

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

**Klinische Bedeutung der Interaktion
zwischen Lidschluss und sakkadischen
Augenbewegungen
bei Parkinson-Patienten**

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

Vorgelegt von
Annika Schwekendiek

Lübeck 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	- 6 -
1.1	Morbus Parkinson (PD)	- 6 -
1.2	Genetisch determiniertes Parkinson-Syndrom	- 7 -
1.2.1	Das <i>Parkin</i> -Gen	- 8 -
1.3	Anatomischer Teil	- 9 -
1.3.1	Sakkaden	- 9 -
1.3.1.1	Generierung von Sakkaden	- 10 -
1.3.1.2	Prämotorisches System	- 10 -
1.3.1.3	PPRF und riMLF	- 11 -
1.3.1.4	Motorische Endstrecke	- 13 -
1.3.1.5	Der neuronale Integrator	- 14 -
1.3.2	Die Lidmotorik	- 15 -
1.3.2.1	Motorische Strukturen	- 15 -
1.3.2.2	Prämotorische Strukturen	- 16 -
1.3.2.3	Der reflektorische Lidschluss	- 17 -
1.3.3	Der Einfluss von Blinks auf Sakkaden	- 18 -
1.3.3.1	Der Blinkreflex bei Parkinson-Patienten	- 18 -
2.	Fragestellung	- 19 -
3.	Probanden und Methoden	- 21 -
3.1	Probanden	- 21 -
3.2	Messung der Augen- und Lidbewegungen	- 22 -
3.2.1	Die magnetische Search-Coil-Technik	- 22 -
3.3	Die Paradigmen der Untersuchung	- 25 -
3.3.1	In-vivo-Kalibration	- 25 -
3.3.2	Das Sakkaden-Paradigma mit Luftstoß	- 26 -
3.3.3	Reflektorischer Blink durch Luftstoß bei Fixation	- 27 -
3.3.4	Das Sakkaden - Paradigma mit LED	- 27 -

3.3.5	Reflektorische Blinks durch LED bei Fixation	- 27 -
3.3.6	Das Main-Sequence-Paradigma	- 27 -
3.4	Analyse	- 28 -
4.	Ergebnisse	- 29 -
4.1	Sakkaden-Latenz	- 29 -
4.2	Sakkadengenauigkeit	- 29 -
4.3	Maximalgeschwindigkeit	- 30 -
4.3.1	Maximalgeschwindigkeit bei reflektorischem Blink durch Luftstoß	- 30 -
4.3.2	Maximalgeschwindigkeit bei reflektorischem Blink durch LED	- 33 -
4.4	Relative Blinkamplitude (RBA)	- 34 -
4.4.1	Ermittlung der relativen Blinkamplitude	- 34 -
4.4.2	Vergleich der relativen Blinkamplituden bei reflektorischem Blink durch Luftstoß	- 34 -
4.5	Blinkdauer bei reflektorischem Blink durch Luftstoß	- 39 -
4.6	Blink-Latenz bei reflektorischem Blink durch Luftstoß	- 40 -
5.	Diskussion	- 41 -
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse unter Bezug auf die Fragestellung	- 41 -
5.2	Vergleich eigener Ergebnisse mit vorherigen Studien	- 42 -
5.2.1	Sakkaden-Hypometrie	- 42 -
5.2.2	Maximalgeschwindigkeit	- 43 -
5.2.3	Der Blink-Reflex	- 44 -
5.3	Vergleich zwischen trigeminal und visuell ausgelöster Lidschlussreaktion	- 47 -
5.4	Praktische Relevanz der eigenen Arbeit	- 47 -
6.	Zusammenfassung	- 49 -
7.	Literaturverzeichnis	- 51 -
8.	Danksagung	- 57 -
9.	Lebenslauf	- 58 -

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verschiedene Typen prämotorischer an der Sakkaden- Generierung beteiligter Neurone	-12-
Abb. 2: Anatomie der Augenmuskeln beim Menschen	-14-
Abb. 3: Kontaktlinse des Search-Coil-Systems im Auge eines Probanden	-23-
Abb. 4: Das Luftstoß-System	-25-
Abb. 5: Das Sakkaden-Paradigma	-26-
Abb. 6: Maximalgeschwindigkeits-Vergleich bei reflektorischen Blinks durch Luftstoß	-31-
Abb. 7: Beziehung zwischen Amplituden horizontaler und vertikaler Sakkaden und ihrer Maximalgeschwindigkeit (Main Sequence)	-32-
Abb. 8: Maximalgeschwindigkeits-Vergleich bei reflektorischen Blinks durch LED	-33-
Abb. 9: Relative Blink-Amplitude bei reflektorischen Blinks durch Luftstoß	-35-
Abb. 10: Relative Blink-Amplitude während Sakkaden in Abhängigkeit vom klinischen Status	-36-
Abb. 11: Relative Blink-Amplitude bei Fixation	-37-
Abb. 12: Korrelation zwischen Lebensalter der Probanden und relativer Blink-Amplitude	-38-
Abb. 13: Relative Blink-Amplitude bei Alter>50 und UPDRS-Score>30	-39-
Abb. 14: Korrelation zwischen relativer Blink-Amplitude und Blink-Dauer	-40-
Abb. 15: Blink-Latenz im Vergleich der einzelnen Gruppen	-41-
Abb. 16: Schematische Sakkaden-Hypometrie	-43-
Abb. 17: Schematische Blink-Exzitabilität	-45-

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anzahl der untersuchten Probanden in den einzelnen Gruppen	-22-
Tabelle 2:	Sakkaden-Latenz	-29-
Tabelle 3:	Sakkaden-Maximalgeschwindigkeit (Luftstoß)	-31-
Tabelle 4:	Sakkaden-Maximalgeschwindigkeit (LED)	-34-
Tabelle 5:	Relative Blink-Amplituden	-35-
Tabelle 6:	Relative Blink-Amplitude in Abhängigkeit vom klinischen Status	-38-

Abkürzungsverzeichnis

EBN	Exzitatorische Burstneurone
FAF	Frontales Augenfeld
IBN	Inhibitorische Burstneurone
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
LED	Light emitting diode
LLBN	Long Lead Burstneurone
M.	Musculus
MLF	Fasciculus longitudinalis medialis
MVN	Mediale Vestibulariskerne
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NPH	Nucleus praepositus Hypoglossi
NRM	Nucleus raphe magnus
OKN	Optokinetischer Reflex
OPN	Omnipausenneurone
PD	Parkinson´s disease
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
PPRF	Paramedieane pontine Formatio reticularis
PV	Peak Velocity (= Spitzengeschwindigkeit)
RBA	Relative Blink-Amplitude
riMLF	Rostraler interstitieller Kern des Fasciculus longitudinalis medialis
SC	Colliculus superior
SLBN	Short Lead Burstneurone
SNPR	Substantia Nigra, Pars reticulata
VOR	Vestibulo-okulärer Reflex
III	Nucleus oculomotorius
IV	Nucleus trochlearis
VI	Nucleus abducens

1. Einleitung

1.1 Morbus Parkinson (PD)

Etwa 85% der an Parkinson erkrankten Patienten leiden an der idiopathischen Form, dem Morbus Parkinson. Der Morbus Parkinson gehört zu den extrapyramidalen Syndromen. Ursächlich ist ein Dopaminmangel im nigrostriatalen System infolge einer Degeneration der dopaminergen Neurone. Hierdurch kommt es klinisch zu der typischen Trias bestehend aus Rigor, Tremor und Akinese.

Im Gegensatz zur Extremitätenmotorik lassen sich die Augenbewegungen bei Parkinson-Patienten sehr gut messen. Obwohl sie scheinbar weniger betroffen sind als die Extremitäten, lassen sich eine Reihe von pathologischen Veränderungen in unterschiedlichen Krankheitsstadien feststellen, obwohl sie häufig denen von älteren Normalpersonen ähneln (39, 52, 59, 60).

So zeigen sich Fixationsinstabilitäten (so genanntes Gegenrucken) und eine leicht eingeschränkte Blickamplitude nach oben.

Sakkaden bei Parkinson-Patienten sind typischerweise hypometrisch (52). Dieses zeigt sich vor allem bei willkürlichen visuell geführten Sakkaden, wenn Patienten zwischen zwei bestehenden Blickzielen hin und her schauen (7). Besonders ausgeprägt ist dieses bei dem Blick nach oben.

Zudem beobachtet man bei Parkinson-Patienten eine gesteigerte Fragmentation von Sakkaden. Vor allem lässt sich dieses bei geführten Sakkaden erkennen. Betroffene führen große Blicksprünge in der horizontalen Ebene in vielen einzelnen hypometrischen Sakkaden aus. Dieses Phänomen kommt zwar auch bei Normalprobanden vor, tritt jedoch bei Parkinson-Patienten signifikant häufiger auf (33).

Ein möglicher Grund für diese Veränderung ist die Hyperaktivität des Nucleus subthalamicus bei Parkinson-Patienten. Dieser reizt wiederum die Substantia nigra, Pars reticulata, welche dann den Colliculus superior (SC) hemmt. Die gesteigerte Aktivität der Substantia nigra ist möglicherweise dafür verantwortlich, dass es Defekte bei der Generierung willkürlicher Sakkaden gibt

(60). Reflex-Sakkaden hingegen sind deutlich weniger betroffen und oft nicht anders als bei Gesunden gleichen Alters.

Die Sakkaden-Latenz bei Parkinson-Patienten liegt in der Regel im Normbereich oder ist nur sehr leicht erhöht. Auch die Geschwindigkeit der Sakkaden unterscheidet sich nicht von älteren Normalprobanden (52, 60).

Wie beispielsweise an den Extremitäten kann es auch an den Augen zu einer Akinesie kommen, der „visuellen Akinesie“ (60). Ähnlich wie an den Gliedmaßen kommt es hier zu einem „Einfrieren“ der Augen. Die Patienten haben Schwierigkeiten, ihre Augen von einem Ziel wegzuführen. Dieser Störung liegt die im Krankheitsverlauf zunehmende Unfähigkeit zugrunde, (Augen)-Bewegungen selber zu initiieren. Demgegenüber sind reflexive Bewegungen, denen somit ein externer Trigger vorausgeht, leichter durchzuführen.

Mit fortschreitender Parkinson-Erkrankung nehmen die meisten Augenbewegungs-Störungen zu. Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung der Interaktion von Lid- und Augenbewegungen bei einer genetisch eindeutig charakterisierten Population von Mutationsträgern, die an einem Parkinson-Syndrom erkrankt sind bzw. ein hohes Risiko tragen, daran zu erkranken. Parkinson-Patienten zeigen eine Reihe von Lidbewegungsstörungen (siehe 2.3.1). Lidbewegungen haben aber auch einen direkten Einfluss auf die prämotorische Kontrolle von Sakkaden. Daher wurde erstmals die Interaktion beider Symptome untersucht.

Im Folgenden soll zunächst begründet werden, warum in dieser Studie Patienten mit einem definierten genetischen Parkinson-Syndrom untersucht wurden. Anschließend wird ein anatomischer Überblick über sakkadische Augenbewegungen und ihre anatomischen Grundlagen gegeben, die für das Verständnis der Fragestellung zur Interaktion von Lidschlussbewegungen (Blinks) und sakkadischen Augenbewegungen bei Parkinson-Patienten erforderlich sind.

1.2 Genetisch determiniertes Parkinson-Syndrom

Neben dem häufigen sporadischen bzw. idiopathischen Auftreten von Parkinson-Syndromen, treten etwa 15% familiär gehäuft auf. Ein kleiner Teil hiervon folgt wiederum den Mendelschen Regeln und wird autosomal dominant

oder rezessiv vererbt. Inzwischen sind 11 verschiedene Loci für Parkinson bekannt, PARK1 - 11. Sie liegen an unterschiedlichen Chromosomen-Positionen und zeigen zum Teil sehr unterschiedliche klinische Verläufe bzw. Manifestationen (6). Einer dieser verschiedenen Loci, PARK 2 ist das so genannte „*Parkin-Gen*“, das bei den Patienten unserer Studie verschiedene Mutationen aufweist.

Für unsere Studie haben wir Patienten mit genetischem Parkinson-Syndrom untersucht, da diese Patienten häufig sehr früh und oft schon im präklinischen Stadium erfasst werden können. Zudem herrscht bei ihnen eine klar definierte Krankheitsentität. Bei anderen Parkinson-Syndromen treten häufig Mischformen auf und Patienten können häufig erst in fortgeschrittenen klinischen Stadien untersucht werden.

1.2.1 Das *Parkin-Gen*

Das *Parkin-Gen* liegt auf dem Chromosom 6q25-q27 (43). Es ist größer als 1 Mb und enthält mehr als 12 Exons (36). Bisher sind über 70 Mutationen des *Parkin-Gens* identifiziert (42), teils Punktmutationen und teils größere Umorganisationen, die zu Deletion und Multiplikation von einzelnen Exons führen. Beides tritt sowohl in homozygoter, als auch in heterozygoter Form auf. In den meisten Fällen treten bei heterozygoter Form keine Symptome auf, so dass davon ausgegangen werden kann, dass ein Großteil der Mutationen rezessiv ist. Es gibt allerdings Fälle, bei denen es auch bei heterozygoter Form zu klinischen Manifestationen kommt, so dass einige Mutationsformen des *Parkin-Gens* wiederum dominant sein müssen (40). Das Alter des Erkrankungsbeginns ist jedoch bei den Trägern einzelner heterozygoter Mutationen höher als bei Patienten mit Mutationen auf beiden *Parkin-Allelen* (23, 30, 40).

Bisher wurden nur wenige Gehirne von *Parkin*-Mutationsträgern histopathologisch untersucht. Dort zeigte sich ein Neuronen- und Gliaverlust vor allem in der Substantia nigra, Pars compacta und dem Locus Coeruleus. In einzelnen Fällen dehnte sich die Neurodegeneration bis Pars reticulata der Substantia nigra aus (21, 22).

Klinisch zeigen *Parkin*-Mutationsträger meist einen frühen Beginn der Erkrankung mit einem durchschnittlichen Lebensalter von Anfang 30. Typisch sind weiterhin ein benigner, langsamer Verlauf und ein gutes, verlängertes Ansprechen auf Levodopa (40). Teilweise sind ein symmetrischer Beginn, sowie Hyperreflexie und anfängliche Dystonie beschrieben worden. Es gibt jedoch bislang keine klinischen Symptome, anhand derer man Patienten mit *Parkin*-Mutation von anderen Parkinson-Formen mit frühem Erkrankungsalter abgrenzen kann.

1.3 Anatomischer Teil

Für das Verständnis der Lid-Sakkaden-Interaktion im Resultatteil soll hier kurz auf die anatomischen und physiologischen Grundlagen hingewiesen werden.

Bei den Menschen unterscheidet man verschiedene Arten von Augenbewegungen, die neuronal verschieden gesteuert und organisiert sind. Sie enden jedoch alle über die Augenmuskelkerne (Ncl. oculomotorius, Ncl. abducens, Ncl. trochlearis) an den einzelnen Augenmuskeln, die dann die entsprechende Bewegung ausführen.

An Augenbewegungen unterscheidet man die Sakkaden von den langsamen Augenfolgebewegungen, den Vergenzbewegungen, sowie den vestibulo-okulären und den optokinetischen Reflex bzw. Nystagmus (VOR/ OKN).

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss von Lidschlussbewegungen auf Sakkaden untersucht, die daher im Folgenden genauer erklärt werden.

1.3.1 Sakkaden

Sakkaden sind schnelle, in Richtung, Geschwindigkeit und Amplitude vorprogrammierte, konjugierte Augenbewegungen, die dazu dienen, die Fovea centralis auf ein neues Objekt zu richten.

Man unterscheidet hierbei willkürliche und unwillkürliche Sakkaden. Dazu gehören z.B. reflektorische Sakkaden, die auch die schnelle Nystagmusphase beim VOR und OKN darstellen. Beide werden jedoch von den gleichen neuronalen Strukturen ausgelöst (58).

Sakkaden haben etwa eine Geschwindigkeit von 300–800 Grad/ Sekunde (15). Hierbei hängt die Geschwindigkeit von der Sakkadenamplitude ab und steigt mit

zunehmender Amplitude an, bis bei erreichter Maximalgeschwindigkeit ein Sättigungseffekt eintritt (4).

Auch die Sakkadendauer ist von der Größe der Sakkadenamplitude abhängig und beträgt maximal 150 ms. Für Amplituden zwischen 5° und 60° besteht eine lineare Amplituden-Dauer-Relation (4, 58). Beim Umherblicken überschreiten Sakkaden in der Regel nicht Amplituden von 40° (10).

1.3.1.1 Generierung von Sakkaden

Um den Zusammenhang zwischen Sakkaden und Lidmotorik nachvollziehen zu können, ist es nötig, sowohl die neuronale „Entstehung“ der Sakkaden im Hirnstamm (prämotorisches System), wie auch die Umwandlung der Signale in Augenbewegungen (motorische Endstrecke) zu erläutern.

1.3.1.2 Prämotorisches System

Von großer Bedeutung bei der Generierung von Sakkaden, sind vor allem die paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF) für horizontale (13) und der rostrale interstitielle Kern des Fasciculus longitudinalis medialis (riMLF) für vertikale Sakkaden (8, 24). Bei der Initiierung der Sakkaden sind das Frontale Augenzentrum (FAF) und der posteriore parietale Kortex (PPC) von großer Bedeutung.

1.3.1.2.1 Colliculus superior, frontale Augenzentren und posteriorer parietaler Kortex

Der Colliculus superior (SC) ist eine zentrale Schaltstelle für schnelle Augenbewegungen. Eingänge erhält er unter anderem von den vorderen Augenzentren (FAF) und vom posterioren parietalen Kortex (PPC). Zusätzlich existiert eine inhibitorische Projektion von den FAF zum SC über den Nucleus caudatus und die Substantia nigra pars reticulata (SNPR).

In den tieferen Schichten des SC gibt es außerdem Long-Lead-Burstneurone, die wiederum auf Burstneurone (EBN und IBN), sowie Omnipausenneurone der PPRF und des riMLF projizieren (siehe 2.1.3.).

Die FAF projizieren vor allem zu Basalganglien, Thalamus, Pretectum und SC (37). Eine relativ schwache Projektion existiert direkt zur PPRF, vor allem zu den OPN.

Sowohl bei Stimulation des SC, als auch des FAF erfolgt die Auslösung einer Sakkade nach kontralateral. Defizite treten jedoch erst dann auf, wenn beide Strukturen kombiniert zerstört sind (55).

Der posteriore parietale Kortex (PPC) führt bei Stimulation zur Auslösung einer kontralateralen Sakkade. Jedoch scheint dieser Bereich nicht primär für die Auslösung von Sakkaden eine Bedeutung zu haben, sondern generell die visuelle Aufmerksamkeit zu repräsentieren, da dort die Aktivität der Neurone auch während visueller Fixation zunimmt (12). Bei Läsionen des PPC kommt es zu einer Latenzzunahme horizontaler Sakkaden.

1.3.1.3 PPRF und riMLF

In der PPRF liegen die prämotorischen Neurone für horizontale Sakkaden, in dem riMLF für vertikale Sakkaden. Beide enthalten verschiedene funktionelle Zellgruppen, die an der Generierung von Sakkaden beteiligt sind (17):

- Short-Lead-Burstneurone (SLBN)
- Long-Lead-Burstneurone (LLBN)
- Omnipausenneurone (OPN)

1.3.1.3.1 Short-lead-Burstneurone

Die Aktivität der SLBN beginnt etwa 10 ms vor Sakkadenbeginn und erlischt ca. 10 ms vor Sakkadenende. Burstneurone sind geschwindigkeitskodierend und dabei entweder exzitatorisch (EBN) oder inhibitorisch (IBN). Die EBN aktivieren direkt monosynaptisch die Motoneurone im ipsilateralen Nucleus abducens (VI) und gleichzeitig die IBN, die wiederum die Motoneurone im kontralateralen Nucleus abducens hemmen. Die Aktivierung von SLBN führt so zu einer konjugierten sakkadischen Augenbewegung nach ipsilateral (58).

1.3.1.3.2 Long-Lead-Burstneurone

Die Aktivität der LLBN beginnt bis zu 150 ms vor Sakkadenbeginn. Sie erhalten ihre Eingangssignale vermutlich von den LLBN des Colliculus superior und projizieren hauptsächlich zu den EBN und IBN in PPRF und riMLF sowie

zusätzlich zu den Omnipausenneuronen, die sie während einer Sakkade hemmen (27).

1.3.1.3.3 Omnipausenneurone

Omnipausenneurone (OPN) liegen als eine kompakte Neuronengruppe, die als Nucleus raphe interpositus bezeichnet wird, in dem kaudalen Pons. Sie projizieren auf EBN und IBN und erhalten Eingänge von den Frontalen Augengeldern (FAF) des Kortex und dem Colliculus superior (SC). OPN haben eine hohe konstante Entladungsrate von über 100 Imp./s, allerdings ausschließlich im intersakkadischen Intervall. Etwa 16 ms vor Beginn der Sakkade „pausieren“ sie bis kurz vor Sakkadenende. OPN spielen eine Schlüsselrolle in der Auslösung von Sakkaden (9).

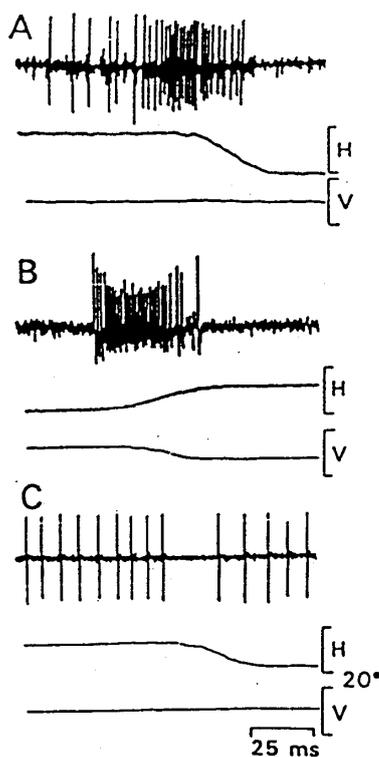


Abb. 1: Verschiedene Typen prämotorischer, an der Sakkadengenerierung beteiligter Neurone. A: Long-Lead-Burstneurone; B: Short-Lead-Burstneurone; C: Omnipausenneurone Die neuronale Aktivität ist in Bezug zur horizontalen (H) und vertikalen (V) Augenposition mit aufgezeichnet (Aus: 9).

Die Basis sowohl der horizontalen, als auch der vertikalen Sakkaden, ergibt sich aus der konstanten Entladungsrate der Omnipausenneurone und deren inhibitorischer Verbindung zu den EBN und IBN in der PPRF/riMLF. Die hohe

Aktivität der OPN im intersakkadischen Intervall hemmt die Burstneurone. Bei der Erzeugung einer Sakkade werden die OPN gehemmt, was durch eine Verminderung der inhibitorischen Wirkung der OPN auf die SLBN zu einer Erregung letzterer führt (17, 25, 57). Das entstehende neuronale Signal kodiert die Augengeschwindigkeit und ist in den Neuronen der Sakkadengeneratoren (PPRF, riMLF) registrierbar (35).

1.3.1.4 Motorische Endstrecke

Die prämotorischen sakkadischen Signale werden auf die Augenmuskeln bzw. zunächst auf die innervierenden Motoneurone verschaltet. Diese liegen in drei Hirnstammkernen, dem Nucleus oculomotorius (III; für M. rectus superior, M. rectus inferior, M. rectus medialis und M. obliquus inferior) , dem Nucleus trochlearis (IV; für M. obliquus superior) und dem Nucleus abducens (VI; für M. rectus lateralis). Der Ncl. oculomotorius liegt als paariger Kern im Tegmentum des Mesenzephalons, der Ncl. trochlearis, ebenfalls paarig, etwas kaudal davon und der Ncl. abducens am Boden des vierten Ventrikels. Letzterer enthält zum einen Motoneurone zur Innervation des M. rectus lateralis, zum anderen die „internukleären“ Neurone, deren Axone auf die Gegenseite kreuzen, im kontralateralen Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) aufsteigen und auf Motoneurone des M. rectus medialis im Ncl. III verschaltet werden. Beide Neuronengruppen empfangen so die gleichen prämotorischen Signale und bilden dadurch die Grundlage für konjugierte horizontale Augenbewegungen (28).

Über monosynaptische Verbindungen projizieren die Motoneurone zu den sechs Augenmuskeln. Vier von diesen sind gerade Augenmuskeln (M. rectus lateralis, M. rectus medialis, M. rectus superior und M. rectus inferior) und zwei sind schräge Augenmuskeln (M. obliquus superior, M. obliquus inferior). Die vier geraden Augenmuskeln nehmen ihren Ursprung von einem an der Orbitaspitze gelegenen, den Canalis opticus umgebenden Sehnenring, dem Anulus tendineus von Zinn (Zinnscher Ring). Von dort verlaufen sie geradlinig nach vorn, durchdringen das orbitale Fett und die Tenonkapsel, um in platten Sehnen am Bulbus zu inserieren.

Der M. obliquus superior entspringt medial und oberhalb des Foramen opticum am Os sphenoidale. Er zieht an der medialen Orbitawand entlang, um an der

Trochlea nach hinten temporal abzubiegen, den M. rectus superior zu unterkreuzen und im oberen äußeren Quadranten des Bulbus breit zu inserieren.

Der M. obliquus inferior entspringt am nasalen knöchernen Rand des Orbitabodens, verläuft unter dem M. rectus inferior schräg nach lateral hinten und setzt im hinteren unteren Quadranten an (28).

Aus dem Verlauf der einzelnen Augenmuskeln ergeben sich die verschiedenen Bewegungsmöglichkeiten des Auges: Die Mm. recti laterales wenden den Blick nach außen, die Mm. recti mediales nach innen. Für vertikale Augenbewegungen sind vor allem die Mm. recti superiores (Blick nach oben) und inferiores (Blick nach unten) zuständig. Die Hauptwirkung der Mm. obliqui ist die Torsion des Auges, wobei dabei die Mm. obliqui superiores, unterstützt von den Mm. recti superiores, die Einwärtsroller und die Mm. obliqui inferiores, wiederum unterstützt von den Mm. recti inferiores, die Auswärtsroller sind. Die beiden Abbildungen verdeutlichen das Ganze:

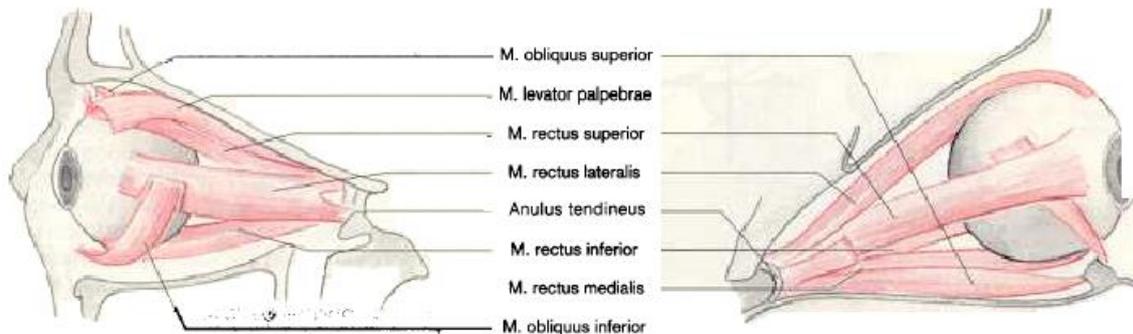


Abb. 2: Anatomie der Augenmuskeln beim Menschen. Aufgetragen ist die Seitenansicht (links) und ein Blick von oben (rechts). (Aus 38).

1.3.1.5 Der neuronale Integrator

Um das Auge nach einer Sakkade in der erreichten Position halten zu können, müssen den Motoneuronen neben geschwindigkeitskodierenden Signalen auch Positionssignale zugeleitet werden. Die Umwandlung dieser Signale erfolgt durch eine Integration, im mathematischen Sinne, in bestimmten Neuronenpopulationen, dem so genannten „neuronalen Integrator“.

Für horizontale Geschwindigkeitssignale befinden sich die Integratorneurone vor allem im Nucleus praepositus Hypoglossi (NPH) und in den medialen Vestibulariskernen (MVN). Die Integration vertikaler und torsioneller Sakkaden geschieht im Nucleus interstitialis Cajal, der in Nachbarschaft zum riMLF liegt (28).

1.3.2 Die Lidmotorik

Die Augenlider gewährleisten den mechanischen Schutz des Auges und dienen der Aufrechterhaltung und Verteilung des Tränenfilms auf Horn- und Bindehaut. Des Weiteren dienen sie auch bei starkem Lichteinfall als Schutz des inneren Auges.

1.3.2.1 Motorische Strukturen

Sowohl im Ober- als auch im Unterlid gibt es zur Öffnung bzw. Schließung der Augenlider zwei antagonistisch wirkende Muskelgruppen: Die Protraktoren (Lidschluss) und die Retraktoren (Lidhebung).

Den Protraktor bildet der M. orbicularis oculi. Er legt sich wie ein flacher Ring um die Lidspalte herum und verschließt diese bei Kontraktion.

Die Retraktoren werden sowohl von glatter Muskulatur (M. tarsalis superior und M. tarsalis inferior), als auch von einem quergestreiften Muskel (M. levator palpebrae) gebildet.

Der M. levator palpebrae hat seinen Ursprung, wie auch die geraden Augenmuskeln (s.o.), am Anulus tendineus in der Orbitaspitze. Von dort verläuft er zwischen dem M. rectus superior und Orbitadach nach vorne und endet in einer breit aufgefächerten Sehne, der Levatoraponeurose, vor dem Tarsus im Bindegewebe des Oberlids.

Der M. tarsalis superior (Müllerscher Muskel) entspringt an der Rückfläche der Levatoraponeurose und zieht von dort aus zum Oberrand des Tarsus. Der M. tarsalis inferior hat einen ähnlichen Verlauf im Unterlid.

Die Funktion der drei beschriebenen Muskeln liegt in der Öffnung der Lidspalte. Hierbei sind die Fasern des M. levator palpebrae besonders gut für eine konstante tonische Kontraktion geeignet, ohne zu ermüden, da die Fasern des Levators einzeln innerviert werden. Die glatten Mm. tarsales führen hingegen

bei Kontraktion zu keiner erkennbaren Lidbewegung. Sie dienen lediglich zur Verstärkung des Levatoronus (26, 56).

1.3.2.2 Prämotorische Strukturen

Die Neurone für die beiden Levatoren, und somit zur Lidöffnung, liegen homogen verteilt in nur einem unpaaren Nucleus centralis caudalis, einem Subnucleus des Oculomotorius-Kernkomplexes.

Die Mm. tarsales hingegen werden durch den Sympathikus innerviert. Hierbei verlaufen die Fasern im ersten und zweiten Neuron zusammen mit den pupillomotorischen Fasern, treten dann aber durch den Canalis opticus in die Orbita ein. Über den supranukleären Anteil der Innervation der Lidöffnung ist noch wenig bekannt (56). So ist z.B. der Generator der Levatorinnervation noch nicht bekannt. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die prämotorische Efferenz in Neuronen des zentralen Höhlengraus (Substantia grisea centralis) liegt, da ihre Zerstörung zu einer Ptosis und ihre Stimulation zu einer Retraktion des Oberlides führt (11, 46). Des Weiteren ist wahrscheinlich, dass auch zu den vertikalen Blickzentren und den extrapyramidalen Systemen Verbindungen bestehen. So ist bei extrapyramidalen Erkrankungen die spontane Lidschlagfrequenz verändert und nimmt durch Stimulation von zentralen Dopamin-2-Rezeptoren im Mittelhirn zu (31).

Der Lidschluss kann als spontaner (periodischer), willkürlicher oder reflektorischer Lidschluss auftreten. Der Bewegungsablauf ist dabei in der Regel symmetrisch, die supranukleäre Verschaltung jedoch unterschiedlich. Hingegen ist die motorische Endstrecke die gleiche und erfolgt durch den N. facialis.

Die supranukleäre Kontrolle des willkürlichen Lidschlusses geht von dem unteren Drittel des Gyrus praecentralis aus. Durch das Knie der Capsula interna und die pedunculi cerebri verlaufen die Motoneurone von dort aus zum Pons. Hier kreuzt der Großteil der Fasern auf die Gegenseite, um dort zum kontralateralen Fazialiskern zu ziehen. Nur ein geringer Teil innerviert den ipsilateralen Kern (26, 56).

Der spontane Lidschlag wird vom extrapyramidalen System kontrolliert. Genauere Bahnen sind hiervon allerdings noch nicht bekannt (26, 41).

Die Bahnen für den reflektorischen Lidschlag verlaufen über den Hirnstamm und sollen im Folgenden genauer erläutert werden.

1.3.2.3 Der reflektorische Lidschluss

Die Afferenz des Lidschlussreflexes (bzw. Blinkreflexes) stellen in der Regel sensible Anteile des ersten Trigeminusastes (N. supraorbitalis) dar. Der Lidschlussreflex kann jedoch auch durch Schmerzreize, akustische und optische Reize ausgelöst werden. Die Auslösung durch helles Licht erfolgt dabei ohne Beteiligung des visuellen Kortex (32).

Stimuliert man die trigeminale Afferenz, so lassen sich zwei aufeinander folgende Reflexantworten ableiten. Eine frühe, so genannte R₁-Komponente, die nur ipsilateral auftritt und eine Latenz von etwa 10 ms hat, und eine späte R₂-Komponente, die nach einer Latenz von etwa 30 ms auch kontralateral ableitbar ist. Es wird nur während der R₂-Komponente eine Kontraktion des M. orbicularis oculi und somit ein Lidschluss beobachtet. Die R₁-Komponente hat kein klinisches Korrelat (26, 41).

Für die R₁-Komponente verlaufen die Fasern vom N. trigeminus über den lateralen mittleren Pons zum ipsilateralen Fazialiskern, vor allem zum Subnucleus intermedius, von dort aus dann über die gemeinsame Efferenz aller Antwortkomponenten, dem N. facialis, zu den Protraktoren. Der Reflexbogen umfasst hierbei mindestens zwei, aber nie mehr als drei Synapsen. (41).

Die späte R₂-Komponente hingegen folgt einem polysynaptischen Reflexbogen (41). Auch hier treten die trigeminalen Fasern in die Pons ein, steigen dort aber vom dorsolateralen Ponsanteil bis zum kaudalen Teil des Nucleus tractus spinalis nervi trigemini, wahrscheinlich mit dem Tractus spinalis nervi trigemini, in die Medulla oblongata ab. Hier kreuzen die Fasern teilweise auf die Gegenseite und steigen dann zum Fazialiskerngebiet auf, wobei die sie Formatio reticularis durchlaufen. Hier enden auch die Fasern der R₂-Komponente auf der gemeinsamen Efferenz, dem N. facialis.

Der zentrale Reflexbogen unterliegt der hemisphärischen und mesenzephalen Kontrolle, und eine kortikale Läsion oder Störung in den Basalganglien kann das Auftreten der R₂-Antwort beeinflussen (41).

Bei Patienten mit Parkinson-Syndrom ist die Exzitabilität deutlich gesteigert, vermutlich durch die Einflüsse der Substantia nigra auf den Colliculus superior

(SC) und der damit einhergehenden Reduktion der Hemmung des Ncl. trigeminus (1, 2).

1.3.3 Der Einfluss von Blinks auf Sakkaden

Lidschlussbewegungen (Blinks) haben einen Einfluss auf schnelle Augenbewegungen. So nimmt die Maximalgeschwindigkeit (MG) von Sakkaden ab, während die Dauer zunimmt. Die Amplitude der Sakkaden wird hingegen durch Blinks nicht beeinflusst (51). Diese Assoziation von Augen- und Lidbewegungen lässt vermuten, dass beide u.a. die gleichen neuronalen Strukturen benutzen (3). Blinks beeinflussen Sakkaden direkt, indem sie die prämotorische neuronale Aktivität im Hirnstamm verändern. Durch die Blinks wird die Aktivität in den Omnipausenneuronen (18, 45), den medium-lead Burst-Neuronen der PPRF (14) und den sakkadischen Burst-Neuronen des Colliculus superior (19) herabgesetzt. Dadurch kommt es durch den Blink zu einer Abnahme der Sakkadengeschwindigkeit und, bei gleich bleibender Sakkaden-Amplitude, zu einer Zunahme der Sakkaden-Dauer.

1.3.3.1 Der Blinkreflex bei Parkinson-Patienten

Der Blinkreflex bei Parkinson-Patienten zeigt Auffälligkeiten, die jedoch häufig auch mit dem fortgeschrittenen Alter der Patienten zusammenhängen können. So steigt z.B. die Blinklatenz mit zunehmendem Alter an (47) und ist somit bei Parkinson-Patienten wegen des meist fortgeschrittenen Alters höher als bei jungen Normalprobanden (16). Im Vergleich zu gesunden Probanden gleichen Alters unterscheidet sich die Latenz des Blinkreflexes jedoch nicht mehr signifikant (47).

Die Blinkdauer ist ein weiterer Parameter, der mit dem Alter zunimmt. Bei Parkinson-Patienten ist sie jedoch im Vergleich zu Normalprobanden nur leicht erhöht (47) oder unterscheidet sich nicht signifikant (16, 34).

Die Amplitude der reflektorisch ausgelösten Blinks ändert sich hingegen im Alter nicht signifikant (47). Bei Parkinson-Patienten ist der Absolutwert der Blink-Amplitude im Vergleich zu Normalprobanden in einigen Fällen als erniedrigt beschrieben (16, 47), in anderen Studien wiederum unterscheidet sie

sich nicht von Normalprobanden (34). In wieder anderen Studien ist die reflektorische Blink-Amplitude als erhöht beschrieben worden (29).

Der eindeutigste Unterschied der reflektorisch ausgelösten Blinks bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu Normalprobanden besteht in der Habituation und der Exzitabilität. Hier zeigt sich, dass die Habituation bei Parkinson-Patienten bei wiederholten Stimuli einer definierten Frequenz signifikant später einsetzt als bei gesunden Probanden. Der Habituations-Index von Parkinson-Patienten liegt somit deutlich über dem der Normalprobanden (16). Die Exzitabilität wurde anhand von zwei aufeinander folgenden Stimuli gemessen und zeigte sich bei Parkinson-Patienten deutlich erhöht, da der zweite Blink erneut nah an die Größe des ersten herankam. Im Vergleich zu dem ersten Blink war er demnach größer als bei Gesunden, obwohl der Absolutwert der Blink-Amplitude bei Parkinson-Patienten insgesamt geringer war (47).

2. Fragestellung

Die Lid-Sakkaden-Interaktion erfolgte maßgeblich über den Colliculus superior (SC), der unter dem Einfluss der bei den Parkinson-Syndromen betroffenen Substantia nigra steht. Bei Parkinson-Patienten ist der Zusammenhang zwischen Lidmotorik und schnellen Augenbewegungen bisher nur wenig untersucht. In dieser Arbeit sollen zwei Fragestellungen untersucht werden: I) Der Einfluss von reflektorischen Lidschlussbewegungen (Blink) auf horizontale Sakkaden bei Parkinson-Patienten und II) die Veränderung der Lidschlussamplitude (Blink-Hyperexzitabilität).

Nimmt die Sakkadengeschwindigkeit durch den Blink ab, wie es bei Gesunden der Fall ist? Ist dieser Effekt stärker oder weniger stark ausgeprägt als bei Gesunden?

In dieser Arbeit wird der Einfluss reflektorischer Blinks auf die kinematischen Parameter von horizontalen Sakkaden bei Patienten mit M. Parkinson, Patienten mit genetischem Parkinson-Syndrom und gesunden Normalprobanden untersucht.

In Vorarbeiten wurde eine Blink-Hyperexzitabilität beim idiopathischen Parkinson-Syndrom beschrieben (1, 2, 44). In dieser Arbeit überprüfen wir, ob sich diese Hyperexzitabilität auch bei Parkinson-Patienten in den Amplituden der reflektorischen Blinks zeigt. Unterscheidet sich diese von den Blink-Amplituden bei Gesunden? Gibt es einen Unterschied zwischen Patienten mit idiopathischem Parkinson und denen mit genetischem Parkinson-Syndrom? Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Blink-Amplitude und dem klinischen Schweregrad der Erkrankung?

3. Probanden und Methoden

3.1 Probanden

Gemessen wurden die Augenbewegungen von 53 Probanden, die bezüglich der *Parkin*-Mutation untersucht wurden und zuvor einer klinischen Untersuchung unterzogen worden waren, in der sie anhand der United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III und der Hoehn&Yahr-Stadien klinisch eingeteilt wurden. Dabei zeigte sich bezüglich des UPDRS Scores bei den klinisch betroffenen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen Mutationsträgern (Mittelwert: 22,6) und Nicht-Mutationsträgern, also M. Parkinson Patienten (Mittelwert: 22,4). Das durchschnittliche Hoehn&Yahr Stadium aller symptomatischen Patienten, sowohl mit, als auch ohne Mutation, lag bei 2,5. Alle klinisch symptomatischen Patienten nahmen dopaminerge Medikamente, andere psychotrope Medikamente wurden jedoch von keinem der Probanden eingenommen. Die Untersuchungen wurden in den „On“-Phasen durchgeführt.

Insgesamt waren 9 Mutationsträger klinisch erkrankt und wiesen UPDRS-Scores zwischen 0 und 63 auf. Zehn Mutationsträger waren klinisch nicht symptomatisch. Das Alter aller *Parkin*-Mutationsträger lag zwischen 29 und 76 Jahren (Mittelwert: 45,14).

Dreizehn Probanden waren klinisch erkrankt, ohne eine Mutation vorzuweisen, sie hatten also ein idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS).

Einundzwanzig Probanden dienten als Kontrollgruppe, da sie weder klinisch betroffen, noch Mutationsträger waren. Das Alter der Kontrollgruppe lag zwischen 26 und 68 Jahren (Mittelwert 51,25). Hierbei war der Altersunterschied zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Zusammenfassend wurden gleichaltrige und klinisch gleichschwer betroffene Probanden (Mutationsträger vs. Nicht-Mutationsträger) miteinander verglichen. Alle Probanden zeigten sich zum Zeitpunkt der Untersuchung neurologisch unauffällig.

Alle 53 Probanden wurden einmalig in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, untersucht.

	keine MUT	MUT
Klinisch symptomatisch	13	9
Klinisch asymptomatisch	21	10

Tab. 1: Anzahl der untersuchten Probanden in den einzelnen Gruppen. MUT= Mutationsträger, keine MUT= Nicht-Mutationsträger.

3.2 Messung der Augen- und Lidbewegungen

Die Aufzeichnung sowohl der Augen-, als auch der Lidbewegungen erfolgte mit Hilfe der magnetischen Search-Coil-Technik.

Alle Probanden wurden über den Ablauf, sowie eventuelle Risiken der Untersuchung aufgeklärt und unterzeichneten anschließend eine Einverständniserklärung. Die Untersuchung wurde zudem von der Ethik-Kommission der Universität Lübeck geprüft und bewilligt (Ethikantrag # 00-042).

3.2.1 Die magnetische Search-Coil-Technik

Diese Methode zur Augenbewegungsmessung basiert auf dem Faradayschen Induktionsgesetz (54). Hierbei sitzt der Proband in einem würfelförmigen Rahmen (1,80m x 1,80m x 1,80m), in dem sich drei aufeinander senkrecht stehenden Magnetfelder befinden.

In das zu messende Auge wird eine ringförmige, im Zentrum offene, Kontaktlinse eingesetzt, in die eine Spule aus dünnen Draht eingelassen ist, die so genannte Search-Coil (Skalar, Delft Netherlands, standard anulus).



Abb. 3: Kontaktlinse des Search-Coil-Systems im Auge eines Probanden. Die Linse hat zentral ein Loch, eingearbeitet ist eine Spule aus dünnem Draht, der am medialen Augenwinkel aus dem Auge herausgeführt wird.

Durch horizontale und vertikale Bewegungen des Auges wird in den Magnetfeldern Spannung erzeugt. Diese wird mit Hilfe eines dünnen Drahtes, der von der Spule ausgeht und medial aus dem Auge herausgeführt wird, abgenommen und über einen Messverstärker zu einem PC geleitet. Bei dieser Untersuchung wurde das Remmel Search-Coil-System (Remmel Labs, Maryland, USA) verwendet.

Das Aufzeichnen der Lidbewegungen erfolgte nach gleichem Prinzip. Hier wurde eine 3mm durchmessende Spule aus 0,3mm dickem, isoliertem Draht auf dem rechten Augenlid fixiert (50). Von dieser Spule lief ebenfalls ein dünner Draht zu dem Aufzeichnungs-PC. So erzeugte auch jeder Lidschlag eine Spannung. Das Gewicht der Spule war dabei vernachlässigbar klein und hatte keinen Einfluss auf den Lidschlag.

Die Daten wurden binär mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 600 Hz über eine Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6071E, National Instruments, München) vom Daten-PC aufgezeichnet.

Ein weiterer PC steuerte einen roten Laserpunkt (Punktdurchmesser 0,1 deg, Lisa Laser System), der von den Probanden mit den Augen verfolgt werden sollte. Dieser Punkt wurde in einem komplett abgedunkelten Raum in 1,45 m Abstand vor dem Probanden an eine weiße Wand projiziert. Der Laser wurde mit einem Spiegel-Galvanometer (GSI Lumonics) bewegt und über den PC gesteuert (51).

Für die Auslösung der reflektorischen Blinks wurde ausgehend von einer Druckluftflasche ein 4 m langer, 1 mm durchmessender Latexschlauch 0,5 cm von dem lateralen Augenwinkel des Auges platziert. Hierdurch wurden kurze Luftstöße von 40 ms Dauer und einem Druck von 1 bar abgegeben, wobei die Blinkantwort genau in die ausgeführte Sakkade fiel. Die zeitliche Abstimmung wurde vom PC und einem magnetischen Auslöser gesteuert. Um akustische Adaptation zu vermeiden, wurde der magnetische Auslöser 3 m von dem Probanden entfernt in einer schallgedämpften Kiste untergebracht (20). Die Latenz zwischen der Öffnung des magnetischen Auslösers und dem Luftstoß am linken lateralen Augenwinkel betrug 40 ± 6 ms (51).

Des Weiteren wurde versucht, reflektorische Blinks durch eine kleine LED (Light emitting diode) auszulösen. Hierzu wurde nach Abschluss der Paradigmen mit Luftstoß der Luftschlauch entfernt und stattdessen ein 3x4x7cm großer, weißer, zum Probanden hin offener Kasten mit darin befindlicher LED 5cm vor dem linken Auge des Probanden angebracht. Wiederum durch den PC gesteuert, blitzte die LED für 10 ms auf, wodurch ein reflektorischer Blink ausgelöst werden sollte. Auch hierbei wurde darauf geachtet, dass dieser genau in die schnelle Augenbewegung fiel, wobei die Steuerung genau wie bei dem Luftstoß gehandhabt wurde.

Während der Untersuchung saß der Proband an einer definierten Stelle auf einem Holzstuhl. Um möglichst wenig Bewegung des Kopfes zuzulassen, wurden Kinn und Stirn mit Hilfe einer Stütze fixiert. Der Luftschlauch wurde genau in Höhe des linken Augenwinkels gebracht und ebenfalls fixiert (Abb.4). Dabei berührte er den Augenwinkel nicht, um keinerlei Irritation auszulösen.



Abb. 4: Das Luftstoß-System. An den lateralen Augenwinkel des Probanden wird der Latexschlauch zur Auslösung reflektorischer Blinks durch Luftstrom herangeführt. Er berührt dabei den Augenwinkel nicht.

Vor Einsetzen der Search-Coil wurde die Kornea des zu messenden Auges mit einem Lokalanästhetikum in Tropfenform (Conjucaïn EDO^R, Mann, Berlin) betäubt, um das Fremdkörpergefühl zu mindern. Dann wurde die Coil vorsichtig in das Auge eingesetzt. Anschließend wurde das Augenlid mit etwas Alkohol gereinigt und die Lidcoil so auf dem Auge fixiert, dass sie den Probanden weder beim Öffnen noch beim Schließen der Augen behinderte. Gemessen wurde stets das rechte Auge.

3.3 Die Paradigmen der Untersuchung

In dieser Untersuchung wurden nach kurzer in-vivo-Kalibration der Einfluss von reflektorischem Lidschluss auf horizontale Sakkaden gemessen. Des Weiteren wurde der reflektorische Lidschluss während Fixation untersucht.

3.3.1 In-vivo-Kalibration

Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung wurde eine in-vivo-Kalibration durchgeführt. Hierbei wurde der Proband gebeten, den Laserpunkt zu fixieren,

der zunächst in der Mittelposition (Geradausposition) erschien, dann um 10° nach rechts, wieder zur Mitte und um 10° nach oben sprang. So konnte eine genaue Beziehung zwischen Blickziel und Messwert hergestellt werden. Anschließend folgten die verschiedenen Paradigmen, welche im Folgenden erläutert werden.

3.3.2 Das Sakkaden-Paradigma mit Luftstoß

Mit diesem Paradigma kann der Einfluss von durch einen Luftstoß reflektorisch ausgelöstem Lidschluss auf schnelle Augenbewegungen gemessen werden. Hierbei springt der Laserpunkt aus der Mittelposition um 10° nach rechts bzw. links und wieder zurück zur Nullposition. Die Reihenfolge ist dabei pseudorandomisiert und somit vom Probanden nicht vorhersehbar. Dem Probanden wurden insgesamt 40 horizontale Sakkadenzielsprünge präsentiert. Bei der Hälfte davon wurde über den bereits beschriebenen Mechanismus ein Luftstoß an den linken lateralen Augenwinkel appliziert, durch den ein reflektorischer Lidschluss ausgelöst wurde. Hierbei wurde der Lidschluss zeitlich genau in die Phase der schnellen Augenbewegung platziert. Das Auftreten des Luftstoßes war auch hier für den Probanden nicht vorhersehbar.

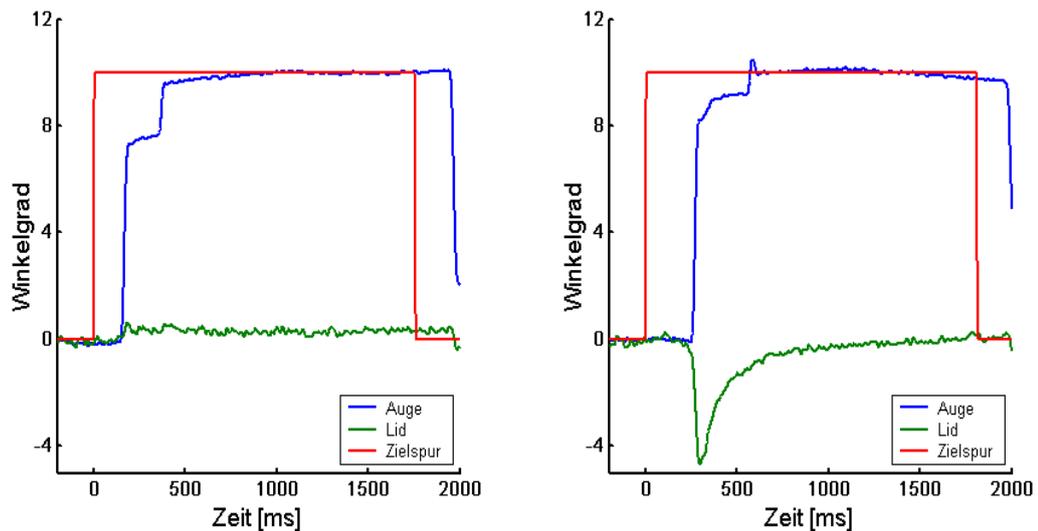


Abb. 5: Das Sakkaden-Paradigma. Aufgetragen ist die horizontale Zielspur, sowie die dazugehörige Augen- und Lidspur. Links ist eine Sakkade nach rechts (hier durch positive Werte abgebildet) ohne Lidschluss abgebildet, rechts eine Sakkade nach rechts mit reflektorisch ausgelöstem Lidschluss, der genau in die Augenbewegungsphase fällt.

3.3.3 Reflektorischer Blink durch Luftstoß bei Fixation

Mit diesem Paradigma war es möglich, die Blinkeigenschaften bei Fixation zu messen.

Hierzu befand sich der Laserpunkt genau in der Mittelposition. Der Proband wurde gebeten, den Punkt zu fixieren. Währenddessen wurden wiederum reflektorische Lidschlussbewegungen (Blinks) durch Luftstoß ausgelöst, ohne dass der Punkt die Position geändert hat. Es wurden 10 Blinks ausgelöst.

3.3.4 Das Sakkaden - Paradigma mit LED

Ähnlich wie durch den Luftstoß, wurden auch mit Hilfe eines hellen, kurz aufblitzenden Lichts versucht, reflektorische Blinks auszulösen. Hierzu wurde, wie beschrieben, eine LED vor dem linken Auge angebracht.

Während, wie bereits im ersten Paradigma, der Laserpunkt in einem Winkel von 10° nach rechts bzw. links sprang, blitzte bei der Hälfte der Sakkaden kurz die LED auf. Auch hierbei fiel der Blink genau in die schnelle Augenbewegung (siehe Abb. 6). Die Abfolge der Sakkaden, deren Richtung und die Zeitpunkte der LED-Blitze waren wiederum pseudorandomisiert.

3.3.5 Reflektorische Blinks durch LED bei Fixation

Auch hierbei wurden bei Fixation auf den in Mittelposition stehenden Laserpunkt reflektorische Blinks ausgelöst. Dieses Mal jedoch durch kurzes Aufblitzen der LED vor dem linken Auge. Erneut wurden 10 Lidschlussbewegungen provoziert.

3.3.6 Das Main-Sequence-Paradigma

Abschließend wurden die Sakkaden ohne Irritation durch reflektorische Blinks untersucht.

Erneut wurde der Proband gebeten, mit den Augen den Laserpunkt zu verfolgen. Dieser sprang hierbei aus der Mittelposition in einem Winkel von 10° oder 20° sowohl in horizontaler, als auch in vertikaler Richtung und wieder zurück in die Mittelposition. Ein Durchgang bestand aus 35 Wiederholungen,

wobei die Reihenfolge der Amplituden und die Richtung der Sakkaden erneut pseudorandomisiert waren.

3.4 Analyse

Die Analyse der gemessenen Daten erfolgte am PC mit einem interaktiven Programm (MATLAB^R, The Mathworks, Natick/USA). Die Spur der Augenposition wurde mit einem 100 Hz Gauß-Filter gefiltert. Von dem Computerprogramm wurden alle Augenbewegungen mit einer Geschwindigkeit über 30°/s als Sakkaden markiert. Anschließend wurde per Hand jede Sakkade überprüft und ggf. Beginn und Ende nachmarkiert. Auch die Blinks wurden zunächst getrennt von den Augenbewegungen betrachtet und manuell markiert. Anschließend wurden Augen- und Lidbewegungen kombiniert betrachtet und nur diejenigen verwendet, bei denen der ausgelöste Blink tatsächlich genau in die Sakkade fiel. Zu kleine bzw. zu große Sakkaden, sowie spontane oder zu früh bzw. zu spät provozierte Lidschlussbewegungen wurden so manuell herausgefiltert.

Mit Hilfe eines Statistikprogrammes (STATISTICA^R, StatSoft Inc., Tulsa USA) wurden dann die Sakkadengeschwindigkeit mit und ohne Lidschluss, sowie das Verhalten der Geschwindigkeit bei Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden bestimmt. Des Weiteren wurden die Blinkeigenschaften bezüglich Dauer und Latenz, sowie die relative Blinkamplitude bei Patienten und Kontrollprobanden untersucht.

Statistiken wurden anhand des Student's T-Tests und ANOVA-Tests (STATISTICA, StatSoft Inc., Tulsa USA) durchgeführt. Als signifikant wurde ein p-Wert unter 0,05 angesehen.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden bezüglich folgender Parameter vergleichend zwischen Erkrankten und Gesunden, sowie den Mutationsträgern und den Nicht-Mutationsträgern dargestellt: Latenz und Maximalgeschwindigkeit (MG) der Sakkaden, jeweils mit und ohne Blink und die relative Blinkamplitude der reflektorischen Lidschlussbewegung.

4.1 Sakkaden-Latenz

Die Latenz der horizontalen Sakkaden zeigte keine signifikanten Unterschiede in beiden kategorischen Vergleichen zwischen klinisch nicht betroffenen und klinisch betroffenen Probanden sowie zwischen Mutationsträgern und Nicht-Mutationsträgern (Tab. 2).

	keine MUT, ges.	keine MUT, krank	MUT, ges.	MUT, krank
Sak-Latenz	224,4 ms ($\pm 26,9$)	228,8 ms ($\pm 37,0$)	224,0 ms ($\pm 25,7$)	248,2 ms ($\pm 40,9$)

Tab. 2: Sakkaden-Latenz. Zwischen den einzelnen Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Sakkaden-Latenz. MUT= Mutationsträger; Sak-Latenz= Sakkaden-Latenz; ges= gesund/klinisch nicht betroffen; krank= klinisch betroffen.

4.2 Sakkadengenauigkeit

Klinisch betroffene Probanden wiesen, unabhängig von ihrem Mutationsstatus, hypometrische Sakkaden auf, d.h. ihre Amplitude war zu klein. So zeigten klinisch nicht betroffene Probanden einen höheren Gain als klinisch betroffene Probanden, unabhängig davon, ob sie Mutationsträger (Gain: $0,92 \pm 0,1$ vs. $0,82 \pm 0,07$) oder Nicht-Mutationsträger (Gain: $0,86 \pm 0,13$ vs. $0,77 \pm 0,16$) waren. Vertikale Sakkaden nach oben waren bei den klinisch betroffenen Probanden hypometrischer ($0,83 \pm 0,13$) als nach unten ($0,94 \pm 0,1$).

4.3 Maximalgeschwindigkeit

4.3.1 Maximalgeschwindigkeit bei reflektorischem Blink durch Luftstoß

Die Maximalgeschwindigkeit (MG) der horizontalen Sakkaden nahm bei allen Gruppen während einer Blinzelbewegung (Blink) signifikant ab. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, weder zwischen klinisch Betroffenen und nicht Betroffenen ohne Mutation (idiopathisches Parkinson-Syndrom), noch zwischen klinisch betroffenen und nicht betroffenen Mutationsträgern (Abb.6).

So betrug die Maximalgeschwindigkeit ohne Blink bei den gesunden Kontrollprobanden ohne Mutation im Mittel $259,9^\circ/\text{s}$ ($\pm 54,7$) und wurde durch den reflektorischen Blink auf $208,9^\circ/\text{s}$ ($\pm 49,3$) reduziert. Bei den klinisch nicht betroffenen Mutationsträgern betrug die Maximalgeschwindigkeit ohne Blink im Mittel $269,9^\circ/\text{s}$ ($\pm 50,5$) und fiel durch den Blink auf $198,8^\circ/\text{s}$ ($\pm 47,1$).

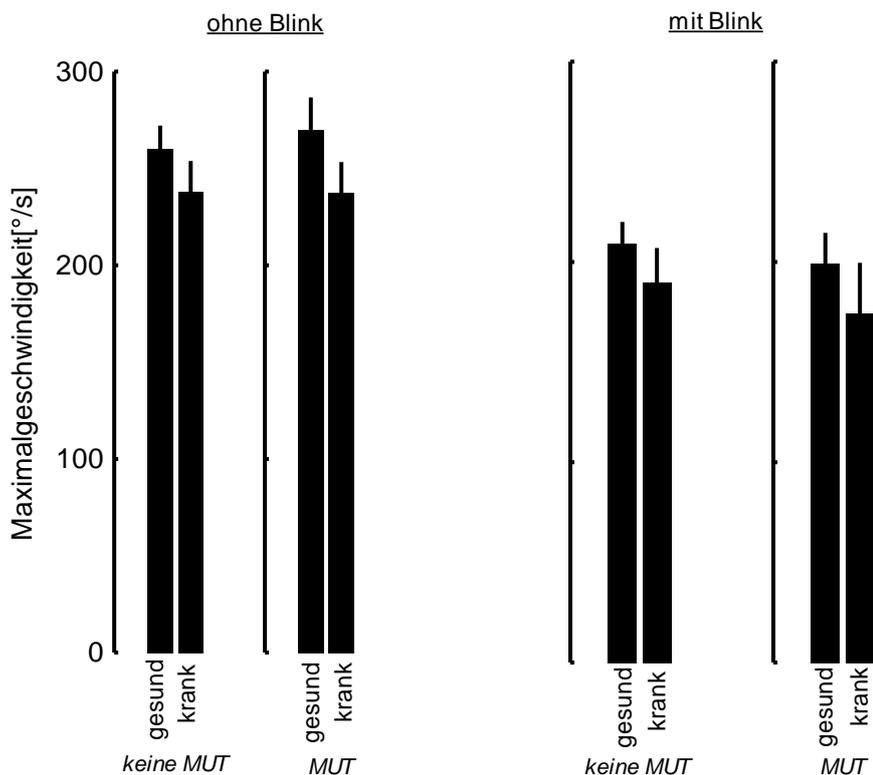


Abb. 6: Maximalgeschwindigkeit bei reflektorischen Blinks durch Luftstoß. Aufgetragen ist die Maximalgeschwindigkeit (MG) (\pm Standardabweichung) bei horizontalen Sakkaden ohne Lidschluss (links) und mit Lidschluss (rechts). Verglichen werden klinisch nicht betroffene gegen klinisch betroffene Probanden, in Abhängigkeit davon, ob sie Mutationsträger sind oder nicht. Signifikant ($p < 0,05$) ist die Abnahme der MG durch den Blink, während die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant sind. MUT=Mutationsträger. Gesund= klinisch nicht betroffen, krank= klinisch betroffen.

	keine MUT, gesund	keine MUT, krank	MUT, gesund	MUT, krank
Sak-MG o.BI.	259,91 (\pm 54,72)	234,09 (\pm 58,03)	269,85 (\pm 50,59)	241,56 (\pm 44,23)
Sak-MG m.BI.	208,93 (\pm 49,35)	186,26 (\pm 61,45)	198,81 (\pm 47,09)	180,08 (\pm 69,68)

Tab. 3: Sakkaden-Maximalgeschwindigkeit ohne reflektorischen Lidschluss (obere Zeile) und mit reflektorischem Lidschluss durch **Luftstoß** (untere Zeile) der einzelnen Probanden-Gruppen im Vergleich (\pm Standardabweichung). Bei allen Gruppen kommt es zu einem signifikanten Abfall der MG durch den Lidschluss (Fettdruck). MUT=Mutationsträger; Sak-MG o.BI.=Sakkaden-Maximalgeschwindigkeit ohne Blink, Sak-MG m.BI.=Sakkaden-Maximalgeschwindigkeit mit Blink. Gesund= klinisch nicht betroffen; krank= klinisch betroffen.

Klinisch betroffene Probanden zeigten eine signifikant niedrigere Ausgangsgeschwindigkeit der Sakkaden als die nicht betroffenen Probanden, unabhängig davon, ob sie Mutationsträger waren oder nicht. Die Maximalgeschwindigkeit ohne Lidschluss bei den Parkinson-Patienten ohne Mutation betrug im Mittel 234,1 °/s ($\pm 58,0$) und fiel während des Lidschlusses auf 186,3 °/s ($\pm 61,5$). Bei den klinisch betroffenen Mutationsträgern lag die MG ohne Lidschluss im Mittel bei 241,6 °/s ($\pm 44,2$), mit Blinzeln bei 180,1 °/s ($\pm 69,7$) (Tab.3). Die Blink-induzierte Geschwindigkeitsreduktion unterschied sich nicht signifikant zwischen Mutationsträgern und Nicht-Mutationsträgern. Die niedrigere Sakkadengeschwindigkeit bei den klinisch betroffenen Probanden muss unter Berücksichtigung ihrer Sakkadenhypometrie (5.2.1.) betrachtet werden. Vergleicht man die Beziehung zwischen Sakkadenamplituden und ihrer Maximalgeschwindigkeit (Main-Sequence) bei klinisch nicht betroffenen vs. klinisch betroffenen Probanden, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Abb.7).

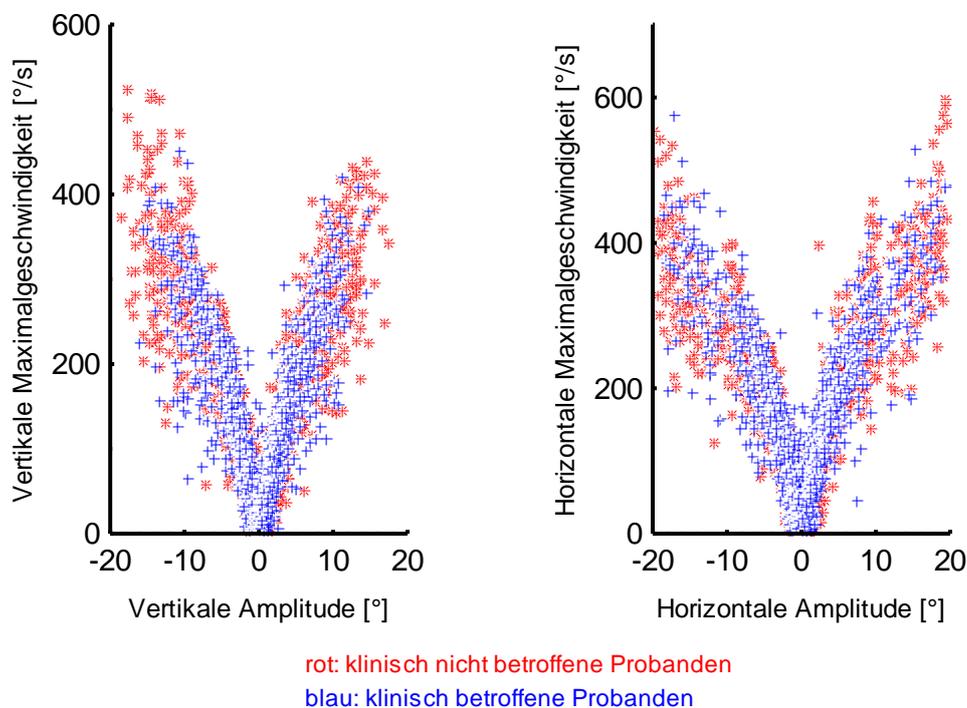


Abb. 7: Beziehung zwischen Amplituden horizontaler und vertikaler Sakkaden und ihrer Maximalgeschwindigkeit (Main Sequence). Aufgetragen sind die Sakkaden-Amplitude der vertikalen (links) und horizontalen Sakkaden (rechts) gegen die Maximalgeschwindigkeit der Sakkaden. Verglichen werden klinisch nicht betroffene (rote Sterne) mit klinisch betroffenen Probanden (blaue Kreuze).

4.3.2 Maximalgeschwindigkeit bei reflektorischem Blink durch LED

Die Sakkadengeschwindigkeit wurde, unabhängig vom jeweiligen Mutationsstatus, auch während visuell ausgelöstem reflektorischen Lidschluss durch LED reduziert (Abb.8).

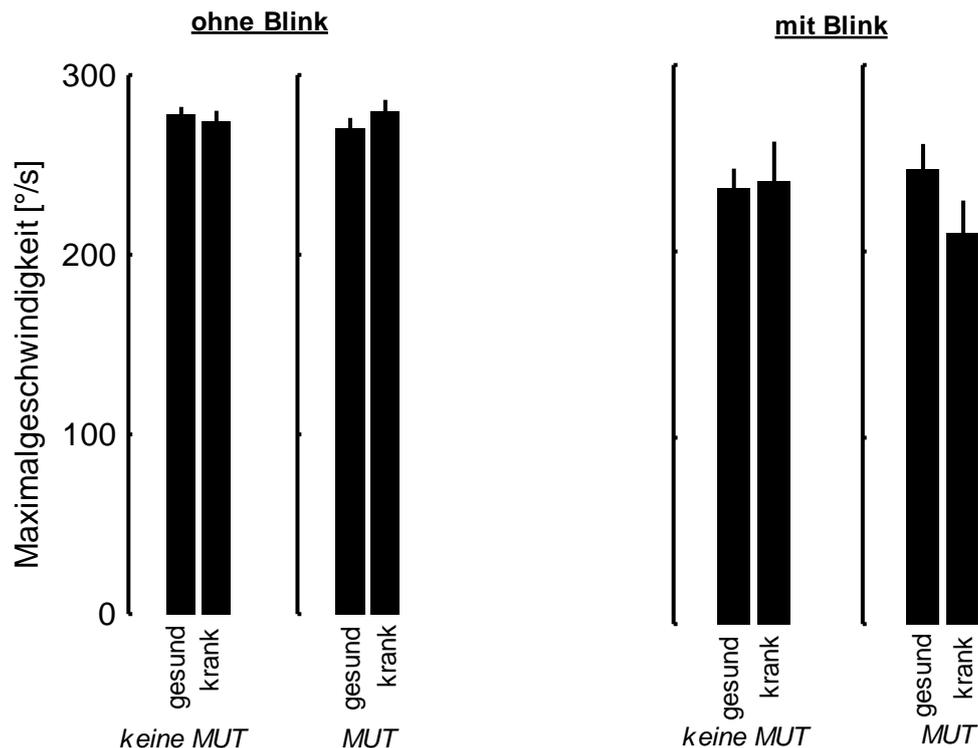


Abb. 8: Maximalgeschwindigkeit bei reflektorischen Blinks durch LED. Aufgetragen ist die Maximalgeschwindigkeit (MG) bei horizontalen Sakkaden ohne Lidschluss (links) und mit Lidschluss (rechts) (\pm Standardabweichung). Verglichen werden gesunde gegen klinisch betroffene Probanden, in Abhängigkeit davon, ob sie Mutationsträger sind oder nicht. Signifikant ($p < 0,05$) ist die Abnahme der MG durch den Lidschluss. MUT=Mutationsträger. Gesund= klinisch nicht betroffen; krank= klinisch betroffen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Bei allen zeigte sich eine Reduktion der Sakkadengeschwindigkeit durch den mittels LED ausgelösten Lidschluss. Bei den gesunden Probanden ohne Mutation betrug die Maximalgeschwindigkeit ohne Lidschluss 278,2 ms ($\pm 53,8$) und sank durch den Lidschluss auf 233,8 ms ($\pm 69,4$), bei den erkrankten Probanden ohne Mutation betrug die Maximalgeschwindigkeit zunächst 273,8 ms ($\pm 60,8$) und sank auf 237,4 ms ($\pm 80,5$) (Tab.4). Unter den

Mutationsträgern zeigten die klinisch nicht Betroffenen eine blink-assoziierte Reduktion der Maximalgeschwindigkeit von 270,0 ms ($\pm 64,3$) auf 243,9 ms ($\pm 82,4$) und die klinisch Betroffenen eine Reduktion der Maximalgeschwindigkeit von 279,6 ms ($\pm 51,4$) auf 209,9 ms ($\pm 73,5$).

	keine MUT, gesund	keine MUT, krank	MUT, gesund	MUT, krank
Sak-PV o.BI.	278,2 ($\pm 53,8$)	273,8 ($\pm 60,8$)	270,0 ($\pm 64,3$)	279,6 ($\pm 51,4$)
Sak-PV m.BI.	233,8 ($\pm 69,4$)	237,4 ($\pm 80,5$)	243,9 ($\pm 82,4$)	209,9 ($\pm 73,5$)

Tab. 4: Sakkaden-Maximalgeschwindigkeit (\pm Standardabweichung) ohne reflektorischen Lidschluss/Blink (obere Zeile) und mit reflektorischem Lidschluss durch **LED** (untere Zeile) der einzelnen Probanden-Gruppen im Vergleich. Bei allen Gruppen kommt es zu einem signifikanten Abfall der MG durch den Lidschluss (Fettdruck). MUT=Mutationsträger; Sak-MG o.BI.=Sakkaden-Maximalgeschwindigkeit ohne Blink, Sak-MG m.BI.=Sakkaden-Maximalgeschwindigkeit mit Blink.

4.4 Relative Blinkamplitude (RBA)

4.4.1 Ermittlung der relativen Blinkamplitude

Zur Ermittlung der relativen Blinkamplitude wurde wie folgt vorgegangen: Zu Beginn der Paradigmen wurden alle Probanden aufgefordert, die Augenlider kurz, mehrfach hintereinander komplett zu schließen, aber ohne forcierten Augenschluss. Dieser Lidschluss wurde aufgezeichnet. Bei den später reflektorisch ausgelösten Lidschlussbewegungen (durch Luftstoß/LED) wurde ebenfalls die Amplitude aufgezeichnet und deren prozentualer Anteil an dem kompletten Lidschluss (= 100%) errechnet. Dies ergab dann die relative Blinkamplitude (RBA) in Prozent des kompletten Lidschlusses.

4.4.2 Vergleich der relativen Blinkamplituden bei reflektorischem Blink durch Luftstoß

Die Mutationsträger zeigten eine größere relative Blinkamplitude (RBA) auf den Luftstoß als die Probanden ohne Mutation des *Parkin*-Gens. Dieses ließ sich sowohl bei Fixation, als auch während des Sakkaden-Paradigmas feststellen.

So zeigten Mutationsträger im Sakkaden-Paradigma im Mittel eine höhere RBA von 37,8% ($\pm 23,0$) als Probanden ohne Mutation (18,9% ($\pm 12,9$)). Im Fixationsparadigma war die RBA der Mutationsträger ebenfalls höher (45,8% ($\pm 22,7$)) als die der Probanden ohne Mutation 30,0% ($\pm 24,0$) (Abb. 9, Tab.5). Beide Unterschiede, sowohl im Fixations-, als auch im Sakkaden-Paradigma sind signifikant.

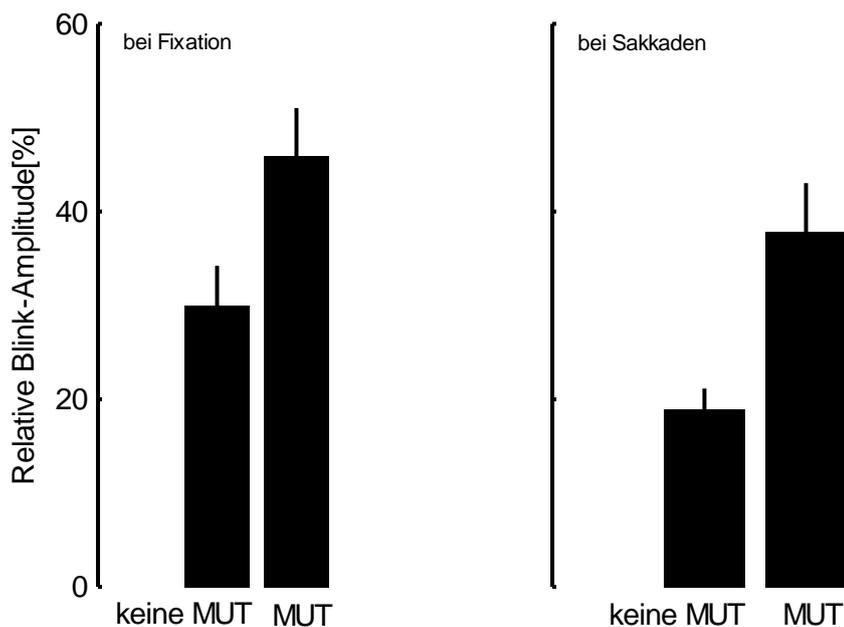


Abb. 9: Relative Blink-Amplitude (RBA) bei reflektorischem Lidschluss (Blink) durch Luftstoß. Aufgetragen ist die relative Blink-Amplitude (\pm Standardabweichung) bei Fixation (links) und Sakkaden (rechts). Die Mutationsträger zeigen eine signifikant höhere RBA als die Probanden ohne Mutation ($p < 0,05$). MUT=Mutationsträger

	keine MUT	MUT
RBA (Sak)	18,89 ($\pm 12,94$)	37,75 ($\pm 23,03$)
RBA (Fix)	29,97 ($\pm 24,02$)	45,82 ($\pm 22,69$)

Tab. 5: Relative Blink-Amplitude (RBA) (\pm Standardabweichung) der Mutationsträger im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgern bei Fixation und während Sakkaden. Mutationsträger zeigen eine signifikant höhere RBA ($p < 0,05$). MUT=Mutationsträger, Sak=Sakkaden, Fix=Fixation. Fettgedruckt sind die statistisch signifikanten Unterschiede.

Die größere RBA bei den Mutationsträgern war unabhängig davon, ob die Probanden klinisch betroffen waren oder nicht. Klinisch nicht betroffene Probanden ohne Mutation hatten während Sakkaden eine RBA von 16,7 % ($\pm 13,4$), klinisch betroffene Probanden ohne Mutation eine RBA von im Mittel 21,4 % ($\pm 12,9$). Klinisch nicht betroffene Mutationsträger zeigten im Sakkadenparadigma eine RBA von 34,6 % ($\pm 24,5$), die sich nicht signifikant von denen klinisch betroffener Mutationsträger unterschied ($40,9\% \pm 21,7$). Entscheidend ist demnach nicht, ob ein Proband klinisch betroffen ist oder nicht, sondern vielmehr ob er Mutationsträger ist oder nicht. Entsprechend fanden sich auch zwischen klinisch nicht betroffenen Probanden und Parkinson-Patienten ohne Mutation bezüglich der relativen Blink-Amplitude keine signifikanten Unterschiede (Abb.10).

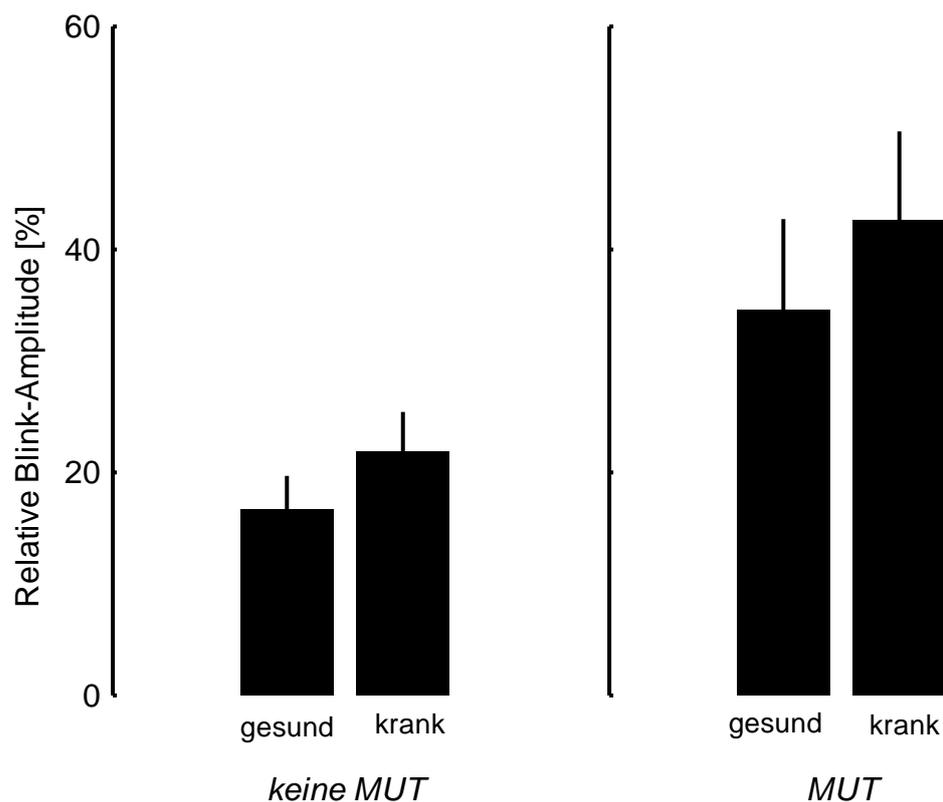


Abb. 10: Relative Blink-Amplitude während Sakkaden in Abhängigkeit vom klinischen Status. Aufgetragen ist die relative Blink-Amplitude (\pm Standardabweichung) der einzelnen Probanden-Gruppen. Mutationsträger zeigen eine signifikant höhere RBA ($p > 0,05$), unabhängig davon, ob sie klinisch betroffen sind oder nicht.

Die RBA der klinisch nicht betroffenen Mutationsträger war im Fixationsparadigma höher als bei Nicht-Mutationsträgern, unabhängig davon, ob sie klinisch betroffen waren oder nicht. Der Unterschied gleicht dem im Sakkadenparadigma, jedoch war der Unterschied im Fixationsparadigma gerade nicht signifikant. Das könnte daran liegen, dass die Anzahl der ausgelösten Blinks während Fixation deutlich geringer war als bei dem Sakkaden-Paradigma (Tab.6).

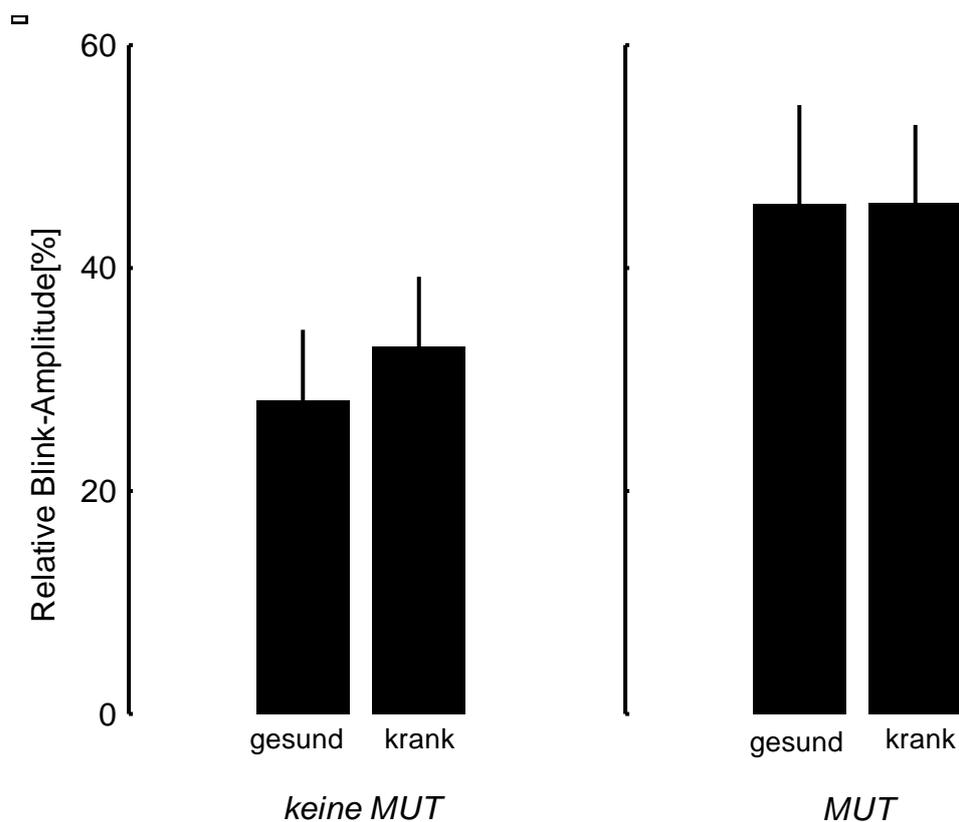


Abb. 11: Relative Blink-Amplitude (RBA) bei Fixation in Abhängigkeit vom klinischen Status (\pm Standardabweichung). Mutationsträger zeigen eine höhere RBA, unabhängig davon, ob sie klinisch betroffen sind oder nicht. Der Unterschied ist jedoch gerade nicht signifikant ($p > 0,05$). MUT=Mutationsträger, gesund= klinisch nicht betroffen, krank= klinisch betroffen.

	keine MUT, gesund	keine MUT, krank	MUT, gesund	MUT, krank
RBA (Sak)	16,7% (± 13,4)	21,4 % (± 12,9)	34,6 % (± 24,5)	40,9 % (± 21,7)
RBA (Fix)	28,1 % (±26,9)	32,5 % (±22,9)	45,8 % (±26,6)	45,0 % (±20,2)

Tab. 6: Relative Blink-Amplitude (RBA) in Abhängigkeit vom klinischen Status der einzelnen Probanden-Gruppen im Vergleich Sakkaden- zu Fixationsparadigma (± Standardabweichung). Mutationsträger zeigen eine signifikant höhere RBA ($p < 0,05$), unabhängig davon, ob sie klinisch betroffen sind oder nicht. MUT=Mutationsträger, RBA (Sak)=Relative Blink-Amplitude während Sakkaden, RBA (Fix)=Relative Blink-Amplitude während Fixation, gesund= klinisch nicht betroffen, krank= klinisch betroffen. Fettgedruckt sind die statistisch signifikanten Unterschiede.

Die RBA nahm sowohl während Sakkaden, als auch bei Fixation mit zunehmendem Lebensalter der Probanden ab ($r = -0,42$) (Abb. 12).

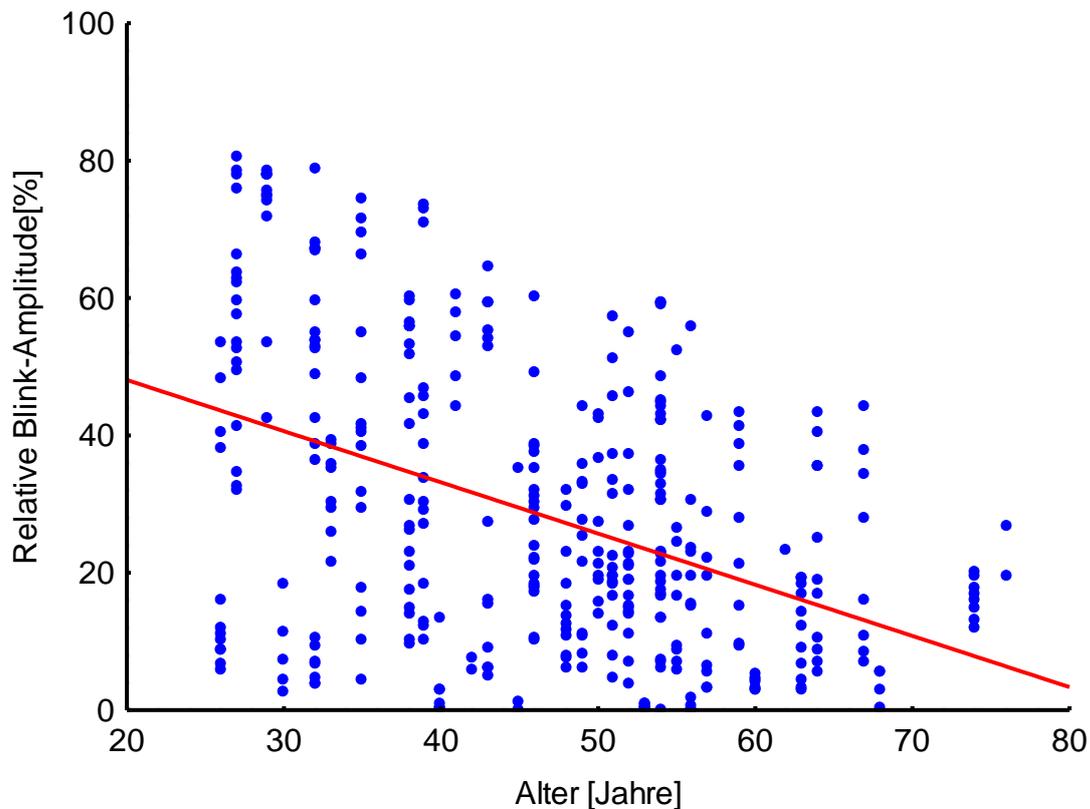


Abb. 12: Korrelation zwischen Lebensalter der Probanden und relativer Blink-Amplitude. Die Abnahme der RBA mit zunehmendem Alter ist signifikant ($p < 0,05$; $r = -0,42$).

Mutationsträger mit ähnlichem Alter (über 50 Jahre) und ähnlich hohem UPDRS-Score (über 30), die somit klinisch den gleichen Schweregrad der Erkrankung aufwiesen, zeigten eine deutlich höhere RBA als vergleichbar alte und klinisch betroffene Nicht-Mutationsträger, die sich wiederum nicht signifikant von den gesunden Kontrollpersonen gleichen Alters unterschieden. (Abb. 13)

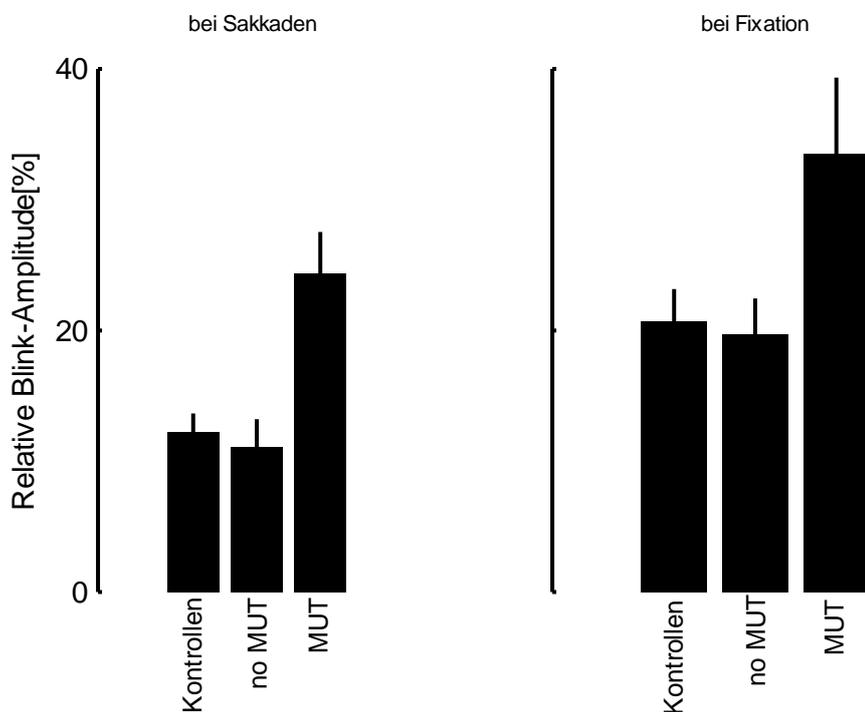


Abb. 13: Relative Blink-Amplitude bei Alter >50 und UPDRS-Score >30. Aufgetragen ist die relative Blink-Amplitude bei Sakkaden (links) und Fixation (rechts) (\pm Standardabweichung). Verglichen werden Kontrollprobanden mit klinisch betroffenen Mutationsträgern (=MUT) und Nicht-Mutationsträgern (=keine MUT) gleichen Alters, die jeweils den gleichen klinischen Schweregrad der Erkrankung aufweisen. Mutationsträger zeigen die signifikant höhere relative Blink-Amplitude ($p < 0,05$).

4.5 Blinkdauer bei reflektorischem Blink durch Luftstoß

Die Dauer der ausgelösten Blinks korrelierte mit der RBA der jeweiligen Blinks ($r = 0,33$, $p < 0,05$). Je größer die Amplitude eines einzelnen Blinks wird, desto länger wurde auch dessen Dauer (Abb.14).

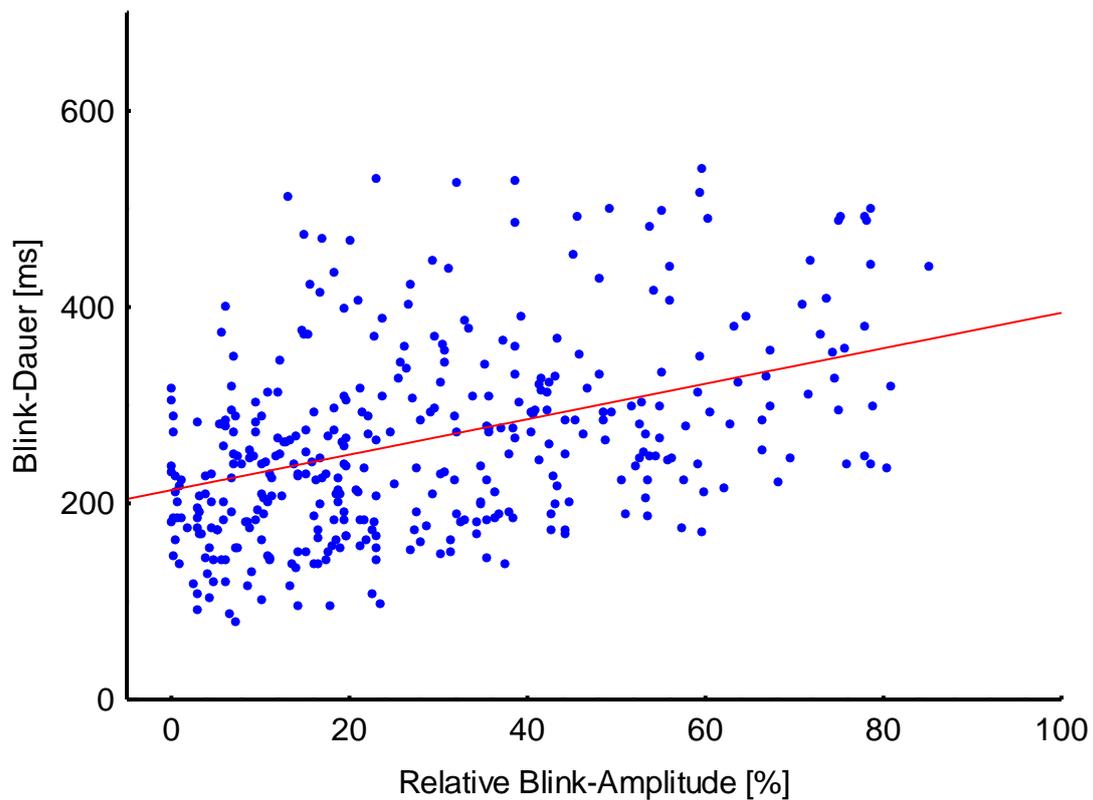


Abb. 14: Korrelation zwischen relativer **Blink-Amplitude** und **Blink-Dauer**. Aufgetragen ist die relative Blink-Amplitude gegen die Blink-Dauer. Es zeigt sich, dass die Blink-Dauer mit zunehmender Amplitude steigt. ($r=0,33$).

Die Nicht-Mutationsträger zeigten entsprechend ihrer niedrigeren Blink-Amplitude auch eine signifikant geringere Blink-Dauer als die Mutationsträger. Gesunde Probanden ohne Mutation zeigten eine kürzere Blink-Dauer ($175, \pm 64,76$ ms) als klinisch nicht betroffene Mutationsträger ($233,3 \pm 74,2$ ms). Auch bei den erkrankten Probanden haben die Mutationsträger mit $238,6$ ms ($\pm 41,8$) eine längere Blink-Dauer als die Probanden ohne Mutation ($210,3 \pm 47,2$ ms).

4.6 Blink-Latenz bei reflektorischem Blink durch Luftstoß

Die Blink-Latenz unterschied sich nicht zwischen Mutationsträgern und Nicht-Mutationsträgern, unabhängig davon, ob sie klinisch betroffen waren oder nicht. (Abb.15). So beträgt die Blink-Latenz der klinisch nicht betroffenen ohne Mutation $32,9$ ms ($\pm 21,65$) und bei klinisch betroffenen Nicht-Mutationsträgern

36,6 ms ($\pm 18,3$). Sie unterschied sich nicht von den Mutationsträgern, die klinisch betroffen ($32,2 \pm 24,9$ ms) bzw. nicht betroffen waren ($30,9 \pm 16,1$ ms).

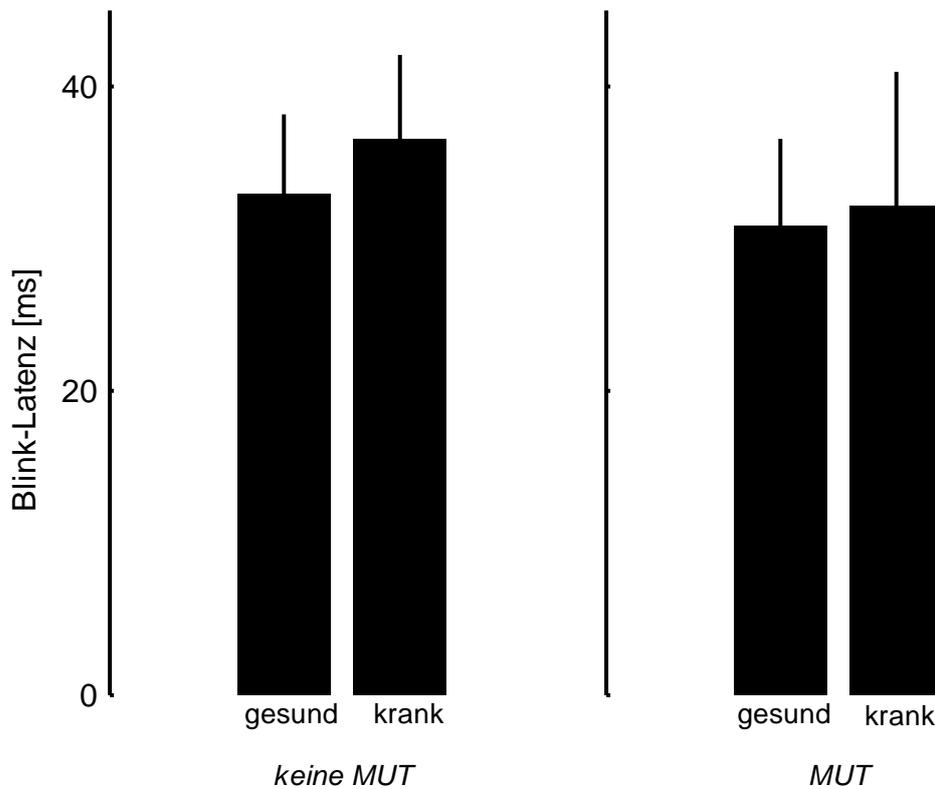


Abb. 15: Blink-Latenz im Vergleich der einzelnen Gruppen. Aufgetragen ist die Blink-Latenz (\pm Standardabweichung). Verglichen werden Mutationsträger mit Nicht-Mutationsträgern, jeweils aufgeteilt in klinisch betroffene und nicht betroffene Probanden. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ($p > 0,05$). MUT= Mutationsträger, gesund= klinisch nicht betroffen, krank= klinisch betroffen.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse unter Bezug auf die Fragestellung

In dieser vergleichenden Studie zwischen Patienten mit idiopathischem und genetisch bedingtem (*Parkin*-Mutationsträger) Parkinson-Syndrom wurde der Einfluss des reflektorischen Lidschlusses auf horizontale Sakkaden erstmals untersucht. Drei Hauptergebnisse lassen sich feststellen:

Erstens, klinisch betroffene Probanden zeigten eine Sakkadenhypometrie, unabhängig davon, ob sie Mutationsträger waren oder nicht (idiopathisches

Parkinson-Syndrom). Hierbei war die Hypometrie umso ausgeprägter, je stärker die Parkinson- Patienten klinisch betroffen waren.

Zweitens, die Maximalgeschwindigkeit horizontaler Sakkaden nahm bei allen Probanden durch den reflektorischen Lidschluss ab, unabhängig davon, ob sie klinisch betroffen waren oder nicht.

Drittens, *Parkin*-Mutationsträger hatten eine höhere relative Blink-Amplitude (RBA) als die klinisch betroffenen Probanden ohne Mutation. Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob die Probanden klinisch betroffen waren oder nicht. Die relative Blink-Amplitude nahm mit zunehmendem Lebensalter und UPDRS-Score ab. Bei gleichaltrigen und klinisch gleich betroffenen Probanden zeigten die Mutationsträger die deutlich höhere relative Blink-Amplitude.

5.2 Vergleich eigener Ergebnisse mit vorherigen Studien

5.2.1 Sakkaden-Hypometrie

Im Einklang mit vorherigen Studien (53) zeigte sich bei normaler Latenz der visuell geführten Sakkaden eine Hypometrie bei klinisch betroffenen Probanden. Vor allem für vertikale, nicht-reflektorische Sakkaden ist dieses bereits beschrieben worden (60). Bei unseren Probanden ließ sich dieser Effekt auch bei den reflektorischen horizontalen Sakkaden zeigen. Diese Sakkaden-Hypometrie könnte durch eine erkrankungsbedingte Hyperaktivität der Substantia nigra pars reticulata (SNr) verursacht sein. Diese hemmt wiederum den Colliculus superior (SC), der an der Kodierung von Amplitude und Richtung der Sakkaden beteiligt ist (10). Durch eine verstärkte Hemmung des Colliculus superior könnte es zu der beobachteten Hypometrie kommen (Abb. 16).

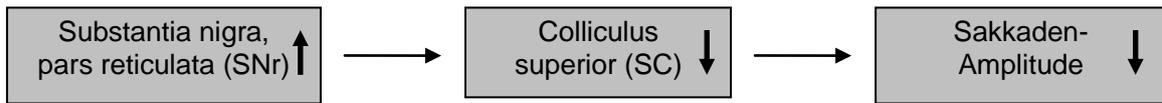


Abb. 16: Schematische Sakkaden-Hypometrie. Durch die Zunahme der Aktivität der SNr kommt es zu einer verstärkter Hemmung des SC und somit zur Sakkaden-Hypometrie.

Die Bedeutung des Colliculus superior bei der Generierung von Sakkaden, wurde bereits an Patienten mit Defekten des Colliculus superior beschrieben (48), wobei hier vor allem eine erhöhte Sakkaden-Latenz durch Schädigung des Colliculus superior im Vordergrund stand. Aber vor allem bei schnellen (Express-)Sakkaden scheint der Colliculus superior essentiell zu sein (10).

Im Gegensatz zu der beschriebenen Hypometrie war die Interaktion zwischen reflektorischem Lidschluss und Sakkaden bei unseren Probanden normal. Sowohl bei klinisch betroffenen, als auch nicht betroffenen Mutationsträgern wurde die Sakkaden-Geschwindigkeit durch das reflektorische Blinzeln physiologischerweise herabgesetzt. Dem SC nachgeschaltet und, wie tierexperimentell gezeigt, an der Interaktion zwischen Blinks und Sakkaden beteiligt sind die OPNs und Burst-Neurone in der paramedianen pontinen Formatio reticularis (50, 53). Diese scheinen weder bei idiopathischem, noch bei *Parkin*-assoziiertem Parkinson-Syndrom betroffen zu sein, was zu einer unbeeinträchtigten Blink-Sakkaden-Interaktion führt (39).

5.2.2 Maximalgeschwindigkeit

Die Blink-assoziierte Reduktion der Sakkaden-Geschwindigkeit ist für gesunde Probanden unbekanntem Genotyps bekannt. Sowohl willkürliche Blinks während Sakkaden (50, 53), als auch reflektorisch ausgelöste Blinks (51) senken die Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden. Ursache könnte die durch den Blink herabgesetzte neuronale Aktivität in den Omnipausenneuronen (OPN) im pontinen Hirnstamm sein (18, 45). OPN spielen eine Schlüsselrolle in der Auslösung von Sakkaden (siehe 3.1.3.3.). Ihr neuronales Signal kodiert die Augengeschwindigkeit (35), die somit bei Beeinflussung durch den Blink herabgesetzt werden könnte.

Des Weiteren ist auch der SC an der Kontrolle von Sakkaden und Blinks beteiligt, da reflektorische Blinks die neuronale sakkadenbezogene Aktivität im SC senken (19). Dieses führt über OPN und sakkadische Burst-Neurone des Hirnstamms zu einer Reduktion der Sakkadengeschwindigkeit.

Weitgehend unbekannt war bisher, ob diese Blink-Sakkaden-Interaktion bei Parkinson-Patienten beeinflusst bzw. gestört ist.

In unserer Studie zeigten die klinisch betroffenen Probanden eine deutliche Abnahme der Sakkaden-Geschwindigkeit bei reflektorischen Blinks und im Vergleich zu Gesunden keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieses Effektes. Die *Parkin*-Mutationsträger verhalten sich somit wie die Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. Das könnte bedeuten, dass die beschriebene Erniedrigung der neuronalen Aktivität in den OPNs sowohl bei Probanden mit *Parkin*-assoziiertem als auch bei idiopathischem Parkinson-Syndrom zustande kommt. Die OPNs, die maßgeblich an der Interaktion beteiligt sind, scheinen im Rahmen des Parkinson-Syndroms sowohl bei Mutationsträgern als auch bei Nicht-Mutationsträgern intakt zu sein, so dass durch deren herabgesetzte Aktivität die Sakkadengeschwindigkeit sinkt, wie es auch bei Gesunden der Fall ist (50).

5.2.3 Der Blink-Reflex

Die Latenz des Blinkreflexes kann bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu jüngeren Normalpersonen leicht verlängert sein (16). Im Vergleich mit Probanden gleichen Alters scheint sie jedoch nicht verändert zu sein (47). Auch bei unseren klinisch betroffenen Probanden fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Blink-Latenz im Vergleich zu Normalprobanden. Des Weiteren unterschieden sich auch die Blink-Latenzen der Mutationsträger nicht von den übrigen, unabhängig davon, ob sie klinisch betroffen waren oder nicht.

Die Initiierung und Durchführung des Blinkreflexes, vor allem der messbaren R2-Komponente (41), von der trigeminalen Afferenz, über den polysynaptischen Reflexbogen bis zu den Fazialiskerngebieten (siehe 3.2.3.) scheint also intakt zu sein.

In Tierversuchen und am Menschen konnte gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten eine erhöhte Blink-Reflex-Exzitabilität aufweisen, zum Beispiel

ausgedrückt durch die Blinkamplitude (1, 2, 45). Dieses lässt sich dadurch erklären, dass die Basalganglien die Erregbarkeit des Blinkreflexes verändern. Zum einen könnte dieses durch Verändern der Signale von der Substantia nigra, pars reticulata (SNr) und des Globus pallidus internus (GPi) auf den Thalamus erfolgen. Dieser beeinflusst wiederum für den Blink-Reflex relevante Areale des Kortex. Zum anderen wird die Exzitabilität durch den hemmenden Einfluss der SNr auf den Colliculus superior (SC) gesteigert.

Durch den Untergang dopaminhaltiger Zellen in der Substantia nigra, pars compacta (SNc) wird die Aktivität des Globus pallidus internus (GPi) gesteigert und somit auch die inhibitorischen Ausgangs-Signale der Basalganglien auf den Colliculus superior (SC). Dieser hat wiederum physiologischerweise einen hemmenden Einfluss auf den trigeminalen Blink-Reflex über den Nucleus raphe magnus (2). Dieser steuert über die Motoneurone des Nervus trigeminus und Nervus facialis die Kornea und den Musculus orbicularis oculi und somit die reflektorischen Lidschluss(Abb.17).

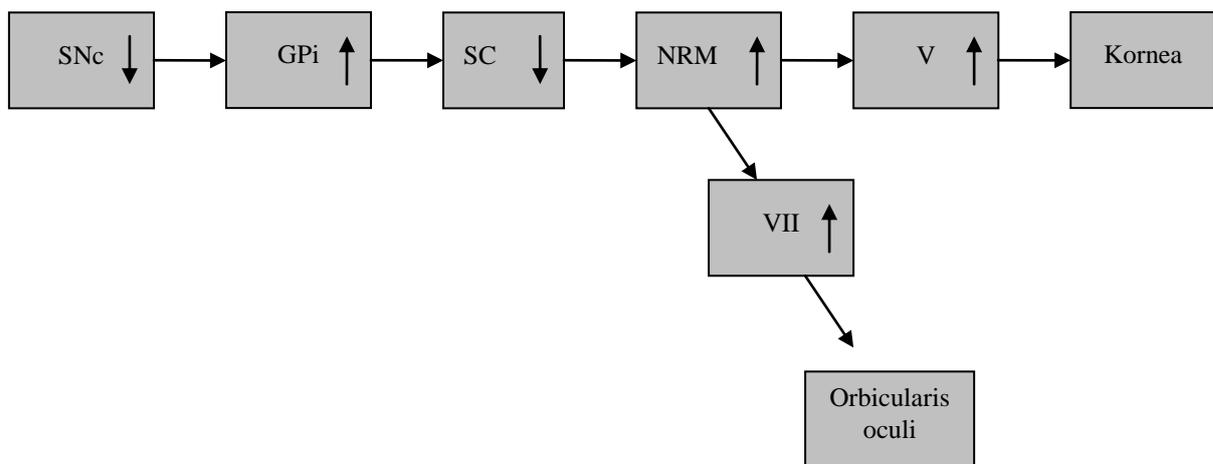


Abb. 17: Schematische Blink-Exzitabilität. Durch ein Zugrundegehen von Neuronen in der SNc kommt es zu einer gesteigerten Aktivität im GPi, was zu einer Verminderten Hemmung des NRM durch den SC und somit zu einer Exzitabilität führt.

SNc=Substantia nigra, pars compacta; GPi=Globus pallidus internus; SC=Colliculus superior; NRM=Nucleus raphe magnus; V=Ganglion trigeminale; VII=Ganglion faciale. (2)

Demnach könnte eine hyperaktive SNr mit anhaltender Hemmung des SC zu einer erhöhten Blink-Exzitabilität und somit zu einer gesteigerten relativen Blink-Amplitude führen. Im Gegensatz dazu reduziert eine verminderte nigro-colliculäre Hemmung die Blink-Exzitabilität, wie tierexperimentell beschrieben (2).

Trotz der Hyperexzitabilität bei Parkinson-Patienten (16, 34, 44, 47) gibt es widersprüchliche Daten zur Veränderung der Blinkamplitude. Sie ist z.T. deutlich kleiner als bei Normalprobanden beschrieben (17, 49). In einer anderen Studie (35) zeigten weder die leicht noch die schwerer betroffenen Parkinson-Patienten eine von den gesunden Probanden unterschiedliche Blink-Amplitude. Bei doppelter, kurz aufeinander folgender Stimulation und dem Vergleich der beiden Blink-Amplituden konnte die Hyperexzitabilität nachgewiesen werden. Auch wurde bei Parkinson-Patienten eine vergrößerte absolute Blink-Amplitude nachgewiesen (29).

In unserer Studie wurde im Gegensatz zu den vorherigen Arbeiten (16, 29, 34, 44, 47) nicht die absolute, sondern die relative Blink-Amplitude verglichen. Alle Werte beziehen sich somit auf den kompletten Lidschluss des jeweiligen Probanden und wurden in Prozent dieses kompletten Lidschlusses angegeben. Hierbei zeigte die relative Blink-Amplitude der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom keinen signifikanten Unterschied zu Normalprobanden. Das Ergebnis ist also vergleichbar mit dem von Kimura und Mitarbeitern (34), bei dem der absolute Lidschluss verglichen wurde. Die vorbeschriebene Hyperexzitabilität (1, 2, 34, 47) spiegelt sich somit nicht in der relativen Blink-Amplitude der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom wider.

Interessanterweise fanden wir jedoch einen deutlichen Unterschied zwischen *Parkin*-Mutationsträgern und Probanden ohne Mutation, unabhängig davon, ob diese erkrankt waren oder nicht. Mutationsträger zeigten eine deutlich größere relative Blink-Amplitude (RBA) als Probanden ohne Mutation, selbst wenn sie im Lebensalter und klinischem Schweregrad vergleichbar waren. Bei den Probanden mit genetischem (*Parkin*-assoziiertem) Parkinson-Syndrom scheint die oben beschriebene Hyperexzitabilität in der Form einer vergrößerten relativen Blink-Amplitude registrierbar zu sein, die unabhängig vom klinischen Status ist.

Bei asymptomatischen und klinisch nicht betroffenen Mutationsträgern könnte dies ein Hinweis auf eine subklinische Beteiligung des Colliculus superior (SC) sein. Diese könnte möglicherweise durch eine Zunahme der Eingangssignale aus den Basalganglien (GPi) zustande kommen, da es bereits im asymptomatischen Stadium zu einer morphologischen Vergrößerung des Globus pallidus internus (GPi) bei *Parkin*-Mutationsträgern kommt (5). Die

daraus resultierende Hemmung des SC würde dann zu einer gesteigerten RBA führen.

5.3 Vergleich zwischen trigeminal und visuell ausgelöster Lidschlussreaktion

Wie sich in unserer Untersuchung zeigte war die Auslösung reflektorischer Blinks durch einen trigeminalen Reiz (durch Luftstoß) deutlich leichter als die visuelle Auslösung reflektorischer Blinks (durch LED). Die einzelnen Gruppen von Patienten bzw. Kontrollpersonen unterschieden sich hierbei nicht voneinander. Durch die seltenere Blink-Antwort ließ sich der sakkadenverlangsamende Effekt der reflektorischen LED-Blinks zwar zeigen, die Effekte bei den Blink-Amplituden wurden dadurch aber möglicherweise nicht mehr signifikant. Es ist daher nicht geklärt, ob bei Mutationsträgern nur die trigeminal provozierten Blinks eine vergrößerte Amplitude (RBA) aufweisen oder ob dieser Effekt auch bei Stimulation des N. opticus (wie durch LED versucht) vorliegt.

Die Afferenz des visuell ausgelösten Blink-Reflexes ist noch nicht vollständig bekannt. Etwa 90% der Axone des N. opticus enden jedoch im Corpus geniculatum laterale, welches wiederum dopaminerg ist und somit bei Parkinson-Syndromen ebenfalls betroffen sein könnte. Da es jedoch zwischen klinisch betroffenen Patienten und gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede gab, lässt dieses keinen Rückschluss auf die Beteiligung dieser Bahnen zu.

5.4 Praktische Relevanz der eigenen Arbeit

Sowohl die Sakkaden- als auch die Lidmotorik zeigen Veränderungen beim Parkinson-Syndrom. Daher stellt sich die Frage, ob sich diese in der Frühdiagnostik bzw. zur Verlaufsbeurteilung nutzen lassen.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die physiologische Reduktion der Sakkadengeschwindigkeit durch reflektorische Blinks nicht von der bei gesunden Probanden unterscheidet. Somit kann dieses Kriterium nicht zur

Differenzierung gesunder Probanden von an Parkinson-Zeichen Erkrankter herangezogen werden.

Es zeigte sich jedoch eine deutlich erhöhte Exzitabilität des Blinkreflexes (RBA) bei Probanden mit einer Mutation des *Parkin*-Gens, sowohl im Vergleich zu gesunden Personen, als auch zu solchen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (ohne Mutation). Daher könnte die relative Blink-Amplitude (RBA) ggf. als Frühmarker bzw. Endophänotyp zur Erkennung der *Parkin*-Mutationsträger verwendet werden.

Sollte es möglich sein, die Blinkveränderungen bei Mutationsträgern auch durch elektrisch evozierte Blinks auszulösen (klassische Registrierung des Blinkreflexes), so könnte dieses in neurologischen Praxen ohne großen Aufwand eingesetzt werden, um geeignete Probanden mit diskreten Parkinson-Zeichen für die sehr teure Mutationsanalyse auszuwählen und ggf. mit neuroprotektiver Medikation zu beginnen. Aus wissenschaftlicher Sicht könnte man mit diesen Parametern ggf. kompensatorische Mechanismen bei asymptomatischen Patienten untersuchen, die für den in der Regel verzögerten Beginn und langsameren Verlauf der *Parkin*-assoziierten Parkinson-Erkrankung verantwortlich sind.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden reflektorische Lidschlussbewegungen (Blinks) und deren Einfluss auf horizontale Sakkaden bei Patienten mit idiopathischem und genetischem (*Parkin*-assoziiertem) Parkinson-Syndrom im Vergleich zu Kontrollprobanden untersucht. Blinks sind eine bewährte neurophysiologische Größe, um den dopaminergen Einfluss auf den Sakkadengenerator im Hirnstamm zu untersuchen. Es sollte überprüft werden, ob sich der bei gesunden Personen beschriebene Effekt der Sakkadenverlangsamung durch reflektorische Blinks auch bei Parkinson-Patienten zeigt oder von Gesunden unterscheidet. Des Weiteren wurde die Hypothese untersucht, ob sich die für Parkinson-Patienten beschriebene Hyperexzitabilität des Blinkreflexes auch in dessen relativer Blink-Amplitude widerspiegelt. Um zu untersuchen, ob sich eine gestörte Lid-Sakkaden-Interaktion auch als präsymptomatischer Marker bei klinisch (noch) nicht betroffenen Mutationsträgern eignet, wurden klinisch betroffene und nicht betroffene Mutationsträger verglichen, die alle ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein Parkinson-Syndrom zeigten.

Von 53 untersuchten Probanden waren 9 Probanden sowohl klinisch erkrankt, als auch Mutationsträger. Zehn Probanden waren Mutationsträger ohne klinisch erkrankt zu sein. Dreizehn Probanden hatten ein idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), sie waren klinisch erkrankt ohne eine Mutation vorzuweisen. Einundzwanzig Probanden waren weder klinisch betroffen noch Mutationsträger, sie dienten als Kontrollgruppe. Bei allen Probanden wurden mit Hilfe der magnetischen Search-Coil-Technik horizontale Sakkaden und die Lidbewegungen des rechten Auges gemessen. Durch einen Luftstoß wurden reflektorische Blinks jeweils während der Sakkade ausgelöst wurden. Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. Durch den reflektorischen Blink kam es bei allen Probanden zu einer signifikanten Abnahme der Sakkaden-Geschwindigkeit. Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die Probanden klinisch betroffen oder Mutationsträger waren. Das könnte bedeuten, dass die Erniedrigung der neuronalen Aktivität in den OPNs sowohl bei Probanden mit *Parkin*-assoziiertem als auch bei idiopathischem Parkinson-Syndrom zustande

kommt. Die OPNs scheinen im Rahmen des Parkinson-Syndroms sowohl bei Mutationsträgern als auch bei Nicht-Mutationsträgern intakt zu sein.

2. Die relative Blink-Amplitude korrelierte sowohl mit dem UPDRS-Score, als auch mit dem Alter der Probanden: Mit zunehmendem Alter und UPDRS-Score nahm die relative Blink-Amplitude ab.
3. Mutationsträger haben auch bei gleichem klinischen Schweregrad der Erkrankung und gleichem Alter die deutlich höhere relative Blink-Amplitude im Vergleich zu Probanden ohne Mutation.

Die Hyperexzitabilität des Blinkreflexes war bei Mutationsträgern stärker ausgeprägt als bei gesunden gleichaltrigen Probanden. Dadurch könnte sich die relative Amplitude reflektorischer Blinks in der Diagnostik eventuell als Frühmarker bzw. Endophänotyp bei der Differenzierung zwischen idiopathischer und genetisch bedingter Parkinson-Erkrankung einsetzen lassen. Die Ergebnisse der Studie wurden im August 2006 im „Journal of Neurology“ publiziert.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Basso M.A., Powers A.S., Evinger C.: An explanation for Reflex blink Hyperexcitability in Parkinson´s Disease. I. Superior Colliculus. Jour. of Neurosci. Nov. 15, 1996; 16(22): 7308-7317
- 2) Basso M.A., Evinger C.: An explanation for Reflex Blink Hyperexcitability in Parkinson´s Disease. II. Nucleus Raphe Magnus. Jour. of Neurosci. Nov.15, 1996, 16(22): 7318-7330
- 3) Becker W., Fuchs A.F.: Lid-eye coordination during vertical gaze changes in man and monkey. J. Neurophysiol. 1988; 60(4): 1227-12252
- 4) Becker W. Metrics, Reviews of oculomotor research (Vol. 3): The neurobiology of saccadic eye movements, Amsterdam, New York, Oxford 1989.
- 5) Binkofski F, Siebner H, Gaser C, Buhmann C, Hedrich K, Eimeren T, Büchel C, Pramstaller PP, Klein C (2005) Morphometric evidence for preclinical compensation in Parkin-associated parkinsonism. Neurology 64: A149
- 6) Bonifati V., B.A. Oostra, P. Heutink: Biomedicine and Diseases: Review: Unraveling the pathogenesis of Parkinson´s disease – the contribution of monogenic forms; CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 61 (2004) 1729-1750
- 7) Bronstein AM, Kennard C.: Predictive ocular motor control in Parkinson´s disease. Brain 1985; 108:925-940
- 8) Büttner U., Büttner-Ennever JA., Henn V.: Vertical eye movement related unit activity in the rostral mesencephalic reticular formation of the alert monkey. Brain Res. 1977a; 130, 239-252.
- 9) Büttner U., Büttner JA: Pathophysiology of horizontal and vertical eye movement disorders. In: Sanders EADM, de Keizer RJW, Zee DS (Eds) Eye Movement Disorders. Nijhoff, Junk, Dordrecht, 1987
- 10) Büttner U, Büttner-Ennever JA. Present concepts of oculomotor organization. In: Büttner-Ennever, ed. Neuroanatomy of the oculomotor system, Elsevier Science Publishers BV, 1988:3-31.

- 11) Büttner-Ennever J.A., Acheson J.F., Büttner U., Graham E.M., Leonard T.J.K., Sanders M.D. et al.: Ptosis and supranuclear downgaze paralysis. *Neurology* 1989; 39: 385-389.
- 12) Bushnell M.C., Goldberg M.E., Robinson D.L.: Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex.I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. *J. Neurophysiol.* 1981; 46: 755-772.
- 13) Cohen B. und Komatsuzaki A.: Eye movements induced by stimulation of the pontine reticular formation. Evidence for integration in oculomotor pathways. *Exp. Neurol.* 1972; 36, 101-117.
- 14) Cohen B., Henn V. (1972): Unit activity in the pontine reticular formation associated with eye movements. *Brain Res.* 46:403-410.
- 15) Dell'Osso LF und Daroff RB. Eye movement characteristics and recording techniques. In Glaser (ed.) *Neuroophthalmology*, 2nd Edition, JN Lippincott Comp, Philadelphia, 1990; 279-298
- 16) Esteban A, Gimenez-Roldan S: Blink Reflex in Huntington's Chorea and Parkinson's Disease. *Acta Neurol. Scandinav.* 1975; 52, 145-157.
- 17) Fuchs A.F., Kaneko C.R.S., Scudder C.A.: Brainstem control of saccadic eye movements. *Annu. Rev. Neurosci.* (1985), 8, 307-337.
- 18) Fuchs A.F., Ling L., Kaneko C.R.S et al. (1991): The timing of the response of brainstem omnipause neurons relative to saccadic eye movements in the rhesus monkey. *Soc. Neuros. Abstr.* 17: 462.
- 19) Goosens H.H., Van.Opstal A.J. (2000): Blink-perturbed saccades in monkey.II.Superior Colliculus activity. *J. Neurophysiol.* 83 (6): 3430-3452b.
- 20) Goosens H.H., Van.Opstal A.J. (2000): Blink-perturbed saccades in monkey. I. Behavioral analysis. *J. Neurophysiol.* 83: 3411-29 a.
- 21) Gouider-Khouja N., Larnaout A., Amouri R., Sfar S., Belal S., Ben Hamida C. et al.: Autosomal recessive Parkinsonism linked to parkin gene in Tunisian family. Clinical, genetic and pathological study. *Parkinsonism. Relat. Disord.* (2003) 9: 247-251.
- 22) Hayashi S., Wakabayashi K., Ishikawa A., Nagai H., Saito M., Maruyama M. et al.: An autopsy case of autosomal-recessive juvenile Parkinsonism with a homozygous exon 4 deletion in the parkin gene. *Mov. Disord.* (2000) 15: 884-888.

- 23) Hedrich K., Marder K., Harris J., Kann M., Lynch T., Meija-Santana H. et al.: Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson´s disease for Parkin mutations. *Neurology* (2002) 58: 1239-1246.
- 24) Henn V.: Pathophysiology of rapid eye movements in the horizontal, vertical and torsional directions. *Baillieres Clin. Neurol.* 1992; 1:373-391.
- 25) Hepp K., Henn V., Villis T., Cohen B.: Brainstem regions related to saccade generation. In: Wurtz RH, Goldberg ME, eds. *The neurobiology of saccadic eye movements*, Elsevier Science Publishers BV 1989; 105-212.
- 26) Herzau V.: Lidmotorik. In: *Klinische Neuroophthalmologie*, Hsg. A. Huber, D. Kömpf, 1998, Kap.7, S. 115-119.
- 27) Horn AK, Büttner-Ennever JA, Büttner U.: Saccadic premotor neurons in the brainstem: neuroanatomy and clinical implications. *Neuroophthalmology* 1996; 4: 229-240
- 28) Horn A., Büttner-Ennever J.: Neuroanatomie der okulomotorischen Kerne, Hirnstammzentren und –bahnen. In: *Klinische Neuroophthalmologie*, Hsg.: A. Huber, D. Kömpf; 1998; S. 34-45
- 29) Iriate LM, Chacon J, Madrazo J, Chaparro P, Vadillo J: Blink Reflex in Dyskinetic and Nondyskinetic Patients with Parkinson´s Disease. *Eur. Neurol.* 1989; 29: 67-70.
- 30) Kann M., Jacobs H., Mohrmann K., Schumacher K., Hedrich K., Garrels J. et al.: Role of parkin mutations in 111 community based patients with early-onset parkinsonism. *Ann. Neurol.* (2002) 51: 621-625
- 31) Karson C.N.: Physiology of normal and abnormal blinking. *Adv. Neurol.* 1988; 49: 25-37.
- 32) Kean J.R.: Blinking to sudden illumination. A brain stem reflex present in neocortical death. *Arch. Neurol.* 1979; 36: 52-53.
- 33) Kimmig H, Hausmann K, Mergner T, Lucking Ch. What is pathological with gaze shift fragmentation in Parkinson´s disease? *J Neurol* 2002 Jun; 249 (6): 683-92 (ISSN: 0340-5354)
- 34) Kimura J: Disorder of interneurons in Parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain* (1973); 96, 87-96.
- 35) King W.M., Fuchs A.F.: Reticular control of vertical saccadic eye movements by mesencephalic burst neurons. *J. Neurophysiol.* 1979; 42: 861-876.

- 36) Kitada T., Asakawa S., Hattori N., Matsumine H., Yamamura Y., Minoshima S. et al.: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* (1998) 392: 605-608
- 37) Künzle H., Akert K.: Efferent connections of cortical area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J. Comp. Neurol.*; 1977; 173, 147-164.
- 38) Lehrbuch der Physiologie; Hsg. R. Klinke, S. Silbernagel; 1994. Kap. 27.2, S. 664-668
- 39) Leigh RJ, Riley DE: Eye movements in parkinsonism: it's saccadic speed that counts. *Neurology (United States)*, Mar 14 2000, 54(5) p1018-9
- 40) Lohmann E., Periquet M., Bonifati V., Wood NW., De Michele G., Bonnet A. M. et al: How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotyp? *Ann. Neurol.* (2003) 54:176-185
- 41) Marx J.J.: Die elektrophysiologische Untersuchung des Blinkreflexes. Physiologie, Ableitebedingungen und Bedeutung in der klinischen Diagnostik. *Klin. Neurophysiol.* 2003; 34:8-14
- 42) Mata I. F., Lockhart P.J. and Farrer M.J: Parkin genetics: one model for Parkinson´s disease. *Hum. Mol. Genet.* (2004) 13: R 127-133
- 43) Matsumine H., Saito M., Shimoda-Masubayashi S., Tanaka H., Ishikawa A., Nakagawa-Hattori Y. et al.: Localization of gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am. J. Hum. Genet.* (1997) 60: 588-596
- 44) Matsumoto H., Noro H., Kaneshige T., Chiba S., Miyano N., Motoi Y., Yanada Y: A correlation study between blink reflex habituation and clinical state in patients with Parkinson´s disease. *J. Neurol. Sci.* (1992) 107: 155-159
- 45) Mays L.E., Morisse D.W. (1993): Activity of omnipause neurons during blinks. *Soc. Neurosci. Abstr.* 19:1404.
- 46) Nashold B.S., Gills J.P.: Ocular signs from brain stimulation and lesions. *Arch. Ophthalmol.* 1967; 77: 609-618.
- 47) Peshori KP, Schicatano EJ, Gopaldaswamy R, Sahay E, Evinger C: Aging of the trigeminal blink system. *Exp. Brain Res.* (2001) 136: 351-363.

- 48) Pierrot-Deseilligny C, Rosa A, Mosimondi K, Rivaud S, Gaymard B (1991)
Saccade deficits after unilateral lesion affecting the superior colliculus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:1106-1109.
- 49) Rambold H, Sprenger A, Helmchen C: Blinks change the kinetics of saccadic and vergence eye movements. *Soc. Neurosci. Abstr.* 71: 32, 2001.
- 50) 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(3): 1220-33 b.
- 51) Rambold H, El Baz, C. Helmchen: Differential effects of blinks on horizontal saccade and smooth pursuit initiation in humans. *Exp. Brain Res.*, Jun 2004, 156(3) p. 314-24
- 52) Rottach KG, Riley DE, Alfred O. DiScenna, Ari Z. Zivotofsky, Leigh RJ: Dynamic Properties of Horizontal and Vertical Eye Movements in Parkinsonian Syndromes; *Ann. Neurol* 1996; 39:368-377
- 53) Rottach KG, Vallabh E. Das., Wohlgemuth W, Zivotofsky Ari Z, Leigh RJ: Properties of Horizontal Saccades Accompanied by Blinks. *J. Neurophysiol.* 79: 2895-2902, 1998.
- 54) Rottach K, Heide W: Elektromagnetische Technik (Search-Coil-Technik). In: *Klinische Neuroophthalmologie*, 1998; Kap.11.3.4, S. 195-198.
- 55) Schiller P.H., True S. D., Conway J.L.: Deficits in eye movement following frontal eye-field and superior colliculus ablations. *J. Neurophysiol.* 1980; 44: 1175-7789.
- 56) Schmidtke K., Büttner-Ennever J.A.: Nervous control of eyelid function: a review of clinical, experimental and pathological data. *Brain* 1992; 115:227-247.
- 57) Sparks DL, Mays LE: Movement field of saccade-related burstneurons in the monkey superior colliculus. *Brain Res.* 1980; 190:39-50.
- 58) Straumann D., Henn V.: "Das sakkadische System" aus "Klinische Neuroophthalmologie", S. 58-65; Hsg.: A. Huber, D. Kömpf, 1998, Thieme Verlag
- 59) Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, et al. : Eye movements in parkinsonian syndromes.; *Ann Neurol (United States)*, Apr 1994, 35(4) p420-6

60) Zee DS: The Neuroophthalmological Examination of the Diagnosis of Parkinson Syndromes; John Hopkins University, School of Medicine, Baltimore.

8. Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Prof. Dr. Kömpf für die Bereitstellung aller Arbeitsmittel, die ich für meine Arbeit benötigt habe. Des Weiteren gilt ein großer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Helmchen für das Thema der Dissertation, das ausdauernde Interesse und die stets geduldige und produktive Anleitung.

Vielen Dank auch an Frau Dr. Christine Klein, ohne die die Messung der Parkinson-Patienten sicher nie stattgefunden hätte.

Ein weiterer Dank gilt allen Mitarbeiterinnen des Okulomotoriklabors, ohne deren Hilfe sicher manches nicht zustande gekommen wäre. Vor allem bei meinem Betreuer Dr. Holger Rambold möchte ich mich für die viele Geduld und die vielen Lösungen der diversen Probleme bedanken. Auch Diplom-Psychologe Andres Sprenger hatte immer ein offenes Ohr für Schwierigkeiten. Außerdem gilt mein Dank allen Mitdoktoranden für die wirklich nette und aufbauende Zusammenarbeit.

Meinen Eltern und meinem Bruder und meinem Freund möchte ich vor allem dafür danken, dass sie mich immer wieder neu motiviert haben.

Möglich war diese Studie jedoch erst durch die vielen freiwilligen Probanden, die zum Teil weite Wege auf sich genommen haben und denen daher mein besonderer Dank gilt.

9. Lebenslauf

<u>Name:</u>	Malve <u>Annika</u> Schwekendiek
<u>Geboren:</u>	21. Juli 1977
<u>Geburtsort:</u>	Papenburg
<u>1983-1987:</u>	Besuch der Grundschule Schneverdingen
<u>1987-1989:</u>	Besuch der Orientierungsstufe Rotenburg/Wümme
<u>1989-1997:</u>	Besuch des Ratsgymnasiums Rotenburg/Wümme
<u>1997:</u>	Abitur
<u>Juli 94 - Juli 95:</u>	Rotary-Austauschschülerin in Nowra, NSW, Australien
<u>Oktober 97:</u>	Beginn des Studiums an der „Medizinischen Universität zu Lübeck“
<u>August 99:</u>	Physikum
<u>August 2000:</u>	Erstes Staatsexamen
<u>März 2003:</u>	Zweites Staatsexamen
<u>Famulaturen:</u>	-1. Medizinische Klinik des Diakoniekrankenhauses Rotenburg/Wümme -Landeskinderklinik Linz, Österreich -Pädiatrische Praxis Dr. H. Ruge, Lübeck -Praxis für Orthopädie und Chirotherapie Dr. Henning/Peters, Schneverdingen -Anästhesie des St. George Private Hospital, Sydney, Australien
<u>April 2003:</u>	Beginn des Praktischen Jahres -1. Terial: Chirurgie der Ostholsteinkliniken Eutin -2. Terial: Pädiatrie der Ostholsteinkliniken Eutin -3. Terial: Innere Medizin, Kantonales Spital Sursee, Schweiz
<u>Mai 2004:</u>	Drittes Staatsexamen
<u>Mai-November 04:</u>	Forschungssemester
<u>November 2004:</u>	Beginn als Assistenzärztin in der Kinderklinik des Diakonissen-Stiftungskrankenhauses Speyer