung der langsamen AFB-Geschwindigkeit nach den Blink assoziierten Augenbewegungen, die nicht durch die Unterbrechung des visuellen Signals, aber am ehesten durch eine inkomplette visuelle Suppression zu erklären ist. Visuelle Suppression ist ein kortikaler Mechanismus, der nicht nur bei Blinks sondern auch bei Sakkaden auftritt (Ridder und Tomlinson, 1997) und eine Efferenzkopie der Augen- oder Lidbewegungen benutzt, um den visuellen Eingang zu modifizieren. Dies ist besonders für eine stabile Umweltwahrnehmung von Bedeutung. Diese Ergebnisse sind neu und unterstreichen die komplexen Interaktionen des

motorischen Blink-Systems mit der neuronalen sensomotorischen Verarbeitung der Augenbewegungen auf Hirnstamm und kortikaler Ebene.

4.4 Klinischer Ausblick

Die Kopplung von Augenbewegungen und Lidbewegungen hat in der klinischen Diagnostik bis heute nur einen geringen Stellenwert. Es existieren jedoch viele Krankheitsbilder (z.B. neurodegenerativ: primär progressive Blickparese (PSP) oder ischämisch: Schlaganfälle), welche eine Beteiligung von Lid- und Augenbewegungen haben. Bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen kann zum Beispiel eine starke pathologische Verknüpfung von Blinks und Augenbewegungen auftreten. Dies führt bei simultaner Auslösung von Blinks und Sakkaden zu abnormalen Sakkaden (Hain et al., 1986). Andere Patienten wiederum mit abnormalen, langsamen Sakkaden können Sakkaden mit einer normalen Geschwindigkeit produzieren, wenn diese mit einem willkürlichen Blink kombiniert sind (Zee et al. 1983; Leigh und Zee 1999). Weiterhin können bei einigen Patienten Kopfbewegungen Blinks induzieren (Tinuper et al., 1989; Sethi et al., 1990).

Blink-Sakkaden-Interaktionen wurden bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht, welche unauffällig waren. Im Gegensatz dazu zeigten sich Unterschiede in der Blinkamplitude bei einer genetisch definierten Gruppe von Morbus Parkinson Patienten (Helmchen et al., 2006).

Diese Studie soll deshalb die Grundlagen für ein besseres Verständnis der motorischen und prämotorischen Verarbeitung von Augen- und Blinkbewegungen und deren Interaktion führen. Dies kann in Zukunft die neurologische-topographische Diagnostik verbessern helfen. Mit der Untersuchung von Blinks steht ein einfaches aber selektives Paradigma zur Verfügung, das prämotorische Neurone wie die OPN recht selektiv beeinflusst. Deshalb ist es im humanen Verhaltensexperiment möglich, die Funktion der OPN einfacher zu testen und für die genauere Diagnostik, z.B. neurodegenerativer Erkrankungen zu benutzen.

5 Zusammenfassung

Eine besondere Form der Lidbewegung ist der Blink, der zu einem kurzzeitigen Augenschluss führt. Blinks, die während einer Augenbewegung (z.B. schneller Blicksprung, Sakkade) auftreten, beeinflussen diese Augenbewegung selbst. Ziel dieser Arbeit ist es, die Interaktion der Augenbewegungen und Blinks von Sakkaden und langsamen Augenfolgebewegungen (AFB) zu untersuchen und Hypothesen über eine zentrale Interaktion der Blinks und Augenbewegungen zu testen. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Form von drei Publikationen veröffentlicht (siehe Anhang: Punkt 7: Eigene Publikationen).

In zwei Versuchsserien mit wiederholten Messungen an insgesamt 7 (langsame AFB) und 9 (Sakkaden) gesunden Probanden wurden monokular Augen- und Augenlidbewegungen mit Hilfe der hochauflösenden skleralen Magnetspulstechnik aufgezeichnet. Reflexive (trigeminale) Blinks wurden mit einem kurzen computergesteuerten Luftstoß ausgelöst. Zur Untersuchung der Initiierungsphase der Augenbewegungen (Versuch 1) wurden Blinks unmittelbar vor dem Beginn des visuellen Stimulus ausgelöst und mit dem Effekt der visuellen Unterbrechung des Stimulus (Gapparadigma) im gleichen Zeitintervall verglichen. Die Auslösung eines Blinks führte zu einer signifikanten Latenzverkürzung der langsamen AFB (10 ± 6 ms), welche unabhängig von der Blinkamplitude und überdies geringer als im Gapparadigma (38 ± 15 ms) war. Bei Sakkaden blieb die Latenzverkürzung aus. Zur Untersuchung des Blink-Effektes auf die laufende Blickfolgebewegung (Versuch 2) wurden reflexive Blinks während der langsamen AFB ausgelöst und mit dem Effekt der Unterbrechung des visuellen Stimulus (Blank-Effekt) verglichen. Blinks während der langsamen AFB führten zu Blink assoziierten Augenbewegungen. Nach diesen erfolgte eine Abnahme der langsamen AFB-Geschwindigkeit, welche unabhängig von der Augenposition und von Blink assoziierten Augenbewegungen war. Im Vergleich dazu kam es bei Unterbrechung des visuellen Stimulus zu einer stärkeren Geschwindigkeitsreduktion der langsamen AFB als bei den Blinks. Der Blink-Effekt in Versuch 1 und 2 ist nicht durch eine Überlagerung mit Blink assoziierten Augenbewegungen oder durch die Blink bedingte Unterbrechung des visuellen Einganges, sondern möglicherweise durch die Blink verursachte Inhibition der prämotorischen Omnipauseneuronen im Hirnstamm zu erklären. Zusätzlich kann der Blink-Effekt in Versuch 2 durch die inkomplette visuelle Suppression erklärt werden. Diese Arbeit zeigt, dass Blinks nicht nur Sakkaden und Vergenzbewegungen, sondern auch langsame AFB während der initialen und späten Phase beeinflussen. Dieser Effekt ist nicht durch mechanische Überlagerung, sondern durch Änderung der neuronalen

Verschaltungen zu erklären. Diese Untersuchungen sind Grundlagen und werden möglicherweise in Zukunft in der klinischen Diagnostik von Störungen der Blink-Augenbewegungs-Interaktion von Bedeutung sein.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Barnes GR, Asselman PT: The mechanism of prediction in human smooth pursuit eye movements. *J Physiol* 439, 439-461 (1991)
- 2) Barnes GR, Asselman PT: Pursuit of intermittently illuminated moving targets in the human. *J Physiol* 445, 617-637 (1992)
- 3) Basso MA, Powers AS, Evinger C: An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. *J Neurosci* 16, 7308-7317 (1996)
- 4) Becker W, Fuchs AF: Prediction in the oculomotor system: smooth pursuit during transient disappearance of a visual target. *Exp Brain Res* 57, 562-575 (1985)
- 5) Becker W, Fuchs AF: Lid-eye coordination during vertical gaze changes in man and monkey. *J Neurophysiol* 60, 1227-1252 (1988)
- 6) Bergamin O, Bizzarri S, Straumann D: Ocular torsion during voluntary blinks in human. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43, 3438-3443 (2002)
- 7) Bour LJ, Aramideh M, de Visser BW: Neurophysiological aspects of eye and eyelid movements during blinking in humans. *J Neurophysiol* 83, 166-176 (2000)
- 8) Brodal P: Further observations on the cerebellar projections from the pontine nuclei and the nucleus reticularis tegmenti pontis in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 204, 44-55 (1982)
- 9) Büttner U, Büttner-Ennever JA, Henn V.: Vertical eye movement related unit activity in the rostral mesencephalic reticular formation of the alert monkey. *Brain Res* 130, 239-252 (1977)
- 10) Büttner U, Büttner-Ennever JA: Pathophysiology of the horizontal and vertical eye movement disorders. In: Sanders EADM, de Keizer RJW, Zee D, eds. *Eye movement disorders*, Nijhoff / Junk, Dordrecht (1987)
- 11) Büttner-Ennever JA, Acheson JF, Büttner U, Graham EM, Leonard TK, Sanders MD: Ptosis and supranuclear downgaze paralysis. *Neurology* 39, 385-389 (1989)
- 12) Carl JR, Gellman RS: Human smooth pursuit: stimulus-dependent responses. *J Neurophysiol* 57, 1446-1463 (1987)
- 13) Cohen B, Henn V: Unit activity in the pontine reticular formation associated with eye movements. *Brain Res* 46, 403-410 (1972)
- 14) Collewijn H, van der Steen J, Steinman RM: Human eye movements associated with blinks and prolonged eyelid closure. *J Neurophysiol* 54, 11-27 (1985)
- 15) Dell'Osso LF, Daroff RB: Eye movement characteristics and recording techniques. In: Glaser (ed.) *Neuroophthalmology*, 2nd Edition, JN Lippincott Comp, Philadelphia 279-298 (1990)

- 16) Evinger C, Shaw MD, Peck CK, Manning KA, Baker R: Blinking and associated eye movements in humans, guinea pigs, and rabbits. *J Neurophysiol* 52, 323-339 (1984)
- 17) Evinger C, Manning KA, Sibony PA: Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32, 387-400 (1991)
- 18) Evinger C, Manning KA, Pellegrini JJ, Basso MA, Powers AS, Sibony PA: Not looking while leaping: the linkage of blinking and saccadic gaze shifts. *Exp Brain Res* 100, 337-344 (1994)
- 19) Fuchs AF, Kaneko CR, Scudder CA: Brainstem control of saccadic eye movements. *Annu Rev Neurosci* 8, 307-337 (1985)
- 20) Fuchs AF, Ling L, Kaneko CRS, King W, Usher SD: The timing of the response of brainstem omnipause neurons relative to saccadic eye movements in the rhesus monkey. *Soc Neurosci Abstr* 17, 462 (1991)
- 21) Gandhi NJ, Bonadonna DK : Temporal interactions of air-puff-evoked blinks and saccadic eye movements: insights into motor preparation. *J Neurophysiol* 93,1718-29 (2005)
- 22) Glickstein M, Gerrits N, Kralj-Hans I, Mercier B, Stein J, Voogd J : Visual pontocerebellar projections in the macaque. *J Comp Neurol* 349, 51-72 (1995)
- 23) Goossens HH, Van Opstal AJ : Blink-perturbed saccades in monkey. II. Superior colliculus activity. *J Neurophysiol* 83, 3430-3452 (2000b)
- 24) Guitton D, Simard R, Codere F: Upper eyelid movements measured with a search coil during blinks and vertical saccades. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32, 3298-3305 (1991)
- 25) Hain TC, Zee DS, Mordes M: Blink-induced saccadic oscillations. *Ann Neurol* 19, 299-301 (1986)
- 26) Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, Deutschl G: Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 126, 1319-1332 (2003)
- 27) Helmchen C, Schwekendiek A, Pramstaller PP, Hedrich K, Klein C, Rambold H: Blink amplitude but not saccadic hypometria indicates carriers of Parkin mutations. *J Neurol* 128, 1-6 (2006, in Press)
- 28) Henn V: Pathophysiology of the rapid eye movements in the horizontal, vertical and torsional directions. *Baillieres Clin Neurol* 1, 373-391 (1992)
- 29) Hepp K, Henn V: Spatio temporal coding of rapid eye movement signals in the monkey paramedian reticular formation (PPRF). *Exp Brain Res* 52, 105-120 (1983)
- 30) Hepp K, Henn V, Vilis T, Cohen B: Brainstem regions related to saccade generation. *Rev Oculomot Res* 3, 105-212 (1989)
- 31) Johnston JC, Rosenbaum DM, Picone CM, Grotta JC: Apraxia of eyelid opening secondary to right hemisphere infarction. *Ann Neurol* 25, 622-624 (1989)

- 32) Kennard DW, Glaser GH: An analysis of eyelid movements. *J Nerv Ment Dis* 139, 31-48 (1964)
- 33) Kingstone A, Klein RM: Visual offsets facilitate saccadic latency: does predisengagement of visuospatial attention mediate this gap effect? *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 19, 1251-1265 (1993)
- 34) Herzau V: Lidmotorik. In: Huber A, Kömpf D: *Klinische Neuroophthalmologie*, 115-119, Thieme, Stuttgart, New York (1998)
- 35) Krauzlis RJ, Miles FA: Initiation of saccades during fixation or pursuit: evidence in humans for a single mechanism. *J Neurophysiol* 76, 4175-4179 (1996a)
- 36) Krauzlis RJ, Miles FA: Release of fixation for pursuit and saccades in humans: evidence for shared inputs acting on different neural substrates. *J Neurophysiol* 76, 2822-2833 (1996b)
- 37) Krohel GB, Griffin JF: Cortical blepharoptosis. *Am J Ophthalmol* 85, 632-634 (1978)
- 38) Leigh RJ, Zee DS: *The neurology of eye movements*. 3. Aufl., Oxford University Press Inc. New York. (1999)
- 39) Lepore FE: Bilateral cerebral ptosis. *Neurology* 37, 1043-1046 (1987)
- 40) Lowenstein DH, Koch TK, Edwards MS: Cerebral ptosis with contralateral arteriovenous malformation: a report of two cases. *Ann Neurol* 21, 404-407 (1987)
- 41) Manning KA: Eye-movement-dependent loss in vision and its time course during vergence. *J Neurosci* 6, 1976-1982 (1986)
- 42) Manning KA, Riggs LA, Komenda JK: Reflex eyeblinks and visual suppression. *Percept Psychophys* 34, 250-256 (1983)
- 43) Maunsell JH, Newsome WT: Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Annu Rev Neurosci* 10, 363-401 (1987)
- 44) Mays LE, Morris EJ: Activity of omnipause neurons during blinks. *Soc Neurosci Abstr* 19, 1404 (1993)
- 45) Missal M, Keller EL: Common inhibitory mechanism for saccades and smooth-pursuit eye movements. *J Neurophysiol* 88, 1880-1892 (2002)
- 46) Mitrani L, Yakimoff N, Mateeff S: Dependence of visual suppression on the angular size of voluntary saccadic eye movements. *Vision Res* 10, 411-415 (1970)
- 47) Miura K, Optica LM: Saccadic slowing after inactivation of omnipause neuron may be caused by the membrane characteristics of brainstem burst neurons. *Soc Neurosci Abstr* 716.8 (2002)
- 48) Nutt JG: Lid abnormalities secondary to cerebral hemisphere lesions. *Ann Neurol* 1, 149-151 (1977)
- 49) Rambold H, Churchland A, Selig Y, Jasmin L, Lisberger SG: Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth

- pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR. *J Neurophysiol* 87, 912-924 (2002a)
- 50) 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 (2002b)
- 51) Rambold H, Neumann G, Sprenger A, Helmchen C: Blink effect on slow vergence. *Neuroreport* 13, 2041-2044 (2002c)
- 52) Rashbass C: The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J Physiol* 159, 326-338 (1961)
- 53) Raybourn MS, Keller EL: Colliculoreticular organization in primate oculomotor system. *J Neurophysiol* 40, 861 (1977)
- 54) Reuter-Lorenz PA, Oonk HM, Barnes LL, Hughes HC: Effects of warning signals and fixation point offsets on the latencies of pro versus antisaccades: implications for an interpretation of the gap effect. *Exp Brain Res* 103, 287-293 (1995)
- 55) Ridder WH, Tomlinson A: Suppression of contrast sensitivity during eyelid blinks. *Vision Res* 33, 1795-1802 (1993)
- 56) Ridder WH, Tomlinson A: Spectral characteristics of blink suppression in normal observers. *Vision Res* 35, 2569-2578 (1995)
- 57) Ridder WH, Tomlinson A: A comparison of saccadic and blink suppression in normal observers. *Vision Res* 37, 3171-3179 (1997)
- 58) Riggs LA, Kelly JP, Manning KA, Moore RK: Blink-related eye movements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28, 334-342 (1987)
- 59) Robinson DA: A method of measuring eye movements using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans Biomed Eng.* BME-10, 137-145 (1963)
- 60) Rottach KG, Das VE, Wohlgemuth W, Zivotofsky AZ, Leigh RJ: Properties of horizontal saccades accompanied by blinks. *J Neurophysiol* 79, 2895-2902 (1998)
- 61) Scudder CA: A new focal feedback model of the saccadic burst generators. *J Neurophysiol* 1455-1475 (1988)
- 62) Sethi KD, Hess DC, Harbour RC, Holmes GL: Gaze-evoked involuntary movements. *Mov Disord* 5, 139-142 (1990)
- 63) Sparks DL, Mays LE: Movement fields of saccade-related burst neurons in the monkey superior colliculus. *Brain Res* 190, 39-50 (1980)
- 64) Stevenson SB, Volkman FC, Kelly JP, Riggs LA: Dependence of visual suppression on the amplitudes of saccades and blinks. *Vision Res* 26, 1815-1824 (1986)
- 65) Stöhr M, Bluthardt M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie, 3. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart (1993)

- 66) Strassman A, Highstein SM, McCrea RA: Anatomy and physiology of saccadic burst neurons in the alert squirrel monkey. I. Excitatory burst neurons. *J Comp Neurol* 249, 337-357 (1986a)
- 67) Strassman A, Highstein SM, McCrea RA: Anatomy and physiology of saccadic burst neurons in the alert squirrel monkey. II. Inhibitory burst neurons. *J Comp Neurol* 249, 358-380 (1986b)
- 68) Thaker GK, Ross DE, Buchanan RW, Adami HM, Medoff DR: Smooth pursuit eye movements to extra-retinal motion signals: deficits in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 88, 209-219 (1999)
- 69) Thielert CD, Their P: Patterns of projections from the pontine nuclei and the nucleus reticularis tegmenti pontis to the posterior vermis in the rhesus monkey: a study using retrograde tracers. *J Comp Neurol* 337, 113-126 (1993)
- 70) Thier P, Dichgans J: Topical signs of cerebellar disease. In : Caplan LR, Hopf HC: *Brain-stem localization and function*. Springer, Berlin, 51-67 (1993)
- 71) Tinuper P, Montagna P, Laudadio S, Ripamonti L, Lugaresi E: Paroxysmal blinking provoked by head movements. *Eur Neurol* 29, 298-300 (1989)
- 72) Volkman FC: Human visual suppression. *Vision Res* 26, 1401-1416 (1986)
- 73) Volkman FC, Riggs LA, White KD, Moore RK: Contrast sensitivity during saccadic eye movements. *Vision Res* 18, 1193-1199 (1978)
- 74) Volkman FC, Riggs LA, Moore RK: Eyeblinks and visual suppression. *Science* 207, 900-902 (1980)
- 75) Wilkins RH, Brody IA: Bell's palsy and Bell's phenomenon. *Arch Neurol* 21, 661-662 (1969)
- 76) Zee DS, Chu FC, Leigh RJ, Savino PJ, Schatz NJ, Reingold DB, Cogan DG: Blink-saccade synkinesis. *Neurology* 33, 1233-1236 (1983)

7 Eigene Publikationen

- 1) Rambold H, El Baz I, Helmchen C: Differential effects of blinks on horizontal saccade and smooth pursuit initiation in humans. *Exp Brain Res* 156, 314-324 (2004)
- 2) Rambold H, El Baz I, Helmchen C: Blink effects on ongoing smooth pursuit eye movements in humans. *Exp Brain Res* 161, 11-26 (2005a)
- 3) Rambold H, El Baz I, Helmchen C: Effect of Blinks on Saccades before Smooth-Pursuit Eye-Movement Initiation. *Ann NY Acad Sci* 1039, 563-566 (2005b)

8 Lebenslauf

Adresse	Mecklenburger Str. 8, 28816 Stuhr
Geboren am/ in	15.03.1976, Delmenhorst
Staatsangehörigkeit	Deutsch
<u>Schulbildung</u>	
1989 – 1996	Kooperative Gesamtschule, Stuhr-Brinkum – Abitur
10/1996 - 10/1997	Ausbildung zur pharmazeutisch technischen Assistentin
<u>Studium der Humanmedizin</u>	
10/1997 - 10/2004	Studentin der Universität zu Lübeck
09/1999	Ärztliche Vorprüfung
08/2000	1. Staatsexamen
03/2003	2. Staatsexamen
10/2004	3. Staatsexamen
12/2004	Ärztliche Approbation
<i>Famulaturen</i>	
03/2000	Innere Medizin, Egypt Air Hospital, Ägypten
09/2000 - 10/2000	Innere Medizin, Rotes Kreuz Krankenhaus, Bremen
03/2001 - 04/2001	Chirurgische Praxis, Bremen
07/2001 - 08/2001	Orthopädische Praxis, Bremen
08/2001 - 09/2001	Pädiatrische Praxis, Bremen
09/2001 - 10/2001	Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
02/2002 - 03/2002	Radiologische Gemeinschaftspraxis, Bremen
<i>Praktisches Jahr</i>	
04 - 08/2003	Chirurgie, Sana Kliniken Lübeck GmbH
08 - 10/2003	Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck
10 - 11/2003	Pädiatrie, Noble's Hospital, Isle of Man
01 - 04/2004	Innere Medizin, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck
<i>Dissertation</i>	04/2003 Beginn der Dissertation
<u>Berufliche Tätigkeit</u>	
seit 06/2005	Assistenzärztin in der Inneren Medizin, Reha-Klinik Panorama, Bad Waldliesborn, Lippstadt
seit 09/2006	Assistenzärztin in der Inneren Medizin, St. Joseph- Hospital, Bremerhaven

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Holger Rambold, welcher mir das interessante Thema dieser Studie überlies und mir zudem stets vielfältige Unterstützung während der Anfertigung dieser Dissertation gewährte.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph Helmchen für seine beratende Betreuung und seine wissenschaftlichen Ratschläge.

Weiterhin danke ich dem gesamten Forschungsteam der Neurologie – Insbesondere Herrn Dipl.-Psych. Andreas Sprenger und Herrn Dipl.-Ing. Thomas Piskol, ohne deren tatkräftige Unterstützung hinsichtlich des gesamten technischen Aufbaues, diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Zusätzlich möchte ich mich natürlich bei meinen Probanden: Prof. Dr. med. Helmchen, PD Dr. med. Holger Rambold, Dipl.-Psych. Andreas Sprenger, Gunnar Neumann, Anika Schwekendiek, Jennifer Boenki, Julia Mertens, Janine Falta, Philippe Deckert und Anne Klages bedanken, ohne deren Kooperation und Einverständnis zu der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse, diese Dissertation nicht durchführbar gewesen wäre.

Ebenfalls danke ich meinen Freunden und Bekannten: Jan Christian Martens, Erika Heise, Tuba Yilmaz, Didar Aydogan, Edda Schmidt und Awad Azeldin die immer an mich geglaubt haben und mich stets unterstützt haben.

Letztendlich danke ich Gott aus ganzem Herzen für meine Familie, die mich während des gesamten Zeitraumes unterstützt und mir unendlich viel Liebe und Kraft entgegen gebracht hat.