

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

---

# **Augenbewegungsstörungen bei Spinozerebellärer Ataxie Typ 17 (SCA17)**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

– Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt  
von  
Dr. jur. Joachim Hübner  
aus Münster

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen  
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2009  
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 02.06.2009

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

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
1 EINLEITUNG .....	1
1.1 Spinozerebelläre Ataxie Typ 17 .....	1
1.2 Fragestellung.....	3
1.3 Augenbewegungen.....	4
1.3.1 Grundlagen.....	4
1.3.2 Einzelne Systeme .....	5
1.3.2.1 System der langsamen Augenfolgebewegung .....	5
1.3.2.2 Fixation und Blickhaltefunktion .....	5
1.3.2.3 Sakkadisches System .....	6
2 PROBANDEN UND METHODEN .....	8
2.1 Patienten und Kontrollpersonen.....	8
2.2 Allgemeine Untersuchungsbedingungen .....	9
2.3 Aufzeichnung der Augenbewegung.....	10
2.4 Experimentelle Paradigmen und Datenanalyse .....	10
2.4.1 Step-Ramp-Paradigma .....	10
2.4.2 Sinus-Pursuit-Paradigma .....	13
2.4.3 Prosakkaden-Paradigma.....	13
2.4.4 Antisakkaden-Paradigma .....	16
2.4.5 Memorysakkaden-Paradigma .....	17
2.4.6 Die Blickhaltefunktionstests .....	19
2.5 Statistische Analyse .....	19
3 ERGEBNISSE .....	21
3.1 Langsame Augenfolgebewegung.....	21
3.1.1 Initiierung.....	21
3.1.2 Aufrechterhaltung .....	23

3.2	Sakkaden .....	24
3.2.1	Prosakkaden .....	24
3.2.2	Antisakkaden .....	25
3.2.3	Memorysakkaden .....	26
3.3	Fixation und Blickhaltefunktion .....	26
3.4	Korrelationen .....	27
4	DISKUSSION .....	29
4.1	Topische Interpretation .....	29
4.1.1	Erhaltene Funktionen .....	29
4.1.2	Beeinträchtigte Funktionen .....	31
4.1.2.1	Störungen der langsamen Augenfolgebewegung .....	31
4.1.2.2	Sakkadenstörungen .....	32
4.1.2.2.1	Sakkadenhypometrie .....	32
4.1.2.2.2	Störungen bei willkürlichen Sakkaden .....	33
4.1.2.3	Blickhaltestörungen .....	34
4.1.3	Kombination der Läsionsmuster .....	34
4.1.3.1	Zerebelläre Störung .....	34
4.1.3.2	Extrazerebelläre Störungen .....	35
4.2	Klinische Implikationen und Abgrenzung zu anderen SCA .....	36
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	38
	Literaturverzeichnis .....	39
	Danksagung .....	45
	Lebenslauf .....	46

## Abkürzungsverzeichnis

ADCA	autosomal dominant cerebellar ataxia
AFB	(langsame) Augenfolgebewegung
BN	Burst-Neuron
BRN	Blickrichtungsnystagmus
CS	Colliculus superior
DBN	Downbeat-Nystagmus
DLP	dorsolateraler präfrontaler Kortex
FAF	frontales Augenfeld
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
MST	medial superior temporal visual area
MT	middle temporal visual area
Ncl.	Nucleus
PAF	parietales Augenfeld
PPRF	paramediane pontine retikuläre Formation
SCA	Spinozerebelläre Ataxie
TBP	TATA-Box-Binde-Protein

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Das Step-Ramp-Paradigma .....	11
Abb. 2 Das Sinus-Pursuit-Paradigma. ....	14
Abb. 3 Das Prosakkaden-Paradigma .....	15
Abb. 4 Das Antisakkaden-Paradigma .....	17
Abb. 5 Das Memorysakkaden-Paradigma .....	18
Abb. 6 Initiierung der AFB .....	22
Abb. 7 Aufrechterhaltung der AFB .....	23
Abb. 8 Metrische und dynamische Sakkadeneigenschaften .....	25
Abb. 9 Fehlerrate bei Anti- und Memorysakkaden .....	26
Abb. 10 Korrelationen .....	27

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Klinische und okulomotorische Befunde bei SCA-Subtypen .....	2
Tab. 2 Klinische Daten der SCA17-Patienten .....	8
Tab. 3 Merkmale der ersten Catch-up-Sakkade im Step-Ramp-Paradigma.....	21
Tab. 4 Latenzen bei Prosakkaden .....	24

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Spinozerebelläre Ataxie Typ 17

Spinozerebelläre Ataxien (SCA) gehören zu den erblichen neurodegenerativen Erkrankungen. Gemeinsames Merkmal ist eine fortschreitende Ataxie, die bei den meisten Subtypen von extrazerebellären Symptomen begleitet ist. Die genotypische Variabilität ist erheblich. Entsprechend dem Ort der jeweiligen Mutation werden heute mehr als 20 Typen unterschieden. Bei zwölf von ihnen sind Gen und Art der Mutation bekannt. Zur Hälfte handelt es sich um die Erweiterung eines Genabschnitts mit zahlreichen Wiederholungen eines für Glutamin codierenden CAG/CAA-Trinukleotids (Repeats). Die Erkrankungen gehören damit zu den sog. Polyglutaminkrankheiten, deren prominentester Vertreter Chorea Huntington ist. Spinozerebelläre Ataxien folgen einem autosomal dominanten Erbgang, manifestieren sich in der Regel im mittleren Lebensalter und verlaufen langsam progressiv. Die Prävalenz wird auf wenigstens 3:100.000 geschätzt.<sup>3,19,48</sup> Tabelle 1 gibt einen Überblick über die bislang bekannten SCA-Typen.

Innerhalb dieser Gruppe stellt SCA17 einen seltenen Typ dar. Weltweit sind weniger als 100 Familien beschrieben.<sup>57</sup> Von der CAG/CAA-Repeat-Expansion betroffen ist das Gen für das TATA-Box-Binde-Protein (TBP). Als pathologisch werden Repeatzahlen von mehr als 42 angesehen, wobei für 43 bis 48 Abschnittswiederholungen unvollständige Penetranz angenommen wird.<sup>57,64</sup> Die größte bislang gefundene Repeatzahl ist 66.<sup>33</sup> TBP bindet als Teil des Initiationskomplexes an einen Thymin/Adenin-reichen Abschnitt (TATA-Box) in der Promotor-Region zahlreicher Gene und reguliert deren Expression. Die Einzelheiten des Pathomechanismus sind nicht bekannt. Da auch homozygote Mutationsträger lebensfähig sind, ist unwahrscheinlich, dass die Funktion des TBP wesentlich beeinträchtigt ist. Es wird vielmehr vermutet, dass bei SCA17 – wie auch bei den anderen Polyglutaminkrankheiten – die Akkumulation polyglutaminhaltiger Proteinabschnitte zum Zelltod führt.<sup>48</sup> Immunhistochemisch konnten hochreaktive TBP- und Polyglutamin-positive Kernbestandteile in verschiedenen Hirnarealen verstorbener SCA17-Patienten nachgewiesen werden.<sup>37,46</sup> Post-mortem-Untersuchungen ergaben Gliosis und numerische Atrophie auf kortikaler, subkortikaler und zerebellärer Ebene.<sup>5,46</sup>

**Tab. 1 Klinische und okulomotorische Befunde bei SCA-Subtypen**

	Mittl. Alter bei Manifestation	Zusätzliche charakteristische Zeichen (neben zerebellärer Ataxie)	Okulomotorische Befunde
<b>SCA1</b>	37 (4–74)	Dysarthrie, Spastik, periphere Neuropathie, exekutive Dysfunktion	Sakkaden verlangsamt und hypermetrisch, BRN, Rebound-Nystagmus, VOR vermindert, AFB reduziert
<b>SCA2</b>	32 (1–65)	Dysarthrie, Hyporeflexie, Titubation, Demenz, (selten) Parkinson-Syndrom	Sakkaden stark verlangsamt, hypermetrische Sakkaden, AFB reduziert
<b>SCA3</b>	36 (5–70)	Dysarthrie, Lidretraktion, Diplopie, faziolinguale Faszikulationen, Dystonie, Parkinson-Syndrom, Restless-legs-Syndrom, Spastik, periphere Neuropathie	Sakkaden hypometrisch oder hypermetrisch, BRN, Rebound-Naystagmus, Square Wave Jerks VOR-Gain vermindert, AFB reduziert
<b>SCA4</b>	? (19–72)	Dysarthrie, sensorische axonale Neuropathie, Pyramidenbahnzeichen	
<b>SCA5</b>	30 (10–68)	Dysarthrie, Dysphagie	
<b>SCA6</b>	52 (30–71)	Dysarthrie, Diplopie, leichte periphere Neuropathie (selten), Pyramidenbahnzeichen	Sakkaden hypermetrisch, DBN, periodisch alternierender Nystagmus, Square Wave Jerks, VOR-Gain verändert, AFB stark reduziert
<b>SCA7</b>	35 (0–70)	Dysarthrie, Visusverschlechterung bei Pigment-Retinopathie, Pyramidenbahnzeichen	Sakkaden verlangsamt, supranukleäre Ophthalmoplegie
<b>SCA8</b>	40 (1–73)	Dysarthrie, Tremor	BRN, AFB reduziert
<b>SCA10</b>	36 (26–45)	Dysarthrie, Epilepsie	
<b>SCA11</b>	25 (15–43)	Dysarthrie, (selten) Hyperreflexie	
<b>SCA12</b>	35 (8–55)	Tremor, Bradykinese, Hyperreflexie	
<b>SCA13</b>	Kindheit (<1–45)	Dysarthrie, Hyperreflexie, mentale und motorische Retardierung, langsames Fortschreiten	
<b>SCA14</b>	27 (12–42)	Kopftremor, Myoklonus	
<b>SCA15</b>	26 (10–50)	Dysarthrie; (selten) Hyperreflexie	
<b>SCA16</b>	40 (20–66)	Dysarthrie; (selten) Kopftremor	
<b>SCA17</b>	33 (6–48)	Dysarthrie, Demenz, Epilepsie, Hyperreflexie, Akinesie, Dystonie, Chorea, Psychosen, Mutismus	
<b>SCA18</b>	15 (12–25)	Dysarthrie, motorisch-sensorische axonale Neuropathie, Babinski-Zeichen	
<b>SCA19</b>	34 (11–45)	Dysarthrie, kognitive Beeinträchtigung, Myoklonus, Tremor, Hyporeflexie, Hyperreflexie	
<b>SCA20</b>	? (19–64)	Dysarthrie, palataler Tremor	Sakkaden hypermetrisch, Square Wave Jerks, AFB reduziert
<b>SCA21</b>	18 (7–30)	Dysarthrie, Akinese, Rigor, posturaler und Ruhetremor, Hyporeflexie, kognitive Beeinträchtigung	
<b>SCA22</b>	? (10–46)	Dysarthrie, langsames Fortschreiten, Hyporeflexie	
<b>SCA25</b>	? (1–39)	Dysarthrie, sensorische Neuropathie	
<b>SCA27</b>	34 (27–40)	Dysarthrie, Tremor, psychiatrische Episoden	
<b>DRPLA</b>	30 (0–62)	Myoklonus, Epilepsie, Choreoathetose, Demenz, Psychose	Sakkaden verlangsamt

Klinische Befunde nach Schöls et al.<sup>48</sup>, Storey<sup>49</sup> (für SCA20) sowie der in diesem Abschnitt zitierten Literatur (für SCA17). Okulomotorische Befunde nach Leigh und Zee<sup>27</sup> sowie der in 4.2 zitierten Literatur; es wurden nur die Ergebnisse quantitativer Untersuchungen berücksichtigt.

AFB = (langsame) Augenfolgebewegung, BRN = Blickrichtungsnystagmus, VOR = vestibulo-okulärer Reflex

Trotz guter Kenntnis der Ätiologie ist das Verständnis von SCA17 als klinischer Entität unzureichend. Im Vergleich zu anderen SCA ist Typ 17 phänotypisch variabler und komplexer. Neben zerebellären Symptomen tritt eine Vielzahl von Zeichen auf, die auf extrazerebelläre, insbesondere kortikale Funktionsdefizite hinweisen. Die häufigsten und meist zuerst auftretenden Störungen sind Ataxie und Demenz. Daneben treten insbesondere Dysarthrie, Dystonie, Chorea, Hyperreflexie, Parkinson-Syndrom, Epilepsie und weitere psychiatrische Zeichen wie Depression, Schizophrenie und Mutismus auf.<sup>14,37,46,48</sup> Das Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung variiert zwischen 3 und 55 Jahren.<sup>57</sup> Während bei anderen SCA-Typen die Größe der Repeatzahl mit dem Beginn, der Progression und der Schwere des Krankheitsbildes korreliert, ist dieser Zusammenhang bei SCA17 nur schwach.<sup>48,57</sup>

## 1.2 Fragestellung

Die Variabilität der genannten Zeichen im Hinblick auf Auftreten und Ausprägung sowie ihre geringe Spezifität erschweren nicht nur das Verständnis der Erkrankung (Tabelle 1). Die klinischen Zeichen sind – selbst in Verbindung mit bildgebenden Verfahren – selten geeignet, eine Differentialdiagnose zu stützen oder den Krankheitsverlauf – auch im Hinblick auf mögliche Therapievorsuche – zu objektivieren.<sup>19</sup> Definitive Aussagen zur Krankheitsursache setzen in der Regel genetische Tests voraus. Ihrem Vorzug, der hohen Sensitivität, steht als Nachteil die Indifferenz hinsichtlich des Ausmaßes der klinischen Betroffenheit gegenüber.

Die Messung von Augenbewegungen ist ein bewährtes Instrument sowohl der neurologischen Forschung als auch der klinischen Diagnostik: Bei einem Mindestmaß an Compliance lassen sich durch geeignete Stimuli zuverlässig definierte okulomotorische Reaktionen provozieren. Die Leistungen sind reproduzierbar, durch wenige Parameter hinreichend quantifizierbar und die an ihrer Ausführung beteiligten Hirnstrukturen einschließlich der Art ihres Zusammenwirkens sind gut belegt.<sup>25,26</sup>

Für die häufigsten SCA-Typen (SCA1, 2, 3, 6 und 7) liegen mehr oder weniger umfassende quantitative Charakterisierungen der Augenbewegungen vor. Die festgestellten Dysfunktionen geben Aufschluss über die betroffenen Strukturen und stützen die Klassifikationen von SCA1, 2, 3 und 7 als Ataxien mit extrazerebellären Zusatzsymptomen (ADCA I und II der Klassifikation nach Harding)<sup>6-8,20,38,44</sup> und SCA6 als rein zerebelläre

Ataxie (ADCA III).<sup>8,12,54</sup> Soweit Genotyp-Phänotyp-Relationen untersucht wurden, fanden sich teilweise Korrelationen zwischen Ausmaß des Defizits und der CAG-Repeatlänge.<sup>7,44,59</sup>

Über Augenbewegungen bei SCA17 ist wenig bekannt. Klinische Untersuchungen ergaben ein uneinheitliches, teils widersprüchliches Bild. Nakamura et. al fanden bei keinem der untersuchten neun Patienten okuomotorische Defizite.<sup>37</sup> Rolfs et al. berichten nach Exploration von 15 Patienten sechs Fälle mit verlangsamten Sakkaden und zwei Fälle mit Blickrichtungsnystragmus.<sup>46</sup> Einzelfallberichte erwähnen pathologische<sup>65</sup> bzw. hypometrische<sup>13</sup> Sakkaden und langsame Augenbewegungen.<sup>5</sup>

Auf diesen Vorarbeiten aufbauend untersuchten wir erstmals systematisch und quantitativ Augenbewegungen bei SCA-17-Mutationsträgern. Über die Beschreibung der Defizite hinaus ging es um die Frage, welche strukturellen Störungen diesen Defiziten zu Grunde liegen. Ferner wollten wir mögliche Parameter identifizieren, die entweder als Surrogatmarker für den Krankheitsverlauf dienen können oder als Endophänotypen stabile Korrelate des Genotyps darstellen.

## 1.3 Augenbewegungen

### 1.3.1 Grundlagen

Die zentralnervöse Kontrolle der Augenbewegungen dient dazu, günstige Voraussetzungen für die Aufnahme visueller Umweltinformationen zu schaffen. Es lassen sich zwei Teilziele unterscheiden: Zum einen soll – auch bei Eigen- oder Umweltbewegung – das Abbild der Szene stabil auf der Netzhaut positioniert werden (Vermeidung retinaler Bildverschiebung). Zum anderen sollen Bildelemente, die uns besonders interessieren, auf die Fovea abgebildet werden, den Teil der Netzhaut, der das schärfste Sehen vermittelt (Foveation).<sup>22</sup> Die beiden Ziele geraten in Konflikt, wenn ein neues Blickziel erfasst werden soll, oder wenn der Gegenstand des Interesses sich relativ zu Umwelt bewegt. In beiden Fällen gelingt die Foveation (einschließlich ihrer Aufrechterhaltung) nur unter Inkaufnahme retinaler Bildverschiebung.<sup>26</sup>

Zur Erfüllung der Aufgaben stehen sechs verschiedene funktionale Systeme zur Verfügung: Optokinetik, vestibulo-okulärer Reflex, Fixation, sakkadisches System, langsame Augenfolgebewegung (auch: Blickfolge) und Konvergenz. Dabei dienen die drei erstgenannten vornehmlich der Blickstabilisierung, während die letztgenannten über-

wiegend im Dienst der Foveation stehen.<sup>26</sup> Die Systeme werden in unterschiedlichen Zentren des Gehirns kontrolliert und ausgeführt. Die beteiligten Strukturen sind teilweise spezifisch, teilweise stehen sie im Dienst mehrerer Systeme. Sie können gleichgerichtet wirken oder sich im Sinne einer Über-/Unterordnung beeinflussen.<sup>18,23,25</sup>

### 1.3.2 Einzelne Systeme

Die von uns bei den Probanden untersuchten okulomotorischen Parameter sind dem System der langsamen Augenfolgebewegung, der Fixation sowie dem sakkadischen System zuzuordnen.

#### *1.3.2.1 System der langsamen Augenfolgebewegung*

Langsame Augenfolgebewegungen (AFB) ermöglichen uns, ein sich bewegendes Objekt unabhängig von seiner typischerweise unbewegten Umgebung zu verfolgen; mit anderen Worten: seine Projektion im Bereich der Fovea zu halten. Zu diesem Zweck nutzt das AFB-System sowohl Information über die Geschwindigkeit des Gegenstandes als auch über seine Position.<sup>30</sup> Normalpersonen erreichen bei kontinuierlicher AFB Winkelgeschwindigkeiten von 50 bis 100°/s.<sup>55</sup> Während sich die Untersuchung am Krankenbett auf die Beurteilung einer bereits initiierten Folgebewegung beschränken wird, können unter Laborbedingungen zusätzlich Veränderungen in der Anfangsphase der AFB quantifiziert werden.

#### *1.3.2.2 Fixation und Blickhaltefunktion*

Obwohl funktional verwandt mit der Blickfolge (AFB mit 0°/s), wird die Fixation als ein unabhängiges System angesehen. Es dient primär dazu, ein stationäres Objekt vor unbewegtem Hintergrund konstant auf die Fovea zu projizieren. Dazu müssen zum einen langsame Drifts des Auges vermieden werden, zum anderen unbeabsichtigte Sakkaden unterdrückt werden.<sup>30</sup> Eine besondere Herausforderung stellt es dar, die Augen in einer exzentrischen Position zu stabilisieren (sog. Blickhaltefunktion). Aufgrund der elastischen Eigenschaften des Aufhängeapparates tendiert das Auge zur Rückstellung in die Mittelposition. Mangels mechanischer Arretierung bedarf es einer tonischen Kontraktion bestimmter Augenmuskeln, die die rückstellende Kraft der jeweiligen Antagonisten

kompensieren. Das entsprechende neuronale Signal wird aus den Signalen errechnet, die zur Ansteuerung der jeweiligen Position generiert wurden. Nach der mathematischen Methode, die Geschwindigkeitssignale in ein Positionssignal umwandelt, wird die verarbeitende Struktur neuronaler Integrator genannt. Anatomisches Substrat ist ein in Hirnstamm und Kleinhirn lokalisiertes Netzwerk.<sup>29</sup>

### 1.3.2.3 Sakkadisches System

Sakkaden gehören wie die schnellen Phasen des vestibulo-okulären und optokinetischen Reflexes zu den schnellen Augenbewegungen. Sie ermöglichen es, mit oder ohne äußeren Trigger (Reflexsakkaden bzw. willkürliche Sakkaden) den Blick ruckartig auf neue Ziele zu richten. Ferner lässt sich danach differenzieren, ob im Zeitpunkt der Sakkade das Blickziel sichtbar ist (dann: visuell geführte Sakkade) oder nicht. Das Spektrum reicht von Sakkaden, die reflexartig ein neu auftauchendes Blickziel ansteuern, bis hin zu solchen, die im Zusammenhang mit komplexen Suchaufgaben stehen. Je größer der Anteil willentlicher Steuerung, desto intensiver ist die Beteiligung kortikaler Areale.<sup>25,36,39</sup>

Die klinisch-experimentelle Bedeutung von Sakkaden ergibt sich zunächst daraus, dass sie in ihren dynamischen Eigenschaften einer bewussten Kontrolle entzogen sind. Das gilt in zwei Hinsichten: Erstens können Dauer und Geschwindigkeitsprofil von Sakkaden nicht willentlich beeinflusst werden. Zweitens kann eine initiierte Sakkade in ihrem Ablauf nicht mehr „umprogrammiert“ werden; ihre Dauer (<100 ms) unterschreitet die Zeit, die zur Verarbeitung eines Feedbacks im visuellen System erforderlich ist.<sup>32</sup>

Wichtigste Kennwerte von Sakkaden sind Latenz, Geschwindigkeit und Genauigkeit. Als Reaktion auf einen äußeren Reiz erfolgen sie regelmäßig mit einer Latenz von etwa 200 ms. Schnelligkeit und Genauigkeit hängen insbesondere von der Amplitude des intendierten Blicksprunges ab: Je größer die Sakkade, desto größer ist die Geschwindigkeit. Sie erreicht bei Gesunden einen asymptotischen Grenzwert von etwa 500°/s. Die Kennkurve, die diesen Zusammenhang beschreibt, wird „Main Sequence“ genannt.<sup>32,51</sup> Mit zunehmender Amplitude verringert sich die Genauigkeit der Sakkaden. Die physiologische Tendenz von Sakkaden, die notwendige Auslenkung zu unterschreiten, verstärkt sich. Sie werden also zunehmend hypometrisch. Es folgen sog. Korrektursakkaden, die das Auge – gewöhnlich mit einer Latenz von 100 bis 130 ms – auf die beabsichtigte Zielposition bringen.<sup>25,32</sup>

---

Kortikale Sakkadenfunktionen lassen sich vor allem mit willkürlich ausgelösten Blicksprüngen überprüfen. Typische Aufgaben im Experiment sind die Ausführung einer Sakkade spiegelbildlich zu einer vorgegebenen Auslenkung (sog. Antisakkaden, s.u. 2.4.4) oder mit zeitlicher Verzögerung zu einem zwischenzeitlich erloschenen Zielpunkt (sog. Memorysakkaden (auch: Erinnerungssakkaden), s.u. 2.4.5). Die Leistung besteht nicht nur darin, die geforderte Sakkade zu generieren, sondern auch die reflexhafte zu unterdrücken. Beide Funktionen lassen sich unterschiedlichen neuronalen Strukturen zuordnen: Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPC) unterdrückt die unerwünschte Reflexsakkade, das frontale Augenfeld (FAF) initiiert die willkürliche Sakkade.<sup>32,39</sup>

## 2 PROBANDEN UND METHODEN

### 2.1 Patienten und Kontrollpersonen

Für unsere Untersuchung konnten wir 15 von SCA17 betroffene Personen gewinnen. Es handelte sich um Patienten der hiesigen Klinik und der Klinik für Neurologie der Universität Rostock sowie Familienangehörige.

**Tab. 2 Klinische Daten der SCA17-Patienten**

	Alter (Jahre)	Geschlecht	CAA/CAG-Repeat-Zahl (normal/expandiert)	Krankheitsdauer (Jahre)	Ataxie-Score (ICARS I-III)	Führende klinische Zeichen
1	54	w	32 / 54	7	52	zerebelläre Ataxie, Bradykinese, Demenz
2	42	m	36 / 51	7	9	Spastik, Bradykinese
3	47	m	37 / 54	19	49	zerebelläre Ataxie, Demenz
4	45	w	37 / 54	20	57	zerebelläre Ataxie, Demenz
5	20	m	34 / 54	0	0	Keine
6	23	m	34 / 54	4	3	leichte zerebelläre Ataxie
7	45	m	38 / 51	5	3	leichte Dysarthrie, leichte Spastik
8	28	w	38 / 55	7	49	zerebelläre Ataxie, segmentale Dystonie
9	22	w	31 / 54	1	36	zerebelläres Syndrom, Bradykinese
10	40	m	44 / 53	20	57	zerebelläre Ataxie, Dystonie der Hand, Demenz
11	35	m	44 / 52	16	17	leichte Paraspastik, Dystonie der Hand
12	34	m	35 / 49	0	0	Keine
13	42	m	35 / 49	0	1	leichte zerebelläre Ataxie
14	27	m	36 / 43	0	1	leichte zerebelläre Ataxie
15	49	m	37 / 45	3	6	leichte zerebelläre Ataxie

Das Alter der elf Männer und vier Frauen lag zwischen 20 und 54 Jahren (Mittelwert 36,9 Jahre). Die Sicherung der Diagnose erfolgte durch genetische Analyse, die auch die Bestimmung der CAG/CAA-Repeat-Anzahl umfasste. Alle bis auf zwei hatten Symptome, wobei das Ausmaß der klinischen Zeichen sehr unterschiedlich war. Unabhängig von

ihrem klinischen Status werden die Mutationsträger (43 bis 55 Repeats) nachfolgend als Patienten bezeichnet. Vor der Messung der Augenbewegungen wurden die Patienten einer standardisierten klinischen und psychiatrischen Untersuchung unterzogen. Vorherrschende Befunde waren Ataxie, Demenz und Bradykinese. Das Ausmaß der Ataxie wurde anhand der International Cooperative Ataxia Rating Scale der World Federation of Neurology (ICARS) bestimmt.<sup>58</sup> Morphometrische Befunde wurden mittels Magnetresonanztomographie erhoben. Die verwendeten Methoden sowie detaillierte Merkmale von 10 unserer 15 Patienten sind im Rahmen einer Parallelstudie veröffentlicht.<sup>24</sup> Tabelle 2 fasst die relevanten individuellen Patientendaten zusammen.

Für jeden Patienten wurde eine gleichgeschlechtliche Kontrollperson im gleichen Alter ( $\pm 2$  Jahre) rekrutiert (Mittelwert 36,9 Jahre). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck bewilligt (Aktenzeichen 02-063).

## 2.2 Allgemeine Untersuchungsbedingungen

Alle Probanden wurden vor Beginn der Messung entsprechend den Anforderungen der Deklaration von Helsinki informiert und erklärten sich mit der Untersuchung einverstanden. Ausreichendes Sehvermögen testeten wir mit Buchstabentafeln (5 m Distanz).

Zur Untersuchung der Augenbewegung wurden die Probanden in einen kleinen, vom Standort der Steuerungs- und Aufzeichnungsrechner getrennten Raum geführt. Sie nahmen auf einem bequemen Stuhl mit Rücken- und Armlehne Platz. Ihr Kopf ruhte auf einer Kinnstütze. Der visuelle Stimulus, den die Probanden zu fixieren hatten, war ein roter Laserpunkt mit einem Durchmesser von  $0,1^\circ$  (2,4 mm) auf einer 1,40 m entfernten, halbdurchlässigen Scheibe. Die Projektion erfolgte über zwei Galvano-Scanner (GSI Lumonics, München), gesteuert von einer analogen Ausgangskarte (AT-AO6/10, National Instruments, München).

Soweit im Folgenden nicht anders erwähnt, wurden die Messungen in vollständiger Dunkelheit durchgeführt, und die Probanden wurden aufgefordert, den dargebotenen ruhenden oder sich bewegenden Punkt so genau und schnell wie möglich zu fixieren bzw. zu verfolgen.

## 2.3 Aufzeichnung der Augenbewegung

Die Augenbewegungen wurden mit einem video-basierten zweidimensionalen Eye-Tracking-System (EYELINK II; SR Research Ltd., Mississauga, Ontario, Kanada) aufgezeichnet. Zur Vermeidung störender Lichteinflüsse arbeitet das System mit Strahlung im Infrarotbereich ( $\lambda = 925 \text{ nm}$ ). Je eine Kamera und eine Lichtquelle für rechtes und linkes Auge waren an einer Halterung befestigt, die mittels gepolsterter, im Radius verstellbarer Reifen am Kopf der Probanden fixiert wurde. Die Kameras wurden im Abstand von 6 bis 10 cm von schräg unten auf die Pupillen fokussiert. Die Ableitung der Augenbewegungen beruht auf der Erkennung der Pupille als nicht-lichtreflektierender Bereich. Die Daten wurden binär mit einer Sampling-Rate von 500 Hz über eine Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6170, National Instruments, München) vom Daten-PC aufgezeichnet. Die Kalibrierung des Systems erfolgte in-vivo, wobei die Probanden auf einen Punkt sahen, der sukzessiv in definierten Positionen erschien (zentral,  $\pm 5$ , 10, 15 und  $20^\circ$  in horizontaler sowie  $\pm 5$  und  $10^\circ$  in vertikaler Auslenkung).

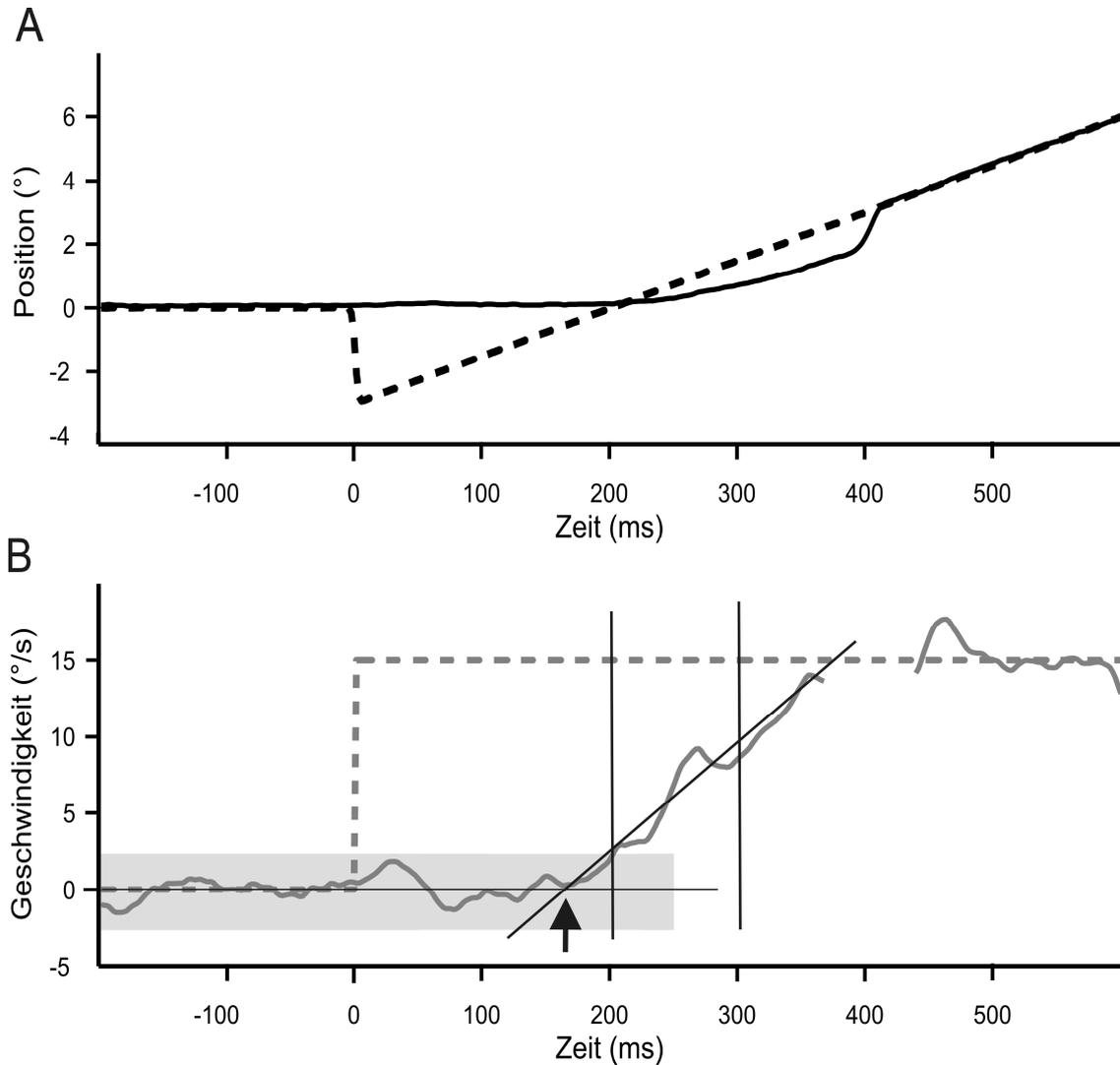
## 2.4 Experimentelle Paradigmen und Datenanalyse

Zur Untersuchung von Augenfolgebewegungen, Sakkaden und Fixation benutzten wir sieben unterschiedliche Paradigmen:

### 2.4.1 Step-Ramp-Paradigma

Die Fähigkeit zur Initiierung einer AFB untersuchten wir mit Hilfe eines kombinierten Step-Ramp-Stimulus nach Rashbass.<sup>42</sup> Die Konzeption des Paradigmas zielt auf die Stimulation einer AFB ohne reaktionszeitbedingte, vorangehende Sakkade. Um dies zu erreichen, springt der Stimulus, bevor er sich mit gleichmäßiger Geschwindigkeit von  $15^\circ/\text{s}$  seitwärts bewegt (Rampe), um  $3^\circ$  in die Gegenrichtung (Step). Der Stimulus bewegt sich damit in der Rampenphase zunächst foveopetal, um nach 200 ms die Mittelposition zu passieren. Im Effekt wird auch bei schwacher Leistung zunächst das AFB-System aktiviert, bevor es zu einer Sakkade kommt (Abb. 1A). Zusätzlich zu den beschriebenen foveopetalen Rampen präsentierten wir foveofugale Rampen, bei denen sich der Stimulus in der Rampenphase in die gleiche Richtung wie der vorgeschaltete Step bewegt. Den Versuchspersonen wurden 48 Trials in pseudorandomisierter Abfolge präsentiert: je 20

foveopetale und 4 foveofugale Rampen nach rechts und links. Zwischen den Trials wurde der Zielreiz in Mittelposition gezeigt. Zur Unterdrückung antizipatorischer Effekte variierte die Dauer dieser Fixationsphase zwischen 1,5 und 2,0 s.



### Abb. 1 Das Step-Ramp-Paradigma

In (A) sind Positionspuren für den Stimulus (unterbrochene Linie) und die Augenbewegung (durchgezogene Linie) gegen die Zeit aufgetragen. Unten bedeutet links, oben rechts. Bei Trialbeginn springt der Stimulus um  $3^\circ$  aus der Mittelposition nach links (Step), um sich dann mit einer Geschwindigkeit von  $15^\circ/\text{s}$  nach rechts zu bewegen (Rampe). Im Beispiel gelingt es dem Probanden nicht, die Verfolgung des Stimulus ohne Sakkade aufzunehmen. Mit einer Latenz von etwa 400 ms initiiert er eine Catch-up-Sakkade, die die Augenposition ohne erkennbaren Positionsfehler der Sollposition angleicht. (B) zeigt für denselben Durchgang die Winkelgeschwindigkeiten von Stimulus und Auge. Die Catch-up-Sakkade ist eliminiert. Ein Korridor der Breite 3,2 Standardabweichungen, ermittelt in der Fixationsphase vor dem Step, ist hellgrau unterlegt. Wo das Augengeschwindigkeitssignal den Korridor erstmals verlässt, beginnt eine Phase von 100 ms, für die eine Regressionsgerade berechnet wurde. Ihre Steigung ist die initiale Beschleunigung. Der Pfeil markiert den Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der  $0^\circ/\text{s}$ -Linie. Dieser Zeitpunkt wurde als Beginn der AFB festgelegt.

Die Datenanalyse erfolgte offline mit einem interaktiven Programm (Matlab R13, The MathWorks, Natick, MA). Vorbereitend wurden die Positionsspuren der Augen mit einem Gauß-Filter (100 Hz Tiefpass, -3dB) geglättet und durch Differenzierung mit einem Geschwindigkeitssignal unterlegt. Die automatische Sakkadendetektion<sup>41</sup> wurde visuell auf Vollständigkeit und Richtigkeit geprüft und erforderlichenfalls korrigiert. Elimination der Sakkaden und lineare Interpolation führte zu den endgültigen Geschwindigkeitsspuren. Trials, bei denen relevante Abschnitte der Spur durch Lidschläge überlagert waren, wurden verworfen.

Die Auswertung des Step-Ramp-Paradigmas erfolgte im Hinblick auf Initiierung der AFB und ihre nachfolgende Aufrechterhaltung. Als wichtigste Kennwerte zur Beurteilung der Initiierungsleistung ermittelten wir Latenz und Beschleunigung. Als charakteristisches Merkmal der Aufrechterhaltungsphase (Steady State) diente uns die gemittelte Geschwindigkeit.

Hinsichtlich der initialen Leistungen ergab sich die Notwendigkeit, für jeden Trial ein Intervall zu definieren, das die Augenbewegung in der Anfangsphase der Folgebewegung bestmöglich repräsentiert. Wie bereits anderswo beschrieben<sup>16</sup> setzten wir als Beginn des Intervalls den Zeitpunkt fest, zu welchem das Geschwindigkeitssignal den Korridor der 3,2fachen Standardabweichung (ermittelt in der Fixationsphase) verlässt. Die Länge des Intervalls wurde auf 100 ms festgesetzt. Die Beschleunigung ergab sich aus der Steigung der linearen Regression über diesem Intervall. Den Beginn der AFB definierten wir als Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der Nulllinie. Die Latenz ergab sich als zeitlicher Abstand vom Step (Abb. 1B). Zur Bestimmung der Geschwindigkeit in der Steady-State-Phase definierten wir drei Intervalle von je 200 ms Länge, beginnend 400, 600 bzw. 800 ms nach dem Step. Für jedes wurde die Durchschnittsgeschwindigkeit bestimmt. Der höchste Wert zählte. Als Maß für das relative Defizit diente uns der Gain, d.h. der Quotient von Augengeschwindigkeit und Stimulusgeschwindigkeit.

Um den möglichen Einfluss von Störungen der Bewegungswahrnehmung zu untersuchen, griffen wir auf die Positionsspuren zurück und analysierten im Anschluss an Moschner et al.<sup>35</sup> die jeweils erste „Catch-up-Sakkade“ eines jeden (foveopetalen oder foveofugalen) Trials. Dabei handelt es sich um Korrektursakkaden, mit denen die Versuchsperson Rückstände aufholt, die bei unzureichender Leistung des AFB-Systems entstehen (Abb. 1A). Regelmäßig ist dies im Falle eines foveopetalen Trials die erste, im Falle eines foveofugalen Trials die zweite Sakkade. Jeweils wurden Latenz, Amplitude und

Positionsfehler erfasst (letzterer als Differenz zwischen Augenposition und Targetposition zum Zeitpunkt der Beendigung der Sakkade).

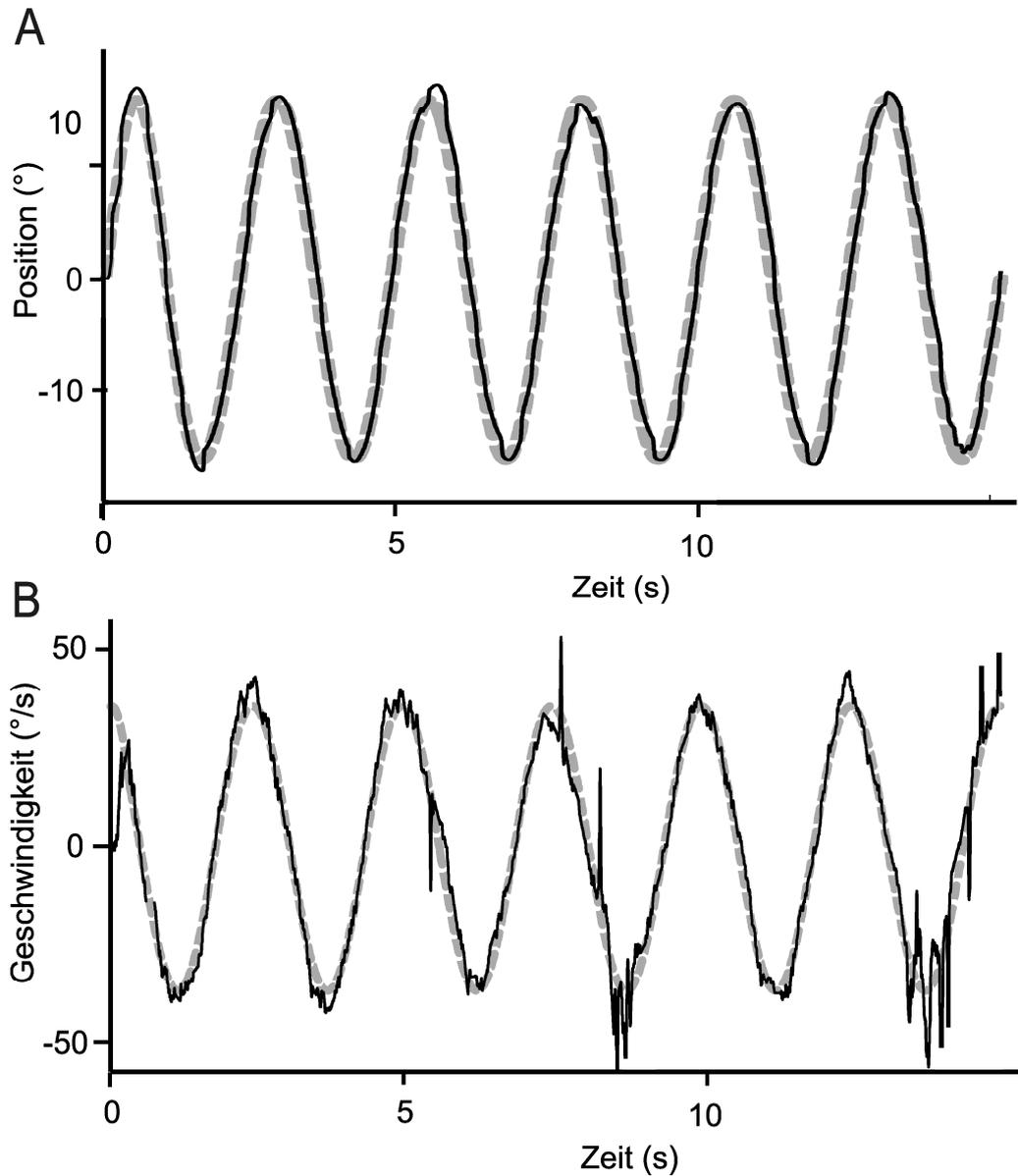
#### 2.4.2 Sinus-Pursuit-Paradigma

Ein gebräuchliches Mittel zur Untersuchung der AFB ist die Präsentation eines Zielreizes, der sich sinusförmig bewegt. Wir wählten eine horizontale Amplitude von  $\pm 15,9^\circ$  bei Frequenzen von 0,1, 0,2 und 0,4 Hz. Es resultierten maximale Stimulusgeschwindigkeiten von 10, 20 bzw. 40°/s. Bei jeder Frequenz wurden sechs volle Sinusschwingungen dargeboten.

Nach automatischer, visuell kontrollierter Erkennung der Sakkaden wurden diese eliminiert. Für das durch Differenzierung gewonnene Geschwindigkeitssignal wurde mit Hilfe der Marquard-Levenberg-Methode eine sinusförmige Fitfunktion errechnet.<sup>16</sup> Der Gain als Maß für die Leistungsfähigkeit des AFB-Systems ergab sich als Verhältnis der gefitteten Augengeschwindigkeit zur Targetgeschwindigkeit (Abb. 2).

#### 2.4.3 Prosakkaden-Paradigma

Zur Untersuchung horizontaler Sakkaden präsentierten wir Targetsprünge von 5, 10, 20, 30 und 40°. Während bei den kleinen Amplituden (bis 20°) das Target jeweils von der Mitte zur Seite ausgelenkt wurde (zentrifugale Sakkaden), erfolgte bei den großen Amplituden die Auslenkung zur Vermeidung extremer Augenstellungen aus einer seitlichen Position heraus über die Mitte hinweg zur Gegenseite (gemischte Sakkaden). Je Amplitude und Richtung (nach rechts oder nach links) präsentierten wir zehn Trials in randomisierter Folge. Zur Vermeidung prädiktiver Phänomene variierten die Fixationsphasen vor dem Targetsprung zwischen 1000 und 1600 ms. Um Sakkaden mit besonders kurzer Latenz zu stimulieren, war jedem Targetsprung eine Gap-Phase von 200 ms vorgeschaltet. Das bedeutet, dass der fixierte Laserpunkt am Ende der Fixationsphase für die Dauer von 200 ms erlosch, bevor er am Zielort aufleuchtete.

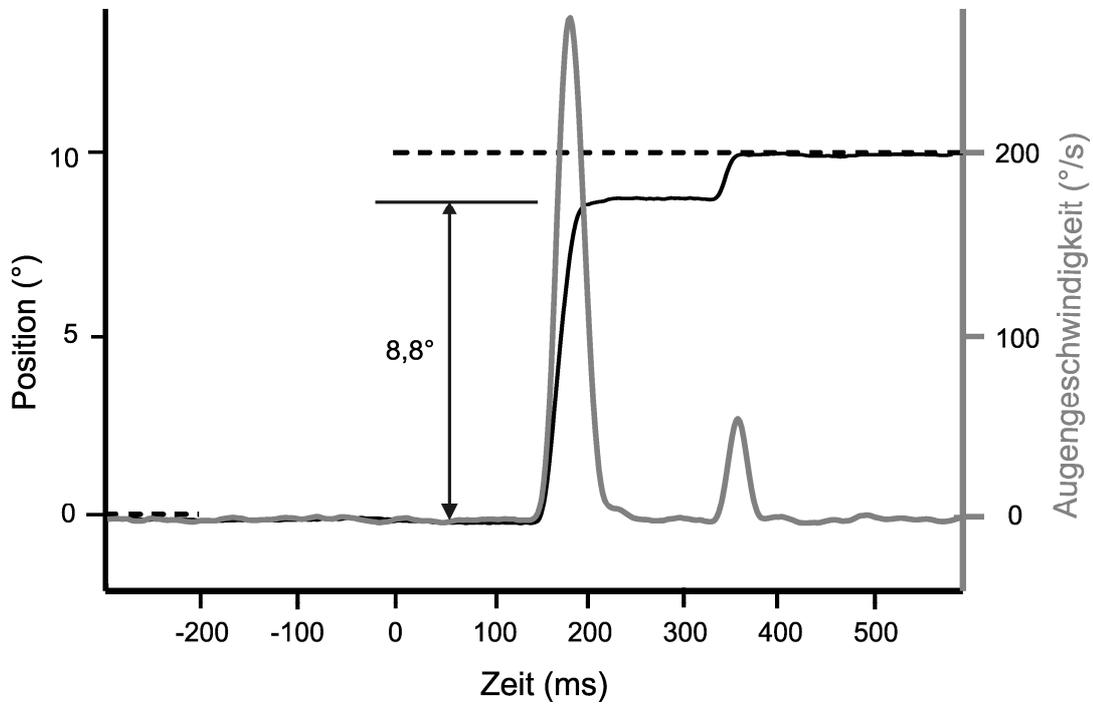


**Abb. 2 Das Sinus-Pursuit-Paradigma.**

(A) zeigt Positionsspuren einer Augenbewegung (schwarze Linie) bei Präsentation eines sinusförmig schwingenden Stimulus (unterbrochene graue Linie). Die Stimulusfrequenz beträgt 0,4 Hz bei einer Amplitude von  $15,9^\circ$ . In (B) ist für die Augenbewegung das zugehörige Geschwindigkeitssignal aufgetragen (schwarz). Grau unterlegt ist der Graph der errechneten Fitfunktion (unterbrochene Linie).

Glättung der Positionsspuren, Erzeugung eines Geschwindigkeitssignals und semi-automatische Sakkadenerkennung erfolgten wie oben (2.4.1) beschrieben. Trials, bei denen der Proband die gestellte Aufgabe nicht erfüllte, oder die durch störende Lidschläge überlagert waren, wurden verworfen; ebenso Trials mit antizipatorischen Sakkaden (definiert als Sakkaden mit Latenz  $<70$  ms).

Die Prosakkaden wurden im Hinblick auf Latenz, Gain und Geschwindigkeit ausgewertet (Abb. 3).



**Abb. 3 Das Prosakkaden-Paradigma**

*Stimulusposition (unterbrochene Linie) sowie Augenposition (schwarze durchgezogene Linie) und Augengeschwindigkeit (graue durchgezogene Linie) im Prosakkaden-Paradigma. Oben bedeutet rechts, unten links. 200 ms vor Trialbeginn erlischt der Stimulus (sog. Gap), um 10° rechts zu erscheinen. Der Proband initiiert mit einer Latenz von ca. 140 ms eine Sakkade in Richtung des Stimulus. Ihre Höchstgeschwindigkeit beträgt ca. 270 °/s, ihre Amplitude 8,8°. Der sakkadische Gain berechnet sich als Quotient:  $8,8^\circ / 10^\circ = 0,88$ . Aufgrund der Hypometrie der Sakkade wird eine Korrektursakkade erforderlich.*

Bei der Auswertung von Latenz und Gain wurde nur die jeweils erste Sakkade eines jeden Trials einbezogen. Im Übrigen hatten wir zu berücksichtigen, dass bei gemischten Sakkaden (s.o.) eine gewisse Vorhersagbarkeit bezüglich der Richtung des Targetsprungs gegeben war. Wegen des zu erwartenden Einflusses auf Latenz und Gain beschränkten wir uns insoweit auf zentrifugale Sakkaden (Amplituden von 5, 10 und 20°). Der sakkadische Gain errechnete sich als Verhältnis der Sakkadenamplitude zur Amplitude des Targetsprungs, die Latenz als Zeitintervall von der Targetauslenkung (Ende der Gap-Phase) bis zum Beginn der Sakkade. Sakkaden mit Latenzen von weniger als 100 ms wurden als Expresssakkaden erfasst.

Bei Untersuchung der Sakkadendynamik, insbesondere der Geschwindigkeit, bezogen wir auch die gemischten, großen Sakkaden ein und berücksichtigten im Übrigen nicht nur die jeweils erste Sakkade, sondern alle weiteren Sakkaden bis zur Erreichung des Ziels (Korrektursakkaden). Als Höchstgeschwindigkeit galt uns der größte Wert, den das Geschwindigkeitssignal im Verlauf einer Sakkade annahm. Die Main Sequence (s.o. 1.3.2.3) berechneten wir für jede Versuchsperson, wobei wir als Form der Fitfunktion die gebräuchliche Exponentialfunktion vorgaben:<sup>32</sup>

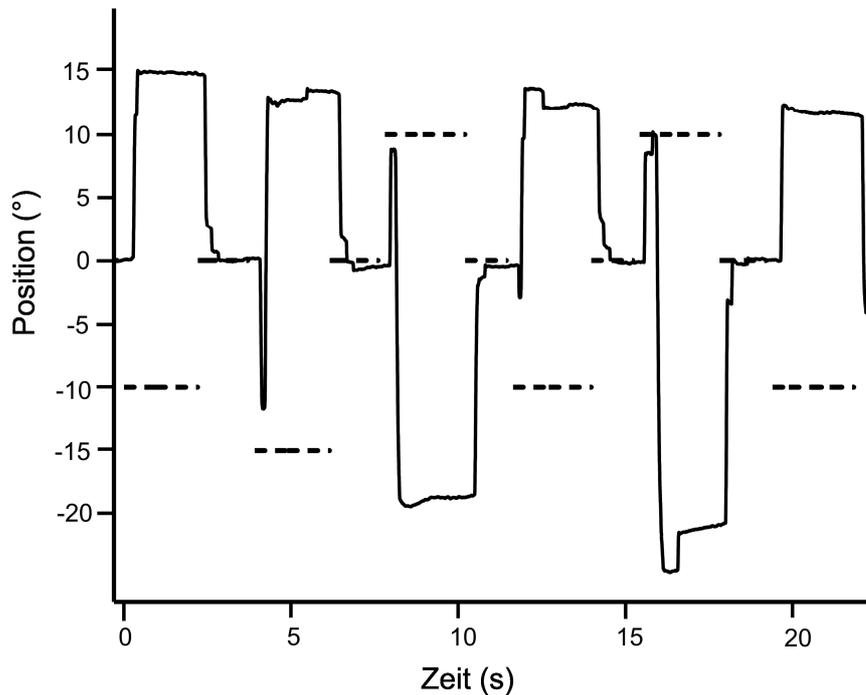
$$\text{Höchstgeschwindigkeit} = V_{\max} \times (1 - e^{-\text{Amplitude}/c})$$

Dabei ist  $V_{\max}$  die asymptotische, amplitudenunabhängige Maximalgeschwindigkeit und  $c$  eine Konstante (ohne anschauliche Bedeutung). Neben diesen Funktionsparametern wurde für jede Versuchsperson die mittlere Höchstgeschwindigkeit einer 20°-Sakkade als Funktionswert an der entsprechenden Stelle ermittelt.

Schließlich interessierte uns als weiteres Merkmal der Sakkadendynamik die maximale Verzögerung (Dezeleration). Zu diesem Zweck wurde das Geschwindigkeitssignal ein weiteres Mal differenziert und aus der erhaltenen Beschleunigungsspur die maximale Verzögerung als Betrag des kleinsten Wertes über dem Bereich jeder Sakkade extrahiert. Da es auf die Dynamik großer Sakkaden ankam, blieben Korrektursakkaden unberücksichtigt.

#### 2.4.4 Antisakkaden-Paradigma

Kortikale Funktionen untersuchten wir im Antisakkaden-Paradigma. Die Steuerung des Stimulus erfolgte entsprechend dem vorbeschriebenen Protokoll, wobei jedoch ausschließlich zentrifugale Targetsprünge mit Amplituden von 5, 10 und 15° gezeigt wurden. Wir zeigten randomisiert 16 Steps in jede Richtung. Anders als bei den Prosakkaden wurden die Probanden aufgefordert, nicht in Richtung des seitlich ausgelenkten Stimulus zu sehen, sondern unter gleichem Winkel in die Gegenrichtung (Abb. 4). Trials mit antizipatorischen Sakkaden (Latenz <70 ms) wurden verworfen. Wir bestimmten den Anteil fehlerhafter Sakkaden, bei denen der Proband entgegen der Aufforderung in die Richtung des Stimulus sah, sowie die Latenz der korrekt ausgeführten Sakkaden.

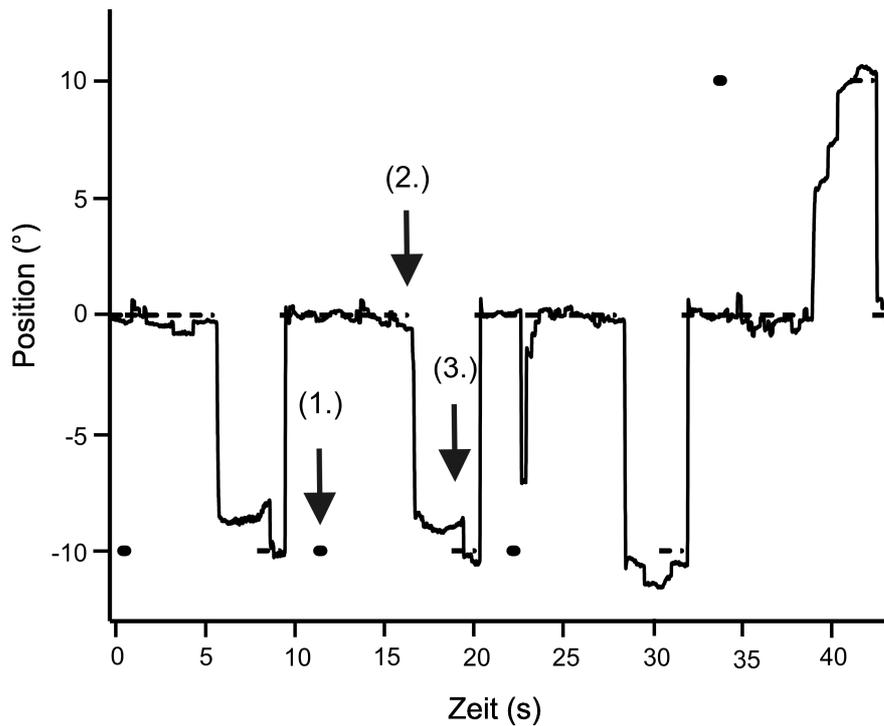


**Abb. 4 Das Antisakkaden-Paradigma**

*Stimulusposition (unterbrochene Linie) sowie Augenposition (schwarze durchgezogene Linie) im Antisakkaden-Paradigma. Oben bedeutet rechts, unten links. Der Proband soll die Augen nicht auf den Stimulus richten, der mit unterschiedlicher Auslenkung seitlich erscheint, sondern auf eine horizontal gespiegelte Position. Im zweiten, dritten und fünften Trial führt der Proband fehlerhaft Reflexsakkaden in Richtung des Stimulus aus.*

#### 2.4.5 Memorysakkaden-Paradigma

Auch bei dem Memorysakkaden-Paradigma kam es darauf an, reflexive Sakkaden zu unterdrücken. Gleichzeitig wurde das räumliche Arbeitsgedächtnis getestet. Die Aufgabe der Probanden lautete, sich die Position eines Punktes zu merken, der während der Fixationsphase für die Dauer von 200 ms lateral unter einem Winkel von  $10^\circ$  aufblinkte. Der zentrale Fixationspunkt wurde 5 s nach Aufleuchten des lateralen Punktes ausgeschaltet. Erst zu diesem Zeitpunkt sollten die Probanden – so exakt wie möglich – auf die Stelle des zuvor gezeigten Lichtpunktes sehen. Nach zwei weiteren Sekunden wurde das Ziel zur Eigenkontrolle der Probanden nochmals kurz gezeigt (Abb. 5).



### Abb. 5 Das Memorysakkaden-Paradigma

*Stimulusposition (unterbrochene Linie) sowie Augenposition (schwarze durchgezogene Linie) im Antisakkaden-Paradigma. Oben bedeutet rechts, unten links. Zu Beginn jedes Trials leuchtet zusätzlich zum Fixationspunkt in der Mitte ein Punkt in einer 10° seitigen Position kurz auf. Der Proband soll nicht auf diesen Stimulus sehen, sondern sich die Position merken, um erst nach Erlöschen des Fixationspunktes die erinnerte Position mit den Augen aufzusuchen. Mit Pfeilen bezeichnet sind (1.) der Stimulus, der die zu erinnernde Position markiert, (2.) das Erlöschen des Fixationsstimulus und (3.) das Erscheinen des Kontrollstimulus. Der Abstand von Augenposition und wiederaufleuchtendem Stimulus ist der Positionsfehler. Beachte die fehlerhafte Reflexsakkade im dritten Trial.*

Wir führten randomisiert zehn Trials zu jeder Seite durch. Wiederum bestimmten wir den Anteil fehlerhafter (nicht unterdrückter Reflex-) Sakkaden sowie die Latenz der ersten protokollgemäß ausgeführten Sakkade. Als Maß für ihre Genauigkeit ermittelten wir schließlich den Positionsfehler, berechnet als absolute Abweichung der Augenposition zur korrekten Targetposition in dem Moment, in dem das Target zur Kontrolle nochmals erscheint.

#### 2.4.6 Die Blickhaltefunktionstests

Mithilfe der Blickhaltefunktionstests untersuchten wir die Fähigkeit zur andauernden Fixation. Zur Feststellung pathologischer Nystagmen oder Square Wave Jerks (auch Gegenrucke genannt) präsentierten wir das zu fixierende Target für je 30 s unter unterschiedlichen Bedingungen: In einem ersten dreiphasigen Test war der zentrale Laserpunkt zunächst in heller Umgebung, danach in Dunkelheit zu fixieren, bevor das Target zu Beginn der letzten Phase erlosch; in dieser Phase sollten die Probanden weiter geradeaus schauen. Im zweiten Test wechselten sich Phasen, in denen der Zielreiz zentral aufleuchtete, mit Phasen ab, in denen das Target exzentrisch präsentiert wurde. Die Auslenkungen betragen 20° rechts, 20° links, 20° unten und 30° bei Schrägpositionen (unten-rechts bzw. unten-links).

Alle Spuren wurden auf Fixationsstörungen durchgesehen:

Kriterium für Square Wave Jerks war das wiederholte Auftreten von paarweisen Sakkaden, die im Abstand von etwa 200 bis 500 ms den Blick vom Stimulus weg und wieder zurück lenkten.<sup>28</sup>

Einen vertikalen Nystagmus diagnostizierten wir bei Auslenkungen mit langsamer Komponente (Drift) weg vom Stimulus und schneller Komponente zurück (nach oben im Fall des Upbeat-Nystagmus oder nach unten im Fall des Downbeat-Nystagmus (DBN)).

In Phasen exzentrischer Fixation zeigte sich ein eventueller Blickrichtungsnystagmus (BRN). Kriterium war eine Drift in Richtung der Mittelposition mit nachfolgender schnellen Korrektur in Richtung auf den exzentrischen Zielreiz.

Ein Rebound-Nystagmus konnte schließlich auftreten, wenn der Proband nach prolongierter exzentrischer Fixation wieder geradeaus sah. Wir suchten nach langsamen Drifts in Richtung der vorhergehenden Auslenkung mit schnellen Korrekturen zur Mitte.

## 2.5 Statistische Analyse

Mit Ausnahme der Werte für die maximale sakkadische Verzögerung wurden für sämtliche Parameter personenbezogene Mittelwerte gebildet. Je nachdem, ob diese innerhalb der zu vergleichenden Gruppen hinreichend normalverteilt waren (Shapiro-Wilk-Test), wurde zum Gruppenvergleich der T-Test nach Student oder der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Falls sich ein signifikanter Unterschied zeigte, untersuchten wir den Einfluss

des Alters, der Krankheitsdauer, der CAA/CAG-Repeat-Zahl sowie des Ataxiescores mittels schrittweiser linearer Regression.

Im Zusammenhang mit der Analyse der maximalen sakkadischen Verzögerung berechneten wir im Anschluss an Rucker et al. keine personenbezogenen Mittelwerte, sondern stellten sämtliche Werte in Abhängigkeit von der Höchstgeschwindigkeit der jeweiligen Sakkade dar und unterzogen die Wertepaare einer linearen Regressionsanalyse.<sup>47</sup>

Als Grenze für (einfache) Signifikanz wurde  $p=0,05$  festgelegt.

### 3 ERGEBNISSE

Soweit im Folgenden nicht anders erwähnt, ergab die Auswertung keine richtungsabhängigen Effekte. Die Daten wurden daher ohne direktionale Unterscheidung zusammengefasst (gepoolt).

#### 3.1 Langsame Augenfolgebewegung

Langsame Augenfolgebewegungen konnten wir bei allen (n=15) Mutationsträgern und einer entsprechenden Anzahl von Kontrollpersonen untersuchen. Im Ergebnis zeigten die Patienten erhebliche Defizite bei der Initiierung und Aufrechterhaltung der AFB.

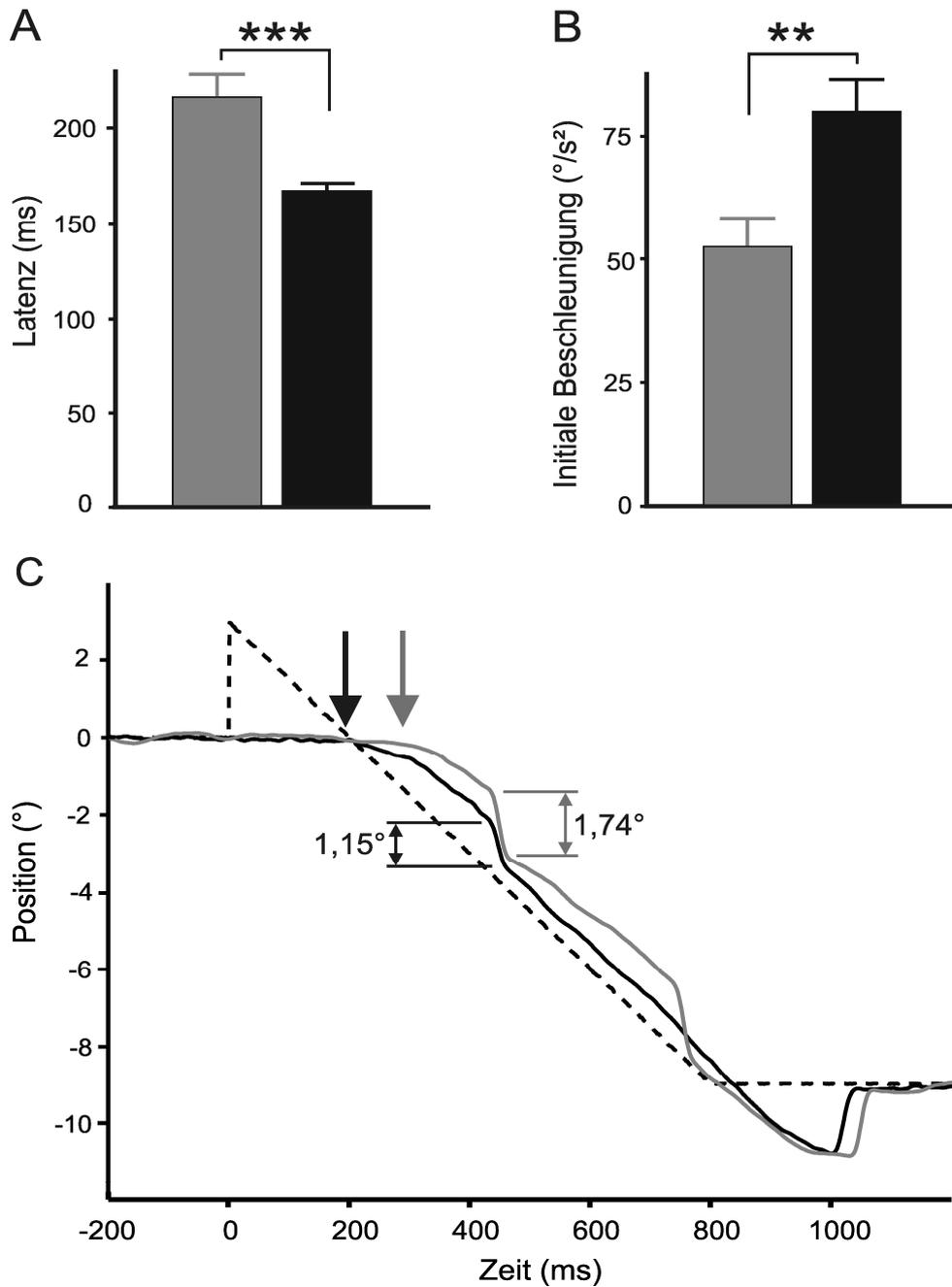
##### 3.1.1 Initiierung

Schwächen bei der Initiierung der AFB zeigten sich in den foveopetal geführten Step-Ramp-Paradigmen. Hier wiesen die Mutationsträger verlängerte Latenzen (Abb. 6A) und verminderte Beschleunigungswerte (Abb. 6B) auf.

Die Analyse der Catch-up-Sakkaden ergab hinsichtlich der Latenz und des Positionsfehlers keine signifikanten Unterschiede, und zwar weder bei foveopetalen noch bei foveofugalen geführten Stimuli. Demgegenüber waren bei den Patienten die Amplituden der Korrektursakkaden jeweils größer (Tabelle 3). Typische Augenspuren eines Patienten und der altersgleichen Kontrollperson sind in Abb. 6C wiedergegeben.

**Tab. 3 Merkmale der ersten Catch-up-Sakkade im Step-Ramp-Paradigma**

	foveopetal geführte Stimuli		foveofugal geführte Stimuli	
	SCA 17	Kontrollen	SCA 17	Kontrollen
<b>Latenz</b>	417 ± 35 ms	427 ± 32 ms	427 ± 54 ms	401 ± 48 ms
<b>Positionsfehler</b>	- 0,07 ± 0,65°	- 0,16 ± 0,23°	0,04 ± 1,26°	0,06 ± 0,48°
<b>Amplitude</b>	2,38 ± 0,66°	1,58 ± 0,29°	3,27 ± 1,00°	2,37 ± 0,64°
	p<0,001		P<0,01	

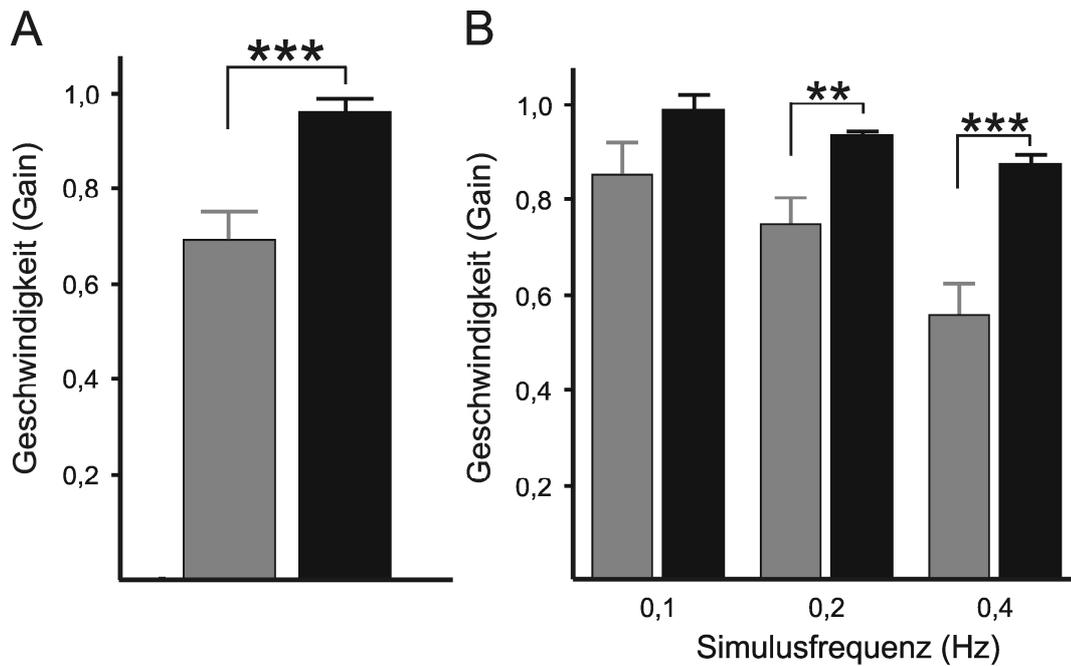


**Abb. 6** Initiierung der AFB

Mittelwerte ( $\pm$  Standardfehler) für Latenz (A) und initiale Beschleunigung (B) im foveopetalen Step-Ramp-Paradigma. Die Patienten (graue Balken) zeigen deutlich schlechtere Leistungen als die Kontrollpersonen (schwarze Balken) (\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ). C zeigt beispielhaft Einzelpositionsspuren (Stimulus: unterbrochene Linie) eines Patienten (durchgezogene graue Linie) und der altersgleichen Kontrollperson (durchgezogene schwarze Linie). Oben bedeutet rechts, unten links. Die Pfeile markieren den Beginn der AFB. Beiden Probanden gelingt es nicht, die AFB ohne Catch-up-Sakkade auszuführen. Während die Latenzen der Aufholsakkaden etwa gleich groß sind (ca. 440 ms), ist ihre Amplitude beim Patienten zum Ausgleich eines verzögerten Beginns der AFB größer. Die Genauigkeit der Catch-up-Sakkaden ist ähnlich.

3.1.2 Aufrechterhaltung

Die kontinuierliche Aufrechterhaltung der AFB war in der Steady-State-Phase des Step-Ramp-Paradigmas und im Sinus-Pursuit-Paradigma gefordert. Jeweils zeigte sich ein markantes Defizit der SCA17-Mutationsträger, welches im Fall des Sinus-Pursuits eine deutliche Frequenz- und damit Belastungsabhängigkeit aufwies (Abb. 7).



**Abb. 7 Aufrechterhaltung der AFB**

Mittelwerte ( $\pm$  Standardfehler) für die relative Geschwindigkeit (Gain) in der Steady-State-Phase des Step-Ramp-Paradigmas (A) und im Sinus-Pursuit-Paradigma bei unterschiedlichen Frequenzen (B). Die Patienten (graue Balken) zeigen jeweils schlechtere Leistungen als die Kontrollpersonen (schwarze Balken) (\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

Ein Einfluss der Vorhersagbarkeit des Stimulus auf das Pursuit-Defizit war nicht feststellbar. Als Vergleichswerte dienten uns der Gain im Step-Ramp-Paradigma (Stimulusgeschwindigkeit:  $15^\circ/s$ ) und im Sinus-Pursuit-Paradigma bei 0,2 Hz (mittlere Stimulusgeschwindigkeit:  $20^\circ/s \times 1/\sqrt{2} = 14,2^\circ/s$ ). Die Werte sind für Patienten ( $0,70 \pm 0,27$  bzw.  $0,75 \pm 0,22$ ) und Kontrollpersonen ( $0,96 \pm 0,11$  bzw.  $0,93 \pm 0,03$ ) jeweils ähnlich.

## 3.2 Sakkaden

### 3.2.1 Prosakkaden

Typische Merkmale visuell getriggelter (und geführter) Sakkaden untersuchten wir im Prosakkaden-Paradigma (n=15).

Hinsichtlich der Latenz waren keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellbar (Tabelle 4). Der Anteil von Expresssakkaden (Latenz zwischen 70 und 130 ms) betrug bei den Patienten 8,0 % und bei den Kontrollen 9,0 %.

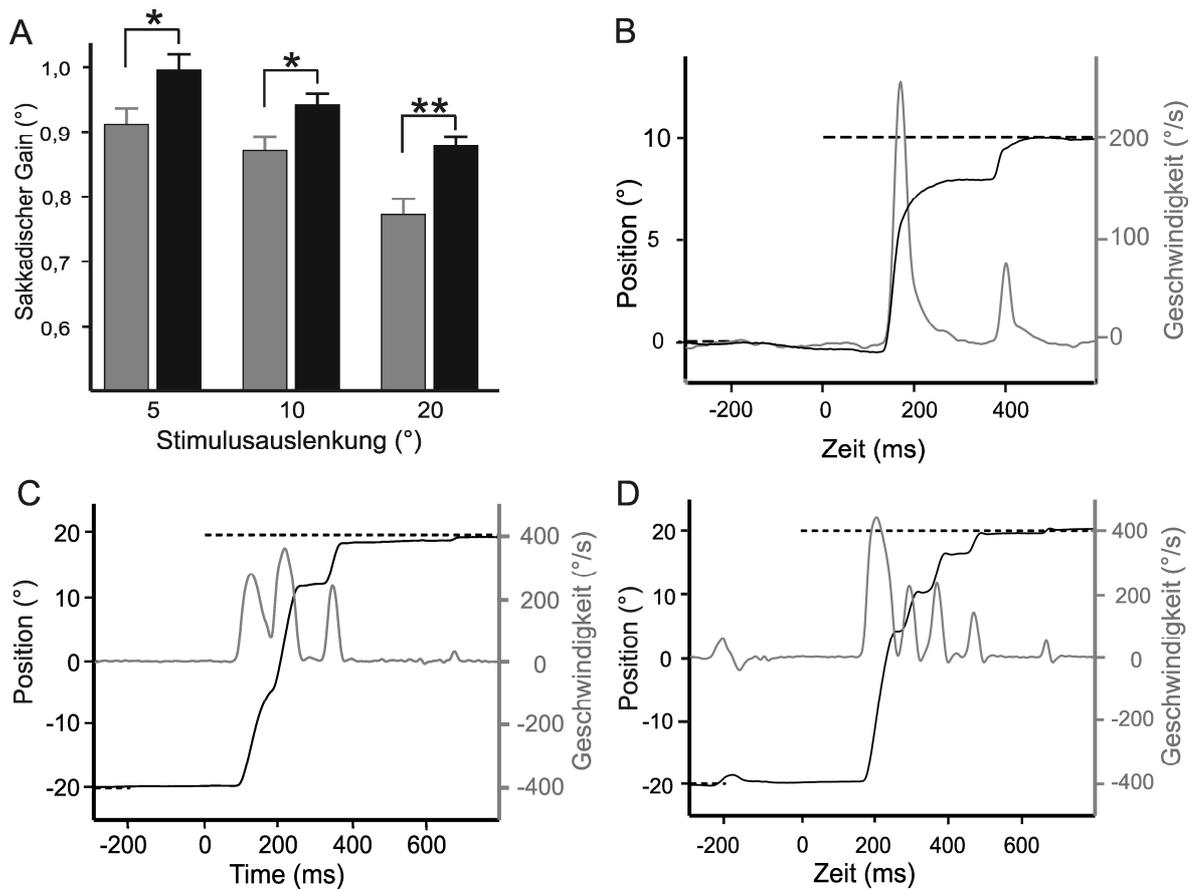
**Tab. 4 Latenzen bei Prosakkaden**

Stimulus-amplitude	SCA 17	Kontrollen
5°	164 ± 21 ms	172 ± 31 ms
10°	182 ± 17 ms	175 ± 22 ms
20°	216 ± 36 ms	218 ± 33 ms

Deutliche Defizite zeigten sich in der Gruppe der Patienten beim Gain der Sakkaden. Diese wurden mit wachsender Amplitude deutlich hypometrisch (Abb. 8A).

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Main Sequence. Die Werte für die asymptotische Maximalgeschwindigkeit ( $490 \pm 78^\circ/\text{s}$  (SCA17) bzw.  $527 \pm 91^\circ/\text{s}$  (Kontrollen)) und die Konstante  $c$  ( $7,98 \pm 2,08$  bzw.  $8,26 \pm 1,85$ ) charakterisieren ähnliche Verläufe der exponentiellen Fitfunktion. Für eine 20°-Amplitude errechneten sich Höchstgeschwindigkeiten von  $443^\circ/\text{s}$  bzw.  $479^\circ/\text{s}$ .

Einige Patienten wiesen diskrete Besonderheiten der Sakkadendynamik auf. Die Auffälligkeiten zeigten sich bei visueller Kontrolle der Augenspuren. Eine Patientin (#4) zeigte regelmäßig, ein weiterer (#10) vereinzelt typische Glissaden (Abb. 8B). Vier Patienten beantworteten große Zielsprünge nicht selten mit Sakkaden, die eine transiente Verzögerung aufwiesen. Die Dezeleration zeigte sich in einem zweigipfligen Geschwindigkeitsprofil, bei dem sich die Geschwindigkeit relativ (Abb. 8C) oder bis auf Null (Abb. 8D) ermäßigte. Die Regressionsanalyse, die wir zur weiteren Aufklärung des Phänomens der transienten Verzögerung durchführten (siehe oben 2.4.3 und 2.5), zeigte den erwarteten Zusammenhang zwischen Verzögerung und Höchstgeschwindigkeit der Sakkaden ( $R=0,78$  bzw.  $R=0,64$ ), ergab jedoch kein überproportionales Anwachsen der Dezelerationswerte. Die Parameter der Regression, Steigungswerte ( $36,8 \text{ s}^{-1}$  (SCA17) bzw.  $39,6 \text{ s}^{-1}$  (Kontrollen)) und Ordinatenabschnitte ( $4\,060$  bzw.  $3\,375^\circ/\text{s}^2$ ) waren jeweils ähnlich.



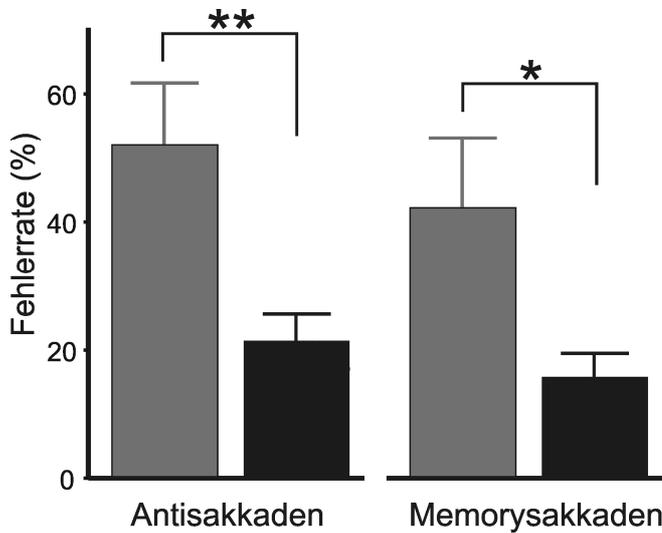
**Abb. 8 Metrische und dynamische Sakkadeneigenschaften**

(A) Mittelwerte ( $\pm$  Standardfehler) für den sakkadischen Gain im Prosakkaden-Paradigma. Die Sakkaden der Patienten (graue Balken) sind im Vergleich zu denen der Kontrollpersonen (schwarze Balken) deutlich hypometrisch, wobei das relative Defizit mit der Amplitude zunimmt (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ). (B) bis (D) zeigen beispielhaft Sakkaden von Patienten mit gestörter Dynamik: Die Sakkade in B zeigt eine typische Glissade bei Puls-Step-Mismatch. Infolge des schwachen Puls-Signals endet der phasische Abschnitt der Sakkade früh; die Sollposition wird mit einer postsakkadischen Drift erreicht (tonischer Step). (C) und (D) zeigen Sakkaden mit transienten Verzögerungen. Während sich in (C) die Geschwindigkeit lediglich ermäßigt, geht sie in (D) auf Null zurück, um sogleich wieder anzusteigen. Positionsspuren (Stimulus: unterbrochene Linie; Augen: durchgezogene Linie) sind jeweils schwarz, das Augengeschwindigkeitssignal grau dargestellt. Oben bedeutet rechts, unten links.

### 3.2.2 Antisakkaden

Für die Untersuchung willkürlicher Sakkaden, die zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte, standen uns 9 der 15 SCA17-Mutationsträger zur Verfügung. Entsprechend viele Kontrollen wurden gemessen. Im Antisakkaden-Paradigma machten die Mutationsträger mehr Fehler als die Kontrollpersonen. Im Durchschnitt gelang es ihnen nur bei jedem zweiten Trial, eine Reflexsakkade in Richtung des Stimulus zu unterdrücken (Abb. 9). Die Laten-

zen der protokollgemäß ausgeführten Sakkaden waren dagegen in beiden Gruppen gleich ( $275 \pm 91$  ms (SCA17) bzw.  $274 \pm 47$  ms (Kontrollen)).



**Abb. 9 Fehlerrate bei Anti- und Memorysakkaden**

Mittelwerte ( $\pm$  Standardfehler) für den Anteil fehlerhafter Reflexsakkaden im Anti- und Memorysakkaden-Paradigma. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen (schwarze Balken) hatten die Patienten (graue Balken) größere Schwierigkeiten, unerwünschte Reflexsakkaden zu unterdrücken (\*  $p < 0,05$ ).

### 3.2.3 Memorysakkaden

Auch im Memorysakkaden-Paradigma zeigten die Patienten ( $n=9$ ) eine erhöhte Rate nicht unterdrückter Reflexsakkaden (Abb. 9). Latenzen der korrekt ausgeführten Sakkaden ( $395 \pm 139$  ms (SCA17) bzw.  $309 \pm 47$  ms (Kontrollen)) und Positionsfehler bei Erscheinen des Kontrollstimulus ( $2,47 \pm 2,54^\circ$  bzw.  $1,07 \pm 0,47^\circ$ ;  $p=0,165$ ) unterschieden sich nicht signifikant.

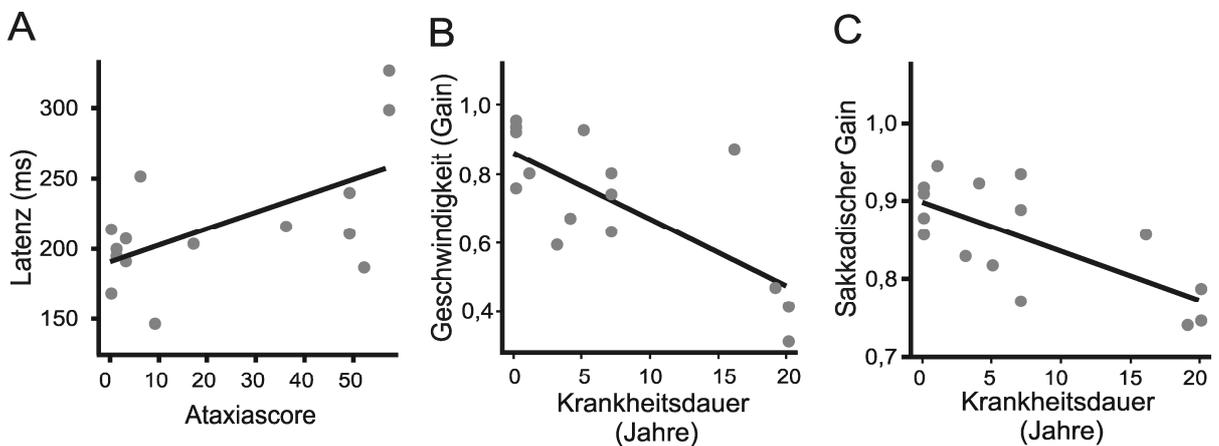
## 3.3 Fixation und Blickhaltefunktion

Fixationstests wurden mit einer Ausnahme (#10) von allen Patienten absolviert. Ein Patient und drei Kontrollpersonen zeigten einen diskreten Upbeat-Nystagmus, der allerdings nur in Dunkelheit und in Abwesenheit eines Zielpunktes auftrat. Patientin 4 wies einen Downbeat-Nystagmus auf, der durch Fixation eines Targets nur unvollständig unterdrückt wurde. Dieselbe Patientin zeigte einen Blickrichtungsnystagmus (BRN), der bei Refixation der Mittelposition in einen Rebound-Nystagmus überging. Drei weitere Mutationsträger wiesen einen isolierten BRN auf.

Typische Square Wave Jerks wurden bei einem Patienten gefunden. Mit Rücksicht auf ihre geringe Amplitude ( $\leq 2^\circ$ ) sind sie als sog. Mikro-Square-Waves-Jerks ohne Krankheitswert zu qualifizieren.<sup>28</sup>

### 3.4 Korrelationen

Parameter, in denen sich Patienten und Kontrollpersonen signifikant unterschieden, wurden einer Regressionsanalyse unterzogen (s.o. 2.5). Mit Rücksicht auf die Vielzahl der geprüften Zusammenhänge werden im Folgenden nur solche erwähnt, bei denen sich eine Abhängigkeit feststellen ließ.



**Abb. 10 Korrelationen**

*Zusammenhang zwischen Augenbewegungsstörungen und klinischen Merkmalen bei SCA17-Patienten. Die Latenz der AFB korreliert mit dem Ataxiescore (A); die relative Geschwindigkeit im Sinus-Pursuit-Paradigma (B) sowie der sakkadische Gain (C) als Maß für die Hypometrie nehmen im zeitlichen Verlauf der Erkrankung ab.*

Latenz der AFB-Initiierung: Bei einfacher Regressionsanalyse zeigte sich eine positive Korrelation sowohl mit dem Ataxie-Score ( $R=0,598$ ,  $p=0,019$ ) (Abb. 10 A) als auch mit der Krankheitsdauer ( $R=0,578$ ,  $p=0,024$ ). Bei multipler, schrittweise ausgeführter Analyse trat der Einfluss der Krankheitsdauer zurück. Zwischen Krankheitsdauer und Ataxiescore bestand erwartungsgemäß ein sehr enger Zusammenhang ( $R=0,725$ ,  $p=0,002$ ).

Geschwindigkeit der AFB: Die Gain-Werte, die im Sinus-Pursuit-Paradigma bei unterschiedlichen Frequenzen in unterschiedlichem Ausmaß verringert waren, wurden zum Zweck der Regressionsanalyse gepoolt. Dabei ergab sich eine starke Abhängigkeit von der

---

Krankheitsdauer ( $R=-0,735$ ,  $p=0,002$ ) (Abb. 10B). Die negative Korrelation mit dem Ataxiescore ( $R=-0,635$ ,  $p=0,011$ ) entfiel bei multipler Analyse.

Sakkadenhypometrie: Der verminderte Gain bei Ausführung von Prosakkaden (gepoolt für alle Amplituden) korrelierte nur mit der Krankheitsdauer ( $R=-0,707$ ,  $p=0,003$ ) (Abb. 10C).

## 4 DISKUSSION

Hauptbefunde unserer Untersuchung waren (1.) Defizite bei der Initiierung und Aufrechterhaltung der langsamen Augenfolgebewegung, (2.) hypometrische Sakkaden, (3.) eine Störung der Blickhaltefunktion und (4.) mangelhafte Unterdrückung unwillkürlicher Sakkaden bei komplexen Aufgabenstellungen. Im Sinne der Fragestellung wird im Folgenden zunächst diskutiert, wie diese Defizite topisch zu interpretieren sind (4.1), um sodann die klinische Relevanz der Ergebnisse aufzuzeigen (4.2).

### 4.1 Topische Interpretation

Eine Hauptschwierigkeit der Zuordnung pathologischer okulomotorischer Befunde zu Hirnstrukturen liegt in der Komplexität der Generierung von Augenbewegungen. Sie beruhen typischerweise auf einem Zusammenwirken einer Vielzahl von Hirnregionen, die komplementäre Funktionen wahrnehmen oder für längerfristige Anpassungsvorgänge verantwortlich sind. Die beteiligten Regelkreise sind teils spezifisch für bestimmte okulomotorische Funktionen, teils tragen sie zu unterschiedlichen Augenbewegungen bei. Daraus folgt, dass ein zwingender Schluss von einem Defizit auf eine bestimmte Läsion nicht immer möglich ist.<sup>25</sup> Dagegen ist es in der Regel möglich, von einer erhaltenen okulomotorischen Funktion auf die Unversehrtheit der anatomischen Hirnstrukturen zu schließen. Bei chronischen Läsionen ist allerdings zu berücksichtigen, dass Funktionsverluste eines neuronalen Verbandes teilweise durch einen anderen kompensiert werden können. Vor diesem Hintergrund sollen zunächst die erhaltenen und beeinträchtigten Einzelfunktionen (4.1.1 bzw. 4.1.2) beurteilt werden, um sodann im Wege einer Gesamtbetrachtung das Schädigungsmuster zu beschreiben (4.1.3).

#### 4.1.1 Erhaltene Funktionen

Entgegen der Erwartung hatten die Sakkaden unserer Patienten normale Geschwindigkeit. Dieser Parameter wird üblicherweise bei der SCA-Klassifikation als wesentliches Differenzierungskriterium herangezogen. Auf dem Boden klinischer Beobachtungen wurden bei ähnlich erkrankten SCA17-Probanden zuvor verlangsamte Sakkaden beschrieben.<sup>46</sup> Das von uns festgestellte unbeeinträchtigte Amplituden-Geschwindigkeits-Verhältnis („Main Sequence“) lässt darauf schließen, dass die in der paramedianen pon-

tinigen retikulären Formation (PPRF) gelegenen Burst-Neurone (BN) nicht betroffen sind. Diese Zellen aktivieren die in den Augenmuskelkernen gelegenen Motoneurone. Schädigungen in der PPRF führen zu deutlicher Verlangsamung der Sakkaden.<sup>25,32</sup> Ebenfalls beurteilbar ist die Funktion der im Ncl. raphe interpositus gelegenen Omnipausen-Neurone. Diese projizieren direkt auf die BN und hemmen diese immer dann, wenn gerade keine Sakkade ausgeführt wird. Eine Schädigung der Omnipausen-Neurone kann zu Oszillationen der Augen führen, die als Opsoklonus oder Ocular flutter mit Blicksprüngen ohne intersakkadisches Intervall in Erscheinung treten.<sup>28,40</sup> Unsere Patienten zeigten solche Störungen nicht. Beide Befunde – die erhaltene Sakkadengeschwindigkeit und das Fehlen von Oszillationen – deuten auf einen intakten Sakkadengenerator im Hirnstamm hin. Dies deckt sich mit den Befunden von Post-mortem-Untersuchungen, die keinen Verlust von Neuronen im Hirnstamm bei SCA17-Patienten feststellen konnten.<sup>46</sup> Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den früher beschriebenen verlangsamten Sakkaden und unseren Ergebnissen könnten die hier charakterisierten transienten Verzögerungen (Dezelerationen) sein. Diese können klinisch das Bild langsamer Sakkaden vortäuschen. Auch ausgeprägte Glissaden könnten zu diesem Eindruck beitragen.

Durchweg unbeeinträchtigt zeigten sich die Patienten auch bei den Latenzen der Sakkaden. Dies lässt zunächst darauf schließen, dass die Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen keine Störung der Aufmerksamkeit hatten. Im Übrigen ist analytisch zu unterscheiden zwischen den extern getriggerten Reflexsakkaden und den willkürlichen Sakkaden, die im Rahmen komplexer Aufgaben ausgeführt werden (Anti- und Memorysakkaden). Hinsichtlich der erstgenannten ist zunächst der Anteil von Expresssakkaden (Latenz <100 ms) zu beurteilen, die unter der Gap-Kondition stimuliert wurden. Sie gelten als Marker für die Funktion des rostralen Pols des Colliculus superior (CS).<sup>32</sup> Der normale (nicht erhöhte) Anteil von Expresssakkaden bei unseren Patienten spricht gegen die Schädigung des CS. Wesentliche Bedeutung für die Reaktions-schnelligkeit der visuell getriggerten Sakkaden (Latenz  $\geq$  100 ms) hat das supratentoriell gelegene parietale Augenfeld (PAF).<sup>39</sup> Sakkaden, die im Rahmen kognitiv anspruchsvollerer Aufgabe ausgeführt werden, werden im frontalen Augenfeld (FAF) ausgelöst.<sup>39,43</sup> Die normalen Latenzen bei Reflex- sowie Anti- und Memorysakkaden unserer SCA17-Probanden sprechen gegen eine Schädigung von PAF und FAF.

#### 4.1.2 Beeinträchtigte Funktionen

Deutliche Einbußen zeigten die Patienten bei langsamen Augenfolgebewegungen, Sakkaden und der Fixation.

##### *4.1.2.1 Störungen der langsamen Augenfolgebewegung*

Defizite der AFB (langsame Augenfolgebewegung) konnten wir hinsichtlich der Reaktionszeit, der initialen Beschleunigung und der Geschwindigkeit im Steady State feststellen. Unspezifische Aufmerksamkeitsstörungen, die zur Latenzverlängerung führen können, können – wie bereits erwähnt – weitgehend ausgeschlossen werden. Störungen der langsamen Blickfolge können topisch durch Läsionen kortikaler, pontiner und zerebellärer Strukturen verursacht sein. Pontine Schäden sind unwahrscheinlich: Zwar sind AFB-Defizite eine mögliche Folge von Läsionen der PPRF.<sup>27</sup> Dagegen sprechen jedoch bei unseren Patienten die sakkadischen Leistungen, insbesondere die erhaltene Main Sequence (s.o. 4.1.1).

Kortikale Areale, die in kritischer Weise zur langsamen AFB beitragen, sind das frontal gelegene Augenfeld (FAF) und der MT/MST-Komplex. Letztgenannter liegt im parieto-occipito-temporalen Grenzgebiet und übernimmt (weniger gut abgrenzbar) Aufgaben, die beim Rhesus-Affen in der „middle temporal visual area“ (MT) und in der „medial superior temporal visual area“ (MST) erledigt werden.<sup>31,34</sup> Läsionen führen zu Ausfällen sowohl bei der Initiierung als auch bei Aufrechterhaltung der AFB.<sup>10,56</sup>

Wesentlich beteiligt an der Generierung und Aufrechterhaltung langsamer AFB ist schließlich das Kleinhirn. Eine Zerebellectomie führt zum Totalverlust der AFB.<sup>61</sup> Verantwortlich sind zwei parallele, funktionell sich überschneidende Verarbeitungswege, von denen der eine über den dorsalen Vermis und Ncl. Fastigii, der andere über Flocculus und Paraflocculus verläuft.<sup>30,55</sup> Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Teile der Kleinhirnhemisphären zur AFB beitragen.<sup>50</sup> Welche Anteile des Kleinhirns in welchem Maße zu den unterschiedlichen Phasen der Prozessierung beitragen, ist noch nicht ganz klar. Fokale Läsionen der Hemisphären scheinen keinen Einfluss auf die Latenz der AFB zu haben.<sup>50</sup> Auch die experimentelle Ablation des dorsalen Vermis bei Affen verlängerte die Reaktionszeit nicht.<sup>53</sup> Demgegenüber zeigten Patienten mit zerebellären, mittel-liniennahen Degenerationen das gleiche Läsionsmuster wie unsere SCA17-Probanden: Latenzverlängerung, verminderte initiale Beschleunigung und Verlangsamung der AFB im Steady State.<sup>35</sup>

Die weitere differentialdiagnostische Eingrenzung erfolgt im Rahmen der Gesamtbetrachtung (4.1.3).

#### 4.1.2.2 Sakkadenstörungen

##### 4.1.2.2.1 Sakkadenhypometrie

Isoliert betrachtet kommen auch für unseren zweiten Hauptbefund, die Sakkadenhypometrie, unterschiedliche Ursachen in Betracht. Anders als überschießende (hypermetrische) Sakkaden, die überwiegend mit einer akuten Schädigung des zerebellären Ncl. fastigii in Zusammenhang stehen,<sup>25,27,45</sup> können beidseitig hypometrische Sakkaden sehr unterschiedlich bedingt sein: zerebellär durch Läsion des dorsalen Vermis,<sup>52</sup> extrazerebellär als Folge (kortikaler) homonymer Hemianopie<sup>27</sup> oder gestörter Basalganglienfunktion, z.B. bei Morbus Parkinson.<sup>17</sup>

Von den extrazerebellären Ursachen scheidet eine homonyme Hemianopie aus, da sich weder klinisch noch experimentell unilaterale Defekte fanden. Das Besondere an der Sakkadenhypometrie beim Morbus Parkinson ist, dass sie in deutlicher Ausprägung nur bei selbstinduzierten Sakkaden auftritt, d.h. wenn die Betroffenen den Zeitpunkt der Blickwendung selbst bestimmen. Extern ausgelöste Sakkaden sind demgegenüber wenig oder gar nicht verkürzt.<sup>15,27</sup> Ausgeprägte Hypometrie zeigten unsere Patienten jedoch bei den visuell getriggerten Prosakkaden. Eine wahrscheinlichere Ursache der gestörten AFB ist daher eine Läsion des dorsalen Vermis.

Von der typischen Hypometrie sind Störungen der Sakkadenmetrik abzugrenzen, die wir bei einigen Patienten sahen. Sakkaden mit transienter Verzögerung (siehe Abb. 8) sind jüngst beschrieben worden im Zusammenhang mit der Schädigung eines im Hirnstamm gelegenen (hypothetischen) „Latch-Circuits“; eines Neuronenverbandes, der während der Dauer einer Sakkade die Omnipausen-Neurone hemmt und so mittelbar die Aktivität der sakkadischen Burst-Neurone kontrolliert.<sup>47</sup> Anders als in der zitierten Studie unterschieden sich die Dezelerationswerte unserer Patienten jedoch nicht von denen der Kontrollgruppe. Ein gleichartiger Pathomechanismus ist somit eher unwahrscheinlich. Zu berücksichtigen ist, dass Sakkadenstörungen der beschriebenen Art auch bei Gesunden vorkommen können.<sup>32</sup>

Eine weitere Form der Sakkadendysmetrie sind schließlich auch Glissaden, die wir bei den beiden klinisch am stärksten betroffenen Patienten fanden. Glissaden (auch post-

sakkadische Drifts genannt) sind Ausdruck einer mangelhaften Abstimmung von phasischem Puls- und tonischem Stepsignal (Puls-Step-Mismatch). Typische Ursachen sind Müdigkeit<sup>1</sup> und Läsionen des Vestibulozerebellums (Flocculus und Paraflocculus).<sup>62</sup>

#### 4.1.2.2.2 Störungen bei willkürlichen Sakkaden

Das Antisakkaden-Paradigma, bei denen die Probanden in die zur Stimulusrichtung entgegengesetzte Richtung schauen sollten, und das Memorysakkaden-Paradigma, bei denen Sakkaden zu erinnerten Blickzielen auszuführen waren, bereiteten unseren Patienten erhebliche Schwierigkeiten. Häufiger als die Kontrollen schauten sie spontan auf den Stimulus, der entweder gar nicht (Antisakkaden) oder zu einem späteren Zeitpunkt (Memorysakkaden) fixiert werden sollte.

Dieses Läsionsmuster findet sich bei Patienten mit Läsionen im Bereich des Frontallappens<sup>32</sup> sowie bei Personen, die eine ungewöhnlich große Anzahl von Expresssakkaden machen.<sup>4</sup> Im letztgenannten Fall liegt eine Instabilität des sakkadischen Systems zugrunde, die mit einer Schädigung des Colliculus superior in Zusammenhang gebracht wird.<sup>32</sup> Da im Fall der SCA17-Patienten der Anteil von Expresssakkaden normal ist, ist eine Läsion im Colliculus superior unwahrscheinlich.

Frontal gelegene Hirnareale, die im Zusammenhang mit Anti- und Memorysakkaden eine kritische Rolle spielen, sind der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPC) und das frontale Augenfeld (FAF). Läsionsstudien sprechen für eine deutliche Aufgabenteilung: Der DLPC ist an der Unterdrückung der Reflexsakkaden beteiligt, das FAF löst die korrekt gerichtete Willkürsakkade aus.<sup>39</sup> Insofern machen unsere Ergebnisse eine Beteiligung des DPLC bei SCA17 wahrscheinlich, während das FAF eher verschont ist (s.o. 4.1.1). Vereinbar mit einer Schädigung des DPLC ist auch die geringere Genauigkeit der Memorysakkaden,<sup>25,39</sup> auch wenn sich dieses Defizit nur als Trend abzeichnete. Als weitere Ursache eines größeren Positionsfehlers ist daneben eine Schädigung des Putamens in Betracht zu ziehen. Basalganglienerkrankungen mit chronischer Schädigung des Putamens können zu solchen Störungen führen, wohingegen die Genauigkeit visuell geführter Sakkaden normal ist.<sup>60</sup> Insofern können wir eine Beteiligung des Putamens nicht ausschließen.

#### 4.1.2.3 Blickhaltstörungen

Die bei einigen SCA17-Probanden beobachteten Blickhaltefunktionsstörungen in Form von Blickrichtungsnystagmus (BRN) Rebound- sowie Downbeat-Nystagmus (DBN) sind lokalisatorisch gut zuzuordnen.

Der BRN entspricht einer gestörten Fähigkeit, den Blick üblicherweise in exzentrischer Position stabil zu halten. Er spiegelt eine Fehlfunktion des neuronalen Integrators wider, an dessen Leistung neben dem Hirnstamm vor allem das Kleinhirn beteiligt ist (s.o. 1.3.2.2). Häufige neurologische Krankheiten mit BRN sind neurodegenerative Erkrankungen mit Beteiligung des mittelliniennahen Vestibulocerebellums.<sup>27,28,62</sup> Der im Einzelfall beobachtete Rebound-Nystagmus weist auf einen adaptiven Mechanismus hin, mit dem die pathologische Rückschwingung bei der vorhergehenden exzentrischen Fixation ganz oder teilweise kompensiert wird. Er ist pathognomisch für ein zerebelläres Syndrom.<sup>28</sup> Der koinzidente DBN gehört ebenfalls zu den typischen Befunden beim (vestibulo-)zerebellären Syndrom, insbesondere bei Schädigung des Flocculus und Paraflocculus.<sup>11,28</sup>

#### 4.1.3 Kombination der Läsionsmuster

##### 4.1.3.1 Zerebelläre Störung

Die vorstehenden Überlegungen sprechen unter Berücksichtigung aller Läsionsmuster am ehesten für eine Schädigung des Kleinhirns, insbesondere des dorsalen Vermis: Die Sakkadenhypometrie wie auch die Defizite bei der initialen Beschleunigung und Aufrechterhaltung der AFB lassen sich gemeinsam gut mit einer vermalen Kleinhirnläsion erklären. Für eine Schädigung des mittelliniennahen Ncl. fastigii spricht die Latenzverlängerung bei Initiierung der AFB.

Wichtigster Hinweis für eine vestibulocerebelläre Störung sind die Defizite bei der Blickhaltefunktion (BRN, DBN und Reboundnystagmus). Sie sprechen für eine zusätzliche Beteiligung von Flocculus und/oder Paraflocculus. Dazu passt das Auftreten von Glissaden, die wir bei den beiden klinisch am stärksten betroffenen Patienten messen konnten. Schädigungen des Großhirns können solche Störungen nicht erklären. Defekte des pontinen Hirnstamms, die ebenfalls zu Störungen der Blickhaltefunktion führen können, sind mit dem Erhalt wichtiger sakkadischer Leistungen nicht vereinbar (s.o. 4.1.1).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit voxel-basierten morphometrischen Daten an denselben Probanden, die eine ausgeprägte Minderung der grauen Substanz im mittelliniennahen, posterioren Kleinhirn zeigten.<sup>24</sup>

Eine Beteiligung des MT/MST-Komplexes, der ebenfalls zur AFB-Störung führen kann (s.o. 4.1.2.1), erscheint unwahrscheinlich, da zu den typischen Folgen von Läsionen im Bereich des MT/MST-Komplexes auch eine Störung der Bewegungswahrnehmung gehört.<sup>2</sup> Unsere Patienten hatten jedoch keine solche Störung. Dafür spricht zunächst, dass sie bei kritischen Leistungen im Step-Ramp-Paradigma keine Defizite gegenüber der Kontrollgruppe zeigten. Für den Fall einer fehlerhaften Bewegungswahrnehmung würde man erwarten, dass Catch-up-Sakkaden verspätet und mit größerem Positionsfehler ausgeführt würden. Beides ließ sich nicht feststellen. Ein weiteres Argument gegen die Annahme eines Bewegungswahrnehmungsdefizits ergibt sich aus dem Vergleich der langsamen AFB im Sinus- und Step-Ramp-Paradigma. Für den Fall einer gestörten Bewegungswahrnehmung wäre zu erwarten, dass die Geschwindigkeit in der Rampenphase des Paradigmas nach Rashbass (nicht prädiktiv) stärker vermindert ist als die Geschwindigkeit bei Verfolgung des sinusförmigen Stimulus (prädiktiv). Auch dies war nicht der Fall.

#### 4.1.3.2 Extrazerebelläre Störungen

Defizite bei der Unterdrückung von Reflexsakkaden im Anti- und Memorysakkaden-Paradigma sprechen für eine Schädigung des DLPC. Dies ist im Einklang mit bildmorphologischen Veränderungen der grauen Substanz im Bereich des Gyrus frontalis inferior.<sup>24</sup> Eine (weitere) Ursache für eine Ungenauigkeit von Memorysakkaden könnte in einer Beteiligung des Putamens liegen. Auch dies wird durch Befunde der Bildgebung gestützt.<sup>13,24</sup>

Das kombinierte Läsionsmuster der Augenbewegungsstörungen weist SCA17 als überwiegend zerebelläre Erkrankung mit extrazerebellären Zusatzzeichen aus. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit klinischen Charakterisierungen, die ataktische Störungen als Hauptkennzeichen der Erkrankung belegen. Die Zeichen dementieller und psychiatrischer Beteiligung sind hingegen extrazerebellären Ursprungs. Im Gegensatz zur Literatur<sup>46</sup> geben unsere Daten keinen Hinweis auf okulomotorische Hirnstammläsionen. Dies unterstreicht die Bedeutung quantitativer okulomotorischer Untersuchungen bei der Klassifikation von spinocerebellären Ataxien.

## 4.2 Klinische Implikationen und Abgrenzung zu anderen SCA

Die Untersuchung visuell geführter Sakkaden und der langsamen AFB ist obligatorischer Bestandteil einer eingehenden neurologischen Untersuchung. Vor allem die Sakkaden haben eine wesentliche diagnostische Bedeutung. Verlangsamte Blicksprünge sind typisch für SCA2<sup>6-8,59</sup> und – weniger stark ausgeprägt – für SCA1,<sup>6-8</sup> SCA3<sup>6,7</sup> und SCA7.<sup>38</sup> Im Gegensatz dazu zeigten unsere SCA17-Patienten normale Sakkadengeschwindigkeiten. Auch Störungen der Sakkadenamplitude sind häufige Befunde bei SCA. Hypermetrie ist beschrieben für SCA1<sup>8,20,44</sup> und einen Teil von Patienten mit SCA2, SCA6<sup>44</sup> und SCA20<sup>21</sup>. Für SCA3 finden sich gegensätzliche Angaben. Sowohl Hypermetrie<sup>8</sup> als auch Hypometrie<sup>44</sup> wurden beschrieben. Defizite der AFB gelten als konstantes Merkmal zerebellärer Erkrankungen und finden sich bei allen diesbezüglich untersuchten SCA-Subtypen: SCA1,<sup>7,8,20</sup> SCA2,<sup>7,8</sup> SCA3,<sup>7,8</sup> SCA8,<sup>9</sup> SCA20<sup>21</sup> und besonders ausgeprägt bei SCA6<sup>8,54</sup>.

Da frühere Arbeiten jeweils nur eine Auswahl von okulomotorischen Funktionen beschreiben, ist die Möglichkeit eines umfassenden Abgleichs der Läsionsmuster begrenzt. Beispielsweise sind die initiale AFB und willkürliche Sakkaden bei anderen SCA kaum untersucht worden. Andererseits haben wir keine vestibulären Parameter (vestibulo-okulärer Reflex) untersucht. Vorbehaltlich dieser Einschränkung zeigt das gefundene Läsionsmuster die größte Übereinstimmung mit SCA6 und SCA3: Bei der als rein zerebellär klassifizierten SCA6 findet sich ebenfalls die Kombination aus deutlich beeinträchtigter AFB und Sakkadendysmetrie bei erhaltener Sakkadengeschwindigkeit.<sup>8,12,27,54</sup> Daneben werden für SCA6 auch Blickhaltstörungen beschrieben.<sup>12,27</sup> Ähnlichkeit besteht auch mit SCA3. Neben hypometrischen Sakkaden zeigen die Betroffenen auch einen Blickrichtungsnystagmus und verminderten AFB-Gain.<sup>44</sup> Eine Diskrepanz ergibt sich allerdings aus der erwähnten Sakkadenverlangsamung.

Für die Praxis lässt sich daraus ableiten, dass bei Verdacht auf eine dominant vererbte Ataxie die Kombination aus AFB-Defizit und Hypometrie bei erhaltener Sakkadengeschwindigkeit an eine SCA des Typs 3, 6 oder 17 denken lassen muss. Eine endgültige Diagnose wird aufgrund genetischer Untersuchung zu stellen sein.

Von theoretischem Interesse war die Suche nach einem okulomotorischem Parameter, der mit der CAA/CAG-Repeatlänge korreliert. Der Fragestellung liegt das Konzept des Endophänotyps zugrunde. Endophänotypen sind Merkmale, die unabhängig vom Ausmaß der klinischen Betroffenheit die genetische Disposition widerspiegeln. Ihre hauptsächliche Bedeutung haben sie bei der Charakterisierung ätiologisch heterogener Erkrankung. In

---

diesem Zusammenhang können sie die Identifikation von verantwortlichen Genen (sog. Suszeptibilitätsgene) erleichtern.<sup>63</sup> Im Falle einer monogenetisch verursachten Erkrankung könnte die Gegenüberstellung genetisch kontrollierter und variabler Phänotypen Hinweise auf den Einfluss krankheitsmodifizierender Faktoren geben.<sup>59</sup> In unserem Fall blieb die Suche nach einem endophänotypischen Merkmal ergebnislos. Keines der festgestellten Defizite korrelierte mit der CAA/CAG-Repeat-Zahl.

Deutliche Zusammenhänge ergaben sich hingegen zwischen einzelnen Defiziten und der Krankheitsdauer bzw. dem Ataxiescore. Bei den AFB-Störungen korrelierte die Latenzverlängerung etwas stärker mit dem Ataxiescore, während die Geschwindigkeit (AFB-Gain) etwas stärker mit der Krankheitsdauer korrelierte. Die schrittweise multiple Regressionsanalyse führte zum Ausschluss der jeweils anderen Variable. Die Bedeutung dieses unterschiedlichen Einflusses relativiert sich, wenn man berücksichtigt, dass Krankheitsdauer und Ataxiescore ihrerseits stark korrelieren. Aufgrund dessen ist eine eindeutige Priorisierung der Einflussstärken nicht möglich. Die starke Korrelation zwischen AFB-Gain und Krankheitsdauer legt nahe, dass dieser Parameter zur Verlaufsabschätzung herangezogen werden kann. Im Vergleich zum klinischen Ataxiescore ergeben sich Vorteile aus der besseren Standardisierbarkeit der Untersuchungsbedingungen und der weitestgehenden Unabhängigkeit vom Untersucher (Retest- und Intertester-Reliabilität). Ergänzend kann der sakkadische Gain als Maß für die Hypometrie hinzugezogen werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersuchte die zentralnervöse Kontrolle von Augenbewegungen bei Probanden mit Spinozerebellärer Ataxie Typ 17. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt und zeichnet sich durch eine ausgeprägte phänotypische Variabilität aus. Ziel der Untersuchung war es, aufgrund einer kontrollierten, prospektiven Charakterisierung okulomotorischer Parameter Hinweise auf die von der Erkrankung betroffenen neuronalen Strukturen zu erhalten. Ein weiteres Ziel war, mögliche Parameter für die Beurteilung der Krankheitsprogredienz zu identifizieren.

Es wurden langsame Augenfolgebewegungen, Sakkaden und die Blickhaltefunktion bei 15 SCA17-Mutationsträgern und ebenso vielen altersgleichen Kontrollpersonen mit Hilfe eines video-basierten zweidimensionalen Eye-Tracking-Systems (EYELINK II) untersucht. Ergebnisse genetischer und morphometrischer Untersuchungen standen aus einer parallel durchgeführten Studie zur Verfügung.

Als Hauptbefunde ergaben sich (1.) Defizite bei der Initiierung und Aufrechterhaltung der langsamen AFB, (2.) eine ausgeprägte Sakkadenhypometrie, (3.) eine Störung der Blickhaltefunktion und (4.) eine mangelhafte Unterdrückung von Reflexsakkaden. Abweichend von Hinweisen aus einer früheren Studie und Einzelfallberichten erwies sich die Geschwindigkeit der Sakkaden als normal.

Das kombinierte Schädigungsmuster ist weitgehend mit einer zerebellären Funktionsstörung im Bereich des dorsalen Vermis und des Vestibulocerebellums vereinbar. Hingegen sind Defizite bei der Unterdrückung reflexhafter Sakkaden nicht mit Keinhirnläsionen zu erklären. Sie könnten auf Störungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex des Großhirns hinweisen. Anzeichen für Läsionen des Hirnstamms fanden sich nicht. Das Muster der okulomotorischen Defekte mit Beteiligung zerebellärer und kortikaler Bereiche steht in Einklang mit den klinischen Kennzeichen der Erkrankung (Ataxie und Demenz).

Die Geschwindigkeit der AFB korrelierte negativ mit der Erkrankungsdauer. Aufgrund des starken Zusammenhangs kommt die AFB-Geschwindigkeit als Marker für die Beurteilung der Krankheitsprogredienz in Betracht.

Die Ergebnisse der Studie wurden im amerikanischen Journal *Neurology* (2007) veröffentlicht.

## Literaturverzeichnis

1. Bahill AT, Stark L. Overlapping saccades and glissades are produced by fatigue in the saccadic eye movement system. *Exp Neurol* 1975; 48(1):95-106.
2. Barton JJ, Sharpe JA, Raymond JE. Directional defects in pursuit and motion perception in humans with unilateral cerebral lesions. *Brain* 1996; 119 (Pt 5):1535-1550.
3. Bird, T. D. Hereditary Ataxia Overview. <http://www.geneclinics.org/servlet/access?db=geneclinics&site=gt&id=8888891&key=uCsjelzUU8avk&gry=&fcn=y&fw=SEuY&filename=/profiles/ataxias/index.html>  
(Tag des letzten Zugriffs: 27.09.2007).
4. Biscaldi M, Fischer B, Stuhr V. Human express saccade makers are impaired at suppressing visually evoked saccades. *J Neurophysiol* 1996; 76(1):199-214.
5. Bruni AC, Takahashi-Fujigasaki J, Maltecca F, Foncin JF, Servadio A, Casari G, D'Adamo P, Maletta R, Curcio SA, De Michele G, Filla A, El Hachimi KH, Duyckaerts C. Behavioral disorder, dementia, ataxia, and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation. *Arch Neurol* 2004; 61(8):1314-1320.
6. Burk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, Laccone F, Didierjean O, Brice A, Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996; 119 (Pt 5):1497-1505.
7. Burk K, Fetter M, Abele M, Laccone F, Brice A, Dichgans J, Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *J Neurol* 1999; 246(9):789-797.
8. Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1998; 55(10):1353-1357.
9. Day JW, Schut LJ, Moseley ML, Durand AC, Ranum LP. Spinocerebellar ataxia type 8: clinical features in a large family. *Neurology* 2000; 55(5):649-657.
10. Dursteler MR, Wurtz RH. Pursuit and optokinetic deficits following chemical lesions of cortical areas MT and MST. *J Neurophysiol* 1988; 60(3):940-965.
11. Glasauer S, Hoshi M, Kempermann U, Eggert T, Buttner U. Three-dimensional eye position and slow phase velocity in humans with downbeat nystagmus. *J Neurophysiol* 2003; 89(1):338-354.
12. Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, Perlman SL, Dobyns WB, Truweit CL, Zee DS, Clark HB, Anderson JH. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 1997; 42(6):933-950.

13. Gunther P, Storch A, Schwarz J, Sabri O, Steinbach P, Wagner A, Hesse S. Basal ganglia involvement of a patient with SCA 17--a new form of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *J Neurol* 2004; 251(7):896-897.
14. Hagenah JM, Zühlke C, Hellenbroich Y, Heide W, Klein C. Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia 17. *Mov Disord* 2004; 19(2):217-220.
15. Heide W. Augenbewegungsstörungen bei Thalamus- und Basalganglienerkrankungen. In: Huber A, Kömpf D, Herausgeber. *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart New York, Thieme: 1998.
16. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, Deuschl G. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126 (Pt 6):1319-1332.
17. 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* 2006; 253(8):1071-1075.
18. Horn A, Büttner-Ennever J. Neuroanatomie der okulomotorischen Kerne, Hirnstammzentren und -bahnen. In: Huber A, Kömpf D, Herausgeber. *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart New York, Thieme: 1998.
19. Klockgether T. Ataxiekrankheiten. *Nervenarzt* 2005; 76(10):1275-1285.
20. Klostermann W, Zühlke C, Heide W, Kömpf D, Wessel K. Slow saccades and other eye movement disorders in spinocerebellar atrophy type 1. *J Neurol* 1997; 244(2):105-111.
21. Knight MA, Gardner RJ, Bahlo M, Matsuura T, Dixon JA, Forrest SM, Storey E. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. *Brain* 2004; 127 (Pt 5):1172-1181.
22. Kömpf D, Heide W. Zentralnervöse Strukturen - two goals, two modes, six systems. Eine Einführung. In: Huber A, Kömpf D, Herausgeber. *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart New York, Thieme: 1998.
23. Krauzlis RJ. Recasting the smooth pursuit eye movement system. *J Neurophysiol* 2004; 91(2):591-603.
24. Lasek K, Lencer R, Gaser C, Hagenah J, Walter U, Wolters A, Kock N, Steinlechner S, Nagel M, Zühlke C, Nitschke MF, Brockmann K, Klein C, Rolfs A, Binkofski F. Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain* 2006; 129 (Pt 9):2341-2352.
25. Leigh RJ, Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain* 2004; 127 (Pt 3):460-477.
26. Leigh RJ, Zee DS. A survey of eye movements - characteristics and teleology. In: Leigh RJ, Zee DS, Herausgeber. *The neurology of eye movements*. New York Oxford, University Press: 2006.

- 
27. Leigh RJ, Zee DS. Diagnosis of central disorders of ocular motility. In: Leigh RJ, Zee DS, Herausgeber. The neurology of eye movements. New York Oxford, University Press: 2006.
  28. Leigh RJ, Zee DS. Diagnosis of nystagmus and saccadic intrusion. In: Leigh RJ, Zee DS, Herausgeber. The neurology of eye movements. New York Oxford, University Press: 2006.
  29. Leigh RJ, Zee DS. Gaze holding and the neuronal integrator. In: Leigh RJ, Zee DS, Herausgeber. The neurology of eye movements. New York Oxford, University Press: 2006.
  30. Leigh RJ, Zee DS. Smooth pursuit and visual fixation. In: Leigh RJ, Zee DS, Herausgeber. The neurology of eye movements. New York Oxford, University Press: 2006.
  31. Leigh RJ, Zee DS. Synthesis of the command for conjugate eye movements. In: Leigh RJ, Zee DS, Herausgeber. The neurology of eye movements. New York Oxford, University Press: 2006.
  32. Leigh RJ, Zee DS. The saccadic system. In: Leigh RJ, Zee DS, Herausgeber. The neurology of eye movements. New York Oxford, University Press: 2006.
  33. Maltecca F, Filla A, Castaldo I, Coppola G, Fragassi NA, Carella M, Bruni A, Cocozza S, Casari G, Servadio A, De Michele G. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17. *Neurology* 2003; 61(10):1441-1443.
  34. Morrow MJ, Sharpe JA. Retinotopic and directional deficits of smooth pursuit initiation after posterior cerebral hemispheric lesions. *Neurology* 1993; 43(3 Pt 1):595-603.
  35. Moschner C, Crawford TJ, Heide W, Trillenber P, Kömpf D, Kennard C. Deficits of smooth pursuit initiation in patients with degenerative cerebellar lesions. *Brain* 1999; 122 (Pt 11):2147-2158.
  36. Mosimann UP, Muri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain* 2005; 128(Pt 6):1267-1276.
  37. Nakamura K. [SCA17, a novel polyglutamine disease caused by the expansion of polyglutamine tracts in TATA-binding protein]. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41(12):1123-1125.
  38. Oh AK, Jacobson KM, Jen JC, Baloh RW. Slowing of voluntary and involuntary saccades: an early sign in spinocerebellar ataxia type 7. *Ann Neurol* 2001; 49(6):801-804.
  39. Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, Rivaud-Pechoux S. Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 2003; 126(Pt 6):1460-1473.

- 
40. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. Ocular oscillations generated by coupling of brainstem excitatory and inhibitory saccadic burst neurons. *Exp Brain Res* 2005; 160(1):89-106.
  41. Rambold H, Sprenger A, Helmchen C. Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J Neurophysiol* 2002; 88(3):1220-1233.
  42. Rashbass C. The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J Physiol* 1961; 159(2):326-338.
  43. Rivaud S, Muri RM, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C. Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res* 1994; 102(1):110-120.
  44. Rivaud-Pechoux S, Durr A, Gaymard B, Cancel G, Ploner CJ, Agid Y, Brice A, Pierrot-Deseilligny C. Eye movement abnormalities correlate with genotype in autosomal dominant cerebellar ataxia type I. *Ann Neurol* 1998; 43(3):297-302.
  45. Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol* 1993; 70(5):1741-1758.
  46. Rolfs A, Koeppen AH, Bauer I, Bauer P, Buhlmann S, Topka H, Schöls L, Riess O. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Ann Neurol* 2003; 54(3):367-375.
  47. Rucker JC, Shapiro BE, Han YH, Kumar AN, Garbutt S, Keller EL, Leigh RJ. Neuroophthalmology of late-onset Tay-Sachs disease (LOTS). *Neurology* 2004; 63(10):1918-1926.
  48. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3(5):291-304.
  49. Storey, E. Spinocerebellar Ataxia Type 20. <http://www.geneclinics.org/servlet/access?id=8888892&key=F97G7yMTkiU--&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=WriR&filename=/glossary/profiles/sca20/index.html> (Tag des letzten Zugriffs: 27.09.2007).
  50. Straube A, Scheuerer W, Eggert T. Unilateral cerebellar lesions affect initiation of ipsilateral smooth pursuit eye movements in humans. *Ann Neurol* 1997; 42(6):891-898.
  51. Straumann D, Henn V. Das sakkadische System. In: Huber A, Kömpf D, Herausgeber. *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart New York, Thieme: 1998.
  52. Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol* 1998; 80(4):1911-1931.

- 
53. Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor cerebellar vermis on eye movements in primate: smooth pursuit. *J Neurophysiol* 2000; 83(4):2047-2062.
54. Takeichi N, Fukushima K, Sasaki H, Yabe I, Tashiro K, Inuyama Y. Dissociation of smooth pursuit and vestibulo-ocular reflex cancellation in SCA-6. *Neurology* 2000; 54(4):860-866.
55. Thier P. Das System der langsamen Augenfolgebewegungen. In: Huber A, Kömpf D, Herausgeber. *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart New York, Thieme: 1998.
56. Thurston SE, Leigh RJ, Crawford T, Thompson A, Kennard C. Two distinct deficits of visual tracking caused by unilateral lesions of cerebral cortex in humans. *Ann Neurol* 1988; 23(3):266-273.
57. Toyoshima, Y., Onodera, O., Yamada, M., Tsuji, S., und Takahashi, H. Spinocerebellar Ataxia Type 17. <http://www.geneclinics.org/servlet/access?id=8888891&key=uCsjelzuo8avk&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=D7QZ&filename=/glossary/profiles/sca17/index.html> (Tag des letzten Zugriffs: 22.08.2007).
58. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997; 145(2):205-211.
59. Velazquez-Perez L, Seifried C, Santos-Falcon N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, Martinez-Gongora E, Sanchez-Cruz G, Canales N, Perez-Gonzalez R, Velazquez-Manresa M, Viebahn B, Stuckrad-Barre S, Fetter M, Klockgether T, Auburger G. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 2004; 56(3):444-447.
60. Vermersch AI, Muri RM, Rivaud S, Vidailhet M, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Saccade disturbances after bilateral lentiform nucleus lesions in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(2):179-184.
61. Westheimer G, Blair SM. Function Organization of primate oculomotor system revealed by cerebellectomy. *Exp Brain Res* 1974; 21(5):463-472.
62. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol* 1981; 46(4):878-899.
63. Zobel A, Maier W. Endophänotypen ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 2004; 75(3):205-214.

- 
64. Zühlke C, Dalski A, Schwinger E, Finckh U. Spinocerebellar ataxia type 17: report of a family with reduced penetrance of an unstable Gln49 TBP allele, haplotype analysis supporting a founder effect for unstable alleles and comparative analysis of SCA17 genotypes. *BMC Med Genet* 2005; 6:27.
65. Zühlke C, Hellenbroich Y, Dalski A, Kononowa N, Hagenah J, Vieregge P, Riess O, Klein C, Schwinger E. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(3):160-164.

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle zuerst bei Herrn Prof. Dr. Detlef Kömpf, Direktor der Klinik für Neurologie, dafür bedanken, dass ich die Untersuchung an seiner Klinik durchführen durfte. Ich konnte nicht nur auf exzellente technische und räumliche Möglichkeiten zurückgreifen, sondern habe sehr von einem forschungsfreundlichen Umfeld profitiert.

Herrn Prof. Dr. Christoph Helmchen gebührt mein Dank für eine in jeder Hinsicht vorbildliche Betreuung. Angefangen von der Überlassung des Themas über die wissenschaftliche Förderung in allen Phasen der Arbeit bis hin zur tatkräftigen Unterstützung, wenn es um die Präsentation der Ergebnisse auf Tagungen und als Paper ging. Auch seine gelegentliche Ungeduld hat die Arbeit sehr gefördert.

Für vielfältige Unterstützung bin ich Herrn Dipl.-Psych. Andreas Sprenger dankbar. Er hat mich in die technischen Geheimnisse der Messungen eingeweiht und stand mir bei allen Fragen der statistischen Auswertung mit viel Rat und noch mehr Tat zur Seite. Auch sonst gab es kaum ein Problem, bei dem ich nicht auf seine Hilfe zählen konnte.

Zuletzt, aber nicht weniger herzlich danke ich den wissenschaftlichen Kollegen, die als Mitautoren der Zeitschriftenpublikation konstruktive Kritik beigetragen haben, sowie allen Patienten und Probanden, die uneigennützig und geduldig die Studie unterstützt haben.

## Lebenslauf

Dr. jur. Joachim Hübner, geboren am 30.04.1968 in Münster

1987	Abitur, Gymnasium Paulinum Münster
1987 – 88	Grundwehrdienst
1989 – 92	Ausbildung zum Bankkaufmann mit anschließender befristeter Anstellung (WestLB Münster)
1992 – 96	Studium Rechtswissenschaft, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
1997	1. Juristisches Staatsexamen
1997 – 99	Rechtsreferendar, Oberlandesgericht Oldenburg (Oldb.)
1999	2. Juristisches Staatsexamen
1999 – 2001	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Informations-, Telekommunikations- und Medienrecht (Prof. Dr. Thomas Hoeren), Westfälische Wilhelms-Universität Münster
01. – 08.2002	Richter, Landgericht Münster
2002	Promotion zum Doktor der Rechtswissenschaft mit einer Dissertation über „Erfindungen von Beschäftigten an Hochschulen“ an der Rechtswissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
seit 10.2002	Studium Humanmedizin, Universität zu Lübeck
2004	Ärztliche Vorprüfung
Seit 2005	Doktorand bei Prof. Dr. Christoph Helmchen, Klinik für Neurologie
01.05 – 07.06	Planung, experimenteller Teil und Auswertung
03.06	Poster-Präsentation erster Ergebnisse auf der DGKN-Jahrestagung 2006, Bad Nauheim
09.06	Poster-Präsentation der Studie auf der DGN-Jahrestagung 2006, Mannheim
03.07 – 09.07	Abfassung der schriftlichen Arbeit
09.07	Publikation der Ergebnisse in der Fachzeitschrift <i>Neurology</i>
seit 08.2007	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Bereich Medizinrecht, RAe Brock Müller Ziegenbein, Kiel
ab 02.2008	Praktisches Jahr

### Publikationen:

Hübner, J. Hochschulen und Patente, hrsg. vom Ministerium für Schule und Weiterbildung, Wissenschaft und Forschung; Düsseldorf 2000, 119 S.

- Hübner, J. Anmerkungen zu „Der gekaufte Dokortitel“ (Gounalakis/Schelling, JuS 1999, 776 ff.); in: Juristische Schulung 2000, 831-832.
- Hübner, J. Erfindungen von Beschäftigten an Hochschulen. Ein Beitrag zur Reform des § 42 ArbEG; Münster Hamburg London 2003, 148 S.
- Hübner, J. § 42 Nr. 1 ArbEG und die Freiheit der wissenschaftlichen Kommunikation; in: Wissenschaftsrecht 2005, 34-54.
- Hübner J, Sprenger A, Klein C, Hagenah J, Rambold H, Zühlke C, Kömpf D, Rolfs A, Kimmig H, Helmchen C. Eye movement abnormalities in spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17). Neurology 2007; 69(11):1160-1168.