

**Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas F. Münte**

---

**Ein kinematischer Vergleich von schnellen  
Augenbewegungen im Schlaf mit Sakkaden im Wachen  
unter Berücksichtigung verschiedener Methoden zur  
Aufzeichnung von Augenbewegungen**

**Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
an der Universität zu Lübeck  
– Aus der Medizinischen Fakultät –**

**vorgelegt von  
Maren Lappe-Osthege  
aus Geseke**

**Lübeck, 2010**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Junghans

Tag der mündlichen Prüfung: 30.08.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.08.2011

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Hinführung zum Thema .....	1
1.2.	Augenbewegungen und ihre Funktion .....	1
1.2.1.	Langsame Augenfolgebewegungen.....	2
1.2.2.	Schnelle Augenbewegungen .....	2
1.2.3.	Sakkaden.....	2
1.2.4.	Neuronale Steuerung der Sakkaden.....	4
1.3.	Aufzeichnung von Augenbewegungen – methodische Möglichkeiten.....	8
1.4.	Schlaf und Augenbewegungen .....	10
1.4.1.	Physiologische Grundlagen des Schlafs .....	10
1.4.2.	Merkmale der REM-Phase.....	12
1.4.3.	Funktion der Rapid Eye Movements (REMs).....	13
1.5.	Fragestellung .....	15
2.	Methoden.....	17
2.1.	Probanden .....	17
2.2.	Genereller Versuchsablauf .....	17
2.2.1.	Messaufbau im Okulomotorik-Labor .....	18
2.2.2.	Aufzeichnung der Augenbewegungen .....	18
2.2.3.	Polysomnographische Aufzeichnung .....	20
2.2.4.	Messaufbau im Schlaflabor.....	21
2.3.	Versuchsparadigma .....	21
2.3.1.	Visuelle Stimuli.....	22
2.3.1.1.	2D-Sakkaden-Paradigma (nicht-semantischer Stimulus) .....	22
2.3.1.2.	Horizontalsakkaden-Paradigma (nicht-semantischer Stimulus) .....	22
2.3.1.3.	Bild-Paradigma (semantischer Stimulus) .....	22
2.3.1.4.	Video-Paradigma (semantischer Stimulus).....	23
2.3.2.	„Nicht-visuelle Stimuli“ .....	23
2.3.2.1.	Auditive Aufgabe.....	23
2.3.2.2.	Spontansakkaden-Paradigma .....	23
2.3.2.3.	Rechenaufgabe.....	23
2.4.	Datenanalyse .....	23
2.4.1.	Auswertung der Wachsakkaden .....	23
2.4.2.	Auswertung der Schlafdaten .....	24
3.	Ergebnisse .....	25
3.1.	Schlafmessung .....	25
3.2.	Experiment I: Sakkaden im Wachzustand – Vergleich der Stimuli.....	25
3.2.1.	Sakkaden bei sichtbarem Stimulus .....	26
3.2.2.	Sakkaden bei der Vorstellung der Stimuli .....	26
3.3.	Vergleich Wachsakkaden- zu REM-Kinematik.....	29
3.4.	Experiment II: Methodenvergleich SSC/EOG zu VOG/EOG.....	32

4.	Diskussion .....	36
4.1.	Experiment I: Geschwindigkeit von Sakkaden im Wachen und schnellen Augenbewegungen im Schlaf (REMs) .....	36
4.1.1.	Zusammenfassung der Hauptresultate .....	36
4.1.2.	Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien .....	36
4.1.3.	Interpretation .....	38
4.2.	Experiment II: Methoden-Vergleich .....	43
4.2.1.	Hauptresultate .....	43
4.2.2.	Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten .....	44
4.2.3.	Interpretation der Ergebnisse .....	45
4.3.	Beurteilung der eigenen Arbeit und Vorschläge für weitere Studien .....	46
4.3.1.	Weitere Beurteilung des Kinematik-Vergleichs .....	46
4.3.2.	Beurteilung des Methoden-Vergleichs .....	46
5.	Zusammenfassung .....	48
6.	Literaturverzeichnis .....	50
7.	Anhang .....	55
8.	Danksagung .....	57
9.	Lebenslauf .....	58

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Blicksprünge/Sakkaden und Verhältnis von Amplitude und Maximalgeschwindigkeit sakkadischer Augenbewegungen (Main Sequence).	5
Abbildung 2: Neuronale Kontrolle von Augenbewegungen .....	6
Abbildung 3: Links: Skleralen Magnetspulentechnik. Rechts: Auge mit Search Coil und Verbandslinse .....	9
Abbildung 4: Hypnogramm .....	11
Abbildung 5: Lidcoil .....	20
Abbildung 6: Proband kurz vor dem Versuchsstart; links: Messung mit Search Coil und EOG; rechts: Mit Videookulographie und EOG .....	21
Abbildung 7: Beispielhafte Augenbewegungen von Proband #4 während eines visuellen Paradigmas .....	27
Abbildung 8: Vergleich der Maximalgeschwindigkeiten der Augenbewegungen bei sichtbarem und nicht sichtbarem Stimulus.....	28
Abbildung 9: Verhältnis von Amplitude und Maximalgeschwindigkeit (Main Sequence) der Augenbewegungen bei der Vorstellung von Punkten und Videos .....	29
Abbildung 10: Maximale Geschwindigkeit der REMs im Vergleich mit Sakkaden im wachen Zustand.....	31
Abbildung 11: Maximalgeschwindigkeiten der Augenbewegungen mit geschlossenen Augen.....	31
Abbildung 12: Maximalgeschwindigkeiten von Augenbewegungen gemessen mit verschiedenen Systemen.....	33
Abbildung 13: Verhältnis von Sakkaden-Amplitude und Maximalgeschwindigkeit der Sakkade (Main Sequence) der Sakkaden während der vier Versuchsbedingungen .....	35
Abbildung 14: Stimuli für das Bild-Paradigma der Sakkaden-Messung.....	56

## ***Tabellenverzeichnis***

Tabelle 1: Klassifikation und Charakteristika der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968).....	12
Tabelle 2: Schlafparameter als Durchschnitt aller Probanden.....	25
Tabelle 3: Maximalgeschwindigkeit der 15°-Sakkaden im Wachzustand .....	26
Tabelle 4: Dauer der Augenbewegungen .....	32
Tabelle 5: Unterschiede der mit Search Coil oder Videookulographie gemessenen sakkadischen Maximalgeschwindigkeiten.....	34
Tabelle 6: Klassifikation von Augenbewegungen .....	55

## **Abkürzungsverzeichnis**

Ag/AgCl	Silber/Silberchlorid
DC	direct current, Gleichstrom
DLPC	dorso-lateraler präfrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FEF	frontal eye field, frontales Augenfeld
LLBN	long lead burst neurons
MEG	Magnetencephalographie
(f)MRT/(f)MRI	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
NREM	N(on)REM, nicht rapid eye movements
OPN	Omnipausen-Neurone
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGO	ponto-geniculo-occipital
PPRF	paramedian pontine reticular formation
REM(s)	rapid eye movements, schnelle Augenbewegungen im Schlaf
riMLF	rostraler, interstitieller Nucleus des medialen, longitudinalen Fasciculus (rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fascicle)
S1-S4	Schlafstadium 1-4
SLBN	short lead burst neurons
SSC	Sklerale Magnetspulentechnik (scleral search coil)
VOG	Videookulographie

---

# 1. Einleitung

## 1.1. *Hinführung zum Thema*

„Ob die Schlafenden immer träumen und sich nur nicht immer erinnern, und wenn ja, warum dies“ fragte sich bereits Aristoteles (384-322 v. Chr., aus Peri Psyche). Das war vor über 2000 Jahren, aber bis heute kann es niemand eindeutig beantworten. Der Schlaf wirft nach wie vor viele Fragen auf. Darüber hinaus war Aristoteles der erste, der über schnelle Augenbewegungen im Schlaf berichtete. Er hatte diese zunächst bei seinen Hunden beobachtet und daraus geschlossen, dass höhere Spezies träumen. Diese Augenbewegungen werden heute „**Rapid Eye Movements**“ genannt und sind charakterisierend für die Schlafphase, in der sie vorkommen, die **REM-Phase**. Aber dienen diese Augenbewegungen wirklich dazu, sich eine Traumszenarie anzuschauen? Diese Studie befasste sich auf dieser Frage basierend mit einem Vergleich der Augenbewegungen im Wachen zu den REMs im Schlaf.

## 1.2. *Augenbewegungen und ihre Funktion*

Augenbewegungen entstehen durch Auslenkung der Bulbi oculi in den Orbitae durch das Zusammenspiel der zwölf äußeren Augenmuskeln und werden sowohl im Wachzustand als auch im Schlaf ausgeführt. Während sie im Wachen zur Wahrnehmung und Verarbeitung der Umwelt dienen, ist ihre Funktion im Schlaf bislang ungeklärt. Es ist fraglich, ob Augenbewegungen im Schlaf nur ein Epiphänomen darstellen oder tatsächlich neuronal kontrolliert werden. Von besonderem Interesse sind dabei die REMs, die in dieser Studie untersucht wurden. In den folgenden ersten Abschnitten werden zunächst Augenbewegungen im Wachen behandelt, bevor ab Abschnitt 1.4. detailliert auf den Schlaf eingegangen wird.

Augenbewegungen im Wachzustand können willkürlich und unwillkürlich sein und sind beim gesunden Menschen immer koordiniert, d.h. beide Augen bewegen sich synchron. Dadurch wird gewährleistet, dass Objekte auf korrespondierende Areale der Retina beider Augen projiziert werden und so Bilder entstehen, die dann im weiteren Verlauf kortikal zu einem dreidimensionalen Abbild der Umwelt verarbeitet werden. Das binokuläre Sehen ist demnach essentiell für das räumliche, dreidimensionale Sehen.

Die unterschiedlichen Arten von Augenbewegungen sorgen dabei dafür, dass ein Objekt von Interesse auf unserer Retina so fixiert bleibt, dass es auf den Ort des schärfsten Sehens, die Fovea centralis, projiziert wird. Die Fovea centralis ist ein Bereich 5° temporal der optischen Achse und liegt im Zentrum der Macula lutea, des so genannten gelben Flecks.

Ihrer Funktion nach lassen sich Augenbewegungen in zwei Haupttypen zusammenfassen, die für die Untersuchung relevant und nachfolgend erläutert werden. Zum einen gibt es langsame Augenfolgebewegungen, welche die Augen auf ein sich bewegendes Objekt von Interesse fixieren. Zum anderen gibt es schnelle Augenbewegungen, die den Blick bewegen, um ein neues Objekt ins Blickfeld zu bekommen. Für diese Aspekte ist eine grundlegende Einteilung und Klassifikation der Augenbewegungen nach Physiologie und Funktion notwendig. Eine Übersicht über die verschiedenen Klassen von Augenbewegungen gibt Tabelle 6 (s. Anhang).

#### *1.2.1. Langsame Augenfolgebewegungen*

Um z.B. Spaziergänger beobachten zu können, werden langsame Augenfolgebewegungen gebraucht, damit die Person auf der Fovea centralis fixiert bleibt. Damit wird eine stabile und scharfe Sicht gewährleistet, die eine sichere Orientierung und Bewegung im Raum ermöglicht. Langsame Augenfolgebewegungen sind beim gesunden Menschen gleichmäßige, fließende Augenbewegungen, die dem sich bewegenden Ziel folgen.

#### *1.2.2. Schnelle Augenbewegungen*

Als schnelle Augenbewegungen wird die Gruppe der Sakkaden bezeichnet. Sie werden im normalen Sprachgebrauch auch „Blicksprünge“ genannt. Abbildung 1A zeigt ein Beispiel dieser Augenbewegung. Sakkaden können willkürlich geführt aber auch reflektorisch ausgelöst werden. Die REMs im Schlaf werden ebenfalls zu den sakkadischen Augenbewegungen gezählt (Zhou und King 1997). Deshalb wird im Folgenden ausschließlich diese Klasse an Augenbewegungen betrachtet.

#### *1.2.3. Sakkaden*

Es lassen sich mehrere Klassen von Sakkaden unterscheiden, die in ihrem Verhalten divergieren und hierarchisch einzuordnen sind. Die Spanne reicht von der rudimentärsten sakkadischen Bewegung, der schnellen Phase des vestibulären

Nystagmus, bis zur komplexen „Memory-Sakkade“, einer bewusst gesteuerten Sakkade zu einem erinnerten Blickziel.

Die Sakkadenklassen lassen sich funktionell in drei Gruppen unterteilen:

- Reflexsakkaden,
- Willkürsakkaden und
- spontane Sakkaden.

Reflexsakkaden sind Sakkaden, die einem externen Stimulus folgen, d.h. durch ein plötzlich in der äußeren Umwelt auftauchendes Blickziel (z.B. in dieser Studie ein rot aufleuchtender Punkt, s. Abschnitt 2.3.1.) oder durch einen akustischen Stimulus.

Willkürsakkaden sind „intern“ ausgelöste, willentlich ausgeführte Sakkaden. Sie können visuell oder akustisch induziert sein. Sie erfolgen allerdings zu länger bestehenden Stimuli (z.B. zu Bildern und Videos).

Spontane Sakkaden sind zufällige Blickbewegungen, die in Dunkelheit ohne externe Stimuli auftreten.

Die Charakterisierung der Augenbewegungen erfolgt in dieser Studie nach den kinematischen (gr. *kinema* = Bewegung; Lehre der Bewegungen von Punkten und Körpern im Raum) Eigenschaften Geschwindigkeit, Amplitude und Dauer. Grund dafür ist der Vergleich der Sakkaden im Wachzustand zu den REMs im Schlaf, deren Hauptcharakteristikum, und daher namensgebend, die Geschwindigkeit ist. Weiterführend kann man aus der sakkadischen Geschwindigkeit und ihrem Verhältnis zur Amplitude Rückschlüsse zur neuronalen Steuerung ziehen.

Sakkaden zeigen konstante Beziehungen zwischen ihrer Amplitude, Geschwindigkeit und ihrer Dauer. Je größer die Sakkade, desto schneller ist sie und desto länger dauert sie an. Sakkaden dauern je nach Größe 30-120ms (Kömpf und Heide 1998). Die Sakkadendauer ist im Bereich von 1° bis 50° linear zur Amplitude. Eine typische 30°-Sakkade hat eine Dauer von ca. 100ms.

Die Einheit der Geschwindigkeit einer Sakkade ist Winkelgrad pro Sekunde (°/s). Zur Charakterisierung einer Sakkade wird häufig die Maximalgeschwindigkeit herangezogen, welche nicht willkürlich gesteuert werden kann (Leigh und Zee 2006). Gesunde Personen können Geschwindigkeiten bis zu 600°/s erreichen (Kömpf und Heide 1998). Repräsentative graphische Darstellungen der Maximalgeschwindigkeit als Funktion der Amplitude werden „Main Sequence“ genannt (s. Abbildung 1B), die

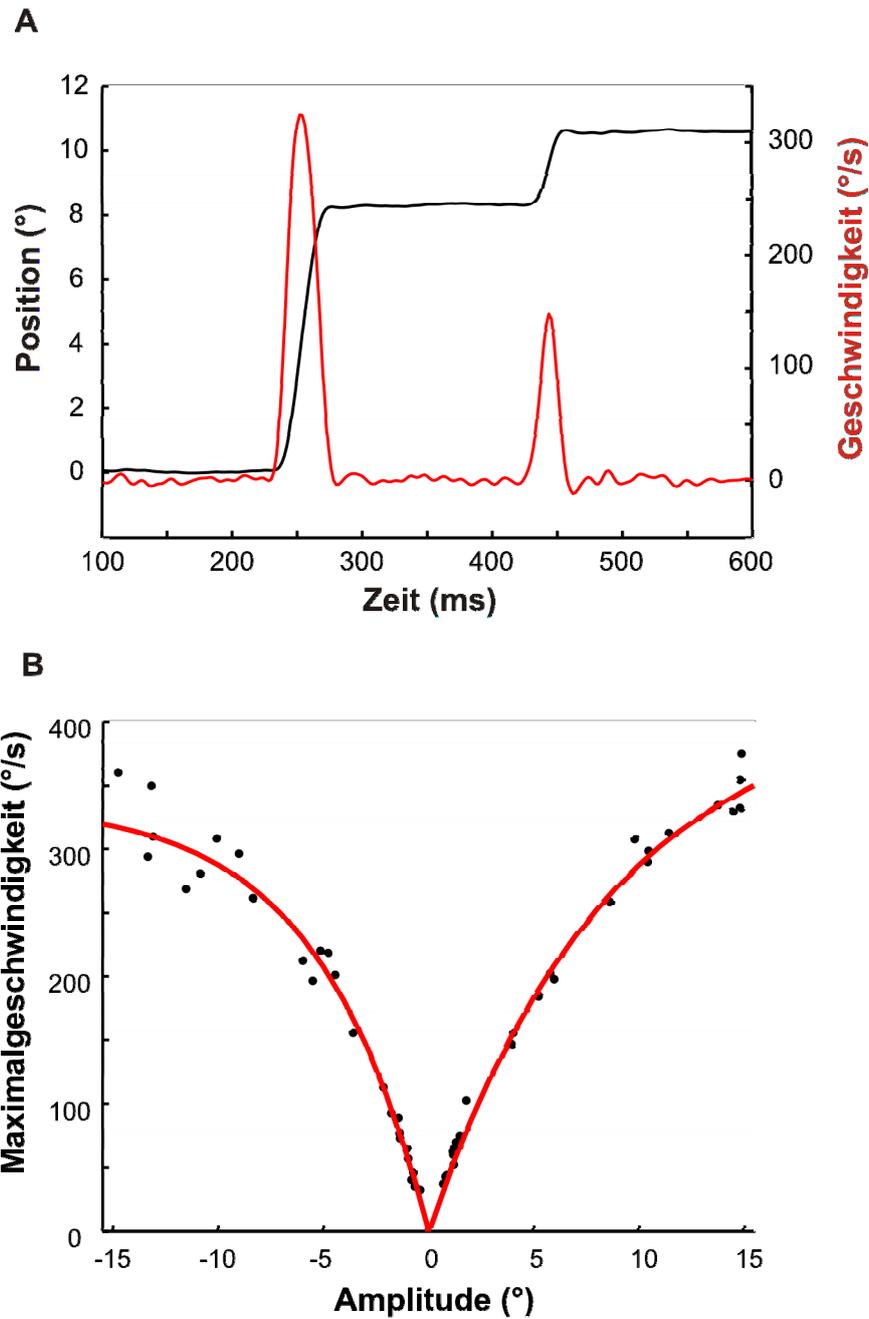
sich als Vergleichsparameter für Augenbewegungen und zur Identifikation von Sakkaden eignen (Bahill et al. 1975). Die Beziehung dieser Parameter verläuft asymptotisch, d.h. die Maximalgeschwindigkeit nähert sich mit steigender Amplitude einem Sättigungswert an.

Einige Faktoren haben Einfluss auf die sakkadische Geschwindigkeit. Beispielsweise sind Sakkaden in Dunkelheit, zu erinnerten Blickzielen (Memory-Sakkaden) und in die entgegen gesetzte Richtung eines visuellen Stimulus (Antisakkaden) langsamer als „normale“ reflexive Sakkaden (Leigh und Zee 2006). Außerdem bewirken das Schließen der Augen sowie eine reduzierte Vigilanz eine Reduktion der Maximalgeschwindigkeit und damit eine Verlangsamung der Sakkade (Zils et al. 2005; Rambold et al. 2002). Im klinischen Alltag ist die Sakkadengeschwindigkeit zum einen ein Hilfsmittel zur Funktionsdiagnostik kleiner Hirnläsionen, die mittels bildgebender Verfahren (z.B. Magnetresonanztomographie, MRT) nicht entdeckt werden können. So kann z.B. eine Läsion der paramedianen pontinen Formatio reticularis (PPRF, s. Abschnitt 1.2.4.) eine Verlangsamung von horizontalen Augenbewegungen nach sich ziehen. Zum anderen dient die Sakkadengeschwindigkeit der Klassifizierung von neurodegenerativen und genetischen Bewegungsstörungen, z.B. des Morbus Parkinson oder spinozerebellärer Ataxien.

#### *1.2.4. Neuronale Steuerung der Sakkaden*

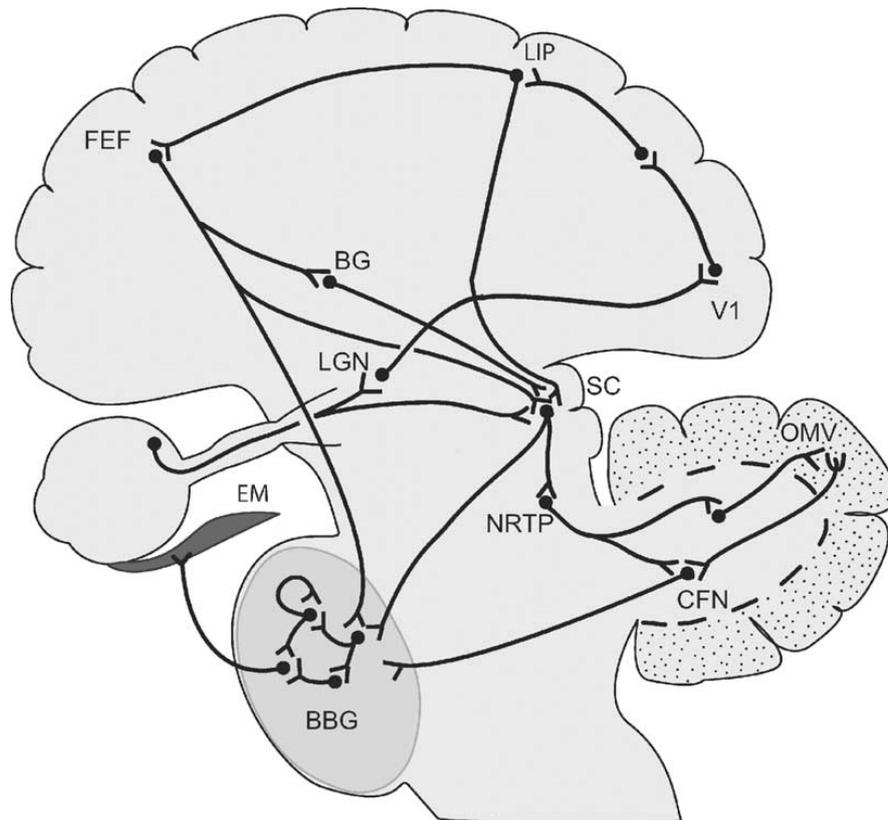
Die Innervation und Steuerung der Augenbewegungen ist komplex und für die verschiedenen Klassen von Augenbewegungen unterschiedlich. Deswegen werden im Folgenden nur die Systeme erläutert, die für diese Studie relevant sind.

Das neuronale Sakkadensystem ist hierarchisch aufgebaut und zahlreiche kortikale und subkortikale Strukturen spielen eine Rolle bei der Sakkadengenerierung. Kortikale Blickzentren beeinflussen präokulomotorische Kerne (u.a. im Mesenzephalon), welche wiederum die Hirnnerven III, IV und VI mit ihren Kerngebieten im Hirnstamm kontrollieren. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der an der Sakkadengenerierung beteiligten Strukturen. Nicht alle Strukturen sind an jeder Sakkade beteiligt. Der Hirnstamm und ein kortikales visuelles Areal sind allerdings immer involviert (Hopp und Fuchs 2004).



**Abbildung 1: Blicksprünge/Sakkaden und Verhältnis von Amplitude und Maximalgeschwindigkeit sakkadischer Augenbewegungen (Main Sequence)**

„A“ zeigt eine Versuchsaufzeichnung mit zwei Blicksprüngen (8° und 2°) und den dazugehörigen Geschwindigkeitsverläufen. Die Sakkadenspur ist schwarz und die Geschwindigkeitsspur rot. Man erkennt, dass die 8°-Sakkade eine maximale Geschwindigkeit von ca. 330°/s und die 2°-Sakkade eine von ca. 150°/s hat. Trägt man nun in ein Koordinatensystem die Maximalgeschwindigkeiten der Augenbewegungen im Verhältnis zur Amplitude auf, erhält man die „main sequence“ (rot), beispielhaft mit Augenbewegungen von Versuchsteilnehmer #7 (Punkte) in „B“ dargestellt.



**Abbildung 2: Neuronale Kontrolle von Augenbewegungen**

Die neuronale Vernetzung spiegelt den Informationsfluss wider und keine Synapsen.  
 Abkürzungen: FEF (frontal eye field, frontales Augenfeld), LIP (laterale intraparietale Area), V1 (primärer visueller Cortex, Area 17), BG (Basalganglien), LGN (laterale geniculate nucleus, Corpus geniculatum laterale), SC (Colliculus superior), NRT (Nucleus reticularis tegmenti pontis), OMV (Okulomotorische Anteile des Vermis), CFN (Nucleus fastigii), BBG (brainstem burst generator, Sakkadengenerator des Hirnstamms), EM (extraoculäre Muskeln, äußere Augenmuskeln). Aus Hopp und Fuchs 2004.

Während der Dauer einer Sakkade ändert sich der Verlauf der Innervation. Kurz vor Beginn der Bewegung, ca. 8ms vorher, kann ein Ausbruch von phasischer Aktivität, der so genannten „pulse“, im entsprechenden Motoneuron gemessen werden. Diese Aktivität ist notwendig für die Überwindung der viskosen Kräfte in der Orbita, um das Auge zu bewegen. Um das Auge nach der Bewegung gegen elastische Kräfte in Position zu halten, ist eine tonische Innervation notwendig, der so genannte „step“. Der graduelle Übergang zwischen „pulse“ und „step“ wird auch als „slide“ Innervation bezeichnet. Insgesamt betrachtet hat eine Sakkade folglich ein „pulse-slide-step-Innervationsmuster“ (Leigh und Zee 2006).

### *Hirnstamm*

Die Generierung von Sakkaden durch prämotorische Befehle beginnt im Hirnstamm. Daran beteiligt sind zwei verschiedene Typen von Neuronen: die „burst neurons“

(BN) und die „omnipause neurons“ (OPN). Bei den „burst neurons“ unterscheidet man zwischen „long-lead“ (LLBN) und „premotor oder short-lead burst neurons“ (SLBN). Die LLBN aktivieren die SLBN, die ca. 12ms vor Sakkadenbeginn erregt werden und deren Aktivitätsprofil mit der Geschwindigkeit der Bewegung korreliert (Keller 1974). Die OPN inhibieren die BN. Sie müssen aber selbst gehemmt werden, damit es zu einer Erregung der SLBN kommen kann. Dieses geschieht wahrscheinlich direkt oder indirekt durch die LLBN (Horn und Büttner-Ennever 1998). Sobald die OPN gehemmt sind, können die SLBN feuern und der „pulse“ beginnt. Wenn die OPN aber aktiv sind, werden die BN gehemmt und die Sakkade stoppt.

Die BN und OPN, die die Augenmuskeln für die horizontalen Bewegungen innervieren, befinden sich in der paramedianen pontinen Formatio reticularis (PPRF). Solche Motoneurone, die für die vertikalen Bewegungen verantwortlich sind, erhalten Impulse von den BN aus dem rostralen interstitialen Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus (riMLF) im Mesencephalon (Horn und Büttner-Ennever 1998). Die OPN befinden sich im Nucleus raphe interpositus.

#### *Colliculus superior*

Ein wichtiges Kontrollzentrum der Sakkadengenerierung und der Koordination der oben erwähnten Neurone ist der Colliculus Superior (Leigh und Zee, 2006). Er dient der Verarbeitung von visuellen Signalen von der Retina, die er über das Zwischenhirn erhält. Außerdem erhält er Afferenzen direkt oder indirekt über die Basalganglien aus sämtlichen kortikalen Strukturen, z.B. dem frontalen Augenfeld (FEF, frontal eye field), und besitzt Efferenzen hauptsächlich zu den prämotorischen Strukturen der Okulomotorik im Hirnstamm, inklusive PPRF und riMLF.

#### *Cerebellum*

Ein weiteres bedeutendes Zentrum des okulomotorischen Systems ist das Cerebellum, welches insbesondere an der Kontrolle der Sakkadenmetrik, d.h. der Sakkadenamplitude und Sakkadenrichtung, beteiligt ist.

#### *Kortikale Strukturen*

Das frontale Augenfeld (FEF) ist ein wesentlicher Bestandteil der kortikalen Sakkadenkontrolle und befindet sich in der ventralen Wand des Sulcus praecentralis sowie im kaudalen Teil des Sulcus frontalis superior (Paus 1996). Seine Hauptfunktion ist die Generierung von Willkürsakkaden, da es mit dem PPRF und dem riMLF in Verbindung steht. Drei andere Areale sind ebenfalls an der Aktivierung

von Willkürsakkaden beteiligt: (i) das supplementäre Augenfeld, (ii) der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPC) und (iii) das anteriore Cingulum.

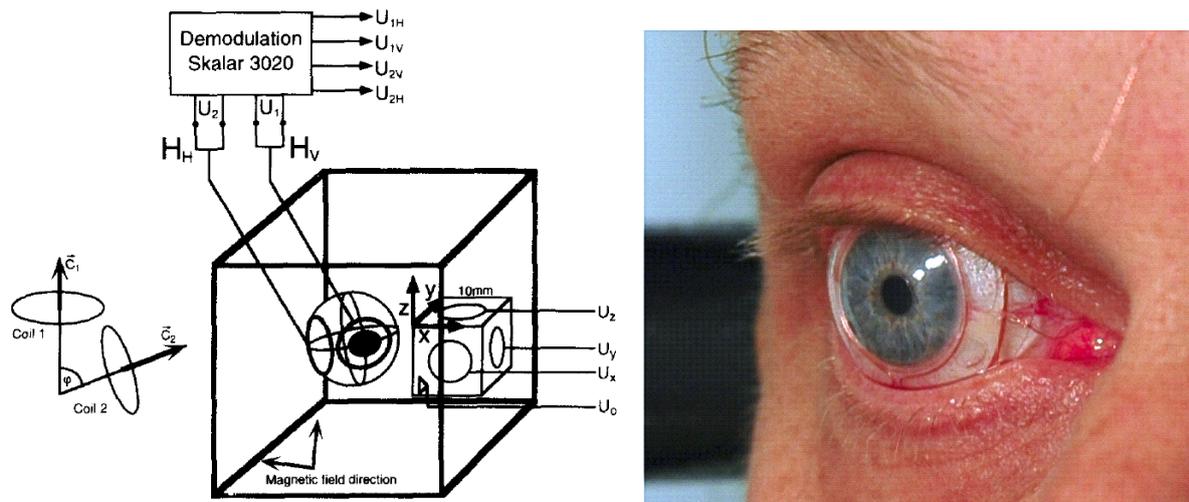
Der Parietallappen ist relevant bei der Kontrolle der reflexiven Sakkaden. Zwei Strukturen sind im Parietallappen an der Okulomotorik beteiligt: (i) der posteriore parietale Cortex (PPC) und (ii) das parietale Augenfeld (PEF). Der PPC ist bedeutsam für Veränderungen der visuellen Aufmerksamkeit. Es spielt also eine Rolle bei der Verarbeitung visueller Reize und konsekutiver Sakkadengenerierung. Das PEF ist eingebunden in die Programmierung der Sakkaden zu visuellen Zielen (Leigh und Zee, 2006).

Der Okzipitallappen mit dem primären und sekundären visuellen Kortex (Area 17 und 18 nach Brodman; V1 und V2) ist essentiell für die Verarbeitung von visuellen Reizen, die von der Retina stammend dort retinotop präsentiert werden.

### **1.3. Aufzeichnung von Augenbewegungen – methodische Möglichkeiten**

Augenbewegungen können mit unterschiedlichen messtechnischen Verfahren aufgezeichnet werden. Für diese Arbeit wurden die Elektrookulographie (EOG), die Videookulographie (VOG) mittels EyeLinkII-System sowie die sklerale Magnetspulen-Technik verwendet. Darüber hinaus gibt es noch andere Methoden, wie das Lichtmengenreflexionsverfahren (Limbustracking) und das Dual-Purkinje-System, die an dieser Stelle aber nur erwähnt werden.

„Goldstandard“ zur Messung der Augenbewegungen ist die sklerale Magnetspulen-Technik mittels der „scleral search coils“ (SSC), ein von Robinson 1963 entwickeltes Verfahren mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung (Robinson 1963). Die SSC sind aus einem Kunststoffring mit eingebetteter Spule aus feinem Kupferdraht aufgebaut. Dieser Draht tritt nasal aus dem Ring aus und ist über einen Messverstärker mit einem PC verbunden. Befindet sich nun diese Spule in einem oszillierenden Magnetfeld, wird Strom induziert, durch den die Position des Auges im Raum bestimmt und aufgezeichnet werden kann (s. Abbildung 3). Die SSC-Methode eignet sich besonders zur hochauflösenden, ortsstabilen Aufzeichnung von Augenbewegungen mit geöffneten und geschlossenen Augen. Sie ist jedoch eine kostspielige und invasive Methode. Ihre Anwendungsdauer sollte 30 Minuten nicht wesentlich überschreiten, auch wenn durch Applikation einer Verbandslinse der Tragekomfort verlängert werden kann (Sprenger et al. 2008).



**Abbildung 3: Links: Skleralen Magnetspulentechnik. Rechts: Auge mit Search Coil und Verbandslinse**

Links aus Bartl et al. 1996; Rechts aus Sprenger et al. 2008

Bei der Videookulographie (VOG) wird das zu messende Auge mit infrarotem Licht bestrahlt, um augenbezogene Landmarken (normalerweise die Pupille) aus dem Videobild zu extrahieren und somit Bewegungen zu verfolgen und aufzuzeichnen. Dieses Verfahren liefert ebenfalls Daten mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung. Es eignet sich aber nicht zur Messung von Augenbewegungen bei geschlossenen Augen, da dann die Landmarke fehlt.

In der Klinik weit verbreitet, da einfach und nicht invasiv anzuwenden, ist das Elektrookulogramm (EOG). Dabei wird die Veränderung des Ruhepotentials der Retina gemessen, indem je zwischen zwei Elektroden abgeleitet wird (ober- und unterhalb, links und rechts des Auges). Es eignet sich sowohl zur Messung bei geöffneten als auch bei geschlossenen Augen. Da – physiologisch bedingt – das EOG ein hohes Signal-Rauschverhältnis aufzeigt, ist die Identifikation von kleinen Augenbewegungen schwierig. Weiterhin ist das Signal nicht ortsstabil; wie bei allen mit Elektroden aufgezeichneten Signalen, zeigt sich ein Signaldrift über die Zeit.

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit einem Vergleich dieser Methoden im Bezug auf die Kinematik von Augenbewegungen. Frens und van der Geest beschrieben für die SSC-Methode eine Verlangsamung und längere Dauer der Augenbewegungen bei geöffneten Augen im Vergleich zum VOG bei ähnlicher räumlicher und zeitlicher Auflösung (Frens und van der Geest 2002). In dieser vorliegenden Studie wird darüber hinaus die Genauigkeit des EOGs sowie

Unterschiede bei geschlossenen Augen näher betrachtet. Diese drei Messmethoden werden momentan in klinischen Studien und der Grundlagenforschung eingesetzt, für die bis jetzt noch keine vergleichende Studie vorliegt. Diese Informationen sind nicht nur für die Schlafforschung sondern auch in der klinischen Neurologie von Relevanz.

#### **1.4. Schlaf und Augenbewegungen**

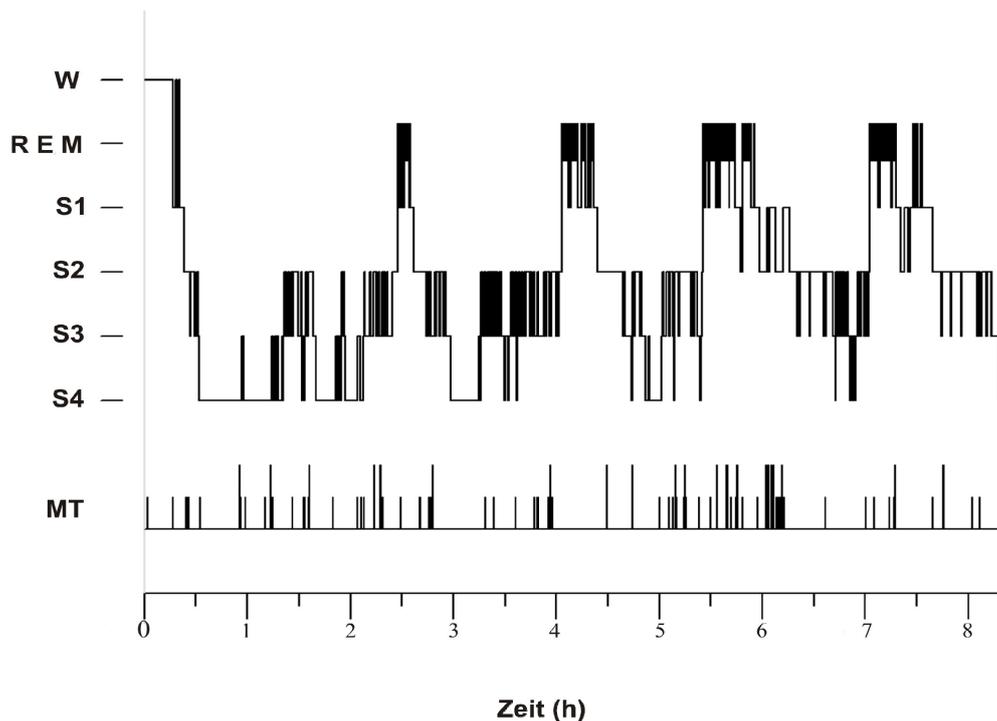
##### *1.4.1. Physiologische Grundlagen des Schlafs*

Eine allgemein gültige Definition des Schlafs existiert nicht. Man kann den Schlaf aber als einen Zustand der äußeren Ruhe und einer geänderten Bewusstseinslage eines Organismus bezeichnen.

Die Menschheit ist seit Jahrtausenden an dem Phänomen „Schlaf“ interessiert. Die Schlafforschung, wie wir sie heute kennen, nimmt ihren Ursprung aber erst mit der Entdeckung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch Hans Berger in den 1920er Jahren (Berger 1929). Ein paar Jahre später beschrieb eine Forschergruppe zum ersten Mal die EEG-Aktivität und ihrer periodischen Veränderungen während des Schlafs (Loomis et al. 1935). Ein weiterer Meilenstein der Schlafforschung war schließlich die Entdeckung der „Rapid Eye Movements“ und somit der REM-Phase (Aserinsky und Kleitman 1953). Seitdem ist der Schlaf ein großer Forschungsschwerpunkt. Ein intensiv untersuchtes Phänomen ist dabei das Aktivitätsmuster des Zentralnervensystems, das im Gegensatz zum äußeren Erscheinungsbild einer schlafenden Person sehr aktiv ist.

Um die elektrophysiologischen Aktivitäten aufzeichnen zu können, bedient man sich der Polysomnographie. Dabei werden transdermal die elektrischen Aktivitäten des Gehirns mittels EEG, der Muskelaktivität mittels Elektromyogramm (EMG), und der Augen mittels EOG gemessen. Rechtschaffen und Kales entwickelten ein Klassifikationssystem, nach welchem Schlaf in 5 Stadien unterschiedlicher elektrophysiologischer Aktivität eingeteilt werden kann (Rechtschaffen und Kales 1968). Ein relevanter Begriff ist dabei die so genannte Schlafarchitektur, die die Häufigkeit, Verteilung und Reihenfolge der Schlafstadien beschreibt. Abbildung 4 zeigt ein Hypnogramm eines Probanden, das dessen Schlafarchitektur widerspiegelt. Physiologischer Schlaf beginnt mit dem Einschlafstadium S1, durchläuft die zunehmend tieferen Schlafphasen Stadium S2 und die Tiefschlafstadien S3 und S4.

Diese vier Phasen werden auch als N(on)REM-Schlaf bezeichnet. Anschließend werden diese Stadien reziprok durchlaufen, bis sich meist an Stadium 1 oder 2 die REM-Phase anschließt. Diese fünf Phasen werden im Laufe der Nacht zyklisch vier bis fünf Mal durchlaufen. Ein Zyklus dauert etwa 90 Minuten, wobei zu Beginn der Nacht der NREM-Schlaf dominiert, in den Morgenstunden der Anteil des REM-Schlafs aber stetig zunimmt und die Tiefschlafphasen seltener und kürzer vorkommen.



**Abbildung 4: Hypnogramm**

„W“ steht für wach, „S1-S4“ für die Schlafstadien 1 bis 4, „REM“ für die REM-Phase und „MT“ für Movement Time (Bewegungsartefakte). Gezeigt sind Daten von Proband #9.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Schlafstadien und ihre Merkmale. Drei weitere Begriffe sind in diesem Zusammenhang essentiell: (i) die Einschlaf latenz, (ii) die REM-Latenz und (iii) die REM-Dichte. Die Einschlaf latenz ist die Dauer zwischen Löschen des Lichtes und erstmaligem Auftreten des Stadiums S2. Die REM-Latenz beschreibt die Dauer zwischen Schlafbeginn und erstmaligem Auftreten der REMs und die REM-Dichte ist die Anzahl der Augenbewegungen während der REM-Phase. Letztere nimmt mit steigender Schlafdauer zu.

Auch im Verlauf eines Menschenlebens ändert sich die Zusammensetzung der Schlafstadien (Feinberg 1974). Als Säugling hat man bei einer durchschnittlichen Schlafdauer von 16 Stunden noch einen REM-Anteil von etwa 50%. Sowohl die

Schlafdauer als auch der REM-Anteil nehmen mit zunehmendem Alter konstant ab. Als junger Erwachsener schläft man durchschnittlich sieben bis acht Stunden, als 50-Jähriger noch etwa 6 Stunden. Der REM-Anteil nimmt im Erwachsenenalter auf 20% ab.

<b>Stadium</b>	<b>EEG</b>	<b>EOG</b>	<b>EMG</b>	<b>Bezeichnung</b>
<b>Wach</b>	$\alpha$ - und $\beta$ -Aktivität	Lidschläge, Augenbewegungen	Bewegungs- artefakte, hoher Tonus	
<b>S1</b>	$\alpha$ - Aktivität < 50%, $\theta$ - Aktivität Vertexzacken	langsame, rollende Augenbewegungen	Abnahme des Tonus	Einschlaf- phase
<b>S2</b>	$\theta$ - Aktivität K- Komplexe, Schlafspindeln	keine Augenbewegungen	Abnahme des Tonus	Leichtschlaf
<b>S3</b>	$\delta$ - Aktivität 20% bis 50%	keine Augenbewegungen	Abnahme des Tonus	mitteltiefer Schlaf
<b>S4</b>	$\delta$ - Aktivität > 50%	keine Augenbewegungen	Abnahme des Tonus	Tiefschlaf
<b>REM</b>	$\alpha$ - und $\theta$ - Aktivität, Sägezahnwellen	Augenbewegungen	niedrige Amplitude, niedriger Tonus	Traumschlaf

**Tabelle 1: Klassifikation und Charakteristika der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968)**

#### 1.4.2. Merkmale der REM-Phase

Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet durch eine EEG-Aktivität, die der des Wachzustandes ähnelt ( $\alpha$ - und  $\theta$ -Aktivität), sowie durch einen niedrigen Muskeltonus und folglich einer niedrigen Amplitude im EMG. Ein weiteres Charakteristikum, die autonome Dysregulation, bewirkt eine gesteigerte Atem- und Pulsfrequenz und einen Anstieg des Blutdrucks (Diederich 2007). Außerdem weist sich diese Phase durch ein besonderes Merkmal aus, die schnellen Augenbewegungen, die sonst keine andere Schlafphase zeigt. Die REM-Phase kann in einen tonischen (ohne Augenbewegungen) und phasischen Teil (mit Augenbewegungen) untergliedert werden (Wehrle et al. 2007). Der REM-Schlaf wird auch als Traumschlaf bezeichnet, da Personen, die in dieser Phase geweckt wurden, besonders häufig von Träumen berichtet haben, die außerdem lebhaft und plastisch waren (Foulkes 1962).

Ein weiteres elektrophysiologisches Merkmal sind die PGO- (ponto-geniculo-occipitalen) Wellen, die, wie der Name herleitet, im Pons entstehen und sich über den lateralen Nucleus geniculatus bis zum Okzipitalkortex ausbreiten. Sie treten unmittelbar vor und während des REM-Schlafs auf und sollen u.a. eine Rolle bei der Informationsübermittlung von Augenbewegungen zum Kortex spielen (Nelson et al. 1983). Dieses Merkmal wurde in Versuchen mit Katzen entdeckt, konnte bislang aber nur eingeschränkt im Menschen bestätigt werden (Lim et al. 2007; Miyauchi et al. 2009; Wehrle et al. 2005).

#### 1.4.3. *Funktion der Rapid Eye Movements (REMs)*

Als Aserinsky und Kleitman in den 1950er Jahren dieses Phänomen entdeckten, wurde widerlegt, dass während des Schlafs sämtliche Gehirnaktivität aufhört, sondern sogar gezeigt, dass aktive Prozesse ablaufen (Aserinsky und Kleitman 1953). Das okulomotorische Bild der REMs wurde damals mit dem sakkadischen Absuchen einer visuellen Szene verglichen. Es stellte sich daher die Frage, welche Aufgabe die schnellen Augenbewegungen in dieser Schlafphase haben. Zahlreiche Hypothesen und Theorien wurden aufgestellt, aber bislang kein endgültiges Ergebnis gefunden. Dement und Kleitman waren 1957 der Meinung, dass REMs dem sakkadischen „Scanning“ einer imaginierten Traumszene entsprechen (Dement und Kleitman 1957). Diese Hypothese wird bis heute kontrovers debattiert.

Zahlreiche Studien untermauern diese Annahme. Es wurden Ähnlichkeiten zwischen REMs und Sakkaden während der Vorstellung einer visuellen Szene sowie für Sakkaden in Dunkelheit und mit geschlossenen Augen gefunden (Herman et al. 1983). Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studien haben gezeigt, dass während der REMs ähnliche kortikale Areale aktiviert werden wie bei Sakkaden im Wachen (Hong et al. 1995; Braun et al. 1998). Darüber hinaus wurden Analogien zwischen den postsakkadischen kortikalen Potenzialen von Sakkaden und REM gefunden (Miyauchi et al. 1990). Unterstützt werden diese Ergebnisse von klinischen Studien, die gezeigt haben, dass Patienten mit Läsionen in kortikalen Sakkadengebieten und visuellem Hemineglect Schwierigkeiten in der Generierung von Sakkaden nach links und eine reduzierte Frequenz von REMs nach links haben (Doricchi et al. 1993; Doricchi et al. 1996).

Der Hypothese von Dement und Kleitman widersprechen die Ergebnisse folgender Studien. Die Dynamik von REMs und Sakkaden unterscheiden sich dahin gehend,

dass REMs eine reduzierte Geschwindigkeit haben (Aserinsky et al. 1985). In Versuchen an Affen wurde gezeigt, dass es keinen Unterschied zwischen REMs und Spontansakkaden in Dunkelheit gibt (Zhou und King 1997). Im binokularen Versuch präsentierte dieselbe Studie, dass die Augen während der REM-Phase sich unkoordiniert bewegen. Die Autoren führen damit an, dass REMs keine visuelle Szene „scannen“, da sonst jedes Auge seinen eigenen Traum anschauen würde. Bis heute wurden diese Ergebnisse aber nicht durch Studien am Menschen bestätigt. Eine weitere Arbeitsgruppe konnte kein Bereitschaftspotenzial für REMs dafür aber postsakkadische positive Potentiale über parietookzipitalen Arealen ableiten (Ogawa et al. 2002; Ogawa et al. 2005). Diese Ergebnisse wurden gegen die erstgenannte Hypothese und als Beweis für visuelle Nachbereitung ausgelegt. Sie interpretierten dies zum Einen als Übereinstimmung mit der von Hobson und McCarley entwickelten „Activation-Synthesis-Hypothese“ (Hobson und McCarley 1977). Laut dieser Hypothese werden durch zufällige Hirnstammimpulse im REM-Schlaf kortikale Areale (bes. das Frontalhirn) aktiviert. Diese Aktivitätsschübe werden im Frontalhirn verrechnet und ein Traum wird generiert. Zum Anderen legten Ogawa et al. ihre Ergebnisse als Bestätigung der von Okuma et al. entwickelten „sensory image-free association hypothesis“ aus (Okuma 1992). Hier wird angenommen, dass ein Zustand von Müdigkeit (EEG-Aktivität wie S1) und Muskelatonie unorganisiertes Denken hervorruft, der als Hintergrund des REM-Schlafs diene. Die phasische Exzitation des Gehirns, die zusammen mit REMs auftrete, aktiviere das hippokampale-neokortikale Erinnerungssystem und ziehe sensorische Bilder aus dem Erinnerungsreservoir des Gehirns. Der Träumer assoziiere nun frei die aufeinander folgenden sensorischen Bilder und erträume eine Geschichte. Diese letzten beiden Hypothesen implizieren, dass die Augenbewegungen im REM-Schlaf eher unkontrolliert sind und mit dem Anschauen einer Traumszenarie nicht verbunden sind.

In der neueren Zeit haben viele Studien, die sich mit der Erforschung der REM-Phase und der REMs befasst haben, hauptsächlich bildgebende Verfahren genutzt. In den 1980er Jahren wurde zuletzt ein direkter Vergleich bezogen auf die Kinematik der REMs und der Wachsakkaden angestellt (Aserinsky et al. 1985; Herman et al. 1983). Die Ergebnisse der damaligen Studien waren kontrovers. Herman et al. fanden eine vergleichbare Geschwindigkeit von Wachsakkaden und REMs, während Aserinsky et al. zeigten, dass die REMs langsamer sind als die Augenbewegungen

im Wachen. Was damals bei beiden Studien fehlte, war eine systematische Einteilung der Stimuli in der Wachbedingung. Beide haben nicht-semantische Stimuli präsentiert (z.B. Lampen) und die Probanden entweder mit geschlossenen Augen ein Kartenspiel spielen lassen bzw. in ein Gespräch verwickelt. Semantische Stimuli (z.B. Bilder) wurden nicht gezeigt. Möglicherweise machen aber Stimuli mit unterschiedlichem semantischem Gehalt bei der Kinematik der Wachsakkaden einen Effekt aus.

### **1.5. Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit enthält methodische und inhaltliche Fragestellungen zur neuronalen Kontrolle von Sakkaden. Zum einen werden die Augenbewegungen im Wachen und während der REM-Phase miteinander verglichen mit dem Ziel, die REMs bezogen auf ihre Kinematik charakterisieren zu können und Rückschlüsse auf ihre neuronale Kontrolle und damit ihre Funktion ziehen zu können. Zum anderen werden verschiedene Methoden zur Messung von Augenbewegungen (s. Abschnitt 1.4.) gegenüber gestellt, um mögliche technisch bedingte Unterschiede der Messdaten für den klinischen und wissenschaftlichen Gebrauch zu quantifizieren.

Im ersten Teil (Experiment I) wird der Frage nachgegangen, ob REMs eine Form des visuellen Verarbeitens (Vorstellens) während des Träumens darstellen. Dazu wird zunächst die Kinematik von Sakkaden im Wachen untersucht. Divergieren die Geschwindigkeiten von Sakkaden bei der Präsentation (oder Vorstellung) von unterschiedlichen Stimuli? Darauf aufbauend wird die Kinematik der REMs mit der von Sakkaden im Wachen verglichen. Folgende Hypothese wird überprüft: *REMs weisen eine vergleichbare Kinematik wie willkürliche Sakkaden im Wachzustand auf.* Wenn die Hypothese bestätigt werden kann, wäre dies ein weiterer Hinweis darauf, dass REMs eine aktive Form des Träumens darstellen. Wird die Hypothese widerlegt, würde die These gestärkt, dass REMs unwillkürliche Augenbewegungen darstellen, die nicht mit dem Verarbeiten von visuellen Inhalten im Traumschlaf in Zusammenhang stehen.

Im zweiten Teil (Experiment II) werden drei Messsysteme (EOG, VOG, SSC) hinsichtlich der von ihnen gemessenen Sakkadenkinematik, am Beispiel der Sakkadengeschwindigkeit, verglichen. Dabei wird folgende Hypothese überprüft: *Die reduzierte maximale Geschwindigkeit von Augenbewegungen bei geschlossenen Augen ist kein Messartefakt des Elektrookulogramms sondern spiegelt den Einfluss*

*zusätzlicher Rückkopplungsschleifen bei geschlossenen Augen wieder. Gleichzeitig wird die Validität von Augenbewegungsdaten überprüft, die mittels Elektrokulogramm in der klinischen Routinediagnostik aufgezeichnet werden. Folgende Hypothese wird dazu getestet: Das Elektrokulogramm liefert Geschwindigkeitsdaten, die in ihrer Validität vergleichbar sind zu denen, die mittels Videokulographie oder Search Coil gemessen wurden.*

## **2. Methoden**

### **2.1. Probanden**

Im Rahmen der Studie wurden nach vorhergehender Aufklärung und Einverständniserklärung gemäß der Deklaration von Helsinki elf gesunde Probanden im Alter von 19 bis 42 Jahren (Median 24,5) untersucht, darunter sieben weibliche und vier männliche Versuchsteilnehmer. Voraussetzungen für die Teilnahme waren ein normaler oder korrigierter Visus, uneingeschränkte Farbtüchtigkeit, keine neurologischen oder ophthalmologischen Vorerkrankungen, keine Erkrankung zur Zeit der Untersuchung und ein regulärer Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer durchschnittlichen Schlafdauer von 7-9 Stunden.

Der Nah- und Fern-Visus wurde mittels Sehtafeln, die Farbtüchtigkeit mit den Ishihara-Farbtafeln (Ishihara's Test, Kanehara & Co., Ltd., Tokyo/Japan) überprüft.

Diese Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck zugelassen (Nr. 06-074).

### **2.2. Genereller Versuchsablauf**

Die Versuchsdauer umfasste zwei aufeinander folgende Nächte. Die erste Versuchsnacht diente der Adaptation an die Versuchsbedingungen im Schlaflabor, in der bereits EEG-, EMG- und EOG-Aufzeichnungen während des Schlafs stattfanden. Dieser Teil dauerte von 23 Uhr bis 7 Uhr und die Probanden wurden zwischendurch nicht geweckt.

Die zweite Versuchsnacht begann gegen 21 Uhr. Nach Anlegen der EEG-, EMG- und EOG-Elektroden absolvierten die Probanden eine Sakkadenmessung im Okulomotorik-Labor mittels VOG und EOG. Danach folgte die Schlafmessung mit EEG-, EMG- und EOG-Ableitungen. Auch dieser Versuchsabschnitt endete wiederum gegen 7 Uhr und die Probanden wurden zwischenzeitlich nicht geweckt.

Um mögliche Auswirkungen der SSC auf die Sakkadenkinematik bei Augenbewegungen ohne visuellen Stimulus bzw. bei geschlossenen Augenbewegungen zu untersuchen, wurde in einer zweiten Messung der Sakkadenversuch mit EOG und SSC an 10 Probanden wiederholt.

### 2.2.1. *Messaufbau im Okulomotorik-Labor*

Die Probanden saßen direkt vor einem Tisch mit integrierter Kinnstütze zur Kopffixierung. In einem Abstand von 60cm (Auge zum Bildschirm) befand sich ein 19" Röhrenmonitor (Vision Master Pro450, A901 HT, Iiyama Elect. Corp., Tokyo/Japan), auf dem die Stimuli mit 100Hz Bildwiederholungsrate, einer Auflösung von 1024 x 768 Pixeln und 32bit Farbtiefe gezeigt wurden. Die Stimulusgenerierung erfolgte mittels MATLAB (The Mathworks, Natick, MA) und der Cogent Toolbox (Romaya, <http://www.vislab.ucl.ac.uk/cogent.php>).

Der Raum wurde vollständig abgedunkelt, damit die Versuchspersonen keine visuelle Orientierung hatten. Bei der Validierung der Versuche stellte sich heraus, dass der Bildschirm nachleuchtete und damit die Probanden eine nicht erwünschte Orientierung bekamen. Daher wurde eine schwarze Blende installiert, die auf Signal manuell vor den Monitor gefahren wurde. Somit wurde den Probanden jegliche visuelle Referenz während der Imagination von Stimuli mit geöffneten Augen entzogen.

Die Probanden absolvierten eine etwa 20-minütige Übungsphase, bevor die eigentliche Messung begann.

### 2.2.2. *Aufzeichnung der Augenbewegungen*

Für Experiment I (Vergleich Wachsakkaden zu REMs) wurden die Sakkaden mittels EOG und einem videobasierten EyelinkII-System (SR Research Ltd., Osgoode ON, Canada) gemessen und aufgezeichnet. Dabei wurde das EOG wie in Abschnitt 2.2.3. beschrieben angebracht. Für die Auswertung des Vergleichs REMs vs. Wachsakkaden wurden die EOG-Daten verwendet (s. Abschnitte 3.2. und 3.3.). Die Daten des EyelinkII-Systems (VOG) dienten hier zur Überprüfung der Probanden-Compliance während der Aufzeichnung der Wachsakkaden. Erklärungen zur Funktionsweise dieser Messmethoden sind in Abschnitt 1.3. beschrieben. Weitere Informationen zur Anbringung und Ableitungen des EOGs sind in Abschnitt 2.2.3. zu finden.

Für Experiment II (Methodenvergleich) wurde zum Vergleich zur Sakkadenaufzeichnung mittels VOG und EOG eine weitere Messung simultan mittels „Scleral Search Coil“ (SSC) und EOG durchgeführt. Die SSC ist zurzeit die genaueste Methode zur Messung von Augenbewegungen (besonders bei

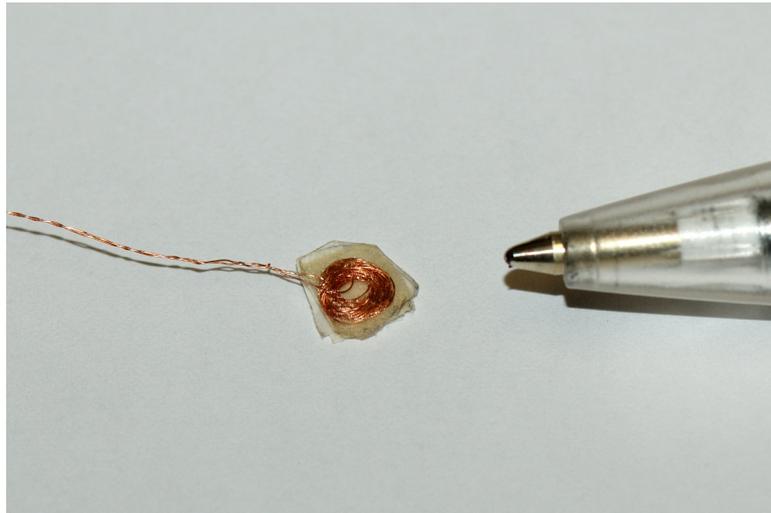
geschlossenen Augen). Für diese Studie wurde ein Search Coil System (CNC Engineering, Seattle WA) sowie Standard Search Coils (Skalar Med, Delft NL) verwendet. Im Versuchsraum wurde ein magnetisches Feld durch Spulen erzeugt, die sich in einem 2x2x2m messenden Rahmen befinden. Durch die elektromagnetische Induktion wird ein Strom in der SSC induziert, dessen Amplitude und Polarisierung sich mit den Richtungsänderungen der SSC ändert. Durch Aufzeichnung und Auswertung dieser Werte kann die Position des Auges ermittelt werden (Bartl et al. 1996).

Die Daten wurden in binärer Form mit 500Hz mittels Labview (Version 4.0 National Instruments, Austin TX) und 12bit Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI-6071E, National Instruments, Austin TX) aufgezeichnet.

Durch die Verwendung einer in der Ophthalmologie gebräuchlichen Verbandslinse mit 20,5mm Durchmesser (Megasoft®, Procornea, Eerbeek/Niederlande) wurde der Tragekomfort verbessert (Sprenger et al. 2008). Daher wurden die Messungen mit SSC und Verbandslinse durchgeführt. Dabei wurde zunächst die Cornea mittels Conjucaïn®EDO® (Oxybuprocain) anästhesiert und anschließend die SSC eingesetzt. Über die SSC wurde dann eine Verbandslinse gelegt. Einige Probanden bekamen zusätzlich Tränenersatzmittel (Lacrimal® OK, Pharm-Allergan GmbH) getropft, um ein Fremdkörpergefühl zu vermindern. Die SSC wurde bei allen Versuchsteilnehmern in das dominante Auge eingesetzt, das durch den Porta-Test und den Miles-Test ermittelt wurde (Roth et al. 2002).

Um auftretende Messfehler durch Kopfbewegungen zu erfassen, wurde zusätzlich eine SSC an der Stirn angebracht, um diese ggf. aus den Augenbewegungen herauszurechnen.

Außerdem wurde eine Lidcoil (s. Abbildung 5) auf dem Lid des nicht gemessenen Auges befestigt (Rambold et al. 2005). Diese Lidcoil ist wie die SSC aus einer Kupferspule aufgebaut, hat aber einen Durchmesser von etwa 0,3cm. Dadurch konnte die Position des Lids ermittelt und somit überprüft werden, dass die Probanden bei den jeweiligen Versuchsabschnitten auch die Augen geschlossen hatten.



**Abbildung 5: Lidcoil**

Zur Veranschaulichung der Größenverhältnisse wurde diese in der Studie verwendete Lidcoil neben einem Kugelschreiber abgelichtet.

### 2.2.3. *Polysomnographische Aufzeichnung*

Die 25 Ableitungselektroden des EEG wurden mit Hilfe einer Aufzeichnungskappe (Fa. Easycap GmbH, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) und mit Elektrodenpaste (Abrasives Elektoden Gel, Theodor-Körner-Apotheke, Graz, Österreich) nach dem internationalen 10-20 System auf der Kopfhaut angebracht. Das EOG und EMG wurde mit Ag/AgCl-Elektroden und Elektrodenpaste (Synapse/conductive electrode cream, Med-Tek/Synapse, Arcadia, Canada) über dem nicht-dominanten Auge abgeleitet. Die Elektroden wurden supra- und infraorbital über der Mitte des zu messenden Auges platziert sowie lateral am temporalen Augenwinkel beider Augen. Zwei EMG-Elektroden wurden am Kinn über dem M. mentalis befestigt. Zwei Referenzelektroden wurden auf die Nasenflügel aufgeklebt. Die Erdungselektrode wurde an der Stirn angebracht. Abbildung 6 zeigt die Verkabelung eines Probanden vor Beginn der Messung.

Die Aufzeichnung des EEG und des EMG erfolgte mit einer Auflösung von  $0,1\mu\text{V}$ , einem Messbereich von  $\pm 3,27\text{mV}$ , einer Zeitkonstante von  $10\text{s}$  sowie einem Tiefpassfilter von  $250\text{Hz}$ . Die DC-Aufzeichnung des EOG wurde mit einem Tiefpassfilter von  $250\text{Hz}$ , einer Auflösung von  $0,5\mu\text{V}$  in einem Messbereich von  $\pm 16,38\text{mV}$  durchgeführt. Für die Aufzeichnung wurde der BrainAmp Recorder (BrainAmp MR plus, Brainproducts, München) genutzt.



**Abbildung 6: Proband kurz vor dem Versuchsstart; links: Messung mit Search Coil und EOG; rechts: Mit Videokulographie und EOG**

#### *2.2.4. Messaufbau im Schlaflabor*

Die beiden Nächte zur Versuchsdurchführung fanden im Schlaflabor der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck statt. Das Labor ist unterteilt in zwei Räume, einem abdunkelbaren und schallisolierten Raum für die Schlafenden sowie einem Technikraum für den Versuchsleiter.

Vor Schlafbeginn durchliefen die Probanden eine Kalibrierung der Augenbewegungen in 5°-Schritten von 0° bis 30° horizontal und von 0° bis 15° vertikal.

Die Versuchsteilnehmer wurden am nächsten Morgen zwischen 7:00 und 7:30 Uhr geweckt, nachdem sie mindestens sieben Stunden geschlafen hatten. Anschließend wurde eine weitere Kalibrierung durchgeführt. Alle Probanden gaben an, geträumt zu haben.

Die Aufzeichnung mittels EEG, EOG und EMG erfolgte wie bereits im Abschnitt 2.2.3 beschrieben.

### **2.3. Versuchsparadigma**

Bevor die eigentliche Messung begann, absolvierten die Probanden einen Übungsteil. Dabei wurden ähnliche Stimuli gezeigt, die auch während der Messung präsentiert wurden. Sobald den Teilnehmern die SSC eingesetzt wurde und sie an das EEG-System angeschlossen waren, wurde der Versuchsraum abgedunkelt.

Nach der Kalibrierung (jeweils 10° horizontal und vertikal) wurde die Messung, die ca. 35 Minuten dauerte, begonnen.

### 2.3.1. Visuelle Stimuli

Im ersten Versuchsabschnitt wurden den Probanden verschiedene (semantische und nicht-semantische) visuelle Stimuli auf dem Monitor präsentiert.

Jeder Stimulus wurde unter drei verschiedenen Bedingungen untersucht: (i) die Probanden sollten reflektorisch bzw. willkürlich den sichtbaren Stimulus betrachten. (ii) Der Stimulus wurde entfernt, die Probanden wurden aufgefordert, sich den vorher betrachteten Stimulus mit geöffneten Augen bildhaft vorzustellen. (iii) Wie zuvor sollten sich die Probanden den Stimulus vorstellen, jetzt jedoch mit geschlossenen Augen. Die Reihenfolge von (ii) und (iii) wurden systematisch variiert. Eine Sonderstellung hatte das Sakkaden-Paradigma.

#### 2.3.1.1. 2D-Sakkaden-Paradigma (nicht-semantischer Stimulus)

Es wurden Sakkaden von einem zentralen Fixierpunkt zu peripher gelegenen Punkten mit einer Amplitude von 5° oder 10° horizontal, vertikal oder oblique ausgelöst. Die Punkte waren rot auf schwarzem Hintergrund. Insgesamt enthielt dieser Teil 16 Blickziele, die sie vom zentralen Fixierpunkt ausgehend einzeln anschauen sollten, und dauerte 45 Sekunden.

#### 2.3.1.2. Horizontalsakkaden-Paradigma (nicht-semantischer Stimulus)

Wie in 2.3.1.1. wurden Punkte mit einer Amplitude von 5°, 10° und 15° horizontal nach links und rechts mit 5 Wiederholungen (insgesamt 30 Abläufe) gezeigt.

#### 2.3.1.3. Bild-Paradigma (semantischer Stimulus)

Den Probanden wurde ein zentraler Fixierpunkt (Dauer 2 s) und darauf folgend für 10 Sekunden ein Bild gezeigt, welches sie ohne festgelegte Bedingungen anschauen sollten. Mit einer Pause von 3 Sekunden wurde der Bildschirm verdunkelt und die Probanden sollten sich das Bild je 10 Sekunden mit geöffneten und anschließend mit geschlossenen Augen vorstellen.

Nach diesem Schema wurden 8 Bilder gezeigt (s. Anhang, Abbildung 14). Eines der Bilder wurde dem „Integrierten psychologischen Therapie-Programm für schizophrene Patienten“ entnommen (Roder et al. 1997).

#### 2.3.1.4. Video-Paradigma (semantischer Stimulus)

Den Probanden wurde nach einem Fixierpunkt (Dauer 2s) ein 20 Sekunden dauerndes Video ohne Ton im Vollbild-Modus ( $36^\circ \times 27^\circ$ ) präsentiert. Anschließend hatten sie je 20 Sekunden Zeit, sich das Video noch einmal mit geöffneten und mit geschlossenen Augen vorzustellen.

Nach diesem Schema wurden zwei unterschiedliche Videos gezeigt.

#### 2.3.2. „Nicht-visuelle Stimuli“

In diesem Versuchsteil hatten die Probanden die Augen geschlossen und bekamen nicht-visuelle Stimuli präsentiert.

##### 2.3.2.1. Auditive Aufgabe

Mittels Lautsprecher wurde den Probanden eine virtuelle Szenerie beschrieben, in die sie sich hineinversetzen sollten. Diese Aufgabe wurde in zwei Teile zu je 20 Sekunden aufgeteilt. Der erste Teil bestand aus einer Szenerie-Beschreibung, die hauptsächlich horizontale Elemente enthielt, während der zweite Teil vertikale Komponenten beinhaltete. Nach jedem Abschnitt hatten die Probanden 10 Sekunden Zeit, sich das Gehörte noch einmal vorzustellen.

##### 2.3.2.2. Spontansakkaden-Paradigma

Für 30 Sekunden bekamen die Teilnehmer keine weitere Aufgabe gestellt. Es wurde ihnen nicht mitgeteilt, dass die Aufzeichnungen weiter liefen.

##### 2.3.2.3. Rechenaufgabe

Die Testpersonen hatten 30 Sekunden Zeit von 100 iterativ 7 zu subtrahieren.

### **2.4. Datenanalyse**

#### 2.4.1. Auswertung der Wachsakkaden

Die Auswertung der Augenbewegungen im Wachzustand erfolgte mittels eines interaktiven in MATLAB (Version R2009a, The Mathworks, Natick/MA) geschriebenen Programms. Dabei wurden Sakkaden in den kalibrierten Augendaten automatisch (Amplitudenkriterium  $>0,2^\circ$  und Geschwindigkeitskriterium  $>25^\circ/s$ ) erfasst und manuell, wie in anderen Studien (Gais et al. 2008), überprüft. Um die Geschwindigkeit der Augenbewegungen bei einer gegebenen Amplitude vergleichbar zu machen, wurde der Zusammenhang zwischen Sakkadenamplitude und

Maximalgeschwindigkeit, die „Main Sequence“ (Zils et al. 2005; Bahill et al. 1975) mittels Downhill-Simplex Verfahren (Nelder und Mead 1965) anhand einer Exponentialfunktion bestimmt:

$$f(x) = V_{\max} * \left( 1 - e^{\frac{-\text{Amplitude}}{c}} \right)$$

Für die Berechnung der Dauer einer Sakkade wurde das Verhältnis der Sakkadendauer zur jeweiligen Amplitude über die durchgeführten Augenbewegungen in dem Versuchsdurchgang mittels linearer Regression (RobustFit Prozedur in Matlab ®) erhoben. Für die statistische Auswertung wurde aus den Fit-Parametern die Dauer für eine 15° Sakkade ermittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL). Die Signifikanzprüfung wurde mit einer ANOVA im Messwiederholungsdesign mit den Innersubjektfaktoren dem *Stimulus* (Videos, Bilder, nichtsemantische Stimuli), *Sichtbarkeit des Stimulus* (sichtbar vs. nicht sichtbar) und *Lidschluss* (geöffnete vs. geschlossene Augen) sowie *REMs* durchgeführt. Da im REM-Schlaf kein visueller Stimulus gegeben war, wurden die beiden ANOVAs unabhängig voneinander ausgeführt.

Post-hoc univariate paarweise Vergleiche wurden mit der Bonferroni Korrektur für multiple Vergleiche angewendet. Zusätzlich wurden Haupteffekte mit T-Tests überprüft.

Unterschiede mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95% ( $p < 0.05$ ) wurden als signifikant erachtet. Aufgeführte Daten werden, wenn nicht anders vermerkt, als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts dargestellt.

#### 2.4.2. Auswertung der Schlafdaten

Die Auswertung der Schlafstadien der Probe- und Messnacht erfolgte nach Standardkriterien (Rechtschaffen und Kales 1968). Hierzu wurden die EEG-Ableitungspositionen C3 und C4 sowie EOG und EMG mit einem Tiefpassfilter von 30 Hz genutzt. Im weiteren Verlauf lag das Hauptaugenmerk auf der REM-Phase, da die REMs anschließend mit der vorher beschriebenen Prozedur für Wachsakkaden ausgewertet wurden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Schlafmessung

Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der Schlafstadien gibt Tabelle 2. Ein Proband wurde aufgrund eines Wachanteils von ca. 82% in der Probenacht aus der Auswertung genommen. Alle weiteren Rechnungen erfolgen deshalb mit  $n = 10$ . Darüber hinaus zeigten alle Probanden eine physiologische Schlafarchitektur auch unter Laborbedingungen. Traumberichte analog zu Hong et al. wurden in dieser Studie nicht betrachtet (Hong et al. 1997); jedoch gaben alle Probanden bei der Befragung am Morgen nach der Messnacht an, geträumt zu haben.

Schlafstadium	Messnacht	Probenacht
Schlafdauer (min)	467,50 (7,40)	455,10 (9,70)
Einschlaflatenz (min)	4,60 (0,80)	8,30 (2,94)
REM- Latenz (min)	102,50 (9,30)	114,50 (19,50)
SWS- Latenz (min)	6,40 (1,00)	34,80 (27,60)
Wach (%)	2,07 (0,58)	8,27 (5,00)
S1 (%)	10,20 (1,53)	12,50 (1,30)
S2 (%)	42,35 (1,80)	41,17 (2,80)
S3 (%)	13,34 (1,59)	11,20 (1,17)
S4 (%)	14,76 (1,47)	12,07 (1,95)
REM (%)	14,68 (0,70)	11,39 (1,50)
MT (%)	2,94 (0,32)	3,45 (0,85)

Tabelle 2: Schlafparameter als Durchschnitt aller Probanden

MT ist die Abkürzung für „Movement Time“, also der Anteil, der durch Bewegungsartefakte nicht auswertbar war. SWS steht für slow wave sleep; S1 bis S4 bezeichnet die Schlafstadien 1 bis 4. (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler)

#### 3.2. Experiment I: Sakkaden im Wachzustand – Vergleich der Stimuli

Die Sakkadenerkennung und ihre manuelle Überprüfung ergaben eine ausreichende Anzahl an Sakkaden, die zur Auswertung herangezogen werden konnten (rote Punkte 677,6 ( $\pm 46,1$ ), Bilder 487,4 ( $\pm 40,6$ ), Videos 188,4 ( $\pm 11,4$ ), Audio 47,5 ( $\pm 9,4$ )). Für das Spontansakkaden- sowie das Rechnen-Paradigma konnten von 8 der 10 Probanden eine für die Auswertung hinreichende Anzahl an Sakkaden aufgezeichnet werden (Spontansakkaden: 34,6 ( $\pm 9,6$ ), Rechnen: 34,6 ( $\pm 8$ )). Das 2D-Sakkadenparadigma und das Horizontalsakkadenparadigma wurden für die Auswertung zusammengefasst (rote Punkte).

Eine Übersicht über die Maximalgeschwindigkeiten der Sakkaden unter den verschiedenen Versuchsbedingungen zeigt Tabelle 3.

Stimulus	Stimulus sichtbar	Stimulus nicht sichtbar	
		Augen auf	Augen zu
<b>rote Punkte</b>	419 (17,2)	326,3 (11,4)	270,6 (6,8)
<b>Bilder</b>	393,2 (10,8)	307,2 (13,5)	268,1 (12,1)
<b>Videos</b>	400,2 (7,5)	278,7 (15,8)	260 (16)
<b>Rechnen</b>	-	-	234,6 (24,6)
<b>Audio</b>	-	-	292,6 (24,8)
<b>Spontan</b>	-	-	185,3 (20,2)

**Tabelle 3: Maximalgeschwindigkeit der 15°-Sakkaden im Wachzustand**

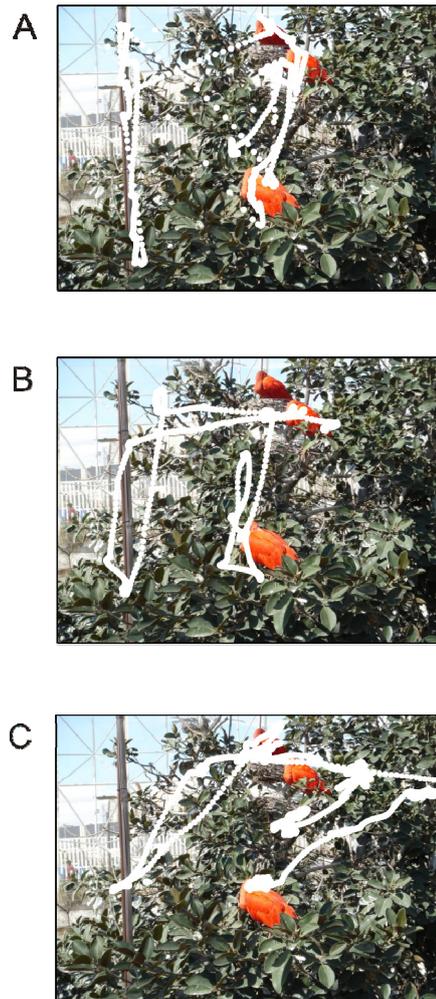
Die Einheit ist °/s und dargestellt sind Mittelwert ( $\pm$  Standardfehler).

### 3.2.1. Sakkaden bei sichtbarem Stimulus

Die Auswertung der Sakkaden mit sichtbarem Stimulus zeigte, dass die Augenbewegungen in einem physiologischen Bereich waren und es keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Stimulustypen gab (Maximalgeschwindigkeit für eine 15°Sakkade (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler): rote Punkte 419°/s ( $\pm$ 17), Bilder 393°/s ( $\pm$ 11), Videos 400°/s ( $\pm$ 7) ( $F(2,8)=2,0$ ,  $p=0,19$ )).

### 3.2.2. Sakkaden bei der Vorstellung der Stimuli

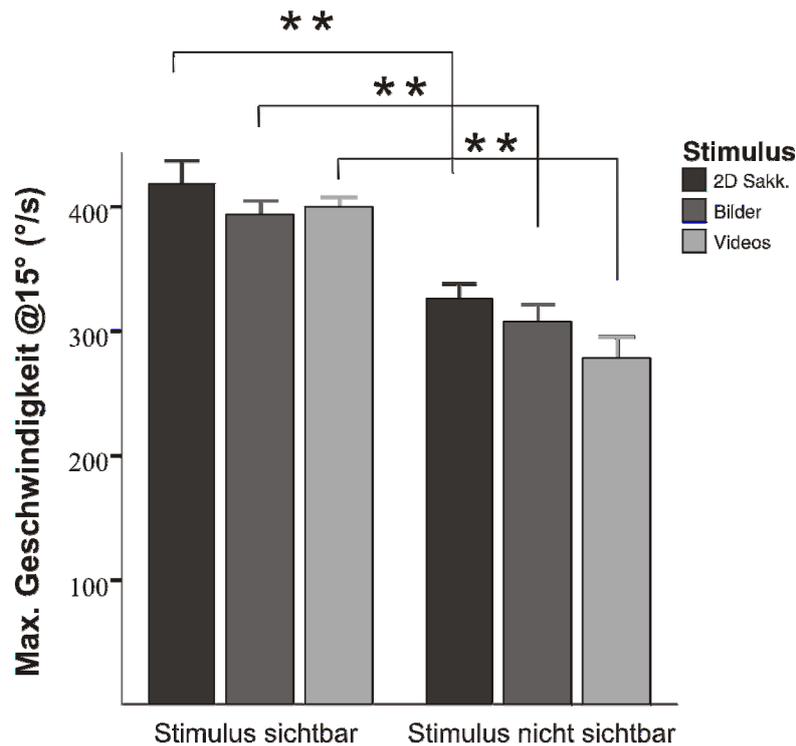
Alle Probanden haben angegeben, die vorher gesehenen Stimuli in den nächsten Bedingungen sich wieder vorgestellt und in einem ähnlichen Muster noch einmal „vor dem inneren Auge“ angeschaut zu haben. Zur Überprüfung dieser Aussagen wurden die dargestellten Bilder mit den Augenbewegungsdaten überlagert (s. Abbildung 7).



**Abbildung 7: Beispielhafte Augenbewegungen von Proband #4 während eines visuellen Paradigmas**

„A“ zeigt die Augenbewegungen bei sichtbarem Stimulus, „B“ in kompletter Dunkelheit bei Vorstellung des Stimulus mit geöffneten Augen und „C“ mit geschlossenen Augen. „A“ und „B“ sind VOG- (EyeLinkII) und „C“ EOG-Daten. Man sieht, dass die Augenbewegungen während dieser Versuchsbedingungen äußerst ähnlich waren.

Augenbewegungen bei sichtbarem Stimulus waren signifikant schneller als solche bei nicht-sichtbarem Stimulus ( $F(9)=131,42$   $p<0,01$ ), egal welcher Stimulus gezeigt wurde ( $F(8)=3,07$   $p=0,102$ ). Veranschaulicht wird dieses Ergebnis durch Abbildung 8.

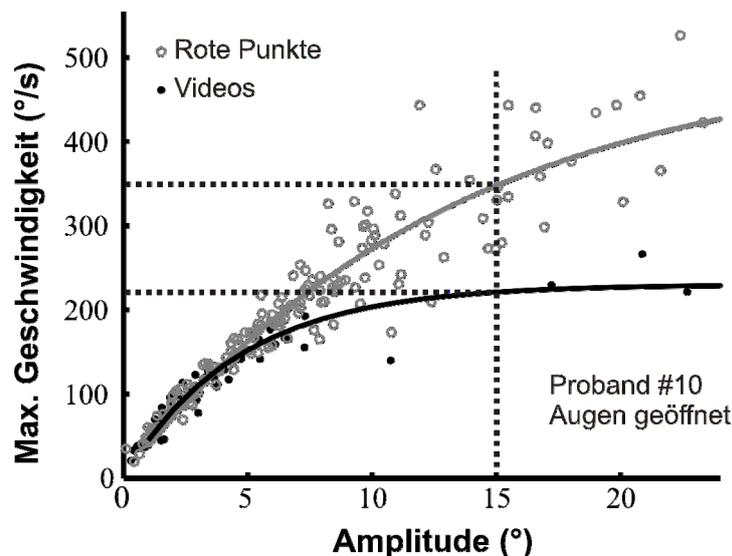


**Abbildung 8: Vergleich der Maximalgeschwindigkeiten der Augenbewegungen bei sichtbarem und nicht sichtbarem Stimulus**

Die Abbildung zeigt Daten mit geöffneten Augen bei sichtbarem Stimulus und bei der Vorstellung des vorher gezeigten Stimulus. \*\*=  $p < 0,001$ ; Die Versuchsbedingung hat einen Effekt auf die maximale Geschwindigkeit der Augenbewegung.

Um herauszufinden, ob der Stimulustyp einen Einfluss auf die Augenbewegungen während der Vorstellung der Stimuli hat, wurden separate ANOVAs für die Bedingungen mit geöffneten und geschlossenen Augen berechnet. Bei der Vorstellung der Stimuli mit geöffneten Augen zeigte sich, dass die Augenbewegungen bei der Vorstellung von nicht-semanticen Stimuli (rote Punkte) schneller waren als die Augenbewegungen bei der Vorstellung von semanticen Stimuli (Bilder, Videos). Verdeutlicht wird dies in Abbildung 9, die einen Vergleich der „Main Sequences“ darstellt. Der Stimulustyp wies dabei einen Trend auf ( $F(2,8)=3,8$ ,  $p=0,07$ ; post-hoc T-Test Vergleiche: rote Punkte vs. Bilder ( $T(9)=2,3$ ,  $p=0,049$ ), rote Punkte vs. Videos ( $T(9)=2,2$ ,  $p=0,052$ ), Bilder vs. Videos ( $T(9)=1,3$ ,  $p=0,212$ )). Darüber hinaus wurde eine Rangkorrelation der Maximalgeschwindigkeit vs. Stimulustyp gerechnet (rote Punkte=1, Bilder=2, Videos=3; d.h. steigende semantische Komplexität), die eine signifikante Korrelation für die Bedingung mit geöffneten Augen präsentierte (Spearman-Rho  $r=-0,368$ ,  $p=0,045$ ).

Mit geschlossenen Augen gab es zwischen den Augenbewegungen mit vorgestelltem Stimulus keinen Unterschied (ANOVAs und T-Tests immer  $p > 0,05$ ). Die Augenbewegungen ohne vorherigen Stimulus mit geschlossenen Augen (Spontansakkaden) sind hingegen signifikant langsamer als alle anderen Bedingungen (Maximalgeschwindigkeit einer  $15^\circ$ -Sakkade  $185,3^\circ/\text{s} \pm 20,2$  (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler);  $F(5,5)=4,35$ ,  $p=0,013$ ; post-hoc T-Tests immer  $p < 0,036$ ).



**Abbildung 9: Verhältnis von Amplitude und Maximalgeschwindigkeit (Main Sequence) der Augenbewegungen bei der Vorstellung von Punkten und Videos**

Diese Abbildung zeigt Daten von Proband #10 mit geöffneten Augen in totaler Dunkelheit während der Vorstellung von semantischen (Videos) und nicht-semantischen (Punkte) Stimuli. Die gepunkteten Linien zeigen die Amplitude und Maximalgeschwindigkeiten, die für die multivariaten Vergleiche herangezogen wurden.

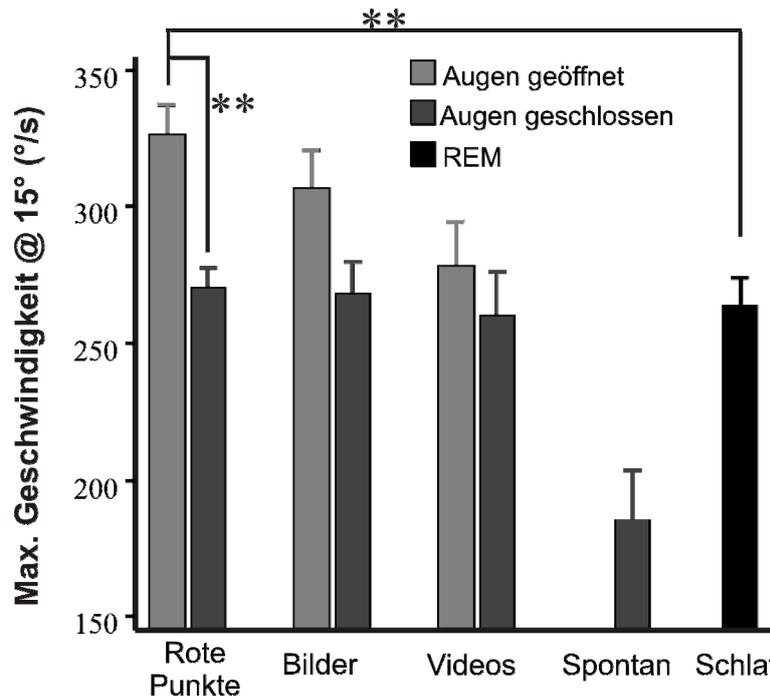
### 3.3. Vergleich Wachsakkaden- zu REM-Kinematik

Um eine ausreichende Anzahl an REMs zu erhalten, wurden alle REMs aus allen REM-Phasen zur Auswertung hinzugezogen. Die automatische REM-Detektion und die nachfolgende manuelle Inspektion lieferte eine große Anzahl an REMs ( $2512,6 (\pm 315,6)$ ), die in die Auswertung einbezogen wurde. Die Maximalgeschwindigkeit der REMs betrug  $258,7 (\pm 9,6)^\circ/\text{s}$ .

Um REMs mit Sakkaden im Wachzustand zu vergleichen, wurde die „Main Sequence“ betrachtet. Für die weiteren Schritte wurden die Werte der Anpassungsfunktion für  $15^\circ$  miteinander verglichen, da die Amplitude der REMs im Mittel  $14,9^\circ (\pm 1,9^\circ)$  betrug, was vergleichbar zu vorangegangenen Studien ist (De Gennaro et al. 1995). Weiterhin haben bereits vorangegangene Studien gezeigt, dass bei Augenbewegungen  $< 11^\circ$  bzw.  $< 14^\circ$  kein Effekt zu erwarten ist (Aserinsky et

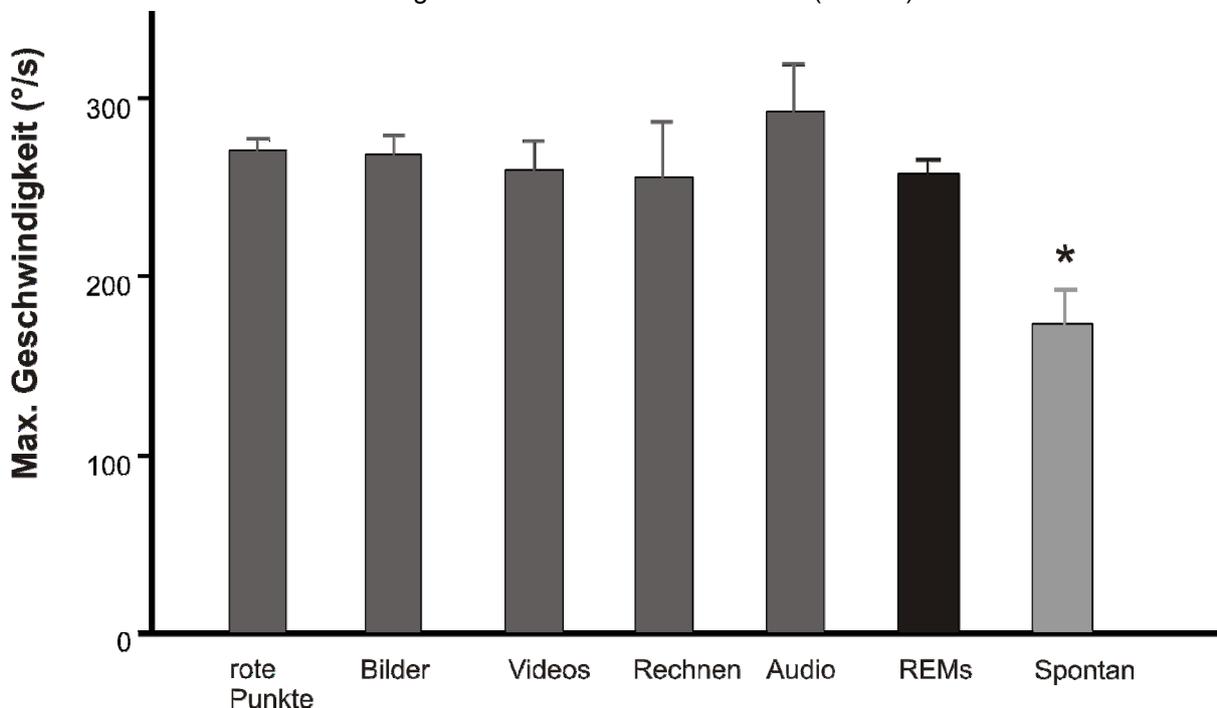
al. 1985; De Gennaro et al. 1995). Dieser Wert war auch für die Wachmessung adäquat, da entsprechend der Stimulusgröße Sakkaden mit einer Amplitude bis zu  $40^\circ$  gefunden wurden. Zwar waren während des Anschauens der Stimuli kleine Sakkaden von bis zu  $8^\circ$  häufiger, aber größere Sakkaden traten ebenfalls regelmäßig auf. Dieses wurde von der Arbeitsgruppe bereits in vorangegangenen Studien zur visuellen Suche entdeckt (Machner et al. 2005; Sprenger et al. 2002) und auch von anderen Studien berichtet (Otero-Millan et al. 2008).

Die Haupteffekte der Studie stellt Abbildung 10 dar. Es wurden separate ANOVAs für die verschiedenen Versuchsbedingung im Vergleich zu REMs gerechnet. Es ergab sich kein Unterschied in der Geschwindigkeit für alle drei Stimulusbedingungen „rote Punkte“, „Bilder“ und „Videos“ bei geschlossenen Augen im Vergleich zu REMs ( $F(3,7)=0,6$ ;  $p=0,646$ ). Die Augenbewegungen bei der Vorstellung von nicht-semanticen Stimuli (rote Punkte) mit geöffneten Augen waren schneller als REMs ( $F(3,7)=15,5$ ;  $p=0,002$ ; univariater paarweiser Vergleich rote Punkte vs. REMs:  $p=0,003$ ). REMs zeigten hingegen keinen Unterschied in der Maximalgeschwindigkeit im Vergleich zu Sakkaden bei der Vorstellung von semanticen Stimuli (Bilder, Videos) mit geöffneten Augen (univariate paarweise Vergleiche: Bilder vs. REMs:  $p=0,145$ ; Videos vs. REMs:  $p=1,0$ ). Außerdem waren die Augenbewegungen während der nicht-visuellen Aufgaben „Rechnen“ und „Audio“ ebenfalls ähnlich zu REMs (Audio vs. REMs:  $T(9)=-1,515$ ,  $p=0,164$ ; Rechnen vs. REMs:  $T(9)=0,075$ ,  $p=0,942$ ). REMs waren jedoch verglichen zu Spontansakkaden signifikant schneller ( $T(9)=4,381$ ,  $p=0,002$ ). Abbildung 11 zeigt die Ähnlichkeiten bzw. Unterschiede der Maximalgeschwindigkeiten aller untersuchten Augenbewegungen mit geschlossenen Augen.



**Abbildung 10: Maximale Geschwindigkeit der REMs im Vergleich mit Sakkaden im wachen Zustand**

\*\*=p<0,001; \*=p<0,05; REMs ähneln Willkürsakkaden unabhängig vom Stimulus mit geschlossenen Augen und denen bei der Vorstellung von semantischen Stimuli (Bilder, Videos) mit geöffneten Augen; sie sind signifikant verschieden zu Spontansakkaden und Willkürsakkaden bei der Vorstellung von nicht-semantischen Stimuli (Punkte).



**Abbildung 11: Maximalgeschwindigkeiten der Augenbewegungen mit geschlossenen Augen**

\*= p<0,05; Spontansakkaden sind signifikant verschieden zu den Augenbewegungen aller Bedingungen außer „Rechnen“; es gibt keinen Unterschied zwischen den anderen Bedingungen; dargestellt ist Mittelwert ± Standardfehler

Die Dauer einer Sakkade ist abhängig von der Sakkadenamplitude und proportional zur Sakkadengeschwindigkeit (Leigh und Zee 2006). Die paarweisen Vergleiche der Dauer der Augenbewegungen zeigten, dass REMs signifikant länger dauerten als Sakkaden mit geschlossenen Augen beim auditiven Stimulus ( $p=0,006$ ), bei erinnerten roten Punkten ( $p=0,035$ ) und bei erinnerten Bildern ( $p=0,034$ ). Post-Hoc-Tests der Bedingung ergaben, dass Sakkaden bei der Vorstellung von Stimuli mit geöffneten Augen keine signifikanten Unterschiede zu Sakkaden bei sichtbarem Stimulus ( $p=0,075$ ) und zu Sakkaden mit geschlossenen Augen ( $p=0,08$ ) zeigten. Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte ( $\pm$ Standardfehler) der Dauer aller Augenbewegungen.

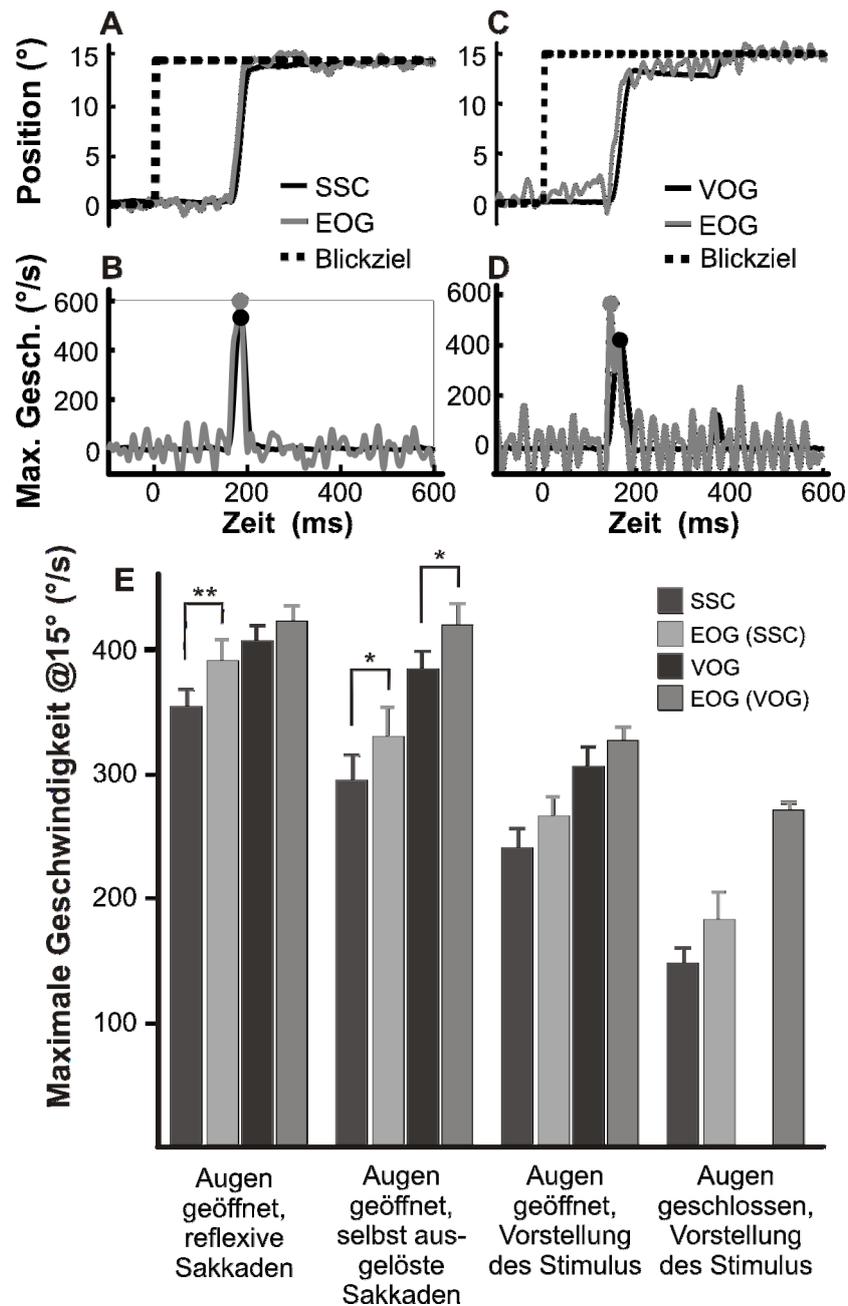
Stimulus	Stimulus sichtbar	Stimulus nicht sichtbar		Schlaf
		Augen auf	Augen zu	
<b>REM</b>	-	-	-	157,5 (9,2)
<b>Audio</b>	-	-	87,8 (7,2)	-
<b>Rote Punkte</b>	71,2 (3,8)	86,4 (3,3)	102,1 (4,5)	-
<b>Bilder</b>	70 (2)	91,7 (4,8)	100,8 (5,1)	-
<b>Rechnen</b>	-	-	127,2 (17,7)	-
<b>Videos</b>	67,9 (1,8)	95,9 (4,5)	114,2 (10)	-
<b>Spontan</b>	-	-	143,2 (12,6)	-

**Tabelle 4: Dauer der Augenbewegungen**

Einheit ist ms; dargestellt ist Mittelwert  $\pm$  Standardfehler

### **3.4. Experiment II: Methodenvergleich SSC/EOG zu VOG/EOG**

Für dieses Experiment wurde das oben beschriebene 2D-Sakkaden-Paradigma benutzt. Für jeden Probanden wurden jeweils Messungen durchgeführt, in denen die Augenbewegungen entweder simultan mit SSC und EOG oder mit VOG und EOG aufgezeichnet wurden. Zur Veranschaulichung der Auswirkungen des Messsystems auf die Maximalgeschwindigkeiten sind Blicksprünge eines Probanden dargestellt (Abbildung 12A-D), welche als Mittelwerte für jedes System in Abbildung 12E gezeigt werden. Die folgenden Vergleiche wurden wiederum für eine Amplitude von  $15^\circ$  berechnet (s. 3.2.). Abbildung 13 zeigt die „Main Sequences“ der mit SSC und EOG oder VOG und EOG aufgezeichneten Augenbewegungen.



**Abbildung 12: Maximalgeschwindigkeiten von Augenbewegungen gemessen mit verschiedenen Systemen**

„A“-„D“ zeigen Daten von Proband #5, die mit SSC und EOG (A und B) sowie EyeLinkII und EOG („C“ und „D“) aufgezeichnet wurden. EOG-Daten zeigen vermehrtes Rauschen auf dem Signal („A“ und „C“), was in einer Überschätzung der Maximalgeschwindigkeit resultiert („B“ und „D“).

„E“ zeigt die Maximalgeschwindigkeiten während der vier Versuchsbedingungen. Bei geschlossenen Augen liefert VOG keine Daten. Die Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden bei EOG-Aufzeichnung ist immer höher als beim Referenzsystem mit signifikanten Unterschieden bei den Versuchsbedingungen mit sichtbarem Stimulus (\* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ ). Bei SSC-Messung sind die Maximalgeschwindigkeiten konstant langsamer als bei jedem anderen System.

Die Maximalgeschwindigkeit ist in den EOG-Daten bei reflexiven Sakkaden (SSC/EOG  $T(9)=3,75$ ,  $p=0,005$ ) und selbst-ausgeführten Willkürsakkaden (SSC/EOG  $T(9)=-2,29$ ,  $p=0,048$ ; VOG/EOG  $T(9)=-2,31$ ,  $p=0,046$ ) signifikant schneller, unabhängig vom Referenzsystem (SSC, VOG). Diese zu hohe Annahme der mit EOG gemessenen Maximalgeschwindigkeit ist für beide Messungen vergleichbar (SSC/EOG vs. VOG/EOG  $p>0,8$ ). Die Maximalgeschwindigkeit der Sakkaden mit geöffneten Augen (reflexive Sakkaden, Willkürsakkaden Stimulus sichtbar und nicht sichtbar) ist in den EOG-Daten im Vergleich mit SSC-Daten 10-13% schneller sowie 5-9% schneller im Vergleich zu VOG-Daten. Bei geschlossenen Augen (nur SSC und EOG) beträgt der Unterschied 27%.

Der Vergleich SSC vs. VOG zeigt, dass bei der Messung mit SSC signifikant langsamere Maximalgeschwindigkeiten auftreten (siehe Tabelle 5). Die sklerale Magnetspule reduziert die sakkadische Maximalgeschwindigkeit nicht nur bei sichtbarem Stimulus, sondern auch bei nicht sichtbarem Stimulus.

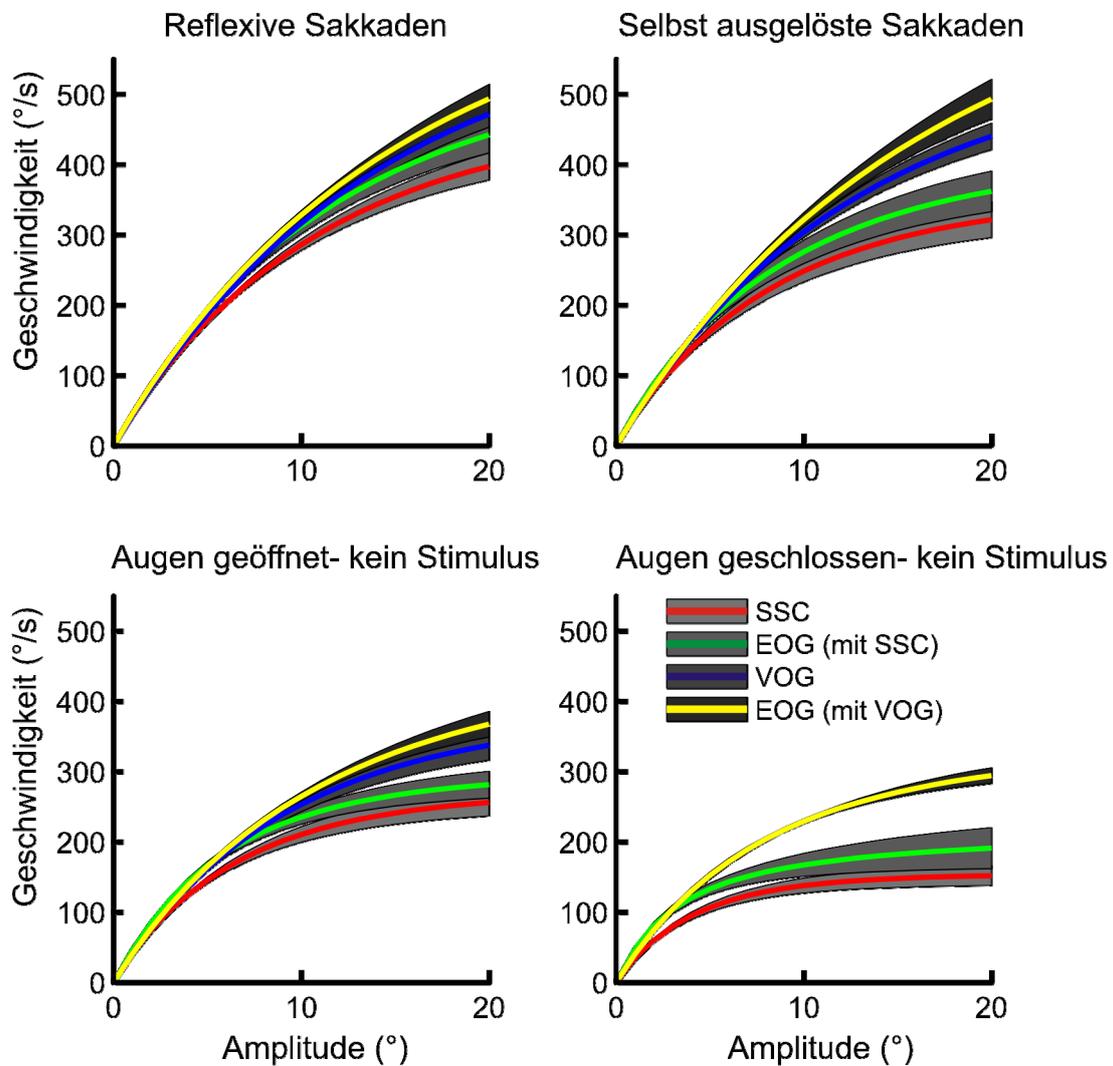
Stimulus	Mittelwert ( $\pm$ Standardfehler) in %	T-Test
Reflexive Sakkaden	12,8 ( $\pm$ 3,2)	$T(9)=-3,84$ , $p=0,004$
Willkürsakkaden bei sichtbarem Stimulus	23,6 ( $\pm$ 5,1)	$T(9)=-5,17$ , $p=0,001$
Willkürsakkaden bei nicht sichtbarem Stimulus	20,7 ( $\pm$ 4,3)	$T(9)=-4,303$ , $p=0,002$

**Tabelle 5: Unterschiede der mit Search Coil oder Videookulographie gemessenen sakkadischen Maximalgeschwindigkeiten**

Die sakkadische Maximalgeschwindigkeit der mit SSC gemessenen reflexiven Sakkaden ist um 12,8% langsamer als mit VOG gemessen. Bei Willkürsakkaden mit sichtbarem Stimulus beträgt der Unterschied 23,6% und bei nicht sichtbarem (vorgestelltem) Stimulus 20,7%.

Die Ergebnisse aus 3.2. wurden mit der SSC/EOG-Messung bestätigt: (i) Sakkaden bei sichtbarem Stimulus sind schneller als Sakkaden bei nicht sichtbarem Stimulus bzw. der bei der Vorstellung dessen. (ii) Augenbewegungen bei der Vorstellung von nicht-semantischen Stimuli (rote Punkte) waren schneller als die Augenbewegungen bei der Vorstellung von semantischen Stimuli (Bilder, Videos). (iii) Spontane

Sakkaden bei geschlossenen Augen waren verglichen zu allen anderen Augenbewegungen signifikant langsamer (SSC:  $F(3,7)=136,34$ ,  $p<0,001$ ; EOG:  $F(3,7)=119,85$ ,  $p<0,001$ ; Post-hoc Vergleiche alle  $p<0,05$ ).



**Abbildung 13: Verhältnis von Sakkaden-Amplitude und Maximalgeschwindigkeit der Sakkade (Main Sequence) der Sakkaden während der vier Versuchsbedingungen**

Die dargestellten Kurven sind gemittelte Anpassungsfunktionen ( $\pm$  Standardfehler) von allen Probanden.

## 4. Diskussion

### 4.1. *Experiment I: Geschwindigkeit von Sakkaden im Wachen und schnellen Augenbewegungen im Schlaf (REMs)*

#### 4.1.1. *Zusammenfassung der Hauptresultate*

Die Auswertung dieser Arbeit zeigte, dass REMs eine zu Sakkaden im Wachzustand vergleichbare Kinematik besitzen. Zum einen waren REMs vergleichbar schnell zu Sakkaden mit geschlossenen Augen, unabhängig davon, welcher Stimulus präsentiert und vorgestellt wurde. Der einzige Unterschied bestand zu den Sakkaden ohne Stimulus, den so genannten Spontansakkaden, die signifikant langsamer als alle anderen untersuchten Augenbewegungen waren. Zum anderen war die Maximalgeschwindigkeit der REMs vergleichbar zu Sakkaden mit geöffneten Augen bei der Imagination von semantischen Stimuli. Im Gegensatz dazu waren Sakkaden bei geöffneten Augen bei der Vorstellung von nicht-semantischen Stimuli deutlich schneller als REMs und als Sakkaden bei der Vorstellung von semantischen Stimuli. Mit zunehmender semantischer Komplexität des vorgestellten Stimulus nahm die Maximalgeschwindigkeit der Sakkaden ab. Bei sichtbarem Stimulus gab es diesen Effekt nicht: Unter dieser Bedingung waren alle Augenbewegungen unabhängig vom gezeigten Stimulus vergleichbar schnell.

#### 4.1.2. *Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien*

Bereits vor 40 Jahren wurde die Kinematik der Sakkaden bei der Vorstellung von nicht-semantischen Stimuli (z.B. Punkte) untersucht (Becker und Fuchs 1969). Es zeigte sich, dass die Sakkaden während der Vorstellung der Stimuli länger andauerten und langsamer waren als Sakkaden mit sichtbarem Stimulus. Dieses stimmt mit unseren Ergebnissen überein. Jene Studie hat sich jedoch nicht mit REMs befasst. Fuchs und Ron hatten zuvor die REMs bei Affen untersucht und fanden bei einem Großteil der Augenbewegungen Maximalgeschwindigkeiten zwischen 250 und 400°/s bei Amplituden von 10° bis 15°, was den Ergebnissen dieser Studie nahe kommt (Fuchs und Ron 1968). Die Ergebnisse von Becker und Fuchs 1969 wurden einige Jahre später von einer weiteren Arbeitsgruppe bestätigt (Herman et al. 1983), die Sakkaden mit geöffneten und geschlossenen Augen bei der Vorstellung von Stimuli untersucht hat. Die Maximalgeschwindigkeiten der Sakkaden während der Vorstellung von nicht-semantischen Stimuli (z.B. Lampen) sind vergleichbar zu

denen dieser Studie. Außerdem haben Herman et al. die untersuchten Wachsakkaden mit REMs verglichen und fanden heraus, dass die Geschwindigkeits-Amplituden-Verhältnisse von REMs und Sakkaden mit geöffneten Augen in totaler Dunkelheit und mit geschlossenen Augen ähnlich sind. Jedoch entdeckten sie diese Ähnlichkeit nur bei Wachsakkaden mit unfixiertem Kopf. In der hier vorgestellten Studie waren die Köpfe der Probanden zwar nicht fixiert, aber aufgrund der Kinnstütze trotzdem relativ unbeweglich. Eine andere Studie, die sich mit einem Vergleich der Sakkaden- zur REM-Kinematik befasst hat, wies widersprüchliche Daten der aufgezeichneten REM-Geschwindigkeiten auf (Aserinsky et al. 1985). Im Vergleich zu den in der Studie gemessenen Wachsakkaden, sowohl mit geöffneten als auch geschlossenen Augen, wurde die Geschwindigkeit der REMs als langsamer gedeutet. Eine aktuelle Studie von Ogawa et al. unterstützt die Ergebnisse von Aserinsky et al., da sie ebenfalls eine Diskrepanz in der Kinematik von Wachsakkaden und REMs fanden (Ogawa et al. 2009). Ogawa et al. fanden eine langsamere Geschwindigkeit (ohne genaue Definition des Berechnungsverfahrens) für REMs im Vergleich zu Wachsakkaden. Dies führten sie jedoch auf einen Stimuluseffekt zurück, da sie den Probanden für die Aufzeichnung von Wachsakkaden einen visuellen Stimulus (LED-Leuchten) präsentierten, den sie für die Aufzeichnung von REMs nicht anwenden konnten. Versuche an Affen zeigten, dass die „Main Sequences“ von REMs und Wachsakkaden im Dunkeln ohne visuellen Stimulus vergleichbar waren, so dass diese Augenbewegungen durch die gleichen neuronalen Systeme generiert werden könnten (Zhou und King 1997). Darüber hinaus fanden sie, dass die REMs von Affen im Gegensatz zu Wachsakkaden unkonjugierte Augenbewegungen waren.

In der hier vorgestellten Studie waren darüber hinaus Sakkaden während der Rechenaufgabe vergleichbar schnell wie Sakkaden während der Vorstellung von Stimuli. Rechenaufgaben werden in der klinischen Routineuntersuchung während der Elektronystagmographie dazu benutzt, die Kontrolle der Augenbewegungssteuerung zu reduzieren. Daher sollten die Augenbewegungen beim Rechnen eigentlich mit spontanen Sakkaden vergleichbar sein. Die Ergebnisse zeigten, dass Sakkaden beim Rechnen eher mit anderen imaginierten Vorgängen vergleichbar sind, spontane Sakkaden waren deutlich langsamer. In einer Studie von Loetscher wurden Augenbewegungen bei geschlossenen Augen während Rechenaufgaben aufgezeichnet (Loetscher et al. 2008). Die Daten von Loetscher et

al. zeigten, dass die Probanden entsprechend der Aufgaben die Augen bewegt haben, die ein Abtasten eines Zahlenstrangs nahelegten. In den hier vorliegenden Daten war keine Richtungsspezifität vorhanden, die Studie war auch nicht darauf ausgerichtet, die Daten von Loetscher et al. zu reproduzieren. Jedoch könnte dieser Zusammenhang dafür verantwortlich sein, dass Sakkaden bei geschlossenen Augen während Rechenvorgängen etwa gleichschnell sind wie jene bei der Imagination von anderen Stimuli.

Es ist bekannt, dass Lidschluss bzw. so genannte „Blinks“ die kinematischen Parameter von Augenbewegungen verändert. So wird die maximale Sakkadengeschwindigkeit verringert und die Sakkadendauer verlängert (Rambold et al. 2002). Wahrscheinlich wird dabei der prämotorische Sakkadenkreislauf beeinflusst, indem die Aktivität der OPNs im Nucleus raphe interpositus oder in den Neuronen des Colliculus superior verändert wird (Rottach et al. 1998; Goossens und Van Opstal 2000). In dieser Studie konnte bestätigt werden, dass Sakkaden mit geschlossenen Augen langsamer als mit geöffneten Augen waren und auch länger dauerten. Wahrscheinlich bleibt also der Effekt, den der Lidschluss auf das Sakkadensystem hat, bei geschlossenem Lid erhalten.

#### 4.1.3. *Interpretation*

Dass REMs und Sakkaden im Wachzustand nicht zwei unterschiedliche Systeme sind, sondern sich ähneln, zeigten Arbeiten, die durch Modifizierungen der Wachsakkaden eine Veränderung der darauf folgenden REMs hervorriefen. Berger verminderte bei Versuchen an Affen die Frequenz der Sakkaden im Wachen und beobachtete eine Frequenzsteigerung der REMs (Berger 1968). Bei Probanden, die Brillen trugen, welche die Amplitude der Wachsakkaden verringerte, zeigte sich bei den REMs eine Steigerung der Amplitude (Herman und Roffwarg 1983). Auch in Hinsicht auf die Richtung von Augenbewegungen lies sich eine komplementäre Beziehung zwischen Wachsakkaden und REMs nachweisen, was darauf hindeutet, dass REMs möglicherweise eine Verarbeitung der im Wachen abgelaufenen visuellen Stimulation sind (De Gennaro et al. 1995). Die in dieser Studie ermittelte Vergleichbarkeit dieser beiden Varianten von Augenbewegungen untermauert, dass sie miteinander korrelieren und REMs eine Art „visueller Verarbeitung“ widerspiegeln könnten.

REMs haben eine vergleichbare „Main Sequence“ zu Sakkaden im Wachen mit geschlossenen Augen, was darauf hindeutet, dass ähnliche neuronalen Mechanismen nicht nur im Wachzustand bei geschlossenen Augen, sondern auch im REM-Schlaf greifen (s. Abschnitt 4.1.2.). Die Dauer von Augenbewegungen ist ein kinematischer Parameter, der klinisch und wissenschaftlich weniger relevant ist als die Geschwindigkeit, trotzdem aber gerne in anderen Arbeiten erwähnt wird. So zeigten Ogawa et al., dass REMs länger dauerten als Sakkaden im Wachen (Ogawa et al. 2009). In der vorliegenden Studie konnte dies nur eingeschränkt bestätigt werden. Dass die REM-Dauer signifikant länger ist als die Dauer einiger Wachsakkaden, lässt darauf schließen, dass im Schlaf die Mechanismen, die bei geschlossenem Lid aktiv sind, möglicherweise im Schlaf einen stärkeren Einfluss haben oder zum Teil divergieren. Möglicherweise liegt aber auch ein Methodeneffekt des EOGs zugrunde (s. Abschnitt 4.2.).

Die „Main Sequence“ von REMs ist darüber hinaus vergleichbar zu der von Sakkaden mit geöffneten Augen bei der Vorstellung von semantischen Stimuli (Bilder, Videos), jedoch nicht von nicht-semantischen Stimuli (Punkte). Wie die Rang-Korrelation verdeutlicht, nähert sich die Kinematik der Sakkaden im Wachen mit steigender semantischer Komplexität des vorgestellten Stimulus den REMs immer mehr an. Die Ähnlichkeit, die REMs im Vergleich zu Sakkaden während der Vorstellung von Stimuli aufweisen, lässt darauf schließen, dass REMs einen aktiven Zustand ähnlich der Wachsakkaden darstellen. Sie scheinen nicht bloß unkontrollierte, zufällige Augenbewegungen zu sein, da sie sonst vergleichbar zu Spontansakkaden wären. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Probanden dieser Studie sich während des Spontansakkaden-Paradigmas etwas vorgestellt haben, aber der signifikante Unterschied der REMs zu dieser Versuchsbedingung deutet daraufhin, dass während der REMs Prozesse stattfinden, die mit der visuellen Verarbeitung während der Wachsakkaden vergleichbar sind. Die Ergebnisse dieser Studie sind, wenn auch nicht beweisend, vereinbar mit der „Scanning-Hypothese“, dass REMs sakkadische Augenbewegungen während des Anschauens einer Traumszenerie darstellen (Dement und Kleitman 1957). Bekräftigt wird dieses durch Studien, die belegen, dass zum einen die Richtung der REMs mit den Traumberichten und zum anderen die Anzahl der REMs mit der visuellen Imagination während des Träumens korreliert (Hong et al. 1997; Herman et al. 1984). Untermuert wird diese Hypothese auch durch bildgebende Studien. PET-Studien

zeigen, dass während der REMs die gleichen kortikalen Areale einen gesteigerten Glukose-Metabolismus zeigten wie bei Sakkaden im Wachen (Hong et al. 1995; Braun et al. 1998). Dazu gehören sakkadische Cortex-Areale wie FEF, DLPC, der superiore parietale Cortex, der okzipitale Cortex und der mediale frontale Cortex (Gyrus cinguli). Eine aktuelle fMRI-Studie bestätigte, dass während der REMs ähnliche Hirnareale wie bei Sakkaden im Wachen aktiviert sind (Hong et al. 2009). Sie wiesen u.a. Aktivität im visuellen Cortex, im Thalamus und in Arealen der Sakkadengenerierung (kortikal und subkortikal) nach. Im Gegensatz dazu zeigten EEG- und MEG-Studien jedoch, dass während der REMs zwar eine neuronale Aktivität im visuellen Cortex und im limbischen System zu finden ist, die aber mit der dortigen Aktivierung während der Wachsakkaden im Dunkeln nicht übereinstimmte (Ioannides et al. 2004; Ogawa et al. 2005; Ogawa et al. 2010). Miyauchi et al. entdeckten bei fMRI-Untersuchungen, dass bereits vor Beginn der REMs das pontine Tegmentum, der ventroposteriore Thalamus und V1 und während der REMs u.a. das Putamen und der anteriore Gyrus cinguli aktiviert waren (Miyauchi et al. 2009). Im Vergleich dazu wurden aber während der Sakkaden in absoluter Dunkelheit keine Aktivierung in V1, im Putamen oder cingulären Cortex gefunden. Bei all diesen Studien wurde jedoch zwischen verschiedenen Stimulustypen für die Messung von Wachsakkaden nicht differenziert, sondern es wurden entweder nicht-semantische Stimuli präsentiert oder es sollten Willkürsakkaden in festgelegte Richtungen (z.B. horizontal) zu festgelegten Amplituden ausgeführt werden. Ogawa et al. befürworteten mit ihren Ergebnissen eine Gegenhypothese, die „activation-synthesis-hypothesis“ (Hobson und McCarley 1977), die darlegt, dass pontine Neurone den Cortex rein zufällig aktivieren und durch eine Aktivierung des Frontalhirns Träume generieren. Dieses Modell impliziert, dass der Cortex keine Rolle bei der Initiierung der REMs spielt. Die Daten dieser Studie zeigen jedoch, dass REMs ähnlich zu Willkürsakkaden im Wachen (auch in Dunkelheit) sind, die u.a. durch das FEF gesteuert werden. Wie oben bereits dargestellt, haben auch andere Studien gezeigt, dass dieses Areal sowohl bei Wachsakkaden als auch bei REMs aktiv ist (Hong et al. 1995). Diese Datenlage ist mit der „activation-synthesis-hypothesis“ nicht vereinbar.

Die bereits erwähnten Entdeckungen, dass während der Willkürsakkaden in absoluter Dunkelheit limbische Strukturen und Teile des visuellen Cortex (V1) nicht (während der REMs aber sehr wohl) aktiv sind, bekräftigte die Vermutung, dass REMs ein Epiphänomen der ponto-geniculo-occipitalen (PGO) Wellen sind (Hobson

und McCarley 1977). Diese PGO-Wellen sind bisher in einer Reihe von Säugetieren nachgewiesen worden und sollen nicht nur an der Generation von REMs, sondern auch an der sensomotorischen Integration, am Lernen, an der Entwicklung des visuellen Systems und am Träumen beteiligt sein (Callaway et al. 1987; Marks et al. 1995; Datta 2000). Dass sie aber auch beim Menschen existieren, wird zwar stark vermutet, ist aber noch nicht endgültig bewiesen (Lim et al. 2007; Wehrle et al. 2005). Bei der Katze sollen sie assoziiert zu REMs sein (Nelson et al. 1983), beim Menschen hingegen nur gering (Lim et al. 2007). Miyauchi et al. beobachteten bei ihren Messungen große Unterschiede im Zeitintervall von BOLD (blood oxygenation level-dependent) -Antworten in PGO-Arealen zu REMs und postulierten, dass REMs kein Epiphänomen von PGO-Wellen sind (Miyauchi et al. 2009). Vielmehr sollen PGO-Wellen, die wenige Millisekunden vor einer Augenbewegung gemessen werden, einen Wechsel des Aktivitätslevels des Gehirns reflektieren. EEG- und MEG-Untersuchungen zeigten, dass die phasische REM-Phase etwas einzigartiges darstellt, da sie mit einer globalen Zunahme der Hirnaktivität einhergeht (Corsi-Cabrera et al. 2008). Corsi-Cabrera et al. wiesen schnelle Oszillationen nach, ähnlich der Gamma-Aktivität im Wachzustand, die bei kognitiver Anstrengung, z.B. beim Lernen zu beobachten ist. Die gleiche Arbeitsgruppe hat in einer aktuellen Studie gezeigt, dass während der REM-Phase Kontraktionen der Gesichtsmuskulatur häufiger auftreten als in den übrigen Schlafphasen, was auf ein höheres kortikales Aktivitätslevel, besonders im limbischen System, hinweist (Rivera-Garcia et al. 2010). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können nichts dazu aussagen, ob das okulomotorische System und das PGO-Wellen-System simultan agieren oder ob das PGO-System die REMs hervorruft, da diese Studie nicht dazu ausgelegt war, die Aktivierungsquelle der REMs zu finden. Aber die verblüffende Ähnlichkeit von REMs zu Augenbewegungen im Wachen untermauert, dass das Gehirn (und besonders der Hirnstamm) in dieser Phase alles andere als schläft.

Es bleibt zu klären, welche Aufgabe die REMs haben. Eine Grundlage für diese Studien waren Arbeiten, die sich mit Augenbewegungen während des Vorstellens von vorher präsentierten Objekten, dem „visual imagery“, befasst haben. Besonderes Augenmerk haben diese Studien auf die Abfolge von Sakkaden und Fixationen, dem so genannten „Scanpath“, während des Anschauens und Vorstellens von Objekten und Bildern gelegt (Brandt und Stark 1997; Gbadamosi et al. 1997; Laeng und Teodorescu 2002). Es stellte sich heraus, dass die Augenbewegungen und

„Scanpaths“ während dieser Aufgaben ähnlich sind. Aber welchen Sinn macht es, dass Menschen ihre Augen bei der Vorstellung von Objekten bewegen? Es ist klar, dass Augenbewegungen an visuelle Wahrnehmung gekoppelt sind. Aber wieso bewegen wir unsere Augen, wenn wir uns etwas vorstellen und keine visuellen Reize (z.B. in Dunkelheit oder mit geschlossenen Augen) erhalten? Noton und Stark entwickelten die so genannte Scanpath-Theorie, die besagt, dass Augenbewegungsmuster gespeichert werden und später zur Objekterkennung bzw. zur visuellen Vorstellung wieder benötigt werden (Noton und Stark 1971). Das heißt, dass Augenbewegungen nicht nur der Aufnahme von visuellen Informationen, sondern auch der Generierung von mentalen Bildern dienen. Dieses wird zum einen dadurch untermauert, dass bei Unterdrückung von Augenbewegungen eine Vorstellung von Objekten nur eingeschränkt möglich ist (Laeng und Teodorescu 2002). Zum anderen werden Augen auch dann in einem bestimmten Muster bewegt, wenn zunächst ohne jeden visuellen Reiz eine Szenerie beschrieben wird, die dann anschließend rekapituliert wird (Johansson et al. 2006). Auch für das Vorstellen von motorischen Abläufen und Tätigkeiten wurden bestimmte, für diese Bewegung typische Muster von Augenbewegungen beobachtet (Heremans et al. 2008). Jene Studien haben zwar darüber hinaus nicht die Kinematik der Augenbewegungen betrachtet. Jedoch war es für diese Studie von großer Bedeutung zu wissen, dass die „Scanpaths“ bei der Vorstellung ähnlich zu denen während des Anschauens sind. Damit war es möglich zu überprüfen, ob die Probanden den Versuchsanweisungen (s. Abschnitt 3.2.) gefolgt sind.

Möglicherweise haben REMs, da sie vergleichbar zu solchen Sakkaden im Wachzustand sind, eine ähnliche Funktion. Das Träumen ist nicht ausschließlich dem REM-Schlaf vorbehalten, z.B. finden Alpträume häufig in den Tiefschlafphasen statt (Broughton 1968). Die lebhaften, visuell geprägten Träume kommen jedoch besonders in der REM-Phase vor (Foulkes 1962). Motorisch besonders aktive Träume wurden dabei für die phasische REM-Phase beschrieben (Berger und Oswald 1962). Um also der Funktion der REMs näher zu kommen, reicht es nicht, nur die Kinematik anzuschauen, die hauptsächlich im Hirnstamm ihren Ursprung findet. Vielmehr muss man auch die kortikalen Ereignisse betrachten, z.B. durch Scanpath-Vergleiche, welche im Schlaf nur unter erschwerten Bedingungen zu erlangen sind. Man kann sich z.B. der Methode bedienen, Traumberichte nach dem Auftreten von REMs bzw. nach der REM-Phase auszuwerten und mit der Abfolge

und Richtung der REMs zu vergleichen. So beobachteten einige Arbeitsgruppen eine Übereinstimmung von Traumbericht und Augenbewegungsrichtung in 70-80% (Dement und Wolpert 1958; Roffwarg et al. 1962), andere hingegen 9-32% (Jacobs et al. 1972; Moskowitz und Berger 1969). Aufschluss geben darüber, was während des REM-Schlafs passiert, kann aber auch eine Erkrankung, die so genannte REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Schenck et al. 1986). Dabei werden aufgrund der fehlenden physiologischen Muskelatonie Träume „ausgelebt“. So wurde beobachtet, dass (komplexe) Bewegungen bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung im phasischen REM-Schlaf auftreten (Manni et al. 2009; Frauscher et al. 2009). Weitergehend könnte man schauen, in wie weit diese Bewegungen (z.B. in der Richtung, Anzahl und Dauer der Bewegung) mit den REMs zu korrelieren. In einer aktuellen Studie wird eine Übereinstimmung zwischen der Richtung der Augenbewegung und der Extremitätenbewegung beschrieben (Leclair-Visonneau et al. 2010). Fortführend könnte man hier ansetzen und überprüfen, ob bei diesen Patienten auch im Wachen eine Korrelation zwischen Extremitätenbewegung bzw. der Vorstellung dieser und Sakkadenrichtung analog zu Heremans et al. (2008) besteht.

Abschließend ist festzuhalten, dass nicht nur der Lidschluss, sondern auch der gewählte Stimulus einen Effekt auf die Kinematik der Augenbewegung hat, was bei Studien, die unterschiedliche Typen von Augenbewegungen untersuchen, beachtet werden sollte. Lidschluss allerdings verändert die Dynamik aller untersuchten Sakkadentypen und macht sie vergleichbar zu REMs. Spontane Sakkaden sind dort jedoch die Ausnahme, da sie langsamer als REMs sind. Diese Feststellung und die Tatsache, dass Sakkaden während der Vorstellung von semantischen Stimuli mit geöffneten Augen ähnlich zu REMs sind, lässt darauf schließen, dass REMs exploratorische Sakkaden darstellen.

## **4.2. Experiment II: Methoden-Vergleich**

### **4.2.1. Hauptresultate**

Bei dem Vergleich der drei häufig verwendeten Methoden zur Messung von Augenbewegungen (EOG, SSC, VOG/EyeLink) zeigte sich, dass EOG systematisch höhere Maximalgeschwindigkeiten misst, bei gleichzeitiger Messung mit einem der Referenzsysteme.

Die sklerale Magnetspule (SSC) hat einen signifikanten Einfluss auf die Kinematik von Augenbewegungen: es wurden deutlich langsamere Maximalgeschwindigkeiten gemessen als bei der Messung mit VOG. Die gleichzeitige Ableitung des EOGs zeigte, dass es sich nicht um einen Messfehler, sondern um ein physiologisches Phänomen handelt.

#### 4.2.2. *Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten*

Das EOG ist weiterhin das Standard-Messsystem in der neurologischen Routine bei funktionsdiagnostischen Fragestellungen. Wesentliche Vorteile sind die Nicht-Invasivität, es liefert Daten bei geöffneten wie auch bei geschlossenen Augen die unbegrenzter Messdauer. Nachteilig ist das schlechte Signal-Rauschverhältnis und Positionsinstabilität. Dieser Nachteil führt dazu, dass die Maximalgeschwindigkeit für Sakkaden überschätzt wird. In einer früheren Arbeit wurde dieser Effekt bereits für vertikale Sakkaden beschrieben (Yee et al. 1985). Die vorliegende Arbeit konnte darüber hinaus zeigen, dass die Überschätzung dieses Messparameters im EOG auch bei vektoriellen Augenbewegungen (2D) vorhanden ist. Eine Erklärung für diese Überschätzung ist wahrscheinlich das Rauschen auf dem EOG-Signal (s. Abbildung 12A-D). Die Ursachen dieses Rauschens sind (i) Assymmetrien zwischen den Ableitungselektroden, (ii) elektromagnetische Störfelder in der Umgebung, welche durch die Referenzelektrode jedoch verringert werden, (iii) der Übergangswiderstand zwischen Elektrode und Haut, minimiert durch Reinigung der Haut und Verwendung von Elektrodenpaste sowie (iv) Muskel- und Neuronenaktivitäten der benachbarten anatomischen Strukturen (Eggert 2007). Die Überschätzung der Maximalgeschwindigkeit trat in allen Untersuchungsbedingungen auf, jedoch war die Differenz nur in den Bedingungen mit sichtbaren Stimuli signifikant. Das kann dadurch begründet sein, dass die Geschwindigkeitsprofile von Sakkaden zu sichtbaren Stimuli glockenförmig aussehen, hingegen die von Sakkaden ohne sichtbaren Stimulus ein unsymmetrisches (meist links-steiles) Profil aufweisen. Zudem addiert sich zum physiologischen Rauschen des Signals bei geschlossenen Augen im EOG noch ein geändertes retinales Ruhepotential, wodurch die Unterschiede die Signifikanzgrenze nicht mehr erreichen.

Frens und van der Geest beschrieben für die Kinematikänderung von reflexiven Sakkaden beim Tragen einer SSC eine Verlangsamung von 5% im Vergleich zum VOG (Frens und van der Geest 2002). Dabei machte es keinen Unterschied, ob die

SSC mono- oder binokulär getragen wurde. Die Autoren argumentieren, dass nicht nur mechanische Faktoren eine Rolle spielen, z.B. Verlangsamung durch vermehrte Reibung oder durch zusätzliches Gewicht. Vielmehr scheinen die SSCs einen Einfluss auf Rückkopplungsschleifen zwischen Auge und sakkadischen Steuerungszentren zu haben. Dabei scheinen sensible Afferenzen vom Bulbus oculi eine Hemmung der pontinen Burst-Neurone zu verursachen. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht bekannt. Die vorliegende Arbeit konnte die Ergebnisse von Frens und van der Geest bestätigen, wobei die Unterschiede mit 12,8% noch deutlicher waren. Dieses liegt vermutlich daran, dass (i) Frens und van der Geest Probanden untersucht haben, die an das Tragen einer SSC gewöhnt waren, während an der vorliegenden Studie „naive“ Probanden teilnahmen und (ii) hier EyeLinkII (500Hz) anstelle von EyeLinkI (250Hz) verwendet wurde.

#### 4.2.3. *Interpretation der Ergebnisse*

SSC und VOG sind sehr genaue Messmethoden, haben aber ihre Grenzen. SSC-Messungen sind invasiv, erfordern einen hohen Aufwand bei der Auswertung und sind – auch wegen der hohen Verbrauchskosten (eine SSC kann für ca. 3 Messungen benutzt werden und kostet ca. 250 Euro) – eher für universitäre Forschungszwecke geeignet. VOGs sind relativ einfach in der Anwendung ohne weitere Verbrauchskosten bei einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung, können aber bei geschlossenen Lidern keine Augenbewegungen messen. Hingegen ist die Handhabung des EOG einfach und es ist eine zuverlässige Methode zur Messung von Sakkaden nicht nur mit geöffneten, sondern auch mit geschlossenen Augen. Das ist sowohl relevant für die Schlafforschung als auch für den klinischen Alltag, z.B. bei Untersuchungen von Patienten mit Lidbewegungsstörungen. Das EOG liefert trotz des Rauschens verlässliche Daten, die durchaus zu den Referenzsystemen vergleichbar sind, z.B. reflexive Sakkaden beim Vergleich EOG/VOG. Jedoch sollte man beachten, dass bei einem Vergleich von Studien, die unterschiedliche Systeme verwendet haben, die Geschwindigkeiten von Augenbewegungen divergieren können.

### **4.3. Beurteilung der eigenen Arbeit und Vorschläge für weitere Studien**

#### **4.3.1. Weitere Beurteilung des Kinematik-Vergleichs**

Für weitere Studien zur Untersuchung der Kinematik von Wachsakkaden wäre es aber von Interesse, Spontansakkaden und Sakkaden während auditiver Stimuli und Rechenaufgaben mit „Augen geöffnet“ zu „Augen zu“ zu vergleichen. Vermutlich wären Spontansakkaden dann immer noch signifikant langsamer als Sakkaden in anderen Bedingungen.

Zur weiteren Untersuchung der REMs wäre zu prüfen, wie eine binokuläre Ableitung analog zu der Studie an Affen würde (Zhou und King 1997). Den Daten dieser Studie zufolge, im Gegensatz zu Zhou und Kings Arbeit, müssten die Augenbewegungen, wie im Wachen, koordiniert bzw. konjugiert sein.

Einige der bisherigen bildgebenden Studien (s. Abschnitt 4.1.3.) zeigten, dass die kortikalen Aktivierungsmustern von Wachsakkaden und REMs verschieden sein können. Jedoch zeigte die vorliegende Studie, dass man je nach Wahl der präsentierten Stimuli eine unterschiedliche Kinematik der untersuchten Wachsakkaden beobachten kann. Denn auch in dieser Studie war der Unterschied von Wachsakkaden zu nicht-semantischen Stimuli und auch Spontansakkaden signifikant verschieden zu REMs, nicht jedoch zu semantischen Stimuli.

Um dem Methodenteil dieses Abschnittes gerecht zu werden, sollte eine folgende Studie sich mit der SSC-Messung von REMs beschäftigen. Verglichen zur EOG-Ableitung dieser Studie müssten die Augenbewegungen dann langsamer und verglichen zur Geschwindigkeit der Augenbewegungen mit geschlossenen Augen (mit SSC) genauso schnell ausfallen.

#### **4.3.2. Beurteilung des Methoden-Vergleichs**

Um die Begründung zu festigen, dass das EOG aufgrund des Rauschens höhere Geschwindigkeiten liefert, könnte man einen Versuch mit verschiedenen Messsystemen durchführen, ob durch artifizielles Rauschen auf dem Signal eine höhere Maximalgeschwindigkeit der Augenbewegungen zu messen ist.

In der Klinik können verlangsamte Sakkaden ein Hinweis auf kleine Läsionen sein, die mittels MRT (noch) nicht darstellbar sind. So kann eine Verlangsamung von horizontalen Sakkaden auf einen Prozess in der PPRF, von vertikalen Sakkaden auf Defekte des riMLF hinweisen (Helmchen et al. 2002). Für den Kliniker wäre es also

---

von Interesse, andere gebräuchliche Systeme zur EOG-Aufzeichnung (z.B. Hortmann ENG ®) als der in dieser Studie verwendete BrainAmp Recorder mit VOG bzw. SSC zu vergleichen. Sind die EOG-Daten anderer Systeme genauso valide?

## 5. Zusammenfassung

Die *rapid eye movements* (REMs) sind schnelle Augenbewegungen, die beim Menschen im Schlaf auftreten. Noch immer ist ihre Bedeutung und neurophysiologische Grundlage unklar. Daher war es Ziel dieser Arbeit, REMs mit den bereits sehr gut verstandenen *Sakkaden*, den Blicksprüngen des Menschen im Wachzustand, zu vergleichen. Durch den Vergleich von Sakkaden zu traumähnlichen Blickzielen mit solchen zu kontextlosen Blickzielen sowie mit REMs, kann man der Bedeutung von REMs näher kommen. Um den messtechnischen Besonderheiten von Augenbewegungsaufzeichnungen, besonders bei geschlossenen Augen, gerecht zu werden, wurden drei allgemein gebräuchliche Verfahren zur Messung von Augenbewegungen (Elektrookulographie (EOG), Sklerale Magnetspulentechnik (SSC), Videookulographie (VOG)) in Bezug auf die Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden gegenübergestellt.

Dazu wurden die Daten von 10 gesunden Probanden ausgewertet, die je zwei Nächte im Labor verbracht und eine Wach-Messung vor der zweiten Nacht durchlaufen haben. Während dieser Messung im Wachen wurden die Augenbewegungen der Probanden aufgezeichnet, die sie während der verschiedenen Versuchsbedingungen gemacht haben. Es wurden nicht-semantische und semantische visuelle Stimuli (rote Punkte vs. Bilder und Videos) sowie nicht-visuelle Stimuli (Audio, Rechnen) präsentiert. Außerdem wurden spontane Sakkaden ohne Stimulus aufgezeichnet. Die Versuchsteilnehmer sollten sich die visuellen Stimuli zunächst anschauen, dann jeweils mit geöffneten und geschlossenen Augen vorstellen. Während der Versuchsnächte wurden die REMs aufgezeichnet. Es wurden die Maximalgeschwindigkeit, sowie ihr Verhältnis zur Amplitude (Main Sequence) und die Sakkadendauer der verschiedenen Augenbewegungen verglichen.

Die Maximalgeschwindigkeit und das Verhältnis von Sakkadengröße zur Maximalgeschwindigkeit der Sakkade, die so genannte „Main Sequence“, der REMs waren vergleichbar zu denen von Sakkaden im Wachen bei der Vorstellung von Stimuli bei geschlossenen Augen. Dabei gab es keinen Unterschied zwischen semantischen und nicht-semantischen Stimuli. Interessanterweise waren REMs genauso schnell wie Sakkaden mit geöffneten Augen bei der Vorstellung von semantischen Stimuli. Im Gegensatz dazu waren spontane Sakkaden bei

geschlossenen Augen signifikant langsamer als alle anderen untersuchten Augenbewegungen. Beim Vergleich der Messmethoden zeigte sich, dass das EOG wahrscheinlich aufgrund eines Signalrauschens die Maximalgeschwindigkeit systematisch im Vergleich zu den Referenzsystemen (SSC, VOG) überschätzt. Die Studie konnte Ergebnisse einer früheren Arbeit replizieren, in der gezeigt wurde, dass die mit SSC gemessenen Maximalgeschwindigkeiten der Sakkaden geringer sind als solche, die mit VOG gemessen wurden. Es wird vermutet, dass neuronale Feedback-Mechanismen vom Augapfel zu den „Burst-Neuronen“ im Hirnstamm einen Einfluss auf die Feuerrate der Neuronen haben.

Die Ergebnisse zeigten, dass unabhängig von der Messmethode das Schließen der Augen wahrscheinlich durch Hemmung der pontinen, sakkadischen „Burst-Neurone“ einen Effekt auf die Geschwindigkeit und Dauer von Sakkaden hat. Dass die REM-Kinematik der von Sakkaden mit geschlossenen Augen bei der Imagination von Stimuli ähnelt, deutet darauf hin, dass REMs einen aktiven Zustand vergleichbar zu Wachsakkaden mit geschlossenen Augen darstellen. Zusätzlich waren REMs schneller als spontane Sakkaden bei geschlossenen Augen und genauso schnell wie Sakkaden mit geöffneten Augen bei der Imagination von semantischen Stimuli. Das lässt den Schluss zu, dass REMs exploratorische Sakkaden darstellen und nicht gleichzusetzen sind mit zufälligen, unwillkürlichen Augenbewegungen (spontane Sakkaden). Der wertvolle Vergleich verschiedener Okulographie-Methoden in dieser Arbeit konnte zeigen, dass das EOG trotz des Rauschens eine gute Messmethode ist, die auch bei geschlossenen Augen valide Daten liefert. Man sollte bei einem Vergleich von Augenbewegungsgeschwindigkeiten jedoch beachten, dass sie je nach verwendeter Technik voneinander abweichen können.

Teile der Daten sind publiziert in:

1. Sprenger A, Lappe-Osthege M, Talamo S, Gais S, Kimmig H, Helmchen C (2010) Eye movements during REM sleep and imagination of visual scenes. *Neuroreport* 21:45-49
2. Lappe-Osthege M, Talamo S, Helmchen C, Sprenger A (2010) Overestimation of saccadic peak velocity recorded by electro-oculography compared to video-oculography and scleral search coil. *Clinical Neurophysiology* (May 2010) <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.03.051>

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aserinsky E, Kleitman N (1953) Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118:273-274
2. Aserinsky E, Lynch JA, Mack ME, Tzankoff SP, Hurn E (1985) Comparison of eye motion in wakefulness and REM sleep. *Psychophysiology* 22:1-10
3. Bahill A, Clark MR, Stark L (1975) The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Math Biosci* 24:191-204
4. Bartl K, Siebold C, Glasauer S, Helmchen C, Buttner U (1996) A simplified calibration method for three-dimensional eye movement recordings using search-coils. *Vision Res* 36:997-1006
5. Becker W, Fuchs AF (1969) Further properties of the human saccadic system: eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Res* 9:1247-1258
6. Berger H (1929) Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87:527-570
7. Berger RJ (1968) Characteristics of REM sleep following different conditioned rates of waking eye movement in the monkey. *Percept Mot Skills* 27:99-117
8. Berger RJ, Oswald I (1962) Eye movements during active and passive dreams. *Science* 137:601
9. Brandt SA, Stark LW (1997) Spontaneous Eye Movements During visual imagery reflect the content of the Visual Scene. *Journal of cognitive neuroscience* 9:27-38
10. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Gwadry F, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Belenky G, Herscovitch P (1998) Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* 279:91-95
11. Broughton RJ (1968) Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep". *Science* 159:1070-1078
12. Callaway CW, Lydic R, Baghdoyan HA, Hobson JA (1987) Pontogeniculooccipital waves: spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. *Cell Mol Neurobiol* 7:105-149
13. Corsi-Cabrera M, Guevara MA, Del Rio-Portilla Y (2008) Brain activity and temporal coupling related to eye movements during REM sleep: EEG and MEG results. *Brain Res* 1235:82-91
14. Datta S (2000) Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci* 20:8607-8613
15. De Gennaro L, Casagrande M, Violani C, Di GM, Herman J, Bertini M (1995) The complementary relationship between waking and REM sleep in the oculomotor system: an increase of rightward saccades during waking causes a decrease of rightward eye movements during REM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95:252-256
16. Dement W, Kleitman N (1957) The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol* 53:339-346
17. Dement W, Wolpert EA (1958) The relation of eye movements, body motility, and external stimuli to dream content. *J Exp Psychol* 55:543-553

18. Diederich NJ (2007) [The neurology of REM sleep. A synoptic tour de force]. *Nervenarzt* 78:406-417
19. Doricchi F, Guariglia C, Paolucci S, Pizzamiglio L (1993) Disturbances of the rapid eye movements (REMs) of REM sleep in patients with unilateral attentional neglect: clue for the understanding of the functional meaning of REMs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 87:105-116
20. Doricchi F, Guariglia C, Paolucci S, Pizzamiglio L (1996) Asymmetry of rapid eye movements in chronic unilateral neglect does not change with behavioral improvement induced by rehabilitation treatment. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98:51-58
21. Eggert T (2007) Eye movement recordings: methods. *Dev Ophthalmol* 40:15-34
22. Foulkes WD (1962) Dream reports from different stages of sleep. *J Abnorm Soc Psychol* 65:14-25
23. Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, Ulmer H, Poewe W, Hogl B (2009) The relation between abnormal behaviors and REM sleep microstructure in patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 10:174-181
24. Frens MA, van der Geest JN (2002) Scleral search coils influence saccade dynamics. *J Neurophysiol* 88:692-698
25. Fuchs AF, Ron S (1968) An analysis of rapid eye movements of sleep in the monkey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 25:244-251
26. Gais S, Koster S, Sprenger A, Bethke J, Heide W, Kimmig H (2008) Sleep is required for improving reaction times after training on a procedural visuo-motor task. *Neurobiol Learn Mem* 90:610-615
27. Gbadamosi J, Oechsner U, Zangemeister WH (1997) Quantitative Untersuchung von Blickbewegungen während Visual Imagery bei Hemianopikern und Normalprobanden. *Neurol Rehabil* 3:165-172
28. Goossens HH, Van Opstal AJ (2000) Blink-perturbed saccades in monkey. II. Superior colliculus activity. *J Neurophysiol* 83:3430-3452
29. Helmchen C, Rambold H, Kempermann U, Buttner-Ennever JA, Buttner U (2002) Localizing value of torsional nystagmus in small midbrain lesions. *Neurology* 59:1956-1964
30. Heremans E, Helsen WF, Feys P (2008) The eyes as a mirror of our thoughts: quantification of motor imagery of goal-directed movements through eye movement registration. *Behav Brain Res* 187:351-360
31. Herman JH, Barker DR, Roffwarg HP (1983) Similarity of eye movement characteristics in REM sleep and the awake state. *Psychophysiology* 20:537-543
32. Herman JH, Erman M, Boys R, Peiser L, Taylor ME, Roffwarg HP (1984) Evidence for a directional correspondence between eye movements and dream imagery in REM sleep. *Sleep* 7:52-63
33. Herman JH, Roffwarg HP (1983) Modifying oculomotor activity in awake subjects increases the amplitude of eye movements during REM sleep. *Science* 220:1074-1076
34. Hobson JA, McCarley RW (1977) The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry* 134:1335-1348

35. Hong CC, Gillin JC, Dow BM, Wu J, Buchsbaum MS (1995) Localized and lateralized cerebral glucose metabolism associated with eye movements during REM sleep and wakefulness: a positron emission tomography (PET) study. *Sleep* 18:570-580
36. Hong CC, Harris JC, Pearlson GD, Kim JS, Calhoun VD, Fallon JH, Golay X, Gillen JS, Simmonds DJ, van Zijl PC, Zee DS, Pekar JJ (2009) fMRI evidence for multisensory recruitment associated with rapid eye movements during sleep. *Hum Brain Mapp* 30:1705-1722
37. Hong CC, Potkin SG, Antrobus JS, Dow BM, Callaghan GM, Gillin JC (1997) REM sleep eye movement counts correlate with visual imagery in dreaming: a pilot study. *Psychophysiology* 34:377-381
38. Hopp JJ, Fuchs AF (2004) The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog Neurobiol* 72:27-53
39. Horn A, Büttner-Ennever J (1998) Neuroanatomie der okulomotorischen Kerne, Hirnstammzentren und -bahnen. In: Huber A, Kömpf D (eds) *Klinische Neuroophthalmologie*. Thieme Verlag, Stuttgart; New York, pp 34-47
40. Ioannides AA, Corsi-Cabrera M, Fenwick PB, del Rio PY, Laskaris NA, Khurshudyan A, Theofilou D, Shibata T, Uchida S, Nakabayashi T, Kostopoulos GK (2004) MEG tomography of human cortex and brainstem activity in waking and REM sleep saccades. *Cereb Cortex* 14:56-72
41. Jacobs L, Feldman M, Bender MB (1972) Are the eye movements of dreaming sleep related to the visual images of the dreams? *Psychophysiology* 9:393-401
42. Johansson R, Holsanova J, Holmqvist K (2006) Pictures and Spoken Descriptions Elicit Similar Eye Movements During Mental Imagery, Both in Light and in Complete Darkness. *Cognitive Science* 30:1053-1079
43. Keller EL (1974) Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. *J Neurophysiol* 37:316-332
44. Kömpf D, Heide W (1998) Zentralnervöse Strukturen - two goals, two modes, six systems. Eine Einführung. In: Huber A, Kömpf D (eds) *Klinische Neuroophthalmologie*. Thieme Verlag, Stuttgart; New York, pp 48-57
45. Laeng B, Teodorescu DS (2002) Eye scanpaths during visual imagery reenact those of perception of the same visual scene. *Cognitive Science* 26:207-231
46. Leclair-Visonneau L, Oudiette D, Gaymard B, Leu-Semenescu S, Arnulf I (2010) Do the eyes scan dream images during rapid eye movement sleep? Evidence from the rapid eye movement sleep behaviour disorder model. *Brain* 133:1737-1746
47. Leigh R, Zee D (2006) *The Saccadic System. The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press, New York, pp 108-187
48. Lim AS, Lozano AM, Moro E, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lang AE, Wennberg RA, Murray BJ (2007) Characterization of REM-sleep associated ponto-geniculo-occipital waves in the human pons. *Sleep* 30:823-827
49. Loetscher T, Bockisch CJ, Brugger P (2008) Looking for the answer: the mind's eye in number space. *Neuroscience* 151:725-729
50. Loomis A, Harvey EN, Hobart G (1935) Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81:597-598
51. Machner B, Sprenger A, Kompf D, Heide W (2005) Cerebellar infarction affects visual search. *Neuroreport* 16:1507-1511

52. Manni R, Terzaghi M, Glorioso M (2009) Motor-behavioral episodes in REM sleep behavior disorder and phasic events during REM sleep. *Sleep* 32:241-245
53. Marks GA, Shaffery JP, Oksenberg A, Speciale SG, Roffwarg HP (1995) A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behav Brain Res* 69:1-11
54. Miyauchi S, Misaki M, Kan S, Fukunaga T, Koike T (2009) Human brain activity time-locked to rapid eye movements during REM sleep. *Exp Brain Res* 192:657-667
55. Miyauchi S, Takino R, Azakami M (1990) Evoked potentials during REM sleep reflect dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76:19-28
56. Moskowitz E, Berger RJ (1969) Rapid eye movements and dream imagery: are they related? *Nature* 224:613-614
57. Nelder JA, Mead RA (1965) A Simplex Method for Funktion Minimization. *Computer Journal* 308-313
58. Nelson JP, McCarley RW, Hobson JA (1983) REM sleep burst neurons, PGO waves, and eye movement information. *J Neurophysiol* 50:784-797
59. Noton D, Stark L (1971) Scanpaths in saccadic eye movements while viewing and recognizing patterns. *Vision Res* 11:929-942
60. Ogawa K, Abe T, Nittono H, Yamazaki K, Hori T (2009) Temporal coupling of rapid eye movements and cerebral activities during REM sleep. *Clin Neurophysiol* 120:18-23
61. Ogawa K, Abe T, Nittono H, Yamazaki K, Hori T (2010) Phasic brain activity related to the onset of rapid eye movements during rapid eye movement sleep: study of event-related potentials and standardized low-resolution brain electromagnetic tomography. *J Sleep Res* 19:407-414
62. Ogawa K, Nittono H, Hori T (2002) Brain potentials associated with the onset and offset of rapid eye movement (REM) during REM sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 56:259-260
63. Ogawa K, Nittono H, Hori T (2005) Brain potentials before and after rapid eye movements: an electrophysiological approach to dreaming in REM sleep. *Sleep* 28:1077-1082
64. Okuma T (1992) On the psychophysiology of dreaming: a sensory image--free association hypothesis of the dream process. *Jpn J Psychiatry Neurol* 46:7-22
65. Otero-Millan J, Troncoso XG, Macknik SL, Serrano-Pedraza I, Martinez-Conde S (2008) Saccades and microsaccades during visual fixation, exploration, and search: foundations for a common saccadic generator. *J Vis* 8:21-18
66. Paus T (1996) Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia* 34:475-483
67. Rambold H, El B, I, Helmchen C (2005) Blink effects on ongoing smooth pursuit eye movements in humans. *Exp Brain Res* 161:11-26
68. Rambold H, Sprenger A, Helmchen C (2002) Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J Neurophysiol* 88:1220-1233
69. Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects Los Angeles, CA: Brain Information Service/ Brain Research Institute, University of California

70. Rivera-Garcia AP, Ramirez-Salado I, Corsi-Cabrera M, Calvo JM (2010) Facial muscle activation during sleep and its relation to the rapid eye movements of REM sleep. *J Sleep Res*
71. Robinson DA (1963) A METHOD OF MEASURING EYE MOVEMENT USING A SCLERAL SEARCH COIL IN A MAGNETIC FIELD. *IEEE Trans Biomed Eng* 10:137-145
72. Roder V, Brenner HD, Kienzle N, Hodel B (1997) IPT: Integriertes Psychologisches Therapieprogramm für schizophrene Patienten. Psychologie Verlags Union, Weinheim
73. Roffwarg HP, DEMENT WC, MUZIO JN, FISHER C (1962) Dream imagery: relationship to rapid eye movements of sleep. *Arch Gen Psychiatry* 7:235-258
74. Roth HL, Lora AN, Heilman KM (2002) Effects of monocular viewing and eye dominance on spatial attention. *Brain* 125:2023-2035
75. Rottach KG, Das VE, Wohlgemuth W, Zivotofsky AZ, Leigh RJ (1998) Properties of horizontal saccades accompanied by blinks. *J Neurophysiol* 79:2895-2902
76. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW (1986) Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 9:293-308
77. Sprenger A, Kompf D, Heide W (2002) Visual search in patients with left visual hemineglect. *Prog Brain Res* 140:395-416
78. Sprenger A, Neppert B, Koster S, Gais S, Kompf D, Helmchen C, Kimmig H (2008) Long-term eye movement recordings with a scleral search coil-eyelid protection device allows new applications. *J Neurosci Methods* 170:305-309
79. Wehrle R, Czisch M, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Auer DP, Pollmacher T (2005) Rapid eye movement-related brain activation in human sleep: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 16:853-857
80. Wehrle R, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Auer DP, Pollmacher T, Czisch M (2007) Functional microstates within human REM sleep: first evidence from fMRI of a thalamocortical network specific for phasic REM periods. *Eur J Neurosci* 25:863-871
81. Yee RD, Schiller VL, Lim V, Baloh FG, Baloh RW, Honrubia V (1985) Velocities of vertical saccades with different eye movement recording methods. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:938-944
82. Zhou W, King WM (1997) Binocular eye movements not coordinated during REM sleep. *Exp Brain Res* 117:153-160
83. Zils E, Sprenger A, Heide W, Born J, Gais S (2005) Differential effects of sleep deprivation on saccadic eye movements. *Sleep* 28:1109-1115

## 7. Anhang

<b>Augenbewegung</b>	<b>Eigenschaft</b>	<b>Hauptfunktion</b>
<b>Vestibuläre Augenbewegung</b>	Vestibulo-Okulärer Reflex: Zusammenspiel Labyrinth und Augenmuskelkerne	Fixierung des Bilds auf der Retina während einer kurzen Rotation des Kopfes
<b>Optokinetische Augenbewegung</b>	Ergänzung zu den vestibulären Augenbewegungen, wenn das Labyrinthsignal abnimmt (lange und langsame Rotation)	Fixierung des Bilds auf der Retina während einer langen Rotation des Kopfes
<b>Sakkade</b>	Schnelle, konjugierte Augeneinstellbewegung	Einstellung eines Objekts auf die Fovea
<b>Nystagmus</b>	Kombination aus „smooth pursuit“ und Sakkade; reflektorisch; physiologisch (z.B. optokinetisch) und pathologisch; Klassifizierung nach Schlagrichtung, Amplitude und Frequenz	Physiologisch: Einstellung von Objekten, die sich relativ zur Retina kontinuierlich bewegen Pathologisch: z.B. Symptom des Schwindels
<b>Langsame Augenfolgebewegung („smooth pursuit“)</b>	gleichmäßig fließende, konjugierte Augenbewegung	Fixierung eines sich bewegendes Objekt auf der Fovea, bzw. eines Objekts während Selbstbewegung des Beobachters
<b>Visuelle Fixierung</b>	Sonderform des „Smooth pursuit“, Drifts und Sakkaden werden unterdrückt	Fixierung eines statischen Objekts auf der Fovea durch Minimierung anderer Augenbewegungen
<b>Vergenzbewegung</b>	unkonjugierte Bewegung der Bulbi in entgegengesetzte Richtungen	Vermeidung von Diplopie durch Abbildung eines Objektes auf korrespondierenden Retinaflächen (z.B. bei Akkommodation)

**Tabelle 6: Klassifikation von Augenbewegungen**



**Abbildung 14: Stimuli für das Bild-Paradigma der Sakkaden-Messung**

Während der Messung wurden diese acht Bilder gezeigt: zwei Gesichter, zwei Bilder mit horizontalem, zwei mit vertikalem und zwei mit vektorielltem Bildaufbau.

## 8. Danksagung

Mein Dank gilt dem ärztlichen Direktor der Klinik für Neurologie Prof. Dr. med. Thomas Münte und seinem Vorgänger Prof. em. Dr. med. Detlef Kömpf für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der technischen Ausrüstung.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Helmchen, der mich durch sein Fachwissen, seine Diskussionsbeiträge und zeitnahen Korrekturen sehr unterstützt hat. An dieser Stelle gebührt mein Dank auch PD Dr. med. Hubert Kimmig, der in der Anfangsphase dieser Arbeit ein wichtiger Ansprechpartner war.

Dr. hum. biol. Andreas Sprenger, der als mein direkter Betreuer zu jeder Zeit ein offenes Ohr für jedes Problem hatte, der mich durch statistische und messtechnische Tücken geführt hat, der ein wichtiger Diskussionspartner und mit seiner optimistischen Natur eine große Motivationsstütze war. Dankeschön!

Silke Talamo und Sabine Köster, die mich in die Irrungen und Wirrungen der Polysomnographie eingeweiht haben.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, SFB 654 möchte ich danken für die finanzielle Unterstützung des Teilprojektes 4A „Plasticity and Sleep“.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern, meiner Schwester Teresa und meiner Cousine Johanna, sowie meinem Freundeskreis, besonders André Goeke, die in jeder Phase aufmunternde Worte gefunden und auch mal den Rotstift gezückt haben.

Für die Ermöglichung des Studiums und folglich dieser Arbeit gilt an dieser Stelle ganz besonderer Dank meinen Eltern.

## 9. Lebenslauf

Name Maren Lappe-Osthege  
Geburtsdatum 1984  
Geburtsort Geseke



### Ausbildung

Juni 2004 Abitur, Gymnasium Antonianum in Geseke  
seit 10/2004 Studium der Humanmedizin an der  
Universität zu Lübeck  
August 2006 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
(Physikum)  
Mai 2011 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Dissertation

Dezember 2007 Beginn der praktischen Durchführung  
März 2009 Ende der praktischen Durchführung  
August 2009 Abschluss der Auswertungen

### Veröffentlichungen

1. Sprenger A, Lappe-Osthege M, Talamo S, Gais S, Kimmig H, Helmchen C (2010) Eye movements during REM sleep and imagination of visual scenes. NeuroReport 21:45-49
2. Lappe-Osthege M, Talamo S, Helmchen C, Sprenger A (2010) Overestimation of saccadic peak velocity recorded by electro-oculography compared to video-oculography and scleral search coil. Clinical Neurophysiology 121(10):1786-7

**Kongressbeiträge**

1. Lappe-Osthege M, Sprenger A, Talamo S, Gais S, Helmchen C, Kimmig H (2009) Rapid eye movements in sleep are related to visual imagery of semantic contents but not to abstract objects. Akt. Neurol. 36; Suppl. 2: P547, S. 136
2. Lappe-Osthege M, Sprenger A, Helmchen C (2010) Comparison of saccadic peak velocities between electro-oculography, video-oculography and scleral search coil. Klin. Neurophysiol. 41: ID83
3. Sprenger A, Lappe-Osthege M, Talamo S, Gais S, Kimmig H, Helmchen C (2010) Spontaneous saccadic eye movements are slower than saccades to other imagined stimuli – and even slower than REMs. Klin. Neurophysiol. 41: ID87
4. Lappe-Osthege M, Talamo S, Helmchen C, Sprenger A (2010) Die Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden wird von der Elektrookulographie (EOG) systematisch überschätzt. (DGN Mannheim 2010, Poster P 618)