

**Krankheitsbedingte Läsionen der menschlichen
Brückenkerne verursachen charakteristische
Störungen von Augen- und Armbewegungen**

Augen- und Armbewegungsmessungen helfen, die Architektur und
Funktion der Brückenkerne als Tor zum Kleinhirn aufzuklären

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Mathematik und Physik
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen



vorgelegt von
Friedemann Bunjes
aus Grünstadt

2006

Tag der mündlichen Prüfung: 7. August 2006

Dekan: Prof. Dr. Peter Schmid

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hanns Ruder

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Thier

Danksagungen

Ich danke den Herren Dr. Peter Dicke und Prof. Dr. Peter Thier für die wertvollen Anregungen und die stete Diskussionsbereitschaft. Herrn Prof. Dr. Peter Thier danke ich außerdem für die zeitaufwändige aber scharfsinnige Korrekturarbeit. Herrn Prof. Dr. Hanns Ruder danke ich für die gute Zusammenarbeit und für sein Interesse und seine offenerzige Unterstützung über den Tellerrand seines Fachgebiets hinaus.

Meiner Familie, insbesondere meiner Frau und meinen Kindern danke ich für alle Unterstützung, Geduld und Ansporn.

Weiterer Dank gebührt allen Personen, die sich als Patienten und Kontrollpersonen in oftmals schwierigen persönlichen Situationen meinen Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

Ich erkläre, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Friedemann Bunjes, März 2006

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. EINLEITUNG | 7 |
| 1.1. Organisationsebenen in Nervensystemen - Methodenklassifikation | 10 |
| 1.2. Der modulare Aufbau des Gehirns | 15 |
| 1.2.1. Areale und Karten | 15 |
| 1.2.2. Afferenzen und Efferenzen | 17 |
| 1.2.3. Die Brückenkerne | 19 |
| 1.3. Aktuelle visuomotorische Konzepte | 21 |
| 1.3.1. Zielgerichtete Augenbewegungen | 23 |
| 1.3.1.1. Sakkaden..... | 23 |
| 1.3.1.1.1. Die Transformation der visuellen Zielposition in ein motorisches Signal..... | 24 |
| 1.3.1.1.2. Die Erzeugung eines Haltesignals der richtigen Größe | 27 |
| 1.3.1.2. Glatte Augenfolgebewegungen | 29 |
| 1.3.1.3. Augenbewegungen und die Brückenkerne | 36 |
| 1.3.2. Zielgerichtete Skelettmotorik..... | 41 |
| 1.3.2.1. Minimierungsprinzipien..... | 45 |
| 1.3.2.2. Der Populationsvektor | 48 |
| 1.3.2.3. Die Equilibrium-Point-Hypothese..... | 48 |
| 1.3.2.4. Biomechanik..... | 50 |
| 1.3.2.5. Skelettmotorik und die Brückenkerne..... | 53 |
| 1.3.3. Die Brückenkerne: Relaisstation oder Koprozessor? | 57 |
| 1.4. Exkurs: Das Kleinhirn | 60 |
| 1.4.1. Anatomie | 60 |
| 1.4.2. Modelle zur Funktion des Kleinhirncortex | 61 |
| 1.4.2.1. Die Zeitmessungs- und die Flutwellen-Theorie von Braitenberg | 62 |
| 1.4.2.2. Die Theorien von Marr und Albus | 63 |
| 1.4.2.3. Die Tensor-Theorie von Pellionisz und Llinás | 66 |
| 1.4.2.4. Die Mustergeneratoren-Theorie von Houk..... | 67 |
| 1.4.2.5. Feed-forward oder Feedback? | 68 |
| 1.5. Zusammenfassung | 69 |

| | |
|---|-----------|
| 2. PATIENTEN | 71 |
| 2.1. Die PN und ihre Umgebung bei Gesunden | 71 |
| 2.2. Patienten mit Läsionen der PN..... | 75 |
| 2.2.1. Patient A | 75 |
| 2.2.1.1. Klinische Befunde | 75 |
| 2.2.1.2. Lokalisation der Läsion..... | 76 |
| 2.2.2. Patient B | 76 |
| 2.2.2.1. Klinische Befunde | 76 |
| 2.2.2.2. Lokalisation der Läsion..... | 77 |
| 2.2.3. Patientin C..... | 77 |
| 2.2.3.1. Klinische Befunde | 77 |
| 2.2.3.2. Lokalisation der Läsion..... | 78 |
| 2.2.4. Patientin D..... | 79 |
| 2.2.4.1. Klinische Befunde | 79 |
| 2.2.4.2. Lokalisation der Läsion..... | 79 |
| 2.2.5. Patient E | 80 |
| 2.2.5.1. Klinische Befunde | 80 |
| 2.2.5.2. Lokalisation der Läsion..... | 80 |
| 2.2.6. Patient F | 81 |
| 2.2.6.1. Klinische Befunde | 81 |
| 2.2.6.2. Lokalisation der Läsion..... | 81 |
| 2.2.4. Zusammenfassung | 82 |
| 2.3. Patient G mit Kleinhirn-Läsion | 91 |
| 2.3.1. Klinische Befunde | 91 |
| 2.3.2. Cerebelläre Atrophie..... | 91 |
| 2.4. Patientin H mit Läsion des unteren Hirnstamms (Medulla oblongata) | 92 |
| 2.4.1. Klinische Befunde | 93 |
| 2.4.2. Lokalisation der Läsion..... | 93 |
| 3. METHODEN | 95 |
| 3.1. Kontrollpersonen | 95 |
| 3.2. Paradigmen, Instruktionen..... | 96 |
| 3.2.1. Sakkaden..... | 96 |

| | |
|--|------------|
| 3.2.2. Glatte Augenfolgebewegungen | 97 |
| 3.2.3. Zeigebewegungen | 97 |
| 3.2.4. Greifbewegungen | 98 |
| 3.3. Datenerfassung | 99 |
| 3.3.1. Infrarot-Reflexionssystem zur Augenbewegungsmessung | 99 |
| 3.3.2. Ultraschall-Laufzeitmessung | 101 |
| 3.4. Auswertung | 102 |
| 3.4.1. Filterung | 102 |
| 3.4.2. Augenbewegungen | 103 |
| 3.4.2.1. Sakkaden: Parameter | 103 |
| 3.4.2.2. Verstärkungsfaktor der glatten Augenfolgebewegungen | 104 |
| 3.4.3. Zeigebewegungen: Parameter | 105 |
| 3.4.4. Nicht-parametrische Tests | 106 |
| 3.4.5. Hauptkomponentenanalyse (PCA) | 108 |
| 3.5. Grundlagen der kernspintomografischen Bildgebung | 108 |
| 4. ERGEBNISSE | 111 |
| 4.1. Augenbewegungen | 111 |
| 4.1.1. Sakkaden | 111 |
| 4.1.1.1. Hypo- und Hypermetrie | 112 |
| 4.1.1.1.1. Beispiele | 112 |
| 4.1.1.1.2. Statistische Analyse der Sakkadenparameter | 115 |
| 4.1.1.2. Sakkaden-Hauptreihen | 118 |
| 4.1.1.3. Schiefe | 122 |
| 4.1.2. Glatte Folgebewegungen | 128 |
| 4.1.2.1. Beispiele | 128 |
| 4.1.2.2. Statistische Analyse des SP-Verstärkungsfaktors | 129 |
| 4.2. Skelettmotorik | 130 |
| 4.2.1. Zeigebewegungen | 132 |
| 4.2.1.1. Kleinhirnpatient G | 132 |
| 4.2.1.2. PN-Patienten: Beispiele | 133 |
| 4.2.1.3. PN-Patienten: Statistische Analyse der Bewegungsparameter | 133 |
| 4.2.2. Greifbewegungen | 139 |

| | |
|--|------------|
| 5. DISKUSSION | 143 |
| 5.1. Zusammenfassung | 143 |
| 5.2. Anatomisch-funktionelle Korrelationen | 144 |
| 5.2.1. Okulomotorik | 149 |
| 5.2.2. Skelettmotorik | 152 |
| 5.3. Was bedeuten die Ergebnisse zur Schiefe des Sakkaden-Geschwindigkeitsprofils? | 155 |
| 5.4. Ausblick..... | 160 |
| 5.5. Fazit..... | 162 |
| Anhang A1: Räumliche Auflösung des Augenbewegungs-Meßsystems | 163 |
| Anhang A2: Räumliche Auflösung des Meßsystems für die Erfassung von Punkten im Raum (Zebris-System) | 164 |

1. Einleitung

26 Größenordnungen unterhalb der Distanz der entferntesten bisher sichtbaren Galaxien¹ befindet sich ein Objekt, welches aufgrund seiner Komplexität geeignet ist, den Menschen zu befähigen, die Welt, in der er lebt, zu verstehen.

Im Zentralen Nervensystem, dem Gehirn, befinden sich ca. 10^{12} Neurone, die durch 10^{15} Synapsen miteinander verbunden sind. Es arbeitet mit einer Technologie, die von der bekannten halbleiterbasierenden Computertechnologie sehr weit entfernt ist, auch wenn die Behauptung, das Gehirn sei im Wesentlichen ein Computer, immer noch allzu rasch geäußert wird. Dass diese Behauptung sich zumindest hinsichtlich der Hardware, also der materiellen Realisation, von Computern auf der einen und Gehirnen auf der anderen Seite, kaum halten lässt, zeigt am deutlichsten ein Blick auf den Energieverbrauch pro elementarer Rechenoperation. Er beträgt bei derzeitigen Prozessoren ca. 10^{-7} J, bei der Entladung einer Nervenzelle aber nur 10^{-15} J. Die Effizienz des Gehirns liegt in dieser Hinsicht also noch um 8 Größenordnungen über jener der von Menschenhand entworfenen Rechenmaschinen. Noch ein Vergleich mag erlaubt sein: Derzeit gibt es Menschen, die ihr Selbstwertgefühl kurzzeitig dadurch aufbessern, dass sie sich in ihrem PC einen Prozessor leisten, der mit einer Frequenz von 3,6 GHz Rechenoperationen ausführt. Das Gehirn einer Stubenfliege beim bloßen Ausruhen leistet aber schon 100 GHz. Natürlich vergleicht man hierbei Äpfel mit Birnen (z.B. serielle mit paralleler Signalverarbeitung), aber es wird deutlich, dass man das Gehirn nur verstehen kann, wenn man bereit ist zu akzeptieren, dass man dabei eine in sehr großen Teilen noch unverstandene Technologie vor sich hat, und nicht, indem man

¹ 1997 wurde mit dem Hubble Teleskop das von einer Gravitationslinse erzeugte Bild einer 13 Milliarden Lichtjahre entfernten Galaxie nachgewiesen (<http://www.ucsc.edu/oncampus/currents/97-08-18/research.htm>).

computertechnische Konzepte, die in nur sehr speziellen Aufgabenbereichen erfolgreich sind, einfach überträgt.

Dennoch haben sich die „nasse“ Neurobiologie auf der einen und die „trockene“ Mathematik und Informatik auf der anderen Seite immer wieder gegenseitig befruchten können. Sehr lange waren die Modelle, mit Hilfe derer das Gehirn beschrieben werden sollte, ein Spiegel der gerade aktuellen technischen Probleme: Angefangen mit mechanischen Modellen², über hydrodynamische Ansätze (Sömmering, 1796) und dem Vergleich mit einem Telegrafensystem (Carpenter, 1874) bis hin zu im Kleinhirn implementierter Matrizenalgebra (Pellionisz und Llinas, 1980) und quantenmechanischen Beschreibungen der Geisteszustände (Beck und Eccles, 1992; Eccles, 1986; Pessa et al., 2000; Vitiello, 1996). Seit man aber in der Lage ist, komplexe Systeme technisch zu realisieren, geht der Ideentransfer auch in die andere Richtung. Die Verwendung neuronaler Netzwerke und die Entwicklung der Fuzzy-Logik seien hier als Beispiele genannt, bei denen Aufgaben, die z.B. aufgrund vieler unbekannter Parameter ein hohes Maß an Flexibilität erfordern, gut von Maschinen mit Nervensystem-ähnlichen Komponenten gelöst werden können.

Die Modellbildung in der Gehirnforschung verläuft nach einem mehr oder weniger statischen Muster: Zunächst sind die Konzepte von groben Vereinfachungen geprägt. Es wird versucht, die Funktionen des Nervensystems mittels relativ simpler Schemata mit vielen "Black-Box"-Elementen zu erklären. Diese frühen Modelle lassen oft einen konkreten Bezug zu den neurobiologischen Strukturen vermissen. Mit der größer werdenden Menge an experimentell gewonnenen Daten steigt dann die Notwendigkeit, die Modelle mehr den biologischen Gegebenheiten anzupassen. Je mehr die theoretischen Modelle die experimentellen Erkenntnisse zur Physiologie und Anatomie berücksichtigen, um so besser können sie zu einem Verständnis des Nervensystems beitragen und Anregungen für weiterführende experimentelle Arbeiten geben.

² Friedrich Schiller vertrat 1779 in seiner nicht gedruckten Dissertation über Physiologie und Philosophie die Auffassung, dass die Nerven aufgespannten Saiten glichen.

Die in dieser Arbeit vorgestellten experimentellen Studien helfen, die neurobiologische Wissensbasis zur Funktion von Hirnstamm und Kleinhirn zu vergrößern. In den folgenden Abschnitten soll zunächst ein Überblick über die Methoden der Gehirnforschung gegeben werden. Einige Methoden werden entsprechend ihrer räumlichen und zeitlichen Auflösung klassifiziert und die Bedeutung des Zusammenspiels der Methoden erläutert. Die nächsten Abschnitte führen in die konkrete Problematik ein, mit der sich diese Arbeit beschäftigt: Nach einem kurzen Blick auf den modularen Aufbau des Gehirns und der Vorstellung des wesentlichen Protagonisten dieser Arbeit, der Brückenkerne, wird eine Übersicht über aktuelle Konzepte zur visuomotorischen Bewegungserzeugung und -steuerung gegeben. In einem kleinen Exkurs werden verschiedene Modelle zur Kleinhirnfunktion vorgestellt. Es wird gezeigt, dass bei den derzeit etablierten Konzepten die Rolle des Cerebro-Ponto-Cerebellären Pfades unterschätzt wird.

Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag zur Beantwortung der Frage geleistet werden, welche Aufgabe die Brückenkerne zusammen mit dem Kleinhirn bei der Koordination von Bewegungen haben. Dazu wurden Augen- und Armbewegungen von Patienten mit Verletzungen (Läsionen) in den pontinen Nuclei und im Kleinhirn untersucht und die Ergebnisse mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen.

Im zweiten Kapitel werden die Patienten und ihre Läsionen vorgestellt. Das dritte Kapitel beschreibt die Methodik der Messungen sowie der Datenauswertung. Kapitel vier beinhaltet die Präsentation der Ergebnisse und in Kapitel fünf werden diese im Zusammenhang mit den Resultaten anderer Studien und im Hinblick auf ihre Bedeutung für das Verständnis der beteiligten Gehirnstrukturen diskutiert.

1.1. Organisationsebenen in Nervensystemen - Methodenklassifikation

In der Gehirnforschung ist bis zum heutigen Tag eine Vielzahl von Methoden entwickelt worden, um die an der Funktion des Zentralen Nervensystems beteiligten Mechanismen experimentell aufzuklären. Ein kleiner Überblick darüber soll in diesem Abschnitt gegeben werden.

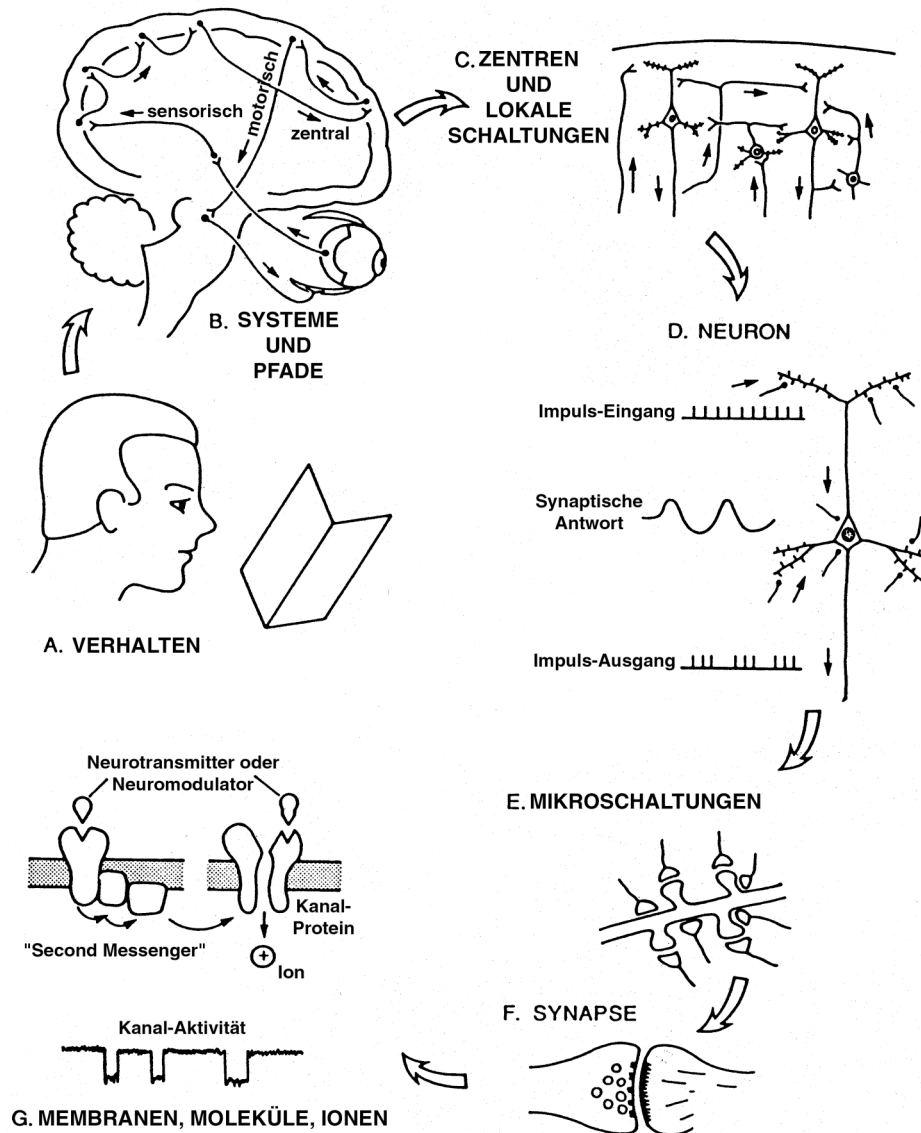


Abbildung 1: **Organisationsebenen der Gehirnforschung**

Auf vielen Ebenen, vom Verhalten ganzer Organismen oder -gruppen (A.) bis zu der Betrachtung molekularer Prozesse (G.), wird versucht, Einsicht in die Funktion des Nervensystems zu erlangen. Nur wenn man die Zusammenhänge zwischen den Ebenen berücksichtigt, kann ein umfassendes Verständnis erreicht werden. nach: (Churchland und Sejnowski, 1997)

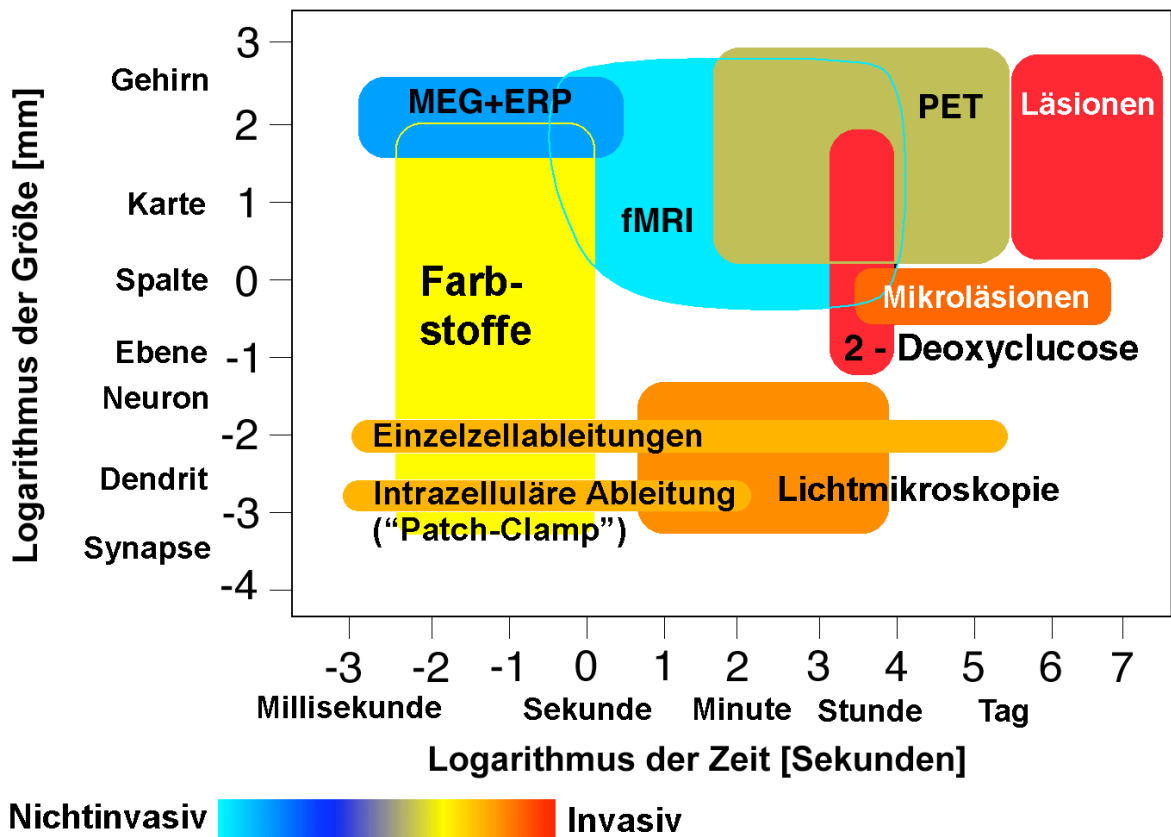


Abbildung 2: **Methodenklassifikation**

Methoden der Gehirnforschung lassen sich nach ihrer räumlichen und zeitlichen Auflösung klassifizieren. An der Ordinatenachse sind Merkmale des Nervensystems entsprechender Größe eingetragen. Die in dieser Arbeit verwendeten Läsionsstudien sind im Bereich relativ niedriger zeitlicher wie räumlicher Auflösung anzusiedeln. Die Farbe symbolisiert den Grad der Invasivität, d.h. der Interaktion zwischen Meßverfahren und Untersuchungsobjekt. Die Auswahl der Methoden ist bei weitem nicht vollständig. Alle Grenzen sind fließend.

MEG: Magnetencephalographie; ERP: Elektroencephalographie (EEG) und Evozierte Potentiale; fMRI: funktionelle Kernspintomographie.

nach: (Churchland und Sejnowski, 1997) und (Rosenbaum et al., 1991)

Diese Methoden lassen sich anhand der räumlichen Ausdehnung der untersuchten Strukturen unterscheiden (Abbildung 1: Organisationsebenen der Gehirnforschung, aus: (Churchland und Sejnowski, 1997)).

Auf der untersten Ebene, die bei einer Größenordnung von etwa 0,1nm liegt, werden die molekularbiologischen Aspekte, etwa Eigenschaften von Zellmembranen, Ionenkanälen oder Neurotransmittern untersucht. Molekularbiologen und Biochemiker versuchen u. a. mittels biochemischer und gentechnischer Methoden die Vorgänge auf dieser Ebene zu verstehen.

Auch mit intrazellulären Ableitungen ("patch-clamp-Technik") werden hier Messungen gemacht. Strukturen, die zwei Größenordnungen darüber liegen sind z.B. die Synapsen, welche die Nervenzellen untereinander verbinden. Bei etwa 100µm befinden sich dann die Neurone selbst, bei denen Fragen der Reizleitung entlang der Dendriten³ oder Axone⁴ oder Randbedingungen der elektrischen Entladung der Zellen von Interesse sind. Dies ist die Größenordnung der Einzelzelleitungen, bei denen die Aktivierungsrate einzelner Neurone mit Elektroden in lebenden Gehirnen gemessen wird. Diese Rate wird in Beziehung gesetzt zu sensorischen, motorischen oder sonstigen Leistungen, die das Versuchstier ausübt. Bei Einheiten aus untereinander verschalteten Nervenzellen könnte eine Fragestellung sein, wie das Lernen in zu Netzwerken verschalteten Neuronen abläuft. Man versucht derzeit, mit mehreren Elektroden gleichzeitig Aktivität abzuleiten und daraus Erkenntnisse über die Kommunikation der Neurone untereinander zu gewinnen. Im Großhirnkortex nachweisbare topographische sensorische oder motorische Karten liegen bei etwa 1cm. Bildgebende Verfahren wie die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) oder die Positronenemissionstomographie (PET) sind in der Lage, solche Strukturen sichtbar zu machen. Die Fragen, in welchen Arealen sensorische oder motorische Informationen verarbeitet werden, und wie der Informationsfluß verläuft, zielen meistens ab auf Systeme, die in der Größenordnung von einigen Zentimetern liegen. Hier wird das Elektroenzephalogramm (EEG) oder die Methode der evozierten Potentiale verwendet, deren räumliche Auflösung aufgrund der räumlichen und elektrischen Distanz zum neuronalen Gewebe beschränkt ist. Die Methoden der obersten Ebene schließlich werden verwendet, wenn es darum geht, das Verhalten von Lebewesen (oder Gruppen von Lebewesen, was hier unberücksichtigt bleibt) zu verstehen. Hierbei interessieren vor allem die Leistungen, die das Nervensystem als Ganzes mit einem Ausmaß von etwa einem bis zwei Metern ausübt (z.B.: Orientierung im Raum, Lernen). Nimmt man zur räumlichen

³ Neuronale Zellfortsätze, die elektrische Signale zum Zellkern hin leiten.

⁴ Zellfortsätze, die elektrische Signale vom Zellkern der Nervenzelle weg leiten.

Auflösung der Untersuchungsmethoden noch die zeitliche hinzu, dann kann man in dem durch räumliche und zeitliche Auflösung aufgespannten Raum den Methoden der Gehirnforschung bestimmte Felder zuweisen (Abbildung 2: Methodenklassifikation, aus: (Churchland und Sejnowski, 1997) und (Rosenbaum et al., 1991)). Man erkennt, dass die Vereinigungsmenge der Methoden bestrebt ist, möglichst den kompletten Raum abzudecken. Die Tatsache, dass auf allen genannten Ebenen Forschungsarbeit zu leisten ist, erklärt den interdisziplinären Charakter der Gehirnforschung. Nun wird man aber nur wenige Psychologen finden, die sich mit den Details der Mechanismen der Neurotransmitterausschüttung an Synapsen auskennen. Umgekehrt gibt es vermutlich nur wenige Biochemiker, die in der Lage sind, subtile EEG-Aufzeichnungen korrekt zu interpretieren. Daran erkennt man, dass es gelegentlich zu Problemen führen kann, wenn Forscher allzu sehr an ihre Methoden gebunden sind oder gar die anderen Methoden mit Geringschätzung sehen (Feyerabend 1988). Entscheidend für den Erkenntnisgewinn ist aber das Zusammenspiel der Verfahren und dass sich die Theorien einer Ebene mit denen der höheren wie der tieferen Ebenen in Einklang bringen lassen. Weiter unten (Abschnitt 1.3.1.3.) wird das Zusammenwirken unterschiedlicher Methoden am Beispiel der Untersuchung der pontinen Kerne deutlich.

Für die Entwicklung von Theorien ist die Modellbildung auf allen oben diskutierten Ebenen von großer Bedeutung, da sie einerseits die Vorstellungen über die Natur der untersuchten Vorgänge konkretisiert und andererseits erlaubt, Vorhersagen über mögliche Ergebnisse künftiger Experimente zu machen. Physiker sind auf allen Ebenen der Gehirnforschung aktiv, weil sie mit diesem Zusammenspiel aus Deduktion und Induktion bestens vertraut sind.

In dieser Arbeit werden Patienten mit räumlich gut definierten Läsionen im Hirnstamm und Kleinhirn untersucht. Die typische Ausdehnung der Läsionen liegt im Bereich von einigen Millimetern. In Tierversuchen lassen sich Läsionen je nach den verwendeten Verfahren reversibel oder irreversibel erzeugen. Krankheitsbedingte Läsionen hingegen können reversibel oder dauerhaft sein. Untersucht man die Patienten, nachdem die ersten akuten Effekte der Verletzungen abgeklungen sind, so kann man von einem im Zeitraum der

Untersuchung stationären Zustand ausgehen. Fragen der Regeneration sind ebenfalls interessant, spielen im Zusammenhang dieser Arbeit aber keine Rolle.

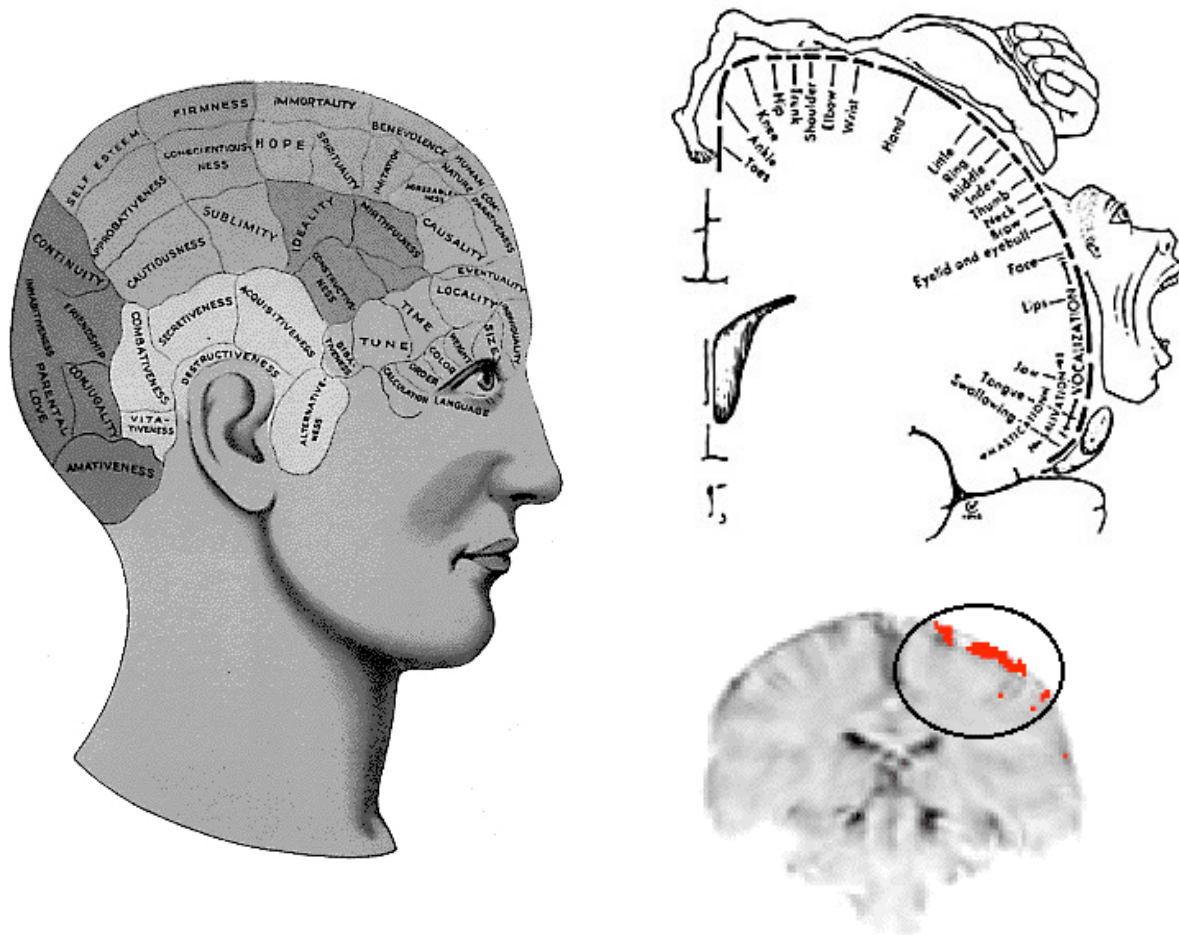


Abbildung 3: **Areale und Karten**

Links: Franz-Joseph Gall (All., 1758-1828) schlug als erster das "Prinzip cerebraler Lokalisation" vor, indem er postulierte, bestimmte Fähigkeiten seien definierten Teilen des Gehirns zuzuordnen. (Quelle: <http://www.geocities.com/SoHo/Workshop/4220/gall.html>)

Rechts oben: Der „Motor Homunculus“ aus dem 1950 veröffentlichten Werk „The Cerebral Cortex of Man“ von Penfield und Rasmussen, in dem eine funktionelle Kartierung des motorischen Großhirnkortex vorgenommen wird. Die Daten stammen von Untersuchungen, die an 400 Epilepsie-Patienten im Rahmen von Gehirnoperationen durchgeführt wurden.

Rechts unten: Heute kann man die Aktivierung der Motorischen Großhirnrinde (z.B. beim Klopfen mit dem linken Daumen) auch mit bildgebenden Verfahren (wie z.B. hier dem fMRI) sichtbar machen. (Quelle: <http://www.fmri.org/fmri.htm>)

1.2. Der modulare Aufbau des Gehirns

1.2.1. Areale und Karten

Eine einzelne Nervenzelle kann man als einen 1-Bit Analog-Digital-Wandler auffassen. Ein Aktionspotential am Axon des Neurons wird nur dann erzeugt, wenn Größe und Koinzidenz der Potentiale, welche über die Dendriten zum Zellkern geleitet werden, ausreichen. Der dabei auftretende Informationsverlust wird im Gehirn dadurch wettgemacht, dass eine große Zahl von Nervenzellen zum Einsatz kommen. Bei der neuronalen Signalverarbeitung sind in der Regel Populationen von Zellen beteiligt, die zudem meist einen hohen Grad an rekursiver Verschaltung aufweisen⁵.

Trotz der großen Zahl von Zellen im Gehirn findet man aber, dass bestimmte Regionen des zentralen Nervensystems mit speziellen Funktionen verbunden sind. Diesen Ansatz eines „Prinzips cerebraler Lokalisation“ verfolgte vor fast 200 Jahren bereits der Arzt Franz-Joseph Gall mit der von ihm gegründeten "Phrenologie"⁶ (Gall, 1809). Er war überzeugt, diese Funktionen anhand der Oberflächenstruktur des Schädels bei Personen mit auffälligen

⁵ In der Großhirnrinde kontaktiert jede Nervenzelle ca. 3% der im Umkreis von 1mm liegenden Nachbarneurone.

Churchland, Patricia S. und Sejnowski, T.J. (1997): Grundlagen zur Neuroinformatik und Neurobiologie, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig/Wiesbaden.

⁶ Die Phrenologie ist eine zu Beginn des 19. Jahrhunderts begründete pseudowissenschaftliche Lehre, die einen Zusammenhang zwischen Schädel- und Gehirnform einerseits und Charakter und Geistesgaben andererseits herstellt. Die Lehre war Anfang des 19. Jahrhunderts, populär und wissenschaftlich anerkannt. Das Gehirn wird der Lehre nach in 44 verschiedene Felder (für das Auge sichtbare Ausdehnungen) eingeteilt. Die stärkere oder geringere Entwicklung dieser Felder geben dem Schädel seine charakteristische Form. Jedes dieser Felder hat eine besondere Bedeutung und lässt auf bestimmte Charakterzüge, Triebe und Fähigkeiten eines Menschen schließen.

Begabungen und Defizite bestimmen zu können (Abbildung 3: Funktionelle Topographie, links). Auch wenn sich seine Hypothesen von z.B. der Existenz einer Region der Heimatliebe nicht halten konnten, so ist der Wunsch, eine funktionelle Kartierung des Gehirns erstellen zu können nach wie vor sehr weit verbreitet. Heute ist man in der Lage, mit bildgebenden Verfahren wie der fMRI tatsächlich einen Zusammenhang der Aktivierung bestimmter Regionen mit gleichzeitig ausgeführten motorischen Handlungen, der Wahrnehmung oder anderen kognitiven Leistungen zu zeigen (Abbildung 3: Funktionelle Topographie, rechts unten).

Darüber hinaus haben elektrophysiologische Untersuchungen (durch Ableitung elektrischer Aktivität) und Läsionsstudien funktionelle Details von etlichen Strukturen aufzeigen können. Als Beispiel sei der Nachweis von Karten genannt, die ein neuronales Abbild von sensorischen oder motorischen Größen darstellen. Es finden sich Areale, in denen visuotopische (das Gesichtsfeld repräsentierende), somatotopische (die Körperoberfläche repräsentierende), tonotopische (die wahrgenommene Frequenz repräsentierende) oder motorische (den zu bewegendem Muskel repräsentierende) Karten zu finden sind. Letztere finden sich insbesondere in der primären motorischen Großhirnrinde.

Über die Definition der Funktionen bestimmter Areale hinaus ist es aber ebenfalls von großer Bedeutung zu verstehen, wie diese Hirnregionen miteinander verschaltet sind und auf welche Weise die Signale verarbeitet werden, welche die Zentren untereinander austauschen. Wenn man z.B. eine Armbewegung betrachtet, dann möchte man nicht nur wissen, welche Teile des Gehirns bei der Bewegung des Arms aktiv waren, sondern auch, wie die beteiligten Netzwerke es bewerkstelligen haben, den Ablauf der Bewegung so zu planen und zu steuern, dass sie in der beobachteten Präzision ausgeführt wurde. Gerade wenn man den gesamten Prozess der Erzeugung und Kontrolle von willkürlichen Bewegungen betrachtet, spielen Fragen des Zusammenspiels unterschiedlicher Regionen eine wichtige Rolle.

Als konkretes Beispiel für eine solche Fragestellung sollen nun die Ein- und Ausgänge des Kleinhirns betrachtet werden. Dabei werden die Brückenkerne als zentrale Struktur dieser

Arbeit eingeführt. Im Abschnitt 1.3. werden wir wieder auf die Frage nach der Bewegungserzeugung zurückkommen. Dort werden Konzepte vorgestellt, die erklären sollen, wie das Gehirn bestimmte Typen zielgerichteter Augen- und Armbewegungen kontrolliert.

1.2.2. Afferenzen und Efferenzen

Möchte man die Funktion eines Schaltelementes verstehen, so besteht ein Ansatz darin, sich seine Eingänge (Afferenzen) und Ausgänge (Efferenzen) anzusehen oder diese auszuschalten. Dies entspricht in der Gehirnforschung der Methode, die Auswirkungen von Läsionen zu untersuchen (s. 1.1.).

Die drei Kleinhirnstiele, der obere, der mittlere und der untere bilden die wesentlichen Strukturen, durch welche die Afferenzen und Efferenzen des Kleinhirns ziehen. Abbildung 4 zeigt das Kleinhirn mit dem benachbarten Hirnstamm, wobei Teile des Kleinhirns so weggelassen wurden, dass man die Kleinhirnstiele gut erkennen kann.

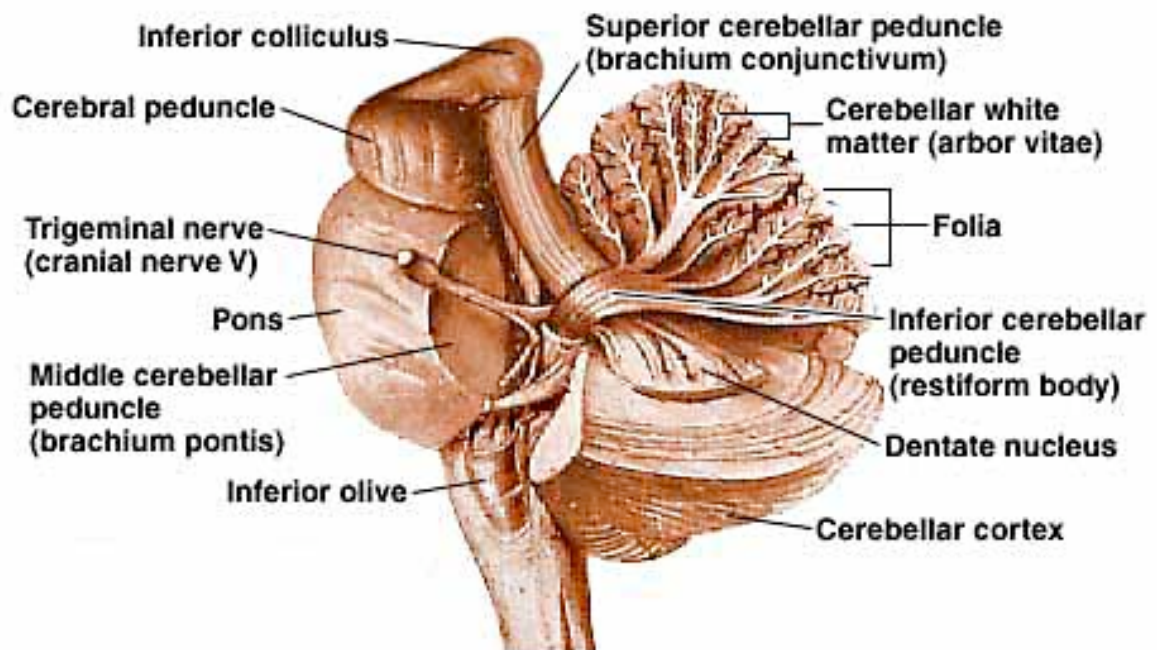


Abbildung 4: **Pons und Kleinhirn**, so aufgeschnitten, dass die drei Kleinhirnstiele gut zu sehen sind. Der von dem Pons zum Kleinhirn ziehende mittlere Kleinhirnstiel ist der zahlenmäßig bedeutendste. (Quelle: <http://www.brainviews.com/abFiles/DrwCerbped.htm>)

Der *mittlere Kleinhirnstiel* (brachium pontis) besteht auf jeder Seite aus ca. 10 Millionen Fasern (Tomasch 1969) und ist von den drei Kleinhirnstielen der zahlenmäßig bedeutendste. Er leitet afferente Signale von den Brückenkernen in die so genannte Körnerschicht des Kleinhirns (Die zellulären Elemente des Kleinhirns werden im Kleinhirn-Exkurs in Abschnitt 1.4. näher erklärt.).

Der *untere Kleinhirnstiel*, der von 1 Millionen Fasern gebildet wird, beinhaltet vorwiegend Afferenzen aus der unteren Olive, die zu den Kletterfasern des cerebellären Cortex werden. Außerdem gelangt Aktivität, die von den vestibulären Kernen, den Muskelspindeln und anderen peripheren Rezeptoren (über das Rückenmark) herrührt, über den unteren Kleinhirnstiel ins Cerebellum.

1,6 Millionen Fasern bilden schließlich den *oberen Kleinhirnstiel* (brachium conjunctivum), der im wesentlichen efferente Signale aus den Kleinhirnkernen über den ventro-lateralen Nucleus Ruber und den Thalamus wieder in verschiene Teile der Großhirnrinde und den Hirnstamm sendet.

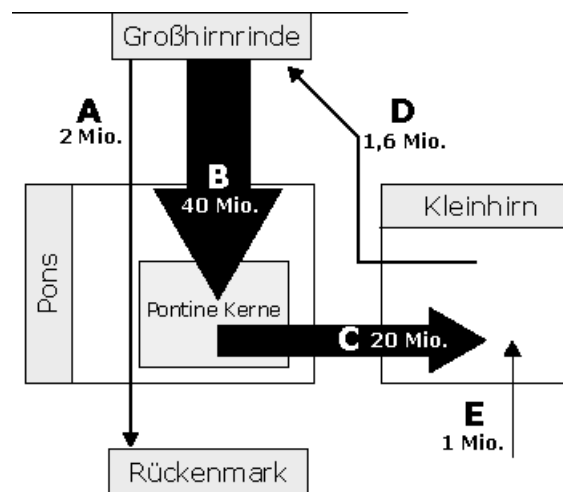


Abbildung 5: **Zahl der Fasern, die Großhirnrinde, Kleinhirn, Pons und Rückenmark verbinden**
A: Pyramidenbahn, B: cerebropontine Fasern, C: mittlerer Kleinhirnstiel (brachium pontis), D: oberer Kleinhirnstiel (brachium conjunctivum), E: unterer Kleinhirnstiel. Die Dicke der Pfeile entspricht der Zahl der Fasern, welche die jeweilige Verbindung herstellen. Die zahlenmäßige Überlegenheit des cerebro-ponto-cerebellären Pfades z.B. gegenüber der Pyramidenbahn wird deutlich.

Abbildung 5 zeigt einen Vergleich der Anzahl der Fasern, welche die wesentlichen Verbindungen zwischen Großhirnrinde, Rückenmark, PN und Kleinhirn ausmachen. Neben den drei Kleinhirnstielen (C, D, E) sind auch die cerebropontinen Fasern (B) und die Pyramidenbahn (A, sie wird in Abschnitt 1.3.2.1. definiert, wenn es um die Konzepte zur Skelettmotorik geht.) aufgeführt. Die Dicke der Pfeile entspricht der Zahl der Fasern und macht deutlich, welche große Bedeutung der cerebro-ponto-cerebelläre Pfad im Allgemeinen und die Brückenkerne oder pontinen Nuclei (PN) als Quelle der wesentlichen Kleinhirnafferenzen im Besonderen besitzen.

1.2.3. Die Brückenkerne

Was genau sind die PN? Einen horizontalen histologischen Schnitt durch die menschliche Brücke zeigt Abbildung 6 (aus: (Duvernoy, 1995)). Die dunkel erscheinenden Gebiete beinhalten die Neurone der PN. Ihre Axone kreuzen die Seiten und bilden dann den mittleren Kleinhirnstiel (rechts als hellgraue Fläche zu erkennen). Es ist deutlich zu sehen, dass diese Strukturen keine „Kerne“ im Sinne von räumlich wohldefinierten Einheiten wie z.B. die Kerne eines Apfels sind, sondern vielmehr ein verzweigtes Geflecht bilden. Durchzogen wird dieses Geflecht von den corticopontinen, den pontocerebellären und den Fasern der Pyramidenbahn, die als helle Regionen zwischen den zuvor genannten dunkleren Bereichen zu erkennen sind. Die im Tegmentum (Abbildung 6, unten) gelegenen Kerne bezeichnet man als NRTP (Nucleus reticularis tegmentum pontis), die im vorderen Teil des Pons gelegenen Zellen je nach ihrer Lage als VPN (ventrale pontine Nuclei), als DLPN (dorsolaterale pontine Nuclei) oder als DMPN (dorsomediale pontine Nuclei, siehe Abbildung 6). Wenn im Folgenden von den "Pontinen Nuclei" (PN) die Rede ist, dann ist die Gesamtheit aus den Neuronen der Brückenkerne im allgemeinen Sinne und denen des NRTP gemeint.

Wir verlassen nun die Anatomie, um auf die funktionale Ebene zu wechseln. Im nächsten Abschnitt wird untersucht, inwieweit die PN in den aktuellen Konzepten, die sich mit okulo- und skelettmotorischen Bewegungen beschäftigen, vorkommen. Die Kleinhirnanatomie wird in Abschnitt 1.4. (Kleinhirn-Exkurs) wieder zur Sprache kommen und die Betrachtung der

Läsionen der untersuchten Patienten führt uns in Kapitel 2 wieder zur Anatomie der PN zurück.

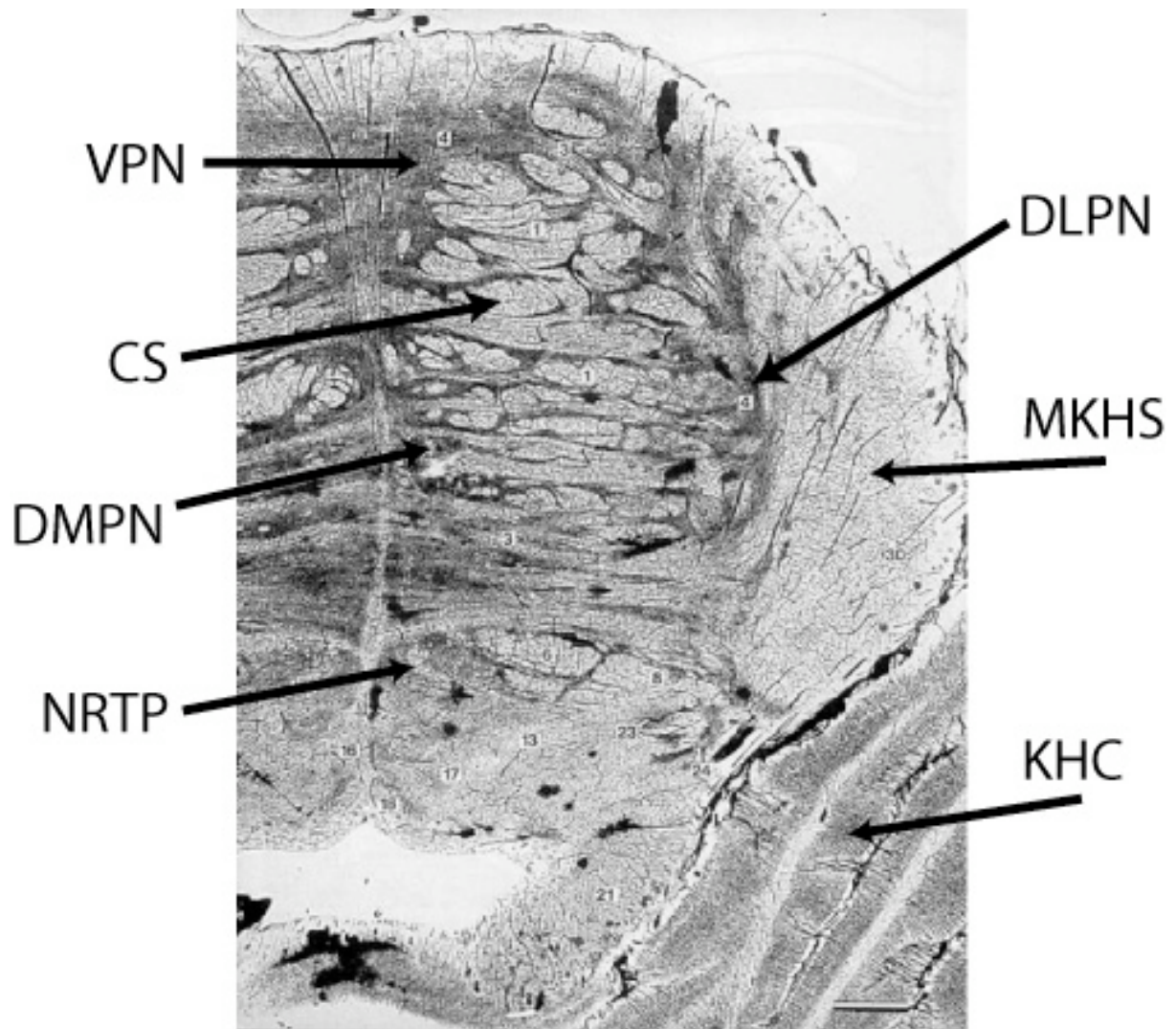


Abbildung 6: Ein horizontaler histologischer Schnitt durch die menschliche Brücke

Die pontinen Nuclei (PN: sowohl die ventralen, dorso-medialen und dorso-lateralen pontine Nuclei: VPN, DMPN bzw. DLPN, als auch der Nucleus reticularis tegmentum pontis: NRTP) werden von Gewebe gebildet, welches hier dunkelgrau erscheint. Die dazwischen liegenden helleren Flecken sind die corticopontinen, die pontocerebellären und die Fasern der Pyramidenbahn (CS). Unten im Foto (dorsal im Gehirn) schließt sich das Tegmentum (die Formatio reticularis tegmentum pontis) an, welches sich durch einen geringeren Anteil dunkler Fasern auszeichnet. Darunter wiederum ist weiß der mit Wasser gefüllte vierte Ventrikel zu erkennen. Die hellgraue Struktur auf der rechten Seite ist der mittlere Kleinhirnstiel (MKHS), darunter erkennt man die Einfaltungen des Kleinhirncortex (KHC).

aus: (Duvernoy, 1995)

1.3. Aktuelle visuomotorische Konzepte

Diese Arbeit beschränkt sich auf die Betrachtung willkürlicher Bewegungen. Der große Bereich der unwillkürlich ausgeführten Bewegungen (z.B. das Zittern etwa bei an Parkinson erkrankten Menschen) muß hier ausgespart bleiben. Eine Untergruppe der willkürlichen Bewegungen bildet die zielgerichtete Motorik. Hierbei müssen visuelle Signale in motorische Kommandos transformiert werden. Will man verstehen, wie diese sensomotorische Transformation vom Gehirn geleistet wird, und welche Rolle die PN dabei spielen, so muß man ausgehend von den visuellen Eingängen die Signale bis zu den motorischen Ausgängen verfolgen.

Visuelle Signale werden von der Netzhaut über den Sehnerv durch das Chiasma opticum, wo die Gesichtsfeldhälften beider Augen zusammengeführt werden, einerseits in den oberen Colliculus (Colliculus superior, CS) im Hirnstamm und andererseits in die seitlichen Kniehöcker (Corpus geniculatum laterale, LGN) und von dort aus in den primären visuellen Cortex (auch V1 oder Brodmann Areal 17 genannt) geleitet (Abbildung 4).

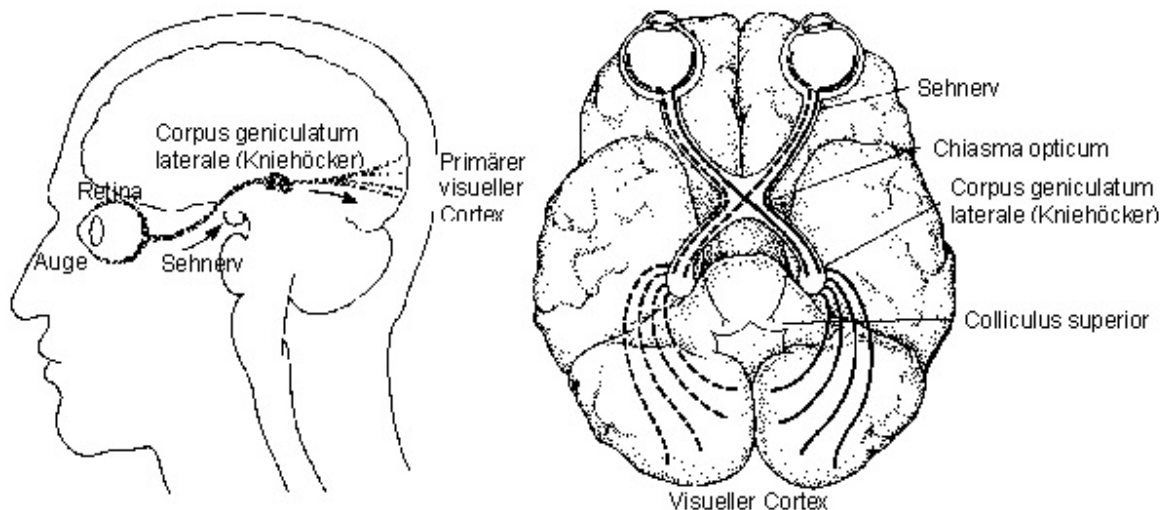


Abbildung 4: **Visuelle Bahnen**

Visuelle Signale gelangen über den Sehnerv und das chiasma opticum von der Netzhaut einerseits direkt in den oberen Colliculus, andererseits zu den lateralen Kniehöckern und von dort in den visuellen Cortex. (Quelle: <http://mitglied.lycos.de/teleseminar/theorie/visuellebewegung.htm>)

Im CS wird die visuelle Information für die Generierung schneller, zielgerichteter Blickbewegungen verwendet. Auf die Rolle des CS wird weiter unten noch detaillierter eingegangen werden. Für komplexere Auswertungen retinaler Signale im visuellen Cortex gibt es dort je Auge (Augendominanz-Kolumnen) orientierungs-, bewegungs- und farbselektive Zellen. Im Anschluß an V1 werden grob zwei Verarbeitungspfade angenommen (Mishkin et al., 1982; Mishkin und Ungerleider, 1982): einerseits ein dorsaler Pfad mit Ziel im Parietallappen für die Objektlokalisierung, andererseits ein ventraler Pfad mit Ziel im Temporallappen für die Objekterkennung, der bis zu den nachgewiesenen „Gesichtszellen“ im inferioren Temporallappen führt, die aktiv werden, sobald bestimmte Gesichter wahrgenommen werden (Gross, 1994).

Die zur Ausführung zielgerichteter Bewegungen benötigte Koordinatentransformation besteht nun darin, die zunächst über die Lage auf den Netzhäuten der beiden Augen definierte räumliche Zielposition in Signale umzuwandeln, welche die beteiligten Muskeln dazu veranlassen, den bewegten Körperteil (z.B. Auge, Arm oder Hand) entsprechend zu positionieren. Bei der kortikalen Weiterverarbeitung der retinalen Eingangssignale kann man feststellen, wie die zunächst rein visuelle Information in den folgenden Arealen zunehmend mit motorischer Information (etwa über die Augenposition oder –geschwindigkeit) vermischt wird. Im parietalen Cortex (genauer: im Areal MSTl) kann man Zellen finden, deren Entladungsrate sowohl von der Ziel- als auch von der Augen- und Kopfgeschwindigkeit abhängt. Ihre Entladung korreliert am besten mit der Objektgeschwindigkeit im Aussenraum (Thier und Ilg, 2005). Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass diese Zellen an der Transformation der Objektgeschwindigkeit von einem retina- zu einem weltzentrierten Koordinatensystem beteiligt sein könnten. Im Areal LIP finden sich so genannte „gain-fields“, bei denen die Entladungsrate von visuell aktiven Zellen in Abhängigkeit von der Augenposition moduliert wird (Andersen et al., 1990; Snyder et al., 1998). Die neuronale Aktivität wird auch hier also sowohl durch die Augenposition im Kopf als auch durch die retinale Zielposition bestimmt. Dies könnte eine Repräsentation der Zielposition in einem weltzentrierten Koordinatensystem ermöglichen. Die Kodierung von Zielpositionen in einem

zunächst externen Bezugssystem hat den Vorteil, dass sie die Basis sowohl für motorische Aktionen als auch für weitergehende kognitive Aufgaben bilden kann.

Im Folgenden sollen aktuelle Konzepte vorgestellt werden, die sich der Frage der Erzeugung und Kontrolle von Augen- und Armbewegungen, also der motorischen Verarbeitung der visuellen Informationen, widmen. Im Anschluss an die Erläuterung dieser Konzepte wird jeweils die Frage untersucht, welche Rolle der cortiko-ponto-cerebelläre Pfad und insbesondere die Brückenkerne hierbei spielen.

1.3.1. Zielgerichtete Augenbewegungen

Augenbewegungen sind im Vergleich zu anderen Bewegungen (etwa der Gliedmaßen) relativ einfach. Die Anzahl der beteiligten Muskeln ist auf 6 pro Auge beschränkt. Auch die Zahl der Freiheitsgrade ist bei Bewegungen des Auges deutlich geringer als z.B. des Kopfes oder Armes, wo nicht nur die Anzahl der Muskeln, Sehnen und Gelenke größer, sondern auch ihre Geometrie deutlich komplexer ist. Es gibt zwei wesentliche Typen von zielgerichteten Augenbewegungen: Dies sind einerseits schnelle Augenbewegungen, die man z.B. beim Lesen ausführt, die Sakkaden. Der andere Typ, glatte Augenfolgebewegungen (smooth pursuit eye movements, SP), tritt beim Verfolgen von bewegten Objekten auf.

1.3.1.1. Sakkaden

Sakkaden sind ballistische Augenbewegungen, welche die Aufgabe haben, das Auge schnell so auszurichten, dass ein Blickziel auf den Bereich schärfsten Sehens (Fovea) der Netzhaut projiziert wird. Dazu wird in den Motoneuronen, welche die Augenmuskeln ansteuern, ein Signal erzeugt, welches aus zwei Komponenten besteht ("pulse-step"-Signal): einem kurzen, hochfrequenten Puls, der für eine (Dreh-)Beschleunigung sorgt und einem Haltesignal, welches dazu dient, zu verhindern, dass die vorhandenen Rückstellkräfte der Augenmuskeln den Augapfel in die Mitte zurückziehen (Van Opstal et al., 1985). Entscheidend für eine exakte Bewegungsausführung ist dabei vor allem zweierlei: Erstens muss der Puls in Größe und Dauer genau so beschaffen sein, dass die resultierende Zielposition auf der Netzhaut

auf der Fovea liegt. Zweitens ist eine Abstimmung der Größe des Haltesignals auf Größe und Dauer des Pulses erforderlich, weil die muskulären Rückstellkräfte von der Exzentrizität der Blickrichtung am Ende der Bewegung abhängen.

1.3.1.1.1. Die Transformation der visuellen Zielposition in ein motorisches Signal

Im Hirnstamm werden die Motoneurone, welche die Augenmuskeln ansteuern, durch prämotorische Zellen innerviert, die "medium lead burst neurons" (MLBN) genannt werden. Sie bestehen aus exzitatorisch und inhibitorisch wirkenden Populationen (excitatory bzw. inhibitory burst neurons, EBN bzw. IBN), welche die Motoneurone des Agonisten der Bewegung anregen bzw. die des Antagonisten hemmen. Eine weitere Kategorie von prämotorischen Neuronen im Hirnstamm sind die so genannten "omnipause neurons" (OPN), deren bei einer Fixation ständig andauernde Aktivität während der Ausführung einer Sakkade nahezu verschwindet. Es wird angenommen, dass diese Zellen die EBN und IBN ausschalten, wenn keine Augenbewegung stattfinden soll (Crandall und Keller, 1985a; Missal et al., 2000; Scudder, 1988). Auch wenn diese Mechanismen recht gut verstanden sind, so bleibt die fundamentale Frage, wie die Eingangsaktivität für die beschriebenen Zellen so bemessen wird, dass es zu einer korrekten Ausrichtung der Augen auf das Blickziel kommt.

Die ersten Modelle, die sich dieser Frage widmeten, sahen keine Rückkopplungsschleifen bzw. Regelkreise vor, sondern nahmen an, dass ein korrekt geformtes Signal bereits vor der Bewegung zur Verfügung stünde (Kornhuber, 1971; Westheimer, 1954). Gegen eine solche "open-loop" Konfiguration und für existierende instantan wirkende Regelungsmechanismen spricht unter anderem, dass Sakkaden, bei denen während des Verlaufs die Augenbewegung durch kurze Stimulation der OPN gestoppt wurde, nach dem Ende der Stimulation korrekt das Ziel erreichen (Keller, 1977). Wenn aber die Bewegung durch einen Rückkopplungsmechanismus geregelt wird, welches Signal dient als Regelgröße? Visuelle Informationen sind nicht in ausreichender Geschwindigkeit verfügbar. In den oberen Ebenen des SC antworten die Zellen mit einer Latenz von 30-60 ms (Syka et al., 1979), was in etwa

der Sakkadendauer bei Amplituden von 5-10 Grad entspricht. Ein weiterer Kandidat für die gesuchte Regelgröße wären Signale aus den Augenmuskelpropriozeptoren, die die Muskelaktivität codieren. Diese Variante erscheint aber ebenfalls unwahrscheinlich, nachdem gezeigt wurde, dass im Dunkeln (d.h. ohne visuelle Rückkopplung) auch nach gekapptem propriozeptivem Eingang die Sakkadengenauigkeit unbeeinträchtigt bleibt (Guthrie et al., 1983). Als dritte Variante bleibt die Möglichkeit, dass die Regelgröße eine interne Kopie eines motorischen Signals (Efferenzkopie) ist. Eine Augenpositions-Rückkopplung wurde zuerst 1975 von Robinson vorgeschlagen (Robinson, 1975), der annahm, das Ausgangssignal der MLBN würde integriert (mehr zur Integration mit Neuronen im nächsten Abschnitt), anschließend das so gewonnene tatsächliche Positionssignal vom gewünschten subtrahiert und schließlich aktiviere dieser momentane (dynamische) motorische Fehler wiederum die MLBN. In den auf diesem "Robinson"-Modell aufbauenden Modellierungsversuchen wurde auch ein intern rückgekoppeltes Signal, welches die tatsächliche Positionsverschiebung anstelle der absoluten Augenposition im Raum codiert, als Regelgröße vorgeschlagen. Unter anderem von (Fuchs et al., 1985; Jürgens et al., 1981; Scudder, 1988). Die Positionsverschiebung zu verwenden, erlaubt es, Nichtlinearitäten in der Abhängigkeit der Sakkadendauer von der –amplitude - insbesondere bei medikamentös herabgesetzter Eingangsaktivität der MLB und OPN - besser zu erklären.

Der große Vorteil der Modelle, die einen internen Rückkopplungsmechanismus vorsehen ist (wie bei allen geregelten Systemen), dass Amplitude und Dauer des Pulses nicht vorausberechnet und vorprogrammiert werden müssen, sondern sich direkt aus den Eigenschaften der Rückkopplungsschleife ergeben. Dennoch waren Robinsons Modell und auch die darauf aufbauenden eher konzeptioneller Natur, weil viele Elemente nicht mit anatomischen Strukturen assoziiert waren. Erst mit der wachsenden Zahl anatomischer und physiologischer Daten wurden biologisch plausiblere Modelle möglich.

Ein aktuelles Modell zur Sakkadenerzeugung, welches durch einen hohen Grad an biologischer Relevanz überzeugt, ist das von Quaia, Lefèvre und Optican 1999 vorgestellte "2-pathway"-Konzept (Quaia et al., 1999). Darin wird zwei Strukturen, die beide

Informationen über die Zielposition in retinotopen Koordinaten vom visuellen Kortex erhalten, eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle von Sakkaden attestiert:

1. Der obere Colliculus (superiorer colliculus, SC) hat zwei wesentliche Aufgaben: Einerseits bestimmt er den Startzeitpunkt der Sakkade, indem er die OPN inhibiert und dadurch deren Hemmung der MLBN ausser Kraft setzt. Andererseits ist er dafür verantwortlich, die Augen in Zielrichtung zu treiben, indem er die MLBN aktiviert.
2. Das Kleinhirn ist zentrales Element in einer dem SC-Pfad parallel geschalteten Rückkopplungs-Schleife. Es hat im wesentlichen drei Funktionen: Erstens fügt es dem Bewegungsantrieb des SC-Pfades noch einen zusätzlichen Antrieb hinzu und ermöglicht dadurch eine Feinabstimmung der Bewegungskontrolle. Zweitens überwacht und kontrolliert es die Bewegung während der Ausführung, indem es die Aktivität der MLBN (es konnten bilaterale Verbindungen zwischen MLBN und Kleinhirn nachgewiesen werden: Yamada und Noda 1987, Noda et. al. 1990, Thielert und Thier 1993) aufintegriert, somit die zurückgelegte Strecke berechnen und das Ausgangssignal an die MLBN nötigenfalls anpassen kann. Drittens sorgt das Kleinhirn dafür, dass im richtigen Moment die Bewegung beendet wird, indem es ein inhibitorisches Signal an die MLBN sendet, welches auch die Aktivierung des SC-Pfades inhibiert. Für die zweite und dritte Aufgabe benötigt das Kleinhirn die gewünschte Zielposition. Quaia, Lefèvre und Optican schlagen dafür zwei Strukturen als mögliche Informationslieferanten vor: Einerseits den Nucleus reticularis tegementum pontis (NRTP), in dem räumlich codierte Zielpositions-Aktivität gemessen wurde (Crandall and Keller 1985) und andererseits die PN (insbesondere die dorsomedialen pontinen Nuclei DMPN).

Im 2-pathway-Modell bildet die Rückkopplungsschleife über das Kleinhirn das neuronale Substrat für den Augenbewegungs-Integrator (displacement integrator) zur Berechnung der tatsächlich zurückgelegten Strecke (genauer: des Drehwinkels). Optican und Quaia heben allerdings hervor (Optican und Quaia, 2002), dass das Cerebellum in ihrem Modell keine explizite Codierung physikalischer Bewegungsvariablen (wie z.B. Augenposition oder

Augengeschwindigkeit) vornimmt, sondern dass stattdessen die nötigen Berechnungen von Mechanismen wie Lernen und Mustererkennung geleistet werden. Es scheint sich mehr und mehr herauszustellen, dass die für korrekte, visuell geführte Sakkaden nötige raum-zeitliche Transformation von einer über Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm verteilten Struktur geleistet wird, die in der Lage ist, so unterschiedliche Größen wie Zielposition im Raum und Motoneuronaktivität möglicherweise unabhängig von deren physikalischer Klassifikation als positions-, geschwindigkeits- oder beschleunigungsabhängig zueinander in Beziehung zu setzen und dynamisch aufeinander abzustimmen.

1.3.1.1.2. Die Erzeugung eines Haltesignals der richtigen Größe

Wenn die Augenmuskeln durch die Motoneurone und diese durch die prämotorischen Neurone (MLBN, OPN) in der richtigen Weise aktiviert wurden, dann ist das Auge am Ende einer visuell geführten Sakkade so ausgerichtet, dass das Blickziel auf der Fovea liegt. Nun müssen die Augenmuskeln aber zum Teil weiter angespannt bleiben, um zu verhindern, dass die vorhandenen Rückstellkräfte den Augapfel in die Mitte zurückziehen. Da die Rückstellkräfte von der Exzentrizität der Blickposition abhängen, ist es nötig, das Haltesignal an den vorausgehenden Puls anzupassen. Ist die Größe des Haltesignals im Anschluss an eine Sakkade zu groß oder zu klein, so kommt es zu postsakkadischen Driftbewegungen. Es ist also erforderlich, die durch den Puls erzeugte Augengeschwindigkeit aufzuintegrieren, um die Position zu erhalten. Systemtheoretisch lässt sich ein Integrator durch eine positive Rückkopplungsschleife realisieren: Ist der Eingang Null, dann ist es auch der Ausgang, ist der Eingang konstant, dann ergibt sich am Ausgang ein linearer Anstieg. So lässt sich auch ein neuronaler Integrationsmechanismus vorstellen und so wurde er erstmals 1968 von Robinson (Robinson, 1968) vorgeschlagen. Ein Problem tritt dann auf, wenn die integrierende Größe nur die Modulation einer relativ hohen Hintergrundaktivität (z.B. 100 Hz) ist, weil das Integral in diesem Fall ständig anwächst. Dies kann durch Verschaltung

mehrerer Neurone mittels "lateraler Inhibition"⁷ gelöst werden (Cannon et al., 1983; Robinson, 1989). Eine Nervenzelle hemmt ein inhibitorisches Interneuron, dessen Ausgang wiederum hemmend auf die Nervenzelle selbst wirkt. Indem sich jede Zelle so selbst durch Disinhibition anregt, wird eine positive Rückkopplung erreicht, die von der Hintergrundaktivität unabhängig ist. Eine Implementierung eines selbstorganisierenden neuronalen Netzes, welches beim Trainieren auf eine Integration positive Rückkopplungsschleifen ausbildet, wurde 1991 von Arnold und Robinson (Arnold und Robinson, 1991) vorgestellt. Läsionsstudien bei Affen zeigten (Crawford und Vilis, 1993), dass der okulomotorische Integrator aus mehreren unabhängigen, parallel geschalteten Modulen besteht, was aufgrund der höheren Fehler- und Läsionstoleranz günstiger ist als eine einzelne Einheit.

Welche neuronalen Strukturen kommen als Substrat für den okulomotorischen Integrator in Frage? Läsionen in unterschiedlichen Teilen des Hirnstamms und Kleinhirns bei Affen führen zu postsakkadischer Drift, wodurch man bislang einige Kandidaten von Zellpopulationen als relevant für die Integration der Augenbewegung identifizieren konnte. Im Kleinhirn tritt sowohl horizontale wie auch vertikale postsakkadische Drift nach Läsionen des Flocculus⁸ ("Flöckchen"), einem auf beiden Seiten lateral liegenden Kleinhirnlappen, auf (Zee et al., 1981). Nervenzellen, deren Signale in den Flocculus führen, liegen unter anderem im paramedianen Trakt (PMT), der im unteren Teil (kaudal) der Brücke liegt. Pharmakologische Deaktivierung dieser Nervenzellen führte ebenfalls zu postsakkadischer Drift (Nakamagoe et

⁷ Bei der "lateralen Inhibition" sorgen inhibitorische Interneurone (hemmende Neurotransmitter sind z.B. GABA oder Glycin) für eine Kontrastverstärkung zwischen benachbarten Nervenzellen.

⁸ Der evolutiv alte Flocculus ist mit ein bis zwei Prozent Anteil an der gesamten Hirnmasse schon bei den Vögeln deutlich stärker ausgeprägt als bei anderen Tieren. Bei den Flugsauriern soll dieser Kleinhirnlappen sogar 7,5 Prozent der Hirnmasse ausgemacht haben.

al., 2000). Weitere möglicherweise zur okulomotorischen Integration beitragende Regionen im Hirnstamm sind für horizontale Augenbewegungen Gebiete im Nucleus präpositus hypoglossi und im medialen Nucleus vestibularis (Cheron und Godaux, 1987; Crawford und Vilis, 1993) und für vertikale und torsionale Augenbewegungen der Nucleus interstitialis Cajal (Crawford und Vilis, 1993; Fukushima, 1987; King und Leigh, 1982). Dass Läsionen jeder dieser Strukturen die Integrator-Funktion beeinträchtigen, legt den Schluss nahe, dass die Integration des Augengeschwindigkeitssignals nicht von einer lokal beschränkten Zellpopulation geleistet wird, sondern dass eine Vielzahl von Zellen in Hirnstamm und Kleinhirn gemeinsam diese Aufgabe bewältigen.

Auch bei den Modellen zur okulomotorischen Integration vollzog sich die gleiche Entwicklung wie bei denjenigen für die Sakkadenmetrik hin zu der Erkenntnis, dass die neuronale Implementierung der betrachteten Funktionen nur wenig mit technischen Schaltkreisen zu tun hat, sondern eher durch die Komplexität und hohe (auch rekursive) Interkonnektivität der beteiligten Strukturen bestimmt wird. Für ein Verständnis dieser Implementierung ist es aber nichtsdestoweniger erforderlich, zu wissen, welche Aufgabe diese Strukturen im Gesamtsystem übernehmen. Bevor vor diesem Hintergrund die Rolle der PN für Augenbewegungen beleuchtet werden soll, folgt ein Überblick über den Wissensstand, der zu dem anderen wesentlichen Typ Augenbewegungen, den glatten Folgebewegungen, existiert.

1.3.1.2. Glatte Augenfolgebewegungen

Sakkaden dienen dazu, das retinale Bild von stationären Blickzielen auf den Bereich schärfsten Sehens (Fovea) zu bringen. Sind diese Blickziele allerdings nicht stationär, sondern bewegen sie sich im Raum, so erfordert dies eine Rotation der Augen. Diese Rotationen werden glatte Augenfolgebewegungen (smooth pursuit eye movements, SP) genannt. Menschen können SP von über 30 Grad/s ausführen (Lisberger et al., 1987).

Im Folgenden soll der Bereich der SP-Initiierung ausgespart bleiben und ausschließlich die Frage beleuchtet werden, wie das Nervensystem die Aufgabe bewerkstelligt, ein bewegtes

Blickziel retinal zu stabilisieren, was bei Zielbewegungen mit konstanter Geschwindigkeit bedeutet, die Rotationsgeschwindigkeit des Auges im Raum auf die des Blickziels im Raum anzugleichen.

Nachdem man in der Region MT (medio-temporal) des Parietallappens der Großhirnrinde Nervenzellen gefunden hatte, die offensichtlich retinale Bildverschiebung (also die Geschwindigkeit des Blickziels auf der Retina) codierten, wurde von Lisberger et al. ein SP-Modell vorgeschlagen, welches als zentrales SP-Kommando nicht die rekonstruierte Zielgeschwindigkeit im Raum, sondern ausschließlich visuelle Informationen wie die retinale Zielposition, -geschwindigkeit und -beschleunigung verwendet (Krauzlis und Lisberger, 1994; Lisberger et al., 1987). Lisberger, Morris et al. weisen in ihrer Arbeit den PN (insbesondere den DLPN) die Rolle zu, die verschiedenen visuellen Signale aus der Großhirnrinde zu sammeln und an das Kleinhirn (genauer: den Flocculus) weiterzuleiten (Relais-Funktion).

Der Befund, dass es in der Area MST, die an MT anschließt, Nervenzellen gibt ("visual tracking neurons"), deren Entladungsrate auch auf die Augengeschwindigkeit im Kopf $v_{\text{Auge,Kopf}}$ sowie die Kopfgeschwindigkeit im Raum $v_{\text{Kopf,Raum}}$ und damit zumindest teilweise auf nicht-visuelle Signale reagieren (Newsome et al., 1988; Thier und Erickson, 1992), leistete dann allerdings einer anderen Klasse von Modellen Vorschub, in der davon ausgegangen wird, dass das SP-Kommando aus einer internen Repräsentation der Zielgeschwindigkeit im Raum $v_{\text{Ziel,Raum}}$ (und damit einer vom Bild auf der Netzhaut unabhängigen Information) gebildet wird. Diese kann aus der Summe von retinaler Bildverschiebung, Augengeschwindigkeit im Kopf und Kopfgeschwindigkeit im Raum berechnet werden:

$$v_{\text{Ziel,Raum}} = v_{\text{Ziel,Auge}} + v_{\text{Auge,Kopf}} + v_{\text{Kopf,Raum}}$$

Da bei SP im Idealfall die retinale Bildverschiebung $v_{\text{Ziel,Auge}}$ auf Null minimiert ist, muss $v_{\text{Ziel,Raum}}$ bei raumfestem Kopf ($v_{\text{Kopf,Raum}} = 0$) aus $v_{\text{Auge,Kopf}}$ alleine bestimmt werden. Es stellt

sich damit die Frage, woher das Gehirn Informationen über die aktuelle Augengeschwindigkeit im Kopf $v_{\text{Auge,Kopf}}$ erhalten könnte.

Eine Quelle dieses Augengeschwindigkeitssignals könnte eine interne Rückkopplung der Signale, welche die Augenmuskeln ansteuern, sein (Wir sind diesem Konzept der "Efferenzkopie" schon bei den Sakkadenmodellen in Abschnitt 1.3.1.1.1. begegnet.). Vorgeschlagen wurde dieses SP-Konzept bereits 1968 (Young et al., 1968) und ein systemtheoretisches Modell wurde 1986 (Robinson et al., 1986) entwickelt.

Ein Problem dieser Efferenzkopie-Modelle ist das der Kalibrierung: die Signale, welche der Verarbeitungspfad der retinalen Bildverschiebung liefert, müssen exakt auf diejenigen des Efferenzkopie-Systems abgestimmt sein, da die Summe der beiden (oder der drei, bei frei beweglichem Kopf) Geschwindigkeiten sonst nicht die Zielgeschwindigkeit im Raum ergibt und somit falsche Bewegungen ausgelöst werden. Dass neuronale Netzwerke diese Additionsleistung korrekt lernen können zeigt die Arbeit von Dicke und Thier (Dicke und Thier, 1999), in der ein dreischichtiges Netzwerk darauf trainiert wurde, $v_{\text{Ziel,Raum}}$ zu berechnen. Darüber hinaus konnte bei dieser Modellierung eine wichtige Eigenschaft der "visual tracking" Neurone in MST in der zweiten Ebene ("hidden layer") des Modell-Netzwerks reproduziert werden. Es handelt sich hierbei um die Isodirektionalität (gleiche Vorzugsrichtung) für die verschiedenen Eingangsgrößen.

Es gibt eine weitere Klasse von SP-Modellen, die $v_{\text{Auge,Kopf}}$ aus einer anderen Quelle als der Efferenzkopie bezieht. Dabei wird berücksichtigt, dass in der Regel bei der SP-Ausführung ein visueller Hintergrund von stationären Objekten vorhanden ist. Während eines SP bewegen sich die Bilder dieser Objekte mit negativer Zielgeschwindigkeit über die Netzhaut. Großflächige kohärente Bewegung auf der Netzhaut löst normalerweise (ohne visuelles Blickziel) eine unwillkürliche Augenbewegung in Richtung des großflächigen Stimulus, den Optokinetischen Nystagmus (OKN) aus, der dazu dient, das retinale Bild zu stabilisieren. Dieser Mechanismus muss bei SP unterdrückt werden, da die Augenbewegung entgegen der Hintergrundbewegung gerichtet sein muss. Wenn man davon ausgeht, dass ein solches Unterdrückungssignal irgendwo vorhanden ist, dann könnte dieses Signal gleichzeitig

Informationen über die aktuelle SP-Geschwindigkeit liefern, auch wenn das Blickziel retinal stabilisiert wäre. Ein neuronales Netzwerk-Modell, welches zusätzlich zur Efferenzkopie noch ein OKN-abhängiges Signal berücksichtigt, wurde von (Pack et al., 2001) entwickelt. In dieser Arbeit wird auch auf Wahrnehmungseffekte im Zusammenhang mit SP und visuellem Hintergrund eingegangen. Testet man die Wahrnehmung der Hintergrundgeschwindigkeit während SP bei Probanden, so zeigt sich (Haarmeier und Thier, 1996), dass oftmals ein stationärer Hintergrund als bewegt wahrgenommen wird (Filehne-Illusion).

Die Abstimmung der internen Referenz für $v_{\text{Auge,Kopf}}$ (z.B. Efferenzkopie oder OKN-Unterdrückungssignal) mit dem sensorischem Eingang muss auch bei Veränderungen der motorischen oder sensorischen Systeme durch Entwicklung, Ermüdung oder Krankheit aufrechterhalten werden. Wir (Haarmeier et al., 2001) konnten (unter anderem durch Modulation der Filehne-Illusion) zeigen, dass das interne Referenzsignal richtungsselektiv modifizierbar ist und kontinuierlich rekaliert wird.

Ein weiteres zentrales Problem bei der SP-Modellierung (ungeachtet der Frage, wie das interne Referenzsignal für $v_{\text{Auge,Kopf}}$ realisiert wird) stellt die Prädiktion bzw. Antizipation dar. Versuchspersonen können einer periodischen Zielbewegung (z.B. mit Geschwindigkeitsänderungen entsprechend einer Sinus- oder einer Rechteckfunktion) mit einer Latenz von Null folgen oder ihr sogar vorauslaufen. Verzögerungen im SP-System bei unvorhersehbaren Stimuli liegen hingegen bei etwa 100 ms. Ein lineares Modell mit Rückkopplungsschleife kann diese Prädiktion nicht leisten. Deshalb wurden in die SP-Modelle immer wieder adaptive Mechanismen eingebaut. Siehe z.B. (Bahill und McDonald, 1983). Dabei war allerdings lange unklar, wo das neuronale Substrat dieses Prädiktors liegen sollte. In meiner Diplomarbeit (Bunjes, 1997) untersuchte ich okulo- und skelettmotorische Folgebewegungen auf visuelle Stimuli mit unterschiedlicher Vorhersagbarkeit (Sinus-Mischungen) und entwarf ein neuronales Netzwerk, welches als Prädiktor in einem SP-Modell funktionierte und in den Folgebewegungen die Frequenzeigenschaften der Versuchspersonen (Dominanz niedriger Frequenzen bei geringerer Antizipierbarkeit der Reize) reproduzierte. (Kettner et al., 1997) stellten ein auf der

Anatomie und Physiologie des Kleinhirns basierendes neuronales Netzwerk-Modell vor, welches in der Lage ist, komplexe Stimuli mittels biologisch plausiblen Lernens zu präzisieren. Mit dieser Arbeit war das Kleinhirn als Kandidat für den Mustererkennungsapparat, der Voraussetzung für antizipatorisches SP ist, ausgemacht. In Abschnitt 1.4. (Kleinhirn-Exkurs) komme ich auf die Rolle des Cerebellums bei der Bewegungssteuerung zurück.

Die anatomischen Grundlagen des SP mit der Vielzahl der beteiligten neuronalen Strukturen in allen Einzelheiten zu erläutern, würde den Rahmen dieser Einführung bei weitem sprengen. Es soll jedoch erwähnt werden, dass einige Befunde der letzten Jahre darauf hindeuten, dass die Signalverarbeitungswege für SP und Sakkaden große Gemeinsamkeiten aufweisen und vermischer sind als bislang angenommen. Zuvor war man von getrennten Systemen für die beiden Arten von Augenbewegungen ausgegangen. Lässt man beispielsweise während SP gedächtnisgeführte Sakkaden auf ein erinnertes Blickziel ausführen, so wird die aktuelle SP-Geschwindigkeit bei der Bestimmung des Zielortes mit einberechnet, wenn die Sakkaden eine Latenz größer als 150 bis 200 ms haben (Blohm et al., 2005). Dies zeigt, dass das Sakkadensystem Zugriff auf Informationen des SP-Systems nehmen kann. (Dicke et al., 2004) fanden bei elektrophysiologischen Ableitungen bei Affen in den PN Zellen, die sowohl bei Sakkaden, als auch bei SP aktiv waren (45 waren nur Sakkaden-aktiv, 68 nur SP-aktiv und 25 beides). In der Nachbarregion zu den PN, dem Nucleus reticularis tegmentum pontis (NRTP), der eher von in frontalen Bereichen der Großhirnrinde liegenden okulomotorischen Bereichen (z.B. den frontalen Augenfeldern, FEF) innerviert wird, wurde im Tierexperiment ebenfalls sowohl Sakkadenaktivität (im oberen, rostralen Bereich: (Crandall und Keller, 1985b)) als auch SP-Aktivität (im unteren, kaudalen Bereich: (Suzuki et al., 2003)) festgestellt. Und am Ende der Signalverarbeitungskette, in den prämotorischen Zellen des Hirnstamms, gibt es auch Befunde, die auf einen engen Zusammenhang der beiden Systeme hinweisen: Erstens fanden (Missal et al., 2000) in den vertikalen MLBN in Katzen Aktivität sowohl bei Sakkaden als auch bei SP und zweitens entdeckten (Keller und Missal, 2003) dass die Aktivität der OPN, die während Sakkaden

ganz verschwindet, während der SP-Ausführung deutlich reduziert ist. Abbildung 5 zeigt einen Vergleich der wichtigsten Strukturen des Affen-Gehirns, die bislang als relevant für Sakkaden und SP identifiziert wurden. Sie stammt aus dem Übersichtsartikel von Krauzlis (Krauzlis, 2004), in dem sich auch viele weitere Argumente für eine hohe Kongruenz der Augenbewegungs-Pfade finden. Ob diese Annahme auch für das menschliche Gehirn gilt, ist derzeit offen. Die Ergebnisse dieser Arbeit helfen, diese Frage zu klären, indem sie zeigen, dass Läsionen auf der Ebene der PN tatsächlich Sakkaden und SP gleichermaßen beeinträchtigen.

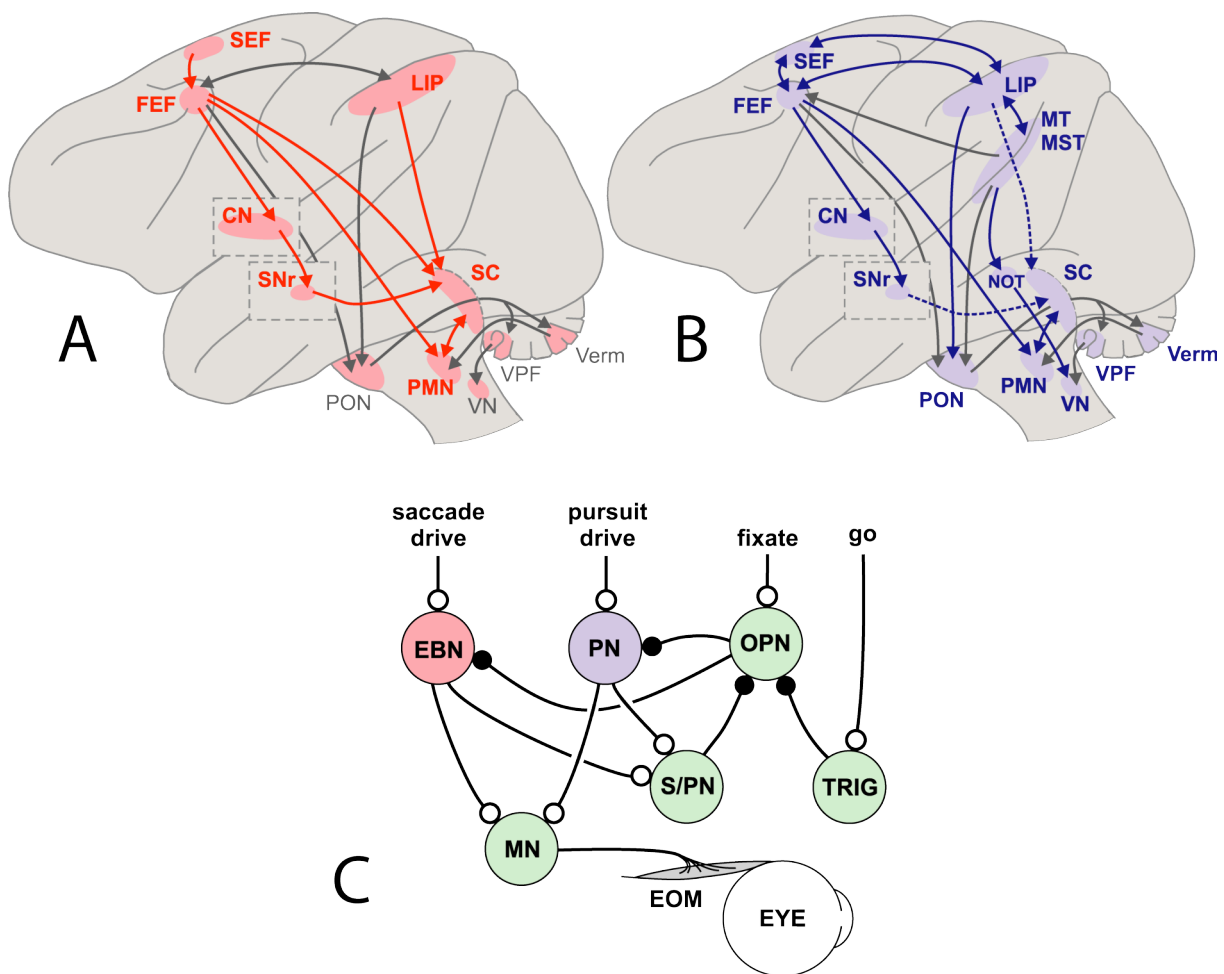


Abbildung 5: **Ähnlichkeiten in den Verarbeitungswegen für Sakkaden- und SP-relevante okulomotorische Signale**

Oben: Darstellung der Verarbeitungspfade für Sakkaden (A) und SP (B) in einer lateralen Ansicht des Affengehirns. Die Pfeile zeigen bekannte und vermutete (gestrichelt) Verbindungen von Areae in Großhirncortex, Kleinhirn und Hirnstamm. Unten (C): Mögliche Verschaltung der prämotorischen Neurone mit den Motoneuronen bei gemeinsamem Sakkaden- und SP-Eingang. Offene Kreise: exzitatorische Synapsen, gefüllte Kreise: inhibitorische Synapsen. EBN: Neurone mit reiner Sakkadenaktivität, PN: Neurone mit SP-Aktivität. Abkürzungen:

SEF: supplementary eye field, FEF: frontal eye field (frontale Augenfelder), LIP: lateral intraparietal area, MT: middle temporal area, MST: medial superior temporal area, CN: caudate nucleus, SNr: substantia nigra pars reticulata, NOT: nucleus of the optic tract, SC: superior colliculus (oberer Colliculus), PON: precerebellar pontine nuclei (PN: DLPN, DMPN, NRTP), PMN: brain stem premotor nuclei (prämotorische Kerne; PPRF, riMLF, cMRF), VN: vestibular nucleus, VPF: ventral paraflocculus, Verm: vermis, EBN: excitatory burst neuron, PN: pursuit neuron in the vestibular or prepositus hypoglossi nuclei, OPN: omnipause neuron, S/PN: brainstem saccade burst neuron with pursuit-related activity, TRIG: inhibitory trigger neuron, MN: ocular motor neuron (Motoneuron), EOM: extraocular muscle (Augenmuskel)

Aus: (Krauzlis. 2004)

1.3.1.3. Augenbewegungen und die Brückenkerne

Die Sakkaden- und SP-Modelle haben sich, wie wir gesehen haben, im Laufe der Jahrzehnte von systemtheoretisch geprägten "black-box"-Entwürfen hin zu biologisch plausibleren Konzepten, etwa mit verteilten Repräsentationen in neuronalen Netzwerken entwickelt. Auch wenn es die experimentell gewonnenen anatomischen und physiologischen Daten ermöglichen, die Neurobiologie durch die Modelle immer besser abzubilden, so gibt es dennoch sehr große weiße Flecken auf der funktionellen Landkarte des Gehirns.

Dies mag am Beispiel der Brückenkerne (PN) verdeutlicht werden: Sie haben im 2-pathway-Modell für Sakkaden (siehe 1.3.1.1.1.) wie in allen anderen bislang vorgestellten Modellen zur Sakkaden- oder SP-Erzeugung allenfalls die Funktion einer Relais-Station, welche die vom Großhirnkortex zur Verfügung gestellte Zielposition oder -geschwindigkeit an das Kleinhirn weiterleitet. Weiter unten in Abschnitt 1.3.3. werden wir sehen, dass es gute Gründe dafür gibt, anzunehmen, dass in den Brückenkernen selbst einiges an Informationsverarbeitung stattfindet und dass es sich daher lohnt, diese Struktur genauer zu untersuchen.

Bevor in Abschnitt 1.3.2. die Modellierung der Skelettmotorik betrachtet wird, soll zunächst der aktuelle Wissensstand darüber dargestellt werden, was in den Brückenkernen an okulomotorischer Information verarbeitet wird.

1. *Anatomie*: Durch Färbetechniken kann man Quellen und Ziele von Nervenbahnen ausfindig machen. Es sollen hier nur die für die Okulomotorik relevanten Befunde diskutiert werden. Die PN erhalten visuelle Eingänge aus Teilen des Großhirncortex, die in Nachbarschaft zum primären visuellen Cortex liegen, unter anderem aus den Arealen MT/MST (Boussaoud et al., 1992; Distler et al., 2002; Fries, 1990; Glickstein et al., 1980; Glickstein et al., 1994; Maunsell und van Essen, 1983; May und Andersen, 1986; Tusa und Ungerleider, 1988), LIP und 7m/MP (Cavada und Goldmann-Rakic, 1993; May und Andersen, 1986). Außerdem sind die frontalen Augenfelder (FEF) und die supplementären Augenfelder (SEF, für NRTP) als Afferenzen identifiziert worden (Brodal, 1980a; Giolli et al., 2001; Huerta et al., 1986; Kunzle und Akert, 1977; Leichnetz et al.,

1984; Shook et al., 1990; Stanton et al., 1988). Hirnstamm-Afferenzen der PN wurden im oberen Colliculus (SC) ermittelt (Harting, 1977). Efferenzen (Ausgänge) der PN führen zum Großteil in Teile der Kleinhirnrinde, und zwar in die Lobuli VI und VII des posterioren Vermis⁹ (Brodal, 1979; Brodal, 1980b; Brodal, 1982; Langer et al., 1985) in den Flocculus (Brodal, 1982) und in den contralateralen dorsalen und ventralen paraflocculus (Glickstein et al., 1994; Nagao et al., 1997). Weitere Projektionen der PN führen in die Kleinhirnkerne Nucleus fastigii und Nucleus interpositus (Mihailoff, 1993; Shinoda et al., 1992). In funktioneller Hinsicht finden sich damit unter den Ein- und Ausgangsgebieten der PN sowohl Strukturen, die für SP, als auch solche, die für Sakkaden verantwortlich sind.

2. *Elektrophysiologie*: Seit 1984 wurden eine Reihe von Studien veröffentlicht, bei denen an Affen Einzelzelleitungen in den PN während unterschiedlicher Verhaltensleistungen durchgeführt wurden. In Reaktion auf rein visuelle Reize wurden Änderungen der Entladungsraten in Abhängigkeit von Richtung und Geschwindigkeit bei der Präsentation von großflächigen Hintergrundmustern sowie von einzelnen bewegten Punkten festgestellt (Suzuki und Keller, 1984; Suzuki et al., 1990). Suzuki und Keller (1984) weisen außerdem darauf hin, dass die visuellen Eigenschaften der Nervenzellen in DLPN hinsichtlich Richtungsselektivität, Geschwindigkeitsabhängigkeit und Verteilung der Vorzugsrichtungen eine hohe Übereinstimmung mit denen des kortikalen SP-Areals MT aufweisen. 1988 wurden zwei Arbeiten veröffentlicht, welche die Aktivität der Nervenzellen in DLPN sowohl in Reaktion auf visuelle Reize als auch auf SP untersuchten (Mustari et al., 1988; Thier et al., 1988). Mustari et al. analysierten die Antworten von 191 DLPN-Neuronen bei SP im Dunkeln und vor einem strukturierten Hintergrund. 15% (28) der Nervenzellen antworteten rein visuell, d.h. nur, wenn ein Hintergrund vorhanden war. 31% (59) reagierten auf sinusförmiges SP, indem sie eine erhöhte Entladungsrate bei der maximalen Augenposition oder –geschwindigkeit zeigten.

⁹ "Wurm", mittig gelegener Teil des Kleinhirncortex

Diese Erhöhung war nur bei SP im Dunkeln, nicht aber bei unter Fixation gezeigter Hintergrundbewegung vorhanden. 54% (104) der Zellen schließlich antworteten sowohl bei rein visueller, als auch bei SP-Stimulation. Unter diesen Neuronen gab es eher motorisch antwortende, deren Aktivität bei kurzem Auslöschen des SP-Blickziels anhielt, und eher visuelle, deren Entladungsrate dabei abfiel. Thier et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen: Von 73 untersuchten DLPN-Zellen reagierten 14% (10) ausschließlich auf visuelle Stimulation und wiesen jeweils eine Vorzugsrichtung für die Hintergrundbewegung auf. 38% (28) änderten ihre Entladungsrate bei SP, ebenfalls mit je einer Vorzugsrichtung für die Zielbewegung. 32% dieser Neurone (9 von 28) zeigten unter Fixation keine Reaktion auf bewegte Hintergrundbilder, 68% (19 von 28) reagierten auf visuelle und SP-Reize, wobei die visuelle Vorzugsrichtung parallel oder antiparallel zur SP-Vorzugsrichtung lag. Diese Ergebnisse wiesen auf eine Beteiligung der DLPN-Neurone an der Generierung und eventuell Steuerung von SP hin. 2003 und 2004 wurden die SP-Aktivitäten in DLPN weiter untersucht und durch Beobachtungen an NRTP-Zellen ergänzt (Ono et al., 2005; Ono et al., 2004; Suzuki et al., 1990). Suzuki et al. analysierten das Entladungsverhalten von Zellen im rostralen NRTP bei SP. 78% (122) der 157 untersuchten, SP-aktiven Neurone antworteten in Abhängigkeit zur Augengeschwindigkeit, 22% (35) zur Augenbeschleunigung. Es wurden auch 16 Zellen gefunden, welche die Augenposition durch eine mittlere Entladungsrate von 2,1 Hz pro Grad Sehwinkel codierten. Ono et al. (Ono et al., 2004) stellten einen Vergleich von DLPN- mit NRTP-Aktivität bei visueller, okulomotorischer und vestibulärer Stimulation an. Dabei mussten die Versuchstiere kombinierte Augen-Kopf-Bewegungen ausführen. Von den Entladungsraten der 51 analysierten DLPN-Zellen wurden 55% (28) von einer großflächigen, visuellen Hintergrundbewegung, 25% (13) von der Blickgeschwindigkeit und 14% (7) von der Augengeschwindigkeit beeinflusst. Bei den 43 NRTP-Neuronen codierten 42% (18) die Blickgeschwindigkeit, 26% (11) die Blickbeschleunigung, 12% (5) die Blickposition, 9% (4) die Kopfgeschwindigkeit und ebenfalls 9% (4) reagierten auf eine großflächige Hintergrundbewegung. In einer 2005 veröffentlichten Studie (Ono et

al., 2005), bei der ausschließlich SP-Aktivität gemessen wurde, repräsentierten die 20 untersuchten DLPN-SP-Zellen mehrheitlich die Augengeschwindigkeit, die 19 NRTP-SP-Zellen hingegen die Augenbeschleunigung, weshalb die Autoren vermuten, dass die DLPN eher mit der Kontrolle des "steady-state"-SP (bei konstanter Geschwindigkeit) zu tun hätten, während der NRTP eher in die SP-Initiierung involviert seien. Sowohl der Befund, dass es in den PN Zellen gibt, welche die Augenposition codieren, als auch die Tatsache, dass die PN-Zellen über die SP-Kontrolle hinaus auch an einer Steuerung kombinierter Auge-Kopf-Bewegungen, also von Blickbewegungen beteiligt sein könnten, deutet darauf hin, dass in den PN auch andere okulomotorische Signale als solche, die mit SP zu tun haben, verarbeitet werden. Der direkte experimentelle Nachweis, dass sich in den PN auch Neurone befinden, die im Zusammenhang mit Sakkaden aktiv sind, wurde von (Dicke et al., 2004) erbracht. In dieser Studie wurden von 281 DLPN-Neuronen 138 als okulomotorisch aktiv identifiziert. 33% (45) davon reagierten ausschließlich auf Sakkaden, 49% (68) ausschließlich auf SP und 18% (25) auf beide Arten von Augenbewegungen. Die Antworten der SP-Zellen hingen von Augenposition, Augengeschwindigkeit und zu einem kleineren Teil von der Augenbeschleunigung ab. Von den 70 Sakkaden-Zellen erhöhten 65 ihre Entladungsraten auch bei gedächtnisgeführten Sakkaden, davon 20 während der Zeitspanne, in der die Zielposition erinnert wurde. Mit dieser Arbeit war gezeigt, dass in den PN nicht nur SP-korrelierte Signale, sondern auch solche, die mit der Ausführung von Sakkaden zusammenhängen, verarbeitet werden. Da elektrophysiologische Studien (im Allgemeinen) nur an Versuchstieren durchgeführt werden können, lassen die Ergebnisse nur Aussagen über die okulomotorischen Systeme beim Affen zu. Eine Möglichkeit, die Bedeutung der PN für die Okulomotorik am menschlichen Gehirn zu untersuchen, bietet die Analyse von Defiziten, wie sie in Patienten nach krankheitsbedingten Läsionen auftreten.

3. *Läsionen*: Tierexperimentelle Läsionsstudien an Affen (May et al., 1988) zeigten ein ipsiversives (bei Bewegungen in Richtung der Läsion) auftretendes SP-Defizit, hypometrische (zu kurze) Korrektursakkaden bei ipsiversiven Augenfolgebewegungen

aber ansonsten normale Sakkaden auf stationäre visuelle Ziele. Untersuchungen an Patienten mit krankheitsbedingten Läsionen der PN wurden bisher von vier Arbeitsgruppen veröffentlicht: Thier und Mitarbeiter (Thier et al., 1991) stellten einen Patienten vor, der ein selektives ipsiversives SP-Defizit zeigte. In dieser Arbeit werden die Sakkaden-Defizite als eher marginal bezeichnet. Allerdings wird beschrieben, dass immerhin 50% der ipsiversiven und 22% der contraversiven Sakkaden hypometrisch (Größenordnung "a few degrees") waren. Gaymard und Mitarbeiter (Gaymard et al., 1993) zeigten bei vier Patienten ebenfalls einen reduzierten SP-Verstärkungsfaktor (Verhältnis Augen- zu Zielgeschwindigkeit, s. Methoden), der vorwiegend bei ipsiversiven Bewegungen festzustellen war. Bei Sakkaden konnten keine Defizite aufgrund der PN-Läsionen festgestellt werden, es wurde allerdings nur die Latenz und die Geschwindigkeit der Sakkaden ermittelt. Deleu und Mitarbeiter (Deleu et al., 1997) fanden ipsiversive Sakkaden- und SP-Defizite bei zwei Patienten mit Läsionen des Pons. Bei beiden Patienten schloss die Läsion jedoch die paramediane pontine Formatio reticularis ("paramedian pontine reticular formation", PPRF) mit den prämotorischen Augenbewegungs-Neuronen ein, was es unmöglich macht, Aussagen über die okulomotorischen Konsequenzen der ebenfalls gegebenen PN-Läsion zu machen. Der Schwerpunkt der Arbeit von Schmahmann und Mitarbeitern (Schmahmann et al., 2004a) liegt auf skelettmotorischen Defiziten; dennoch werden am Rande auch Augenbewegungsdefizite der 25 PN-Patienten erwähnt. Das Spektrum reicht von normalen Augenbewegungen (14 Patienten) über Blickrichtungsnystagmus (Rückdrift der Augen bei exzentrischer Blickrichtung, 3 Patienten) bis zu verlangsamten, hypo- und hypermetrischen Sakkaden (contra- und ipsiversiv, 7 Patienten) und nicht näher beschriebenen SP-Defiziten (6 Patienten).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im Tierexperiment nachgewiesen werden konnte, dass die PN bei der Erzeugung von SP wie auch von Sakkaden eine wichtige Rolle spielen. Die Erkenntnisse über die Situation beim Menschen sind hingegen weit weniger

eindeutig. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden beweisen, dass es auch beim Menschen im Fall von PN-Läsionen zu nachweisbaren Defiziten sowohl bei Sakkaden als auch bei SP kommt. Eine genauere qualitative Analyse der Sakkaden-Defizite gibt Rückschlüsse auf mögliche Mechanismen, mit denen der ponto-cerebelläre Pfad an der Koordinierung von Augenbewegungen beteiligt ist. Ferner wird gezeigt, dass bei den PN-Patienten auch skelettmotorische Defizite, die den bei Kleinhirnpatienten feststellbaren Symptomen ähneln, auftreten. Die gleichen Mechanismen, mit denen im Kleinhirn Augenbewegungen gesteuert werden, könnten auch für die Ausführung effizienter Zeige- und Greifbewegungen eingesetzt werden. Es soll daher im nächsten Abschnitt ein Überblick über das weite Feld der Modellierung von skelettmotorischen Bewegungsmechanismen gegeben werden. Dabei kommt man, wie etwa bei der Modellierung des SP (Abschnitt 1.3.1.2.) nicht umhin, das Kleinhirn mit einzubeziehen, weshalb es dann in Abschnitt 1.4. einen eigenständigen Abschnitt zum Cerebellum und seiner Rolle bei der Bewegungserzeugung gibt.

1.3.2. Zielgerichtete Skelettmotorik

Die Aufgabe, willkürliche, zielgerichtete skelettmotorische Bewegungen wie das Zeigen oder Greifen mit Modellen zu beschreiben ist deutlich komplexer als bei Augenbewegungen. Dies liegt unter anderem daran, dass die Zahl der Freiheitsgrade bei diesen Bewegungen durch die komplexere Biomechanik (Muskeln, Sehnen, Knorpel, Gelenke, Skelett) sehr viel höher ist als bei der Okulomotorik. Die relative Kompliziertheit der Zeige- und Greifbewegungen setzt eine andere neuronale Codierung der Bewegung als bei den einfachen Augenbewegungen voraus. Vom theoretischen Standpunkt aus müssen die Mechanismen der skelettmotorischen Bewegungskontrolle folgende Tatsachen berücksichtigen: Das Bewegungssystem ist hoch-dimensional, nichtlinear, es besitzt eine gekoppelte Dynamik mit internen und externen Komponenten (s. Abschnitt 1.3.2.4) und es ist adaptiv mit möglicherweise unterschiedlichen, konkurrierenden Lernprozessen. Doch bevor einige dieser Aspekte näher beleuchtet werden, wollen wir uns zunächst die relativ überschaubaren

Mechanismen ansehen, die direkt für die Ansteuerung der vielen beteiligten Muskeln (in Arm und Hand bei Zeige- und Greifbewegungen) sorgen:

Die motorischen Endplatten auf den Muskeln werden von den Spinalnerven kontaktiert, welche von den Axonen der motorischen Vorderhornzellen (Alpha-Motoneurone) im Rückenmark kommen. Diese erhalten über Interneurone oder seltener direkt Eingänge von der "Pyramidenbahn" (Tractus corticospinalis). So werden die corticospinalen Leitungsbahnen bezeichnet, die an den Pyramidenzellen der primären motorischen Großhirnrinde im Gyrus präcentralis entspringen, durch die innere Kapsel, die Hirnschenkel und den Pons ziehen und zu mehr als 90% in der Decussatio pyramidum der Medulla oblongata (Pyramidenseitenstrang oder Tractus corticospinalis lateralis) bzw. weiter unten auf Rückenmarksniveau (Vorderstrang oder Tractus corticospinalis anterior oder Tractus corticospinalis ventralis) auf die andere Seite kreuzen (Abbildung 6). Der Pyramidenseitenstrang ist für die distalen Muskelgruppen (z.B. für die Feinmotorik der Hand), der Vorderstrang für die proximalen (z.B. für Rumpf, Nacken, Schulter) zuständig. Läsionen der Pyramidenbahn auf Höhe der Brückenkerne (PN) führen vorwiegend zu defizitären Bewegungen von Muskeln der gegenüberliegenden Seite der Läsion (contralateral). Durch klinische Untersuchungen kann man eine solche Verletzung der Pyramidenbahn feststellen ("Pyramidenbahnzeichen": In der Regel pathologische Reflexe wie z.B. das Babinski-Zeichen).

Zusammenfassend lässt sich die funktionelle Hierarchie der skelettmotorischen Bewegungen in 4 Ebenen unterteilen:

1. *Frontale und prämotorische Areale des Großhirncortex, Basalganglien, Kleinhirn (Planung, Kontrolle, Koordination und Lernen):* Aus diesem Bereich sollen in Abschnitt 1.3.2.1. beispielhaft Modellierungsversuche zur Trajektorienerzeugung über Minimierungsprinzipien betrachtet werden. Die Rolle des Kleinhirns bei motorischem Lernen und der Ausführung von Koordinatentransformationen kommt in Abschnitt 1.4.3. zur Sprache.

2. *Motorische Areale der Großhirnrinde (Codierung der motorischen Signale)*: Auf dieser Ebene interessiert man sich dafür, wie in den neuronalen Signalen der primären motorischen Großhirnrinde die Codierung zielgerichteter Bewegungen funktioniert. Ein wichtiges Konzept hierzu ist der Populationsvektor, der in Abschnitt 1.3.2.2. beschrieben wird.
3. *Rückenmark (unwillkürliche Bewegungen, Motoneurone)*: Die neuronalen Strukturen des Rückenmarks sind vor allem für unwillkürliche Bewegungsabläufe wie Reflexe zuständig. Durch Stimulation von Nervenbahnen des Rückenmarks bei Fröschen entwickelte Bizzi die Equilibrium-Point-Hypothese, die Abschnitt 1.3.2.3. vorstellt.
4. *Muskeln, Gelenke, Knochen (Biomechanik)*: Das große Gebiet der Biomechanik kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur grob angerissen werden. In Abschnitt 1.3.2.4. werden Bewegungsgleichungen für die direkte und inverse Kinematik und Dynamik diskutiert.

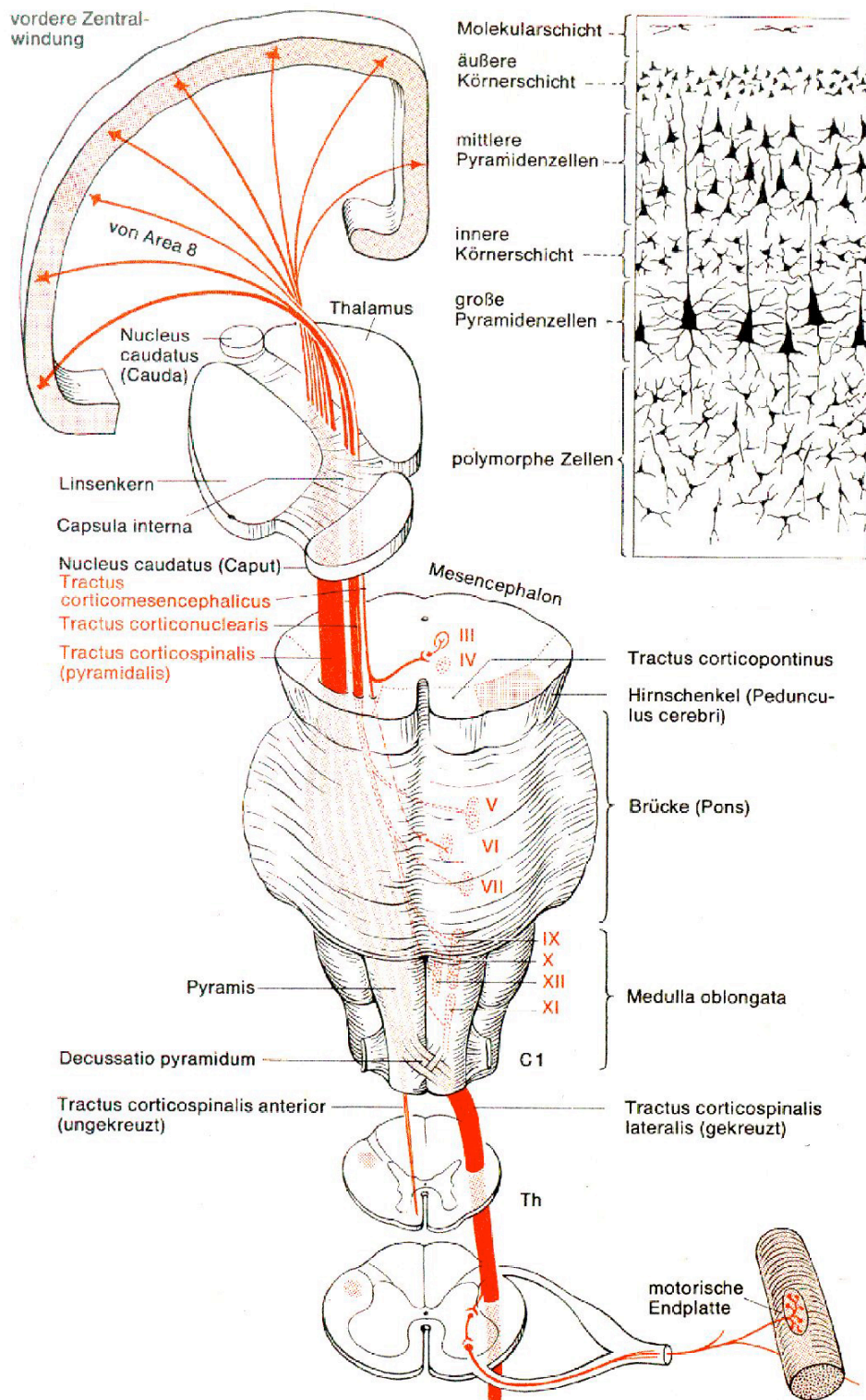


Abbildung 6: **Von der motorischen Großhirnrinde zum Muskel**

Oben rechts: Histologie der motorischen Großhirnrinde (Golgi-Färbung).

Die Pyramidenzellen der Schicht 5 senden ihre Axone ins Rückenmark.

Links: Verlauf der Pyramidenbahn vom Großhirncortex zum Muskel.

Aus: (Duus, 1995)

1.3.2.1. Minimierungsprinzipien

Eine Eigenschaft von vielen Problemen der motorischen Kontrolle ist, dass für sie keine mathematisch eindeutige Lösung existiert ("ill-posed problem"). Ein Beispiel dafür ist das Problem der Trajektorienformation bei Zeigebewegungen. Möchte man die Zeigefingerspitze von einem Punkt A zu einem Punkt B im Raum bewegen, so hat man aufgrund der großen Zahl an Freiheitsgraden des Armes eine theoretisch unendlich große Menge an möglichen Gelenkwinkelstellungen zur Auswahl, um diese Bewegung auszuführen. Tatsächlich beobachtet man jedoch nur eine beschränkte Untermenge der möglichen Varianten. Welches sind die Kriterien, nach denen das Nervensystem die gewünschte raum-zeitliche Bewegungsform (Trajektorie) auswählt?

Wenn man sich die Modellierungsversuche zu dieser Fragestellung in den letzten 20 Jahren ansieht, so erkennt man sehr gut, wie auch hier ein mathematisch-theoretisch formuliertes Modell den komplizierteren biologischen Gegebenheiten angepasst wurde.

1746 formulierte Maupertuis sein Prinzip der minimalen Wirkung. Er kam zu dieser Grundregel indem er annahm, die Vollkommenheit des Universums verlange eine bestimmte Wirtschaftlichkeit in der Natur und stünde daher im Gegensatz zu jeder unnötigen Aufwendung von Energie. Natürliche Bewegungen sollten eine geeignete Größe minimieren. Maupertuis identifizierte als diese Größe das Produkt der Dauer der Bewegung (Zeit) mit der "vis viva", dem doppelten, was wir heute als die kinetische Energie des Systems bezeichnen.¹⁰ Diese Minimierungsprinzipien der Wirkung (Produkt aus Energie und Zeit) stellen eines der erfolgreichsten Werkzeuge in der Physik dar. Mit ihnen lässt sich nicht nur die klassische Newtonsche Mechanik, sondern auch die Maxwell-Gleichungen des Elektromagnetismus und die Quantenmechanik (in der Formulierung von Feynman) ableiten.

¹⁰ "Le Grand principe que la nature, dans la production de ses effets, agit toujours par les voies les plus simples.", aus "Essai de Cosmologie" in

Sambursky, Shmuel (1975): Der Weg der Physik - 2500 Jahre physikalisches Denken, Hutchinson&Co./ArtemisVerlag, Zürich.

Möglicherweise inspiriert von diesem Erfolg, eher aber einfach aus der Notwendigkeit, Lösungen in einem hochdimensionalen Raum zu finden, wurden Minimierungsprinzipien vorgeschlagen, die postulierten, bei der Auswahl einer Bewegungstrajektorie würde das Integral bestimmter Größen über die Bewegungsdauer T minimiert:

$$\int_{t=0}^T A(t) dt \rightarrow Min.$$

Das erste und einfachste Modell ("Minimum-Jerk-Modell") nahm an, die Kostenfunktion $A(t)$ sei das Quadrat der zeitlichen Ableitung der Beschleunigung der Fingerspitze (Flash und Hogan, 1985):

$$A(t) = (\ddot{\mathbf{x}}(t))^2 = \left(\frac{d^3 \mathbf{x}(t)}{dt^3} \right)^2$$

Mit $\mathbf{x} = (x, y, z)$ als der dreidimensionalen Position der Fingerspitze.

Dieses Modell war allerdings nicht in der Lage, die unterschiedliche Krümmung von Trajektorien zu erklären, die in verschiedenen geometrischen Anordnungen relativ zum Körper auftreten (Furuna und Nagasaki, 1993). Dazu musste die Geometrie des Armes mitberücksichtigt werden, was zum "Minimum-Torque-Change"-Modell (Kawato et al., 1990; Uno et al., 1989) führte, bei dem die Summe der Änderungen der Drehmomente τ_i , die auf die einzelnen Muskeln einwirken, aufintegriert und minimiert wurde:

$$A(t) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \left(\frac{d\tau_i(t)}{dt} \right)^2$$

Dabei ist m die Zahl der an der Bewegung beteiligten Muskeln.

Noch einen Schritt weiter in Richtung biologische Fakten ging das "Minimum-Metabolic-Energy-Cost"-Modell (Alexander, 1997), in dem die in den Muskeln aufgewendete Energie E , welche von den Winkelgeschwindigkeiten in den zugehörigen n Gelenken $d\varphi_i/dt$ abhängt, die zu minimierende Kostenfunktion darstellte:

$$A(t) = E(\dot{\varphi}_1(t), \dot{\varphi}_2(t), \dot{\varphi}_3(t), \dots, \dot{\varphi}_n(t))$$

Einen Bezug zu den Motoneuronen, genauer gesagt zu deren mit der Signalstärke zunehmendem Rauschen, stellten schließlich die Arbeiten von Wolpert et al. (Hamilton et al.,

2004; Harris und Wolpert, 1998; Jones et al., 2002) her, in denen sich die Form der Trajektorien aus einer Minimierung der Varianz am Bewegungsende ergab, womit gleichzeitig der Abstimmungsprozess zwischen Geschwindigkeit und Genauigkeit einer Bewegung abgebildet werden konnte.

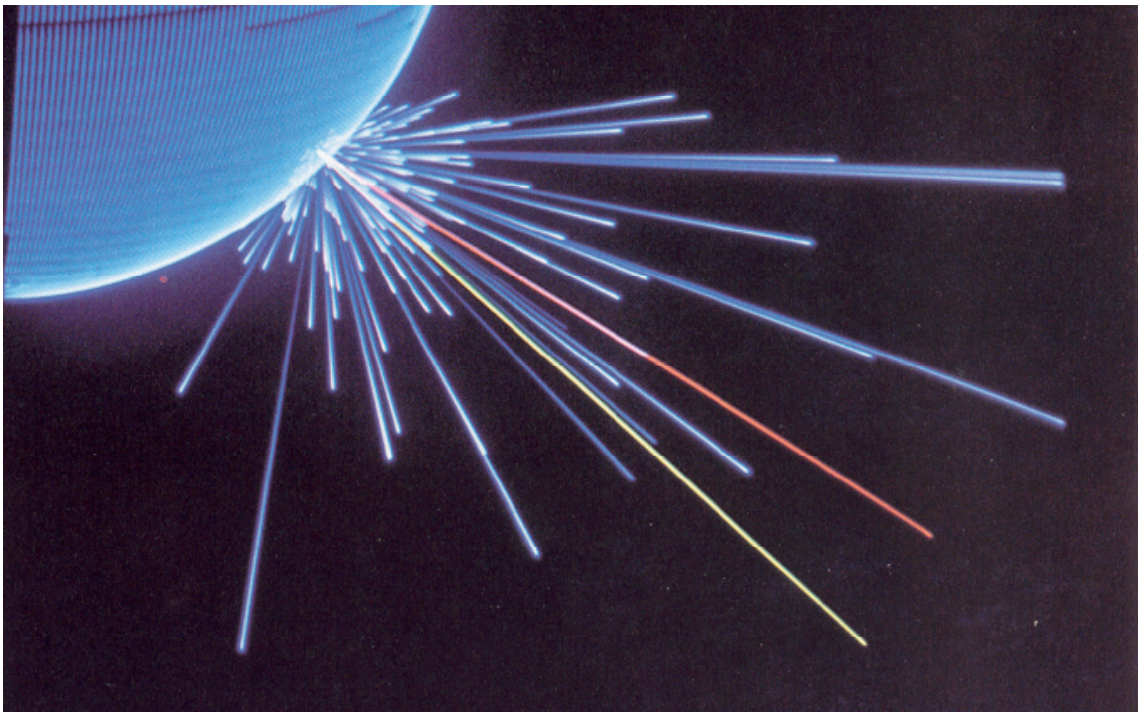


Abbildung 7: **Der Populationsvektor**

Der tatsächliche Vektor einer Armbewegung (gelb) stimmt gut mit dem Populationsvektor (rot), der aus der Vektorsumme der Vorzugsrichtungen einer Population von 475 Zellen der motorischen Großhirnrinde berechnet wurde, überein.

Die Vorzugsrichtungen der einzelnen Zellen sind blau dargestellt.

Aus: (Georgopoulos et al., 1988)

1.3.2.2. Der Populationsvektor

Die Aktivität der Nervenzellen in der primären motorischen Großhirnrinde hängt nur sehr vage von der Richtung der durchgeführten Bewegung ab. Trägt man die Zellaktivität gegen die Bewegungsrichtung auf, so erhält man für jede Zelle eine breite Verteilung. Außerdem ist bei einer Bewegung stets eine größere Menge an Nervenzellen (Population) beteiligt. Die Überlegung, wie man mit vielen Neuronen, die für sich alleine jeweils eine ungenügende Genauigkeit bei der Codierung der Bewegung besitzen, dennoch Signale generieren könne, welche in der Lage sind, die beobachteten exakten motorischen Leistungen zu erzeugen, führte Georgopoulos et al. zur "population coding"-Hypothese. Sie besagt, das Maß für die Bewegung \mathbf{M} , welche die Neurone codieren, sei der "Populationsvektor" $\mathbf{P}(\mathbf{M}, t)$. Dieser ergebe sich aus der vektoriellen Summe der m Vorzugsrichtungen der einzelnen Zellen \mathbf{C}_i (s. auch Abbildung 7):

$$\mathbf{P}(\mathbf{M}, t) = \sum_{i=1}^m V_i(\mathbf{M}, t) \mathbf{C}_i$$

Diese Hypothese wurde inzwischen in einer Vielzahl von Situationen unterstützt (Georgopoulos, 1994; Georgopoulos et al., 1988; Georgopoulos et al., 1999; Georgopoulos et al., 1986; Kettner et al., 1988; Lukashin und Georgopoulos, 1993; Moran und Schwartz, 1999). Durch die Annahme, es gebe eine bestimmte maximale "neuronale Drehgeschwindigkeit" des Populationsvektors im Raum, kann die in Schreib- und Zeichenexperimenten bestimmte Abhängigkeit der Tangentialgeschwindigkeit von der Krümmung der Bahn erklärt werden (Lukashin und Georgopoulos, 1993).

1.3.2.3. Die Equilibrium-Point-Hypothese

Was die Rolle des Rückenmarks bei der Ausführung skelettmotorischer Bewegungen angeht, so wurden wichtige Arbeiten dazu ab 1991 von Bizzi, Giszter und Mussa-Ivaldi veröffentlicht (Bizzi et al., 1995; Bizzi et al., 1991; Bizzi et al., 1998; Giszter et al., 1993). Die Autoren maßen Kraftfelder an den Beinen von Fröschen und deren Veränderung bei

bewegungsauslösenden, elektrischen Stimulationen am Rückenmark (Abbildung 8, A). Die bei unterschiedlichen Stimulationsorten ermittelten Kraftfelder wiesen stets einen Konvergenzpunkt (Equilibrium-Point) auf, an dem ein Gleichgewicht der Kräfte von Agonisten und Antagonisten herrschte. Wenn man von dem zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Gesamtfeld der durch die Stimulation ausgelösten Bewegung (Abb. 8, B) das bei nicht vorhandener Stimulation gemessene statische, passive Feld abzieht, so erhält man die "aktive" Komponente des Kraftfeldes. Dieses aktive Feld ist (von einer Anfangszeit von ca. 250ms abgesehen) qualitativ räumlich und zeitlich weitgehend konstant und hat dabei einen Konvergenzpunkt, welcher der Zielposition der Bewegung entspricht (Abb. 8, C). Das bedeutet, dass bei gegebenem aktivem Feld die Variation nur eines Parameters, der dessen aktive Gesamtstärke angibt, ausreicht, um die Bewegung zu steuern (Abb. 8, D). Diese Arbeiten zeigen, dass bei Fröschen auf Rückenmarksebene in Form von Kraftfeldern abgelegte Bewegungselemente existieren. Die Equilibrium-Point-Hypothese besagt nun, dass diese Bewegungsprimitive Bausteine für komplexere Bewegungsabläufe bilden. Diese Bausteine könnten von kortikalen Mechanismen verwendet werden, wenn es darum geht, neue Bewegungsmuster zu erlernen und auszuführen. Ob man die Befunde der Frosch-Experimente so einfach auf Primaten übertragen kann und inwieweit sie mit dem Populationsvektor-Konzept vereinbar sind, ist derzeit nicht klar. Entweder steuern die Neurone der primären motorischen Großhirnrinde eine Gesamtheit von im Rückenmark implementierten Kraftfeldern simultan an, oder sie definieren diese Felder, anders als beim Frosch, bereits auf kortikaler Ebene.

Ein Modell für skelettmotorische Bewegungen, welches mit einem Trajektoriengenerator, der über ein "minimaler-Aufwand"-Kriterium (minimum effort criterion) funktioniert, equilibrium-point-Trajektorien erzeugt, die dann mittels eines neuronalen Netzwerks in Kontrollsignale für Muskelpaare transformiert werden, wurde 1997 von (Lan, 1997) vorgestellt. Dieses Modell ist in der Lage, eine Vielzahl von experimentellen Daten zur Dynamik von Muskelaktivierungen zu reproduzieren.

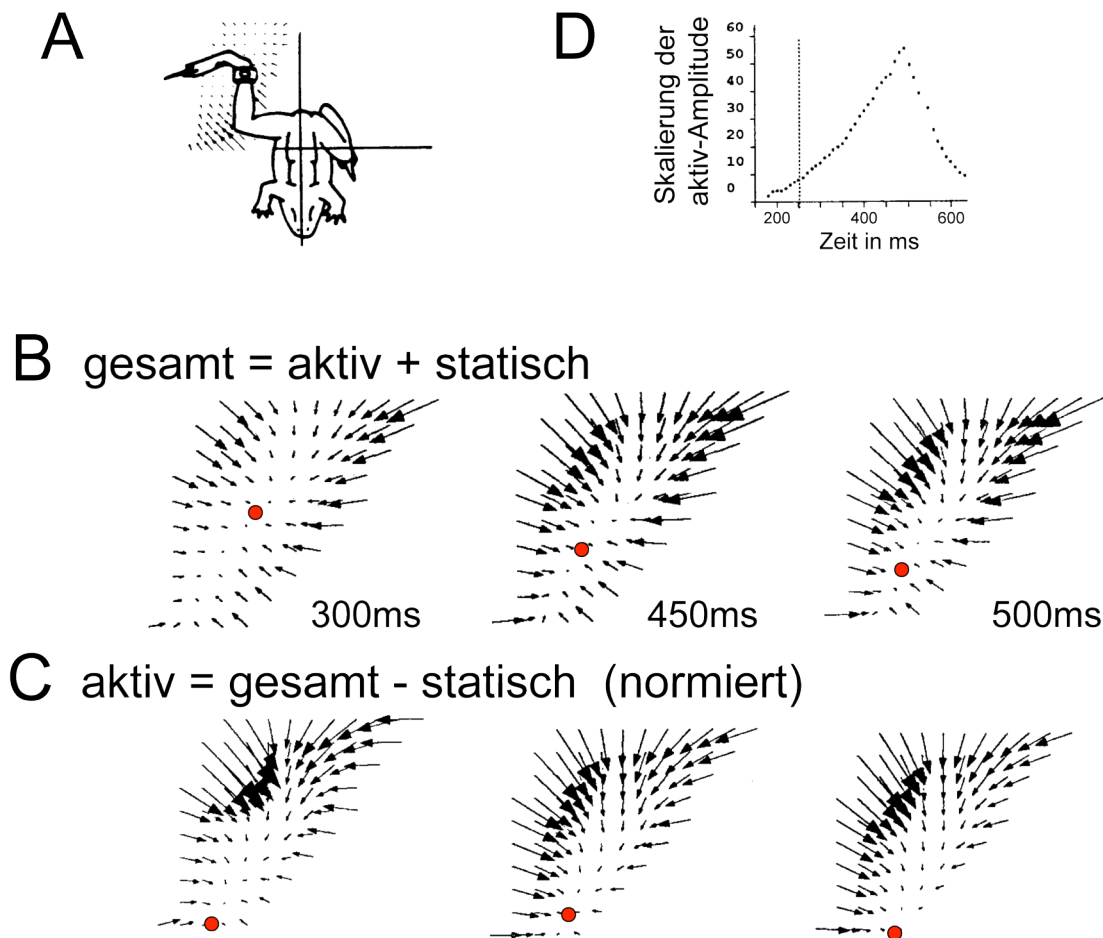


Abbildung 8: **Die Equilibrium-Point-Hypothese**

A: Es wurden Kraftfelder an Frosch-Beinen ausgemessen unter statischen Bedingungen und während Stimulation von Rückenmarks-Zellen, die eine Bewegung auslöste.

B: Die gemessenen Kraftfelder zu drei Zeitpunkten der Bewegung. Jedes Feld hat einen Konvergenzpunkt (rot), dessen Position sich mit der Bewegung verändert.

C: Subtrahiert man von den Feldern in B das gemessene statische Feld, so erhält man das aktive Kraftfeld. Dieses ist im Verlauf der Bewegung qualitativ konstant mit einem nahezu raumfesten Konvergenzpunkt.

D: Die Gesamtstärke des aktiven Feldes variiert im Laufe der Bewegung (Hin- und Herbewegung). Die Fußposition wird also durch die Stärke des aktiven Feldes definiert.

Nach: (Giszter et al., 1993)

1.3.2.4. Biomechanik

In der Biomechanik skelettmotorischer Bewegungen spielen die Begriffe Kinematik und Dynamik eine zentrale Rolle. Unter der Kinematik versteht man die Beschreibung einer

Bewegungstrajektorie durch Variablen für Raumkoordinaten und Zeit. Die Dynamik spezifiziert hingegen die für die Realisierung einer solchen Trajektorie erforderlichen Kräfte bzw. Drehmomente.

Möchte man die Kinematik zielgerichteter skelettmotorischer Bewegungen in biologisch relevanten Variablen aufstellen, so muss man Lösungen für das Problem finden, einen Satz von physiologischen Parametern (z.B. Gelenkwinkeln) zu finden, der die Zeigefingerspitze oder die Hand (je nachdem, ob man Zeige- oder Greifbewegungen betrachtet) an einen bestimmten Punkt im Raum bringt. Dies ist eine Koordinatentransformation von einem biologisch-physiologischen in ein cartesisches Koordinatensystem. Wenn $\mathbf{q} = (\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \dots, \varphi_N)$ die N physiologischen Parameter und $\mathbf{x} = (x, y, z)$ die cartesianen Raumkoordinaten sind, so geht es darum, geeignete Transformationen A und B zu finden, die folgende Gleichungen erfüllen:

$$\begin{aligned}\mathbf{x} &= A(\mathbf{q}) \\ \dot{\mathbf{x}} &= B(\mathbf{q}) \cdot \dot{\mathbf{q}}\end{aligned}$$

Die Dynamik bei Greif- und Zeigebewegungen kann von einer Bewegungsgleichung beschrieben werden, welche das zeitliche Verhalten der Parameter \mathbf{q} (hier sind die Gelenkwinkel gemeint) über die wirksamen Drehmomente ausdrückt:

$$\begin{aligned}H(\mathbf{q}) \cdot \ddot{\mathbf{q}} &= T_{\text{total}} \\ &= T_{\text{muskulär}} + T_{\text{interaktiv}} + T_{\text{Gravitation}} \\ &= T_{\text{muskulär}} + C(\mathbf{q}, \dot{\mathbf{q}}) + G(\mathbf{q})\end{aligned}$$

Dabei ist $H(\mathbf{q})$ der Trägheitstensor, der die Massenverteilung des Systems angibt, $C(\mathbf{q}, \dot{\mathbf{q}})$ die Kopplungsmatrix, welche die Coriolis- und Zentripetalkräfte der Rotationsbewegungen beschreibt und $G(\mathbf{q})$ der Einfluss der Gravitation in Abhängigkeit von den Winkelstellungen. Bei der Berechnung der an den Gelenken wirksamen muskulären Drehmomente $T_{\text{muskulär}}$ müssen auch Muskeleigenschaften wie etwa die Viskosität mit berücksichtigt werden. Hat man ein geeignetes Muskelmodell und die Gleichungen für die Dynamik und Kinematik aufgestellt, dann ist man in der Lage, eine Vorwärtssimulation der Biomechanik durchzuführen und zu untersuchen, wie neuronale Signale zu Bewegungen des Arms und

der Hand führen. Allerdings müssen für eine realistische Modellierung eine ganze Reihe von Annahmen gemacht werden, weil viele Parameter, welche die Muskeln, Gelenke und Sehnen betreffen, experimentell nur schwierig zu ermitteln sind.

Es wird deshalb in der biomechanischen Modellierung oft auch der Weg der *inversen* Kinematik und Dynamik besprochen. Dabei wird bei einer bekannten (vorgegebenen oder experimentell gemessenen) Bewegungstrajektorie die Frage gestellt, welche muskulären Drehmomente diese Bewegung erzeugen. Diese Frage ist auch in der Robotik von Interesse, wo die gewünschte Bewegung gegeben ist und die nötigen Drehmomente ermittelt werden sollen. In der Hirnforschung ist die primäre Frage die, welche Größen zur Bewegungsplanung und –steuerung vom Nervensystem verarbeitet werden. Es ist plausibel, anzunehmen, dass eine zielgerichtete Bewegung zunächst nicht durch Variablen codiert wird, die bereits die einzelnen Gelenkstellungen und Muskelaktivitäten repräsentieren. Alternativ dazu könnte die Zielposition oder die ganze Trajektorie z.B. in cartesischen Raumkoordinaten (die etwa aus visuellen Informationen konstruiert werden) gegeben sein. Dies ist besonders relevant bei Bewegungen, die durch visuelle Rückkopplung gesteuert werden.¹¹

Das Gehirn leistet dann sowohl eine inverse Kinematik als auch Dynamik, wenn es die motorische Aktivität aus den nicht-motorischen Größen bestimmt. Die Bewegungsgleichung der inversen Dynamik sieht folgendermaßen aus:

$$T_{\text{muskulär}} = -H(\mathbf{q}) \cdot \ddot{\mathbf{q}} + C(\mathbf{q}, \dot{\mathbf{q}}) + G(\mathbf{q})$$

Sowohl die inverse Kinematik, als auch die inverse Dynamik sind "ill-posed problems" (s. 1.3.2.1), da es keine mathematisch eindeutigen Lösungen gibt. In der Kinematik kann die Finger- oder Handposition im Raum durch beliebig viele verschiedene Gelenkstellungen erreicht werden, in der Dynamik ist der zeitliche Verlauf der Muskelaktivierungen deshalb

¹¹ Bei rückgekoppelten Systemen ist außerdem ein kritischer Punkt die Stabilität. Existieren in der Rückkopplungsschleife zeitliche Verzögerungen, so kann dies zu einer instabilen Bewegung führen.

nicht eindeutig gegeben, weil in der Regel ein Agonisten-/Antagonistenpaar von Muskeln an einem Gelenk angreifen und ihre Drehmomente sich gegenseitig aufheben können. Aufgrund der für eine eindeutige Lösung zu großen Zahl an Freiheitsgraden im Lösungsraum werden bei diesen Problemen gerne Minimierungsalgorithmen, wie sie in Abschnitt 1.3.2.1. erläutert wurden, eingesetzt.

1.3.2.5. Skelettmotorik und die Brückenkerne

Schon Mitte des 18. Jahrhunderts zeigte Johann Gottfried Zinn (1727-1759) auf, dass Läsionen im Kleinhirn Störungen der Bewegungskoordination zur Folge haben (von Zinn, 1755). Patienten mit kompletten Läsionen des Kleinhirns sind trotz der Verletzung in der Lage, sich zu bewegen. Präzision und Geschmeidigkeit der Bewegungen sind allerdings stark herabgesetzt. Trotz der zahlreichen mittlerweile angehäuften anatomischen und physiologischen Erkenntnisse ist bis heute aber immer noch unklar, wie das Kleinhirn die Aufgabe, eine exakte und gleichmäßige Bewegung zu erzeugen, bewerkstelligt (mehr zur Rolle des Kleinhirns bei der Bewegungskoordination in Abschnitt 1.4). In Abschnitt 1.2.2. haben wir gesehen, dass die Brückenkerne (pontine Nuclei, PN) die wichtigste neuronale Eingangsstation für das Kleinhirn bilden. Dennoch spielen sie derzeit bei der Modellierung skelettmotorischer Bewegungen kaum eine Rolle. Wie bei den Augenbewegungsmodellen tauchen sie wenn, dann als Relaisstation vom Großhirncortex zum Kleinhirn ohne eine eigene signalverarbeitende Funktionalität auf. Der nächste Abschnitt wird Argumente dafür liefern, dass diese Sichtweise den PN nicht gerecht wird.

Die experimentelle Datenlage hinsichtlich der Rolle der PN bei skelettmotorischen Bewegungen ist deutlich dünner als bei den Augenbewegungen. Es gibt nur eine einzige elektrophysiologische Arbeit an Affen (Matsunami, 1987), in der die Aktivität von PN-Neuronen bei Handgelenkbewegungen gemessen wurde. Der Autor fand in den PN (einschließlich der NRTP) 63 Nervenzellen, die auf Handbewegungen reagierten. Die Entladungen der Nervenzellen fanden bis auf wenige Ausnahmen (5 Nervenzellen) in einem Zeitbereich von 200ms vor bis 100ms nach dem Beginn der Bewegung statt. Weil die

Mehrzahl der Neurone kurz vor und während der Bewegung aktiv sind, vermuten die Autoren, dass die Nervenzellen eher an der Kontrolle und Ausführung der Bewegung als an deren Vorbereitung und Initiierung beteiligt sind (Elektromyographien, EMG-Signale können schon 60ms vor einer Bewegung gemessen werden). In unserer Arbeitsgruppe werden momentan von Konstantin Tziridis ähnliche Experimente, allerdings kombiniert mit Augenbewegungsmessungen durchgeführt. Die vorläufigen Ergebnisse decken sich mit denen von Matsunami und zeigen darüber hinaus, dass die untersuchten Nervenzellen entweder okulo- oder skelettmotorisch aktiv sind, aber nicht beide Bewegungsarten gleichzeitig codieren. Dies würde für eine funktionelle Trennung der Bewegungstypen in den PN sprechen.

Beim Menschen gibt es zur Zeit nur eine die Skelettmotorik betreffende funktionelle Studie zu den PN (Schmahmann et al., 2004a). Hier wurden, um eine topographische Karte motorischer Funktionen in den PN zu erstellen, die klinischen Befunde bezüglich motorischer Defizite (Gesichtsbewegungen, Artikulation, Hand-, Arm- und Beinbewegungen, Gang) sowie die pontinen Läsionen von 25 Patienten miteinander verglichen (Abbildung 9). Läsionen der Pyramidenbahn führen demnach eher zu einer Verminderung in den an den Bewegungen beteiligten Kräften, PN-Läsionen verursachen hingegen Dysmetrien und Koordinationsdefizite. Die Autoren vermuten für Handbewegungen einen medialen und ventralen (vorderen) Bereich in den rostralen (oberen) und mittleren Ebenen des Pons (Abbildung 9, oben und mitte, dunkelblau) und für Armbewegungen Areale, die zum Teil etwas weiter ventral (vorne) davon liegen (Abbildung 9, oben und mitte, hellblau). Auch wenn die Gebiete für Arm- und Handbewegungen sich deutlich überlappen, so ist doch eine klare funktionelle Trennung zwischen den Gesichts- und Sprechmuskeln (rot/orange) und der oberen (blau) und unteren (grün) Extremitätenmotorik zu erkennen. Augenbewegungen wurden in der Arbeit von Schmahmann et al. nur am Rande und qualitativ erwähnt (s. 1.3.1.3.). Es bleibt daher unklar, ob die vorläufigen elektrophysiologischen Befunde, die eine Trennung der okulo- von der skelettmotorischen Signalverarbeitung in den PN vermuten lassen, auch beim Menschen gültig sind.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden sowohl skelett- als auch okulomotorische Leistungen von PN-Patienten quantitativ untersucht und damit das Bild der funktionellen Topographie vervollständigt. Die Patienten sollten dazu neben verschiedenen Arten von Augenbewegungen auch Zeige- und Greifbewegungen ausführen. Beim Zeigen konnten ebenfalls Koordinationsstörungen in Form von gekrümmten Trajektorien sowohl bei einem Kleinhirnpatienten als auch bei den Patienten mit Läsionen der PN, dort allerdings nicht ganz so ausgeprägt, festgestellt werden. Eine ischämische (auf einer Durchblutungsstörung beruhende) oder durch einen Tumor bedingte Läsion in der Brücke ist im allgemeinen so groß, dass sowohl ein Teil der ca. 24 Millionen Zellen der PN als auch die ca. 2 Millionen Pyramidenbahnfasern, welche den Pons auf ihrem Weg ins Rückenmark durchziehen, beeinträchtigt werden. Zur Kontrolle, ob nicht eine Läsion der Pyramidenbahn zu den gekrümmten Bewegungen führte, wurde unter anderem eine Patientin untersucht mit einer Läsion im unteren Hirnstamm, welche, mit Blick auf die kernspintomografischen Befunde, die Pyramidenbahn hätte betreffen können, nicht aber die PN einschloss. Allerdings sprachen normale Zeigebewegungen dieser Patientin dafür, dass diese Erwartung wohl nicht erfüllt war.

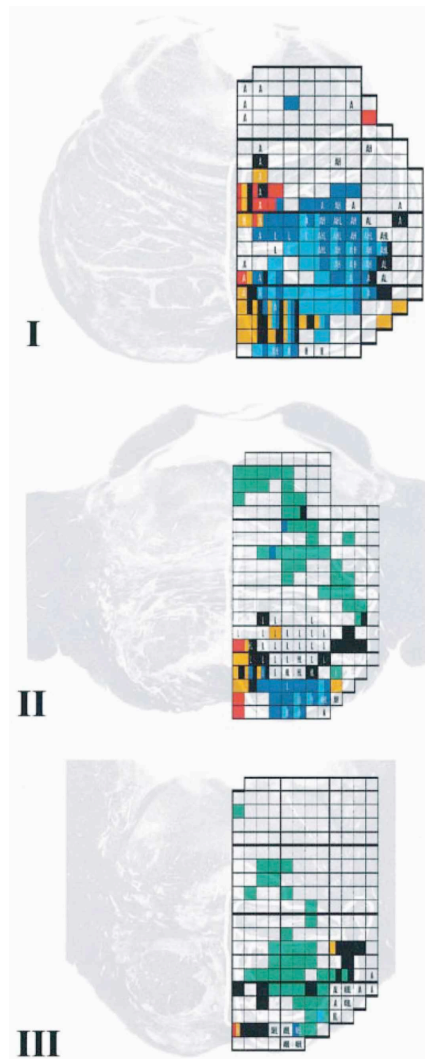


Abbildung 9: **Skelettmotorische Defizite bei 25 Patienten liefern eine motorische Karte der PN**

Schmahmann et al. führten eine Zuordnung von klinischen Befunden zu den Lokalisationen der Läsionen bei 25 Patienten durch: Dunkelblau: Geschicklichkeit bei Handbewegungen, hellblau: Armbewegungsdysmetrie, rot: Gesichtsbewegungen, orange: Sprechstörung (Dysarthrie), grün: dysmetrische Beinbewegungen, schwarz: Gangunsicherheit.

Der Bereich der Arm- und Handbewegungen (blau) erstreckte sich demnach über mittig bis ventral (im Körper vorne, in der Abbildung unten) gelegene Regionen der rostralen (im Körper oberen, I) und mittleren (II) Pons.

Die Schnittebenen I, II und III entsprechen den Ebenen 5, 3 und 1 in Abbildung 12

Aus: (Schmahmann et al., 2004a)

1.3.3. Die Brückenkerne: Relaisstation oder Koprozessor?

Die funktionelle Rolle der PN im cortico-ponto-cerebellären Pfad ist trotz der in den vorangehenden Abschnitten beschriebenen Befunde, die sowohl elektrophysiologisch im Tierexperiment als auch durch Läsionsstudien bei Patienten belegen, dass durch die PN okulo- und skelettmotorisch relevante Signale fließen, unklar. Leiten sie einfach als "Relaisstation" die kortikalen Signale an das Kleinhirn weiter, oder sind sie eine neuronale Einheit, die an der Verarbeitung und Transformation der Signale beteiligt ist? Und wenn letzteres zutrifft, welche Art von Signalverarbeitung wird von den Zellen der PN geleistet?

Die Tübinger Arbeitsgruppe um C. Schwarz führte in den letzten Jahren zahlreiche intrazelluläre in-vitro-Ableitungen an PN-Zellen von Ratten durch und untersuchte deren afferente und efferente Projektionen sowie die Eigenschaften der Neurone (Möck et al., 1997; Schwarz et al., 1997; Schwarz und Thier, 1995; Schwarz und Thier, 1996; Schwarz und Thier, 1999). Dabei kristallisierten sich im wesentlichen drei Argumente dafür heraus, dass die Aufgabe der PN über die einer reinen Relaisstation hinausgeht:

1. **Komplexe Zelleigenschaften:** Die PN-Neurone weisen an ihren Zellmembranen und an den Synapsen sehr komplexe Eigenschaften auf. Bei der Stimulation mit einfachen Pulsen kann man dynamische Entladungsmuster mit adaptiven Eigenschaften messen. Dies beweist, dass die Neurone in den PN tatsächlich komplexe Filtereigenschaften für die von ihnen verarbeiteten Signale besitzen.
2. **Rückkopplungsschleifen (PN, Kleinhirnerkerne):** Die Signale, welche die PN in Richtung Kleinhirncortex und Kleinhirnerkerne verlassen, werden teilweise direkt von letzteren zurückgeleitet. Intrapontine Stimulationen führen in den PN-Neuronen zu räumlich ungleichmäßigen Entladungsverteilungen mit - für eine direkte Kopplung - zu hohen (ca. 20ms) Latenzen. Diese Rückkopplungsschleifen zwischen PN und Kleinhirnerkernen, die sich auch durch Stimulationsexperimente mit Ableitung von Aktivität in den Kleinhirnerkernen nachweisen lassen, widersprechen der Annahme, dass die Signalweiterleitung vom Großhirn über den Pons ins Kleinhirn rein sequentieller Natur sei. Aus folgendem Grund sind diese

Rückkopplungen von großer Wichtigkeit: Bei den Projektionen, die den Eingang wie auch den Ausgang der PN-Zellen bilden, herrscht eine sehr hohe räumliche Auflösung und geringe Überlappung (s. auch die in 1.3.2.5. erwähnten Befunde, dass PN-Zellen nicht Augen- und Armbewegungssignale gleichzeitig codieren). Obwohl viele Teile des Großhirncortex in die PN projizieren, entspricht die räumliche cortikale Auflösung der Eingänge einer PN-Zelle nur der Größe des Dendritenbaums einer Schicht-5-Zelle (ca. 0,6 mm). Intrazelluläre Ableitungen zweier benachbarter PN-Zellen zeigen weder Hinweise auf elektrische noch auf synaptische Kopplung. Andererseits erfordern die Unterschiede in der funktionellen Architektur von Groß- und Kleinhirncortex eine zwischengeschaltete Struktur: Während im Großhirn eine weit verteilte (Assoziationsfasern), isotrope Repräsentation vorherrscht, existiert im cerebellären Cortex eine lokale, höchst anisotrope Verschaltung der Neurone (s. Abschnitt 1.4.). Deshalb muss es Zellen ausserhalb der PN geben, die dabei helfen, eine dynamische Kopplung der Prozesse herzustellen.

3. **Rückkopplungsschleifen (Großhirncortex, PN, Kleinhirnkerne, Kleinhirncortex, Thalamus):** Auch im größeren Maßstab - wenn man die Signalweiterleitung vom Kleinhirn über den ventrolateralen Thalamus zur Großhirnrinde mit ins Blickfeld nimmt - zeigt sich, dass die motorischen Signale eher von einem rekursiv verschalteten als von einem rein hierarchisch und sequentiell angeordneten Gesamtsystem erzeugt werden (Kelly und Strick, 2003). Die neuronale Aktivität aller beteiligten Strukturen geht auch nicht etwa der Bewegung voraus, sondern findet im wesentlichen gleichzeitig mit der Bewegung statt.

Es ist also davon auszugehen, dass die PN zusammen mit den Kleinhirnkernen die corticalen Signale bei der Erzeugung und Kontrolle von Bewegungen für die Weiterverarbeitung im Kleinhirn aufbereiten. Diese Koprozessor-Funktion geht weit über das hinaus, was in den bisherigen Konzepten zur Okulo- und Skelettmotorik als Aufgabe der PN

angenommen wurde. Auch deshalb ist es wichtig, u.a. mit Läsionsstudien herauszufinden, wie die Signalverarbeitung in den PN aussieht. Erkenntnisse hierzu, wie sie die Patientenuntersuchungen dieser Arbeit liefern, haben auch Implikationen für die Modellierung des Kleinhirns als nachgeschaltetem Element. Im nächsten Abschnitt, dem Kleinhirn-Exkurs, wird die Anatomie des Cerebellums und eine Reihe von Modellen vorgestellt, die seine Rolle beim motorischen Lernen und bei der Bewegungsausführung zu erklären versuchen.

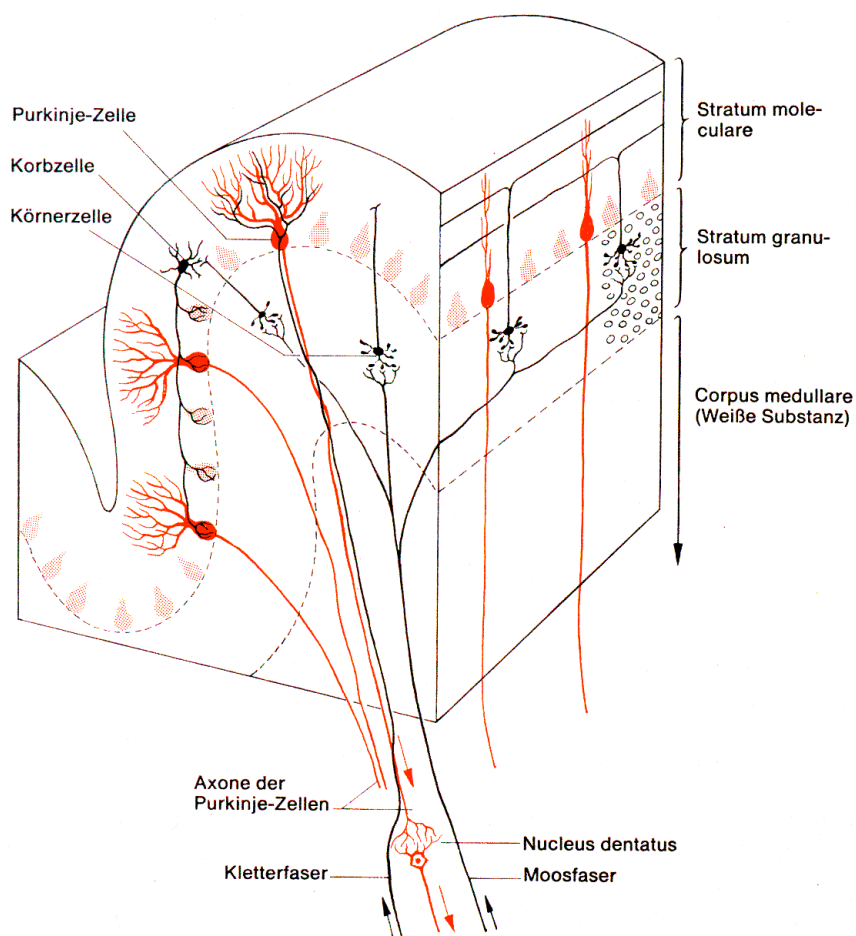


Abbildung 10: **Schematische Darstellung des Aufbaus der Kleinhirnrinde**

Ein Stück der Kleinhirnrinde, aufgeschnitten entlang einer der Einfaltungen und senkrecht dazu. Es ist angedeutet, dass der Dendritenbaum der Purkinjezellen in Richtung der Einfaltungen sehr viel weniger ausgedehnt ist als senkrecht dazu. Jede Purkinjezelle ist mit ca. 200.000 Parallelfasern, den Axonen der Körnerzellen, verbunden, die ihrerseits von den Moosfasern, den Axonen von PN-Projektionsneuronen kontaktiert werden. Aus: (Duus, 1995)

1.4. Exkurs: Das Kleinhirn

Wie schon in Abschnitt 1.2.2. beschrieben, bilden die PN nicht nur die wesentliche neuronale Eingangsstruktur zum Cerebellum, sondern es bestehen zwischen den PN und den Kleinhirnkernen auch reziproke Verbindungen. Deshalb muss in dieser Arbeit, die sich mit den PN beschäftigt, auch ein Überblick über die Kleinhirnmodellierung, insbesondere über dessen Beteiligung an der Bewegungserzeugung enthalten sein. Da sich die Modelle zur Kleinhirnfunktion eng an der für biologische Verhältnisse außerordentlich wohlgeordneten Struktur des Cerebellums und speziell der Kleinhirnrinde orientieren, folgt im nächsten Abschnitt zunächst eine Kurzeinführung in die relevante Anatomie.

1.4.1. Anatomie

Das Kleinhirn ist einer der faszinierendsten Teile des Gehirns. Bei einem Siebtel des Gesamtvolumens des Gehirns enthält es mehr als die Hälfte aller Neurone. Die Rinde des Kleinhirns, der cerebelläre Cortex, besitzt einen ausgesprochen regelmäßigen Aufbau, der in Abbildung 10 (Duus, 1995) skizziert ist. Die Kleinhirnrinde zeigt in horizontaler Richtung zahlreiche Einfaltungen (entfaltet besitzt die Oberfläche eine Länge von ca. 2m (Sultan und Braitenberg, 1993)). In rechtem Winkel zu diesen ausgerichtet, sitzen dicht gepackt die flachen Purkinjezellen, die entlang der Falten eine Ausdehnung von nur ca. 5-10µm, senkrecht dazu allerdings von ca. 200µm besitzen. Die Axone der Purkinjezellen sind die Ausgangselemente des Kleinhirncortex. Sie führen zu den Kleinhirnkernen oder den Vestibulariskernen. Der Dendritenbaum einer Purkinjezelle kontaktiert ca. 200.000 Parallelfasern, die ihn genau rechtwinklig durchkreuzen und parallel zu den Einfaltungen in mediolateraler Richtung verlaufen. Diese Parallelfasern sind die Axone der ca. 10^{11} Körnerzellen, welche die Körnerschicht bilden (lat. stratum granulosum). Jedes dieser Axone steigt nach oben und verzweigt sich entlang der Einfaltungen in zwei etwa 3 Millimeter lange Faserstücke. Den Eingang zu den Körnerzellen bilden die so genannten Moosfasern, die über den mittleren Kleinhirnstiel von den PN im Hirnstamm kommen. Einen weiteren Eingang bilden die Kletterfasern, die ihren Ursprung in der unteren Olive, einem Kernkomplex im

unteren Hirnstamm, haben und die jeweils bis zu fünf Purkinjezellen an Axon, Soma (Zellkörper) und Dendriten umwickeln und dabei starke synaptische Verbindungen herstellen. Jede Entladung in einer Kletterfaser erzeugt eine Depolarisation in der kontaktierten Purkinjezelle („complex spike“, im Gegensatz zu den durch Aktivität in den Parallelfasern ausgelösten „simple spikes“, die eine synchrone Aktivierung einer Vielzahl von Parallelfasern zur Voraussetzung haben).

Der Vollständigkeit halber seien noch die inhibitorisch (eine Aktivität unterdrückend) wirkenden Stern- und Korbzellen erwähnt, die in der obersten Schicht der Kleinhirnrinde (Molekularschicht) zwischen den Purkinjezell-Dendritenbäumen sitzen und deren Axone senkrecht zur Richtung der Parallelfasern laufen.

1.4.2. Modelle zur Funktion des Kleinhirncortex

Obwohl seit dem 18. Jahrhundert bekannt ist, dass das Kleinhirn zur Bewegungskoordination beiträgt, bleiben die Mechanismen, auf denen dies beruht, unklar. Die im Vergleich zu anderen Teilen des Gehirns außerordentlich wohlgeordnete Struktur der Kleinhirnrinde hat seit den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts eine ganze Reihe von Autoren zu anatomisch geleiteten Modellierungsversuchen angeregt. Da über die Art der Signalcodierung und Verarbeitung im Kleinhirn aber immer noch zu wenig bekannt ist, erlaubt es die experimentelle Datenlage, qualitativ unterschiedliche Modelle zur Kleinhirnfunktion aufzustellen. Diese Unterbestimmtheit verleitet viele Forscher zu folgender Argumentation: "Sei M der Mechanismus, nach dem motorisches Lernen und/oder Bewegungskoordination in Kleinhirn funktioniert. Setzt man M außer Kraft, dann kommt es zu Konsequenzen, die den klinischen Symptomen bei Kleinhirnausfällen, wie Störungen zielgerichteter Zeigebewegungen ("Intentionstremor") oder Störungen im zeitlichen Ablauf der Muskelkontraktionen, entsprechen. Weil M daher die experimentellen Fakten erklärt, ist das Modell plausibel." Erstens kann man diese Argumentation mit jedem beliebigen Modell M durchführen und zweitens ist der letzte Umkehrschluss rein spekulativ, solange nur eine globale Sicht auf sehr hoher, systemphysiologischer Ebene angewandt wird. Wirklich

biologisch plausible Modelle können entwickelt werden, wenn die verschiedenen Ebenen der Gehirnforschung, hier insbesondere die Molekular- und Zellbiologie und die Systemphysiologie zusammenarbeiten (Abschnitt 1.1.). Wenn auf unterer Ebene z.B. Zell- und Membraneigenschaften oder anatomische Details gefunden werden, dann können auf der oberen Ebene funktionale Modelle verifiziert oder falsifiziert werden, je nachdem, ob sie mit diesen Erkenntnissen im Einklang stehen. Die nachfolgend vorgestellten Theorien zur Kleinhirnfunktion besitzen unterschiedliche biologische Plausibilität, weil zum Zeitpunkt ihrer Formulierung oft nicht ausreichend experimentelle Daten verfügbar waren.

1.4.2.1. Die Zeitmessungs- und die Flutwellen-Theorie von Braitenberg

Durch die geringe Ausdehnung des Dendritenbaums der Purkinjezellen in Richtung der Parallelfasern (ca. 5-10 μ m) ist der Ort, an dem eine Parallelfaser eine Purkinjezelle kontaktiert, sehr genau festgelegt. Da nur eine Vielzahl synchroner Aktivierungen eine Purkinjezelle zum Entladen bringt (dabei spielt auch die Laufzeit der Signale auf den Dendriten eine Rolle), und die Signalausbreitungsgeschwindigkeit auf den Parallelfasern aufgrund ihrer homogenen Dicke als konstant angenommen werden kann, vermutete Braitenberg (Braitenberg, 1967; Braitenberg und Atwood, 1958), die Purkinjezellen des Kleinhirncortex könnten als Koinzidenzdetektoren für Signale auf den Moosfasereingängen arbeiten. Neben der Koinzidenzdetektion sind prinzipiell als mögliche Operationen auch eine Kreuzkorrelation zweier Moosfasereingänge, und – wenn man den Kletterfasern eine selektierende Funktion für einzelne Purkinjezellen zubilligt – eine Wecker- oder eine Stoppuhr-Funktion realisierbar. Zeitmessungen entsprechen einer Koinzidenzdetektion zwischen Signalen auf einem direkten und einem räumlich versetzten (einer weiter in Richtung Purkinjezelle gelegenen Moosfaser), indirekten Eingang.

Das Hauptproblem bei der Zeitmessungstheorie besteht in der Kürze der Parallelfasern. Bei einer Länge von 6 mm und einer Leitungsgeschwindigkeit von 0,5 m/s liegt die Größenordnung, in der die Zeitmessung stattfinden könnte, bei maximal 10 ms. Da normale Bewegungen aber in aller Regel länger dauern (wenn ein Pianist einen Triller von 7 Hz

erzeugt, benötigt er schon 140 ms pro Tastenanschlag), stellt sich die Frage, ob ein solcher Zeitmesser für die Bewegungssteuerung überhaupt relevant wäre.

Deshalb erweiterte Braitenberg sein Kleinhirnmodell später zur "Flutwellen-Theorie" (Braitenberg, 1983; Braitenberg, 1987; Braitenberg et al., 1997). Darin wird den Purkinjezellen nicht mehr eine Koinzidenz- sondern eine Sequenzdetektorfunktion zugewiesen. Das zeitliche Limit aufgrund der Parallelfaserlänge wird dadurch überwunden, dass angenommen wird, in den Körnerzellen würden (z.B. skelettmotorische) Bewegungen über eine raum-zeitliche Abfolge codiert. Wenn eine Reihe von Körnerzellen mit ihren Axonen einen Parallelfaser-"Balken" bilden, dann können sie bei geeigneter Aktivierung eine Sequenz von Purkinjezell-Depolarisationen auslösen, weil sich ihre Parallelfaserpotentiale in geeigneter Weise aufaddieren ("Flutwelle"). Da dazu der zeitliche Ablauf der Aktivierung der Körnerzellen auf die Leitungsgeschwindigkeit in den Parallelfasern abgestimmt sein muss, ist es unter Umständen nötig, verschiedene Bewegungsgeschwindigkeiten über den Abstand der Moosfasern auf eine geeignete Körnerzellen-Aktivierungsgeschwindigkeit abzubilden.

Die Anforderungen an die anatomische Architektur, die sich aus dem Sequenzdetektor-Konzept ergeben, sind in der Lage, einige Eigenschaften der Kleinhirnanatomie wie die Parallelität der Parallelfasern, die Orthogonalität von Parallelfasern und Purkinjezell-Dendritenbäumen und die Scheibchenform ihres Dendritenbaums zu erklären.

Die Hauptschwächen der Flutwellen-Theorie liegen erstens darin, dass sie keine Aussagen darüber macht, welche Rolle die Ein- und Ausgänge des Kleinhirns spielen, insbesondere bleibt unklar, welche motorische Funktion die Detektion von Aktivierungssequenzen haben soll. Zweitens ignoriert diese Theorie die Existenz der Kletterfasern und damit ihre Rolle beim motorischen Lernen.

1.4.2.2. Die Theorien von Marr und Albus

Einen Meilenstein in der Modellierung der Kleinhirnfunktion bilden die Arbeiten von Marr (Marr, 1969) und Albus (Albus, 1971). Die wesentlichen der dort vorgestellten Ideen finden sich in vielen der darauf folgenden Modellen wieder und sind inzwischen unumstritten. Sie

fürten außerdem zu physiologischen Erkenntnissen wie der Entdeckung der LTD ("long term depression") der Parallelfaser-Purkinjezell-Synapse.

Der zentrale Punkt der Marr-Albus-Theorien ist das motorische Lernen: Das Kleinhirn ist nach Marr/Albus in der Lage, Elementarbewegungen, welche die Bausteine für alle ausführbaren Bewegungen sein sollen, nach Abschluss eines Lernprozesses selbstständig auszuführen, in dessen Verlauf der "Kontext" von Bewegungen, welchen die Moosfasern liefern, abgespeichert wird. Mit "Kontext" sind hier sowohl sensorische (u.a. visuelle, taktile oder propriozeptive) als auch motorische (z.B. Efferenzkopie) Informationen gemeint. Nach der Herkunft der Moosfasern sind dies zum kleineren Teil sensorische Signale aus dem Rückenmark und den Vestibulariskernen, zum größten Teil aber cortikale Signale, die über die PN kommen. Eine Elementarbewegung kann den Kontext für eine darauf folgende Zweite erzeugen, wodurch schließlich komplexe Bewegungsmuster ("Motorprogramme") erlern- und abrufbar werden. Das assoziative Lernen von Kontext und Bewegung geschieht durch Änderung der Leitfähigkeit in den Parallelfaser-Purkinjezell-Synapsen. Während Marr noch davon ausging, dass die Synapsen bei gleichzeitigem Auftreten von Aktivität in Kletter- und Parallelfaser verstärkt werden, so postulierte Albus eine Abschwächung der Synapsenstärke, was sich im Nachhinein als richtig herausstellte. Es wurde nämlich in zell- und molekularbiologischen Untersuchungen der Prozess der "long term depression" (LTD) entdeckt. In der Theorie neuronaler Netzwerke ist dieser Mechanismus als "Anti-Hebbsches Lernen" bekannt¹². Nach Marr ist durch dieses assoziative Lernen das Kleinhirn in der Lage,

¹² Hebb formulierte 1949 in seinem Buch "The Organization of Behavior" Hebb, DO (1949): The organization of behavior: A neuropsychological theory, Wiley, New York.): „Wenn ein Axon der Zelle A (...) Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentials in B größer wird.“ Das bedeutet: Je häufiger ein Neuron A gleichzeitig mit Neuron B aktiv ist,

die kortikalen Bewegungskommandos in Reize zu "übersetzen", welche von den Motoneuronen und Muskeln "verstanden" werden können.

Die Idee, dass das Kletterfaser-signal eine "Lehrerfunktion" hat, wurde in weiteren Arbeiten weiter verfeinert. Ein Kleinhirn-Modell, in welchem ein neuronales Netzwerk mittels LTD und einer Verzögerung in der Synapsenmodifizierbarkeit darauf trainiert werden konnte, komplexe zweidimensionale Trajektorien zur Ausführung glatter Augenfolgebewegungen zu präzisieren, wurde von (Kettner, Mahamud et al. 1997) vorgestellt. Eine Anwendung der Marr-Albus-Theorie auf das motorische Lernen bei Greifbewegungen, in der bei der Bewegungssteuerung Rückkopplungslatenzen dadurch ausgeglichen werden, dass ein mittels eines Anti-Hebbschen Lernalgorithmus (LTD) trainiertes Netzwerk einen Teil der inversen Dynamik des Arms erlernt, entwarfen Schweighofer, Spoelstra und Arbib (Schweighofer et al., 1998b; Spoelstra et al., 2000). In unserer Arbeitsgruppe führte Nicolas Catz elektrophysiologische Ableitungen an Purkinjezellen in Affen während der Modifikation von Sakkadenamplituden durch Adaptationsexperimente durch. Er konnte eine Änderung der Kletterfaseraktivität durch Erhöhung (bei Einwärts-Adaptation) bzw. Erniedrigung (bei Vergrößerung der Sakkadenamplitude) "complex spikes" in den Perioden nachweisen, in denen eine Rekalibrierung der Augenbewegung stattfand (Catz et al., 2005). Dies ist der erste direkte Nachweis durch Verhaltensexperimente dafür, dass die Kletterfaser-signale am motorischen Lernen in der Kleinhirnrinde beteiligt sind. Während allerdings die Marr-Albus-Theorie fordert, dass die "complex spikes" als Trainingssignal den motorischen Fehler codieren müssten, zeigen die Ergebnisse von Catz und Mitarbeitern, dass sie zwar per LTD die Entladungsrate der Purkinjezellen und damit das Sakkaden-Geschwindigkeitsprofil beeinflussen, den motorischen Fehler aber in ihrer Aktivität nicht direkt widerspiegeln. Als Struktur, die den motorischen Fehler aus tatsächlicher und gewünschter Augenposition

umso bevorzugter werden die beiden Neuronen aufeinander reagieren ("what fires together that wires together"). Die cerebelläre LTD ist die Grundlage für ein Anti-Hebbsches Lernen, weil gleichzeitige Parallel- und Kletterfaseraktivität die Synapse abschwächt.

berechnet, wird hier der Colliculus superior (CS) vorgeschlagen, der Ausgänge zur inferioren Olive – dem Ursprung der Kletterfasern – besitzt.

1.4.2.3. Die Tensor-Theorie von Pellionisz und Llinás

Die von Pellionisz und Llinás aufgestellte Tensor-Theorie (Pellionisz und Llinas, 1980) ist ein Beispiel für eine Theorie, die nur geringe biologische Plausibilität besitzt, weil sie sich kaum auf überprüfbare experimentelle Befunde stützt und auch keine unmittelbaren Voraussagen liefert, die sich experimentell überprüfen ließen. Dennoch soll sie der Vollständigkeit halber hier vorgestellt werden, weil sie die Bandbreite der Lösungsansätze verdeutlicht, die es in der Kleinhirnmodellierung gibt.

Möchte man okulo- oder skelettmotorische Bewegungen entlang einer Trajektorie steuern, die in "externen" (z.B. cartesischen, bei zielgerichteten Bewegungen durch die visuell ermittelte Position eines Zieles im Raum vorgegebenen) Koordinaten vorliegt, dann muss man eine Koordinatentransformation in ein "internes", durch die beteiligten Effektoren vorgegebenes Bezugssystem (etwa gegeben durch Gelenkwinkel) durchführen. Die Tensor-Theorie weist dem Kleinhirn diese Aufgabe zu: Mathematisch gesehen ist die geforderte Koordinatentransformation eine Matrix-(Tensor)-Vektor-Multiplikation. Der Eingangsvektor mit den externen Koordinaten kommt hiernach über die Moosfasern zu den Körnerzellen. Die Elemente der Matrix (oder: des Tensors) werden von den Parallelfaser-Purkinjezell-Synapsen gebildet. Den Ausgangsvektor schließlich liefern dann die Axone der Purkinjezellen.

Der Tensor-Theorie zufolge sollten Bewegungen bei totalem Kleinhirn-Ausfall gar nicht mehr möglich sein. Dies widerspricht den Befunden, dass ein solcher Ausfall nur die Koordination der Bewegung beeinträchtigt, nicht aber die Bewegungsfähigkeit an sich.

Außerdem ist die Tensor-Theorie nur auf den ersten Blick auf die anatomische Architektur der Kleinhirnrinde angewiesen. Tatsächlich lassen sich Matrixoperationen prinzipiell auch mit inhomogen aufgebauten Netzwerken realisieren.

1.4.2.4. Die Mustergeneratoren-Theorie von Houk

Im Gegensatz zu der Tensor-Theorie ist das neuere, von Houk und Mitarbeitern entwickelte Kleinhirn-Modell sehr nah an den biologischen Gegebenheiten orientiert (Houk et al., 1990). In Houks Theorie gilt, wie bei der von Marr und Albus: Die Parallelfaser-Purkinjezell-Synapsen sind plastisch, die Kletterfasern liefern ein die Synapsenstärke vermindernendes Lernsignal und es werden spezifische Muster in den Moosfasereingängen gelernt.

Houk teilt den Kleinhirncortex im Zusammenspiel mit den Kleinhirnkernen, dem Nucleus ruber und dem Nucleus reticularis lateralis in kleine "Module", so genannte "einstellbare Mustergeneratoren" auf. Zwischen den drei Kernzentren existiert, durch ein cortikales Startsignal angestoßen und anschließend durch positive Rückkopplung aufrechterhalten, eine die Bewegung antreibende Aktivierung. Der inhibitorische Ausgang der Purkinjezellen kann dann, wenn das Ziel erreicht und die Information darüber über die Moos- und Parallelfasern zu ihnen gelangt ist, die Aktivität in diesem Modul und damit die Bewegung beenden. Auch eine Steuerung der Bewegung über die Purkinjezell-Inhibition während der Bewegungsausführung ist denkbar. Über die Parallelfasern erreichen die Purkinjezellen nicht nur sensorische Signale über den "Ist-Zustand" des Körpers, sondern auch cortikale (über die PN vermittelte) Efferenzkopie-Informationen über die intendierte Bewegung ("Soll-Zustand"). Die geeignete Kombination der beiden Signale ermöglicht das Beenden der Bewegung zum richtigen Zeitpunkt. Ein Vorteil der Mustergeneratoren-Theorie ist, dass sie ohne unflexible "feed-forward"- und ohne potenziell instabile "feedback"-Strukturen auskommt (s. nächster Abschnitt).

Problematisch an Houks Modell ist vor allem, dass die Rolle des Nucleus ruber überschätzt wird. Ausfälle desselben haben, genau wie die Zerstörung der Kleinhirnrinde insgesamt, keinen Verlust von kompletten Bewegungsmustern zur Folge. Auch ist die üblicherweise gemessene Entladungsrate im Nucleus ruber mit ca. 1 Hz nicht mit der postulierten hohen Bewegungs-Antriebsaktivität vereinbar.

1.4.2.5. Feed-forward oder Feedback?

Im Allgemeinen lassen sich die theoretischen Konzepte zur motorischen Bewegungskontrolle in zwei Lager aufspalten: Einerseits solche, die eine Kontrolle über Rückkopplungsschleifen ("feedback") vorsehen und andererseits jene, die von "Motorprogrammen" als vorgefertigten, seriell ausgeführten ("feed-forward") Bewegungsmustern ausgehen. Es wird in letzter Zeit zunehmend in Frage gestellt, ob diese technologisch inspirierten Ansätze auf die "biologische Hardware" anwendbar sind. Schon wenn ich meine Teetasse ergreifen möchte, wird die Bewegung in der Regel beide Komponenten besitzen: Einerseits kann ich mich auf gelernte Anteile verlassen, die ohne bewusste Kontrolle "automatisch" ablaufen, andererseits werde ich, besonders beim Umgehen von Hindernissen oder in der Endphase der Bewegung, wenn eine erhöhte Genauigkeit bei reduzierter Prädiktibilität gegeben ist, die Rückkopplung u.a. visueller, propriozeptiver und taktile Signale benützen, um das Ziel zu erreichen.

Während die Theorien zur Trajektorienformation (Abschnitt 1.3.2.1.) eher von einem feed-forward-Prozess ausgehen, stellt schon die Equilibrium-Point-Hypothese (Abschnitt 1.3.2.3.) ein – wenn auch sehr eng über die Muskeln – rückgekoppeltes System dar (implizite Rückkopplung).

Feed-forward-Architekturen haben den Nachteil, dass die Bewegung nicht während ihrer Ausführung modifiziert werden kann. Dafür liefern sie die Möglichkeit, über Prädiktion künftige Bewegungszustände vorzuberechnen. Miall und Reckess (Miall und Reckess, 2002) stellten die Hypothese auf, das Kleinhirn stelle zur Kontrolle und Koordination von Bewegungen ein "forward model" des motorischen Bewegungssystems bereit. Dieses Modell sei in der Lage, die Bewegung jedes beteiligten Muskels vorzuberechnen, was die prädiktive Kontrolle von Augen- oder Handbewegungen ermöglichen würde.

Der Nachteil bei der Bewegungskontrolle durch Rückkopplung liegt darin, dass sie nur dann effektiv und stabil arbeitet, wenn die Verzögerungen innerhalb der Feedback-Schleife vernachlässigbar klein sind. Sobald dies aber, wie in biologischen Systemen, wo die Verzögerungen bei der Signalweiterleitung in der Größenordnung von einigen 10 ms liegen,

nicht der Fall ist, droht die Regelung instabil zu werden. Dem kann nur begegnet werden, indem man Elemente einbaut, die in der Lage sind, die sensorischen Latenzen durch Prädiktion auszugleichen. Ein wesentlicher Teil dieser Elemente besteht bei skelettmotorischen Bewegungen in der Berechnung der inversen Dynamik (s. Abschnitt 1.3.2.4.) z.B. des Arms. Schweighofer und Mitarbeiter (Schweighofer et al., 1998a; Schweighofer et al., 1998b; Spolstra et al., 2000) vertreten die Auffassung, das Kleinhirn könne speziell bei Greifbewegungen die Genauigkeit verbessern, indem es Interaktions-Drehmomente (z.B. aufgrund von Zentripetal- und Coriolis-Kräften) durch teilweises Lernen eines Modells der inversen Dynamik kompensiert.

Eine Vereinigung der feed-forward- und feedback-Konzepte in einem Kleinhirnmodell versuchten Wolpert, Kawato und Miall (Wolpert und Kawato, 1998; Wolpert et al., 1998). Hierbei kann man die prädiktiven Fähigkeiten der feed-forward-Mechanismen ("predictor") verwenden, um die zeitlichen Verzögerungen der feedback-Kontrolle ("controller") zu kompensieren. Die Autoren schlagen eine modulare Anordnung vieler parallelgeschalteter "predictor-controller"-Paare vor, ähnlich der Houkschen Mustergeneratoren. Obwohl das "multiple paired forward-inverse" Modell derzeit noch eher konzeptioneller Natur ist, so macht es doch schon einige Vorhersagen, vor allem zum motorischen Lernen, die sich experimentell überprüfen lassen. Eine Identifikation der neuronalen Strukturen in und um das Cerebellum mit Elementen des Modells steht allerdings noch aus.

1.5. Zusammenfassung

In den letzten Abschnitten wurde deutlich, wie wichtig eine Zusammenarbeit der experimentellen Gehirnforschung auf den verschiedenen Ebenen, von denen zu Beginn der Einleitung die Rede war, für die Modellbildung ist.

Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit, die Rolle der PN in der Okulo- und Skelettmotorik, lässt sich zusammenfassend feststellen, dass in den aktuellen Konzepten zur Okulo- und Skelettmotorik (1.3.1.3. bzw. 1.3.2.4.), aber auch in den gegenwärtig diskutierten Modellen zur Kleinhirnfunktion (1.4.2.) die PN, wenn sie nicht sogar komplett ignoriert

werden, lediglich als einfache Relaisstation zum Weiterleiten der Signale aus dem Großhirn ins Kleinhirn vorkommen. Arbeiten auf der Einzelzell-Ebene liefern demgegenüber gute Gründe dafür, dass die Zellen der PN eher als signalverarbeitende denn als rein signalweiterleitende Instanzen anzusehen sind (1.3.3.) und dass sie eine wichtige funktionale Rolle im cerebro-ponto-cerebellären Pfad spielen müssen. Welcher Art die Signalverarbeitung in den PN, möglicherweise in Wechselwirkung mit anderen Strukturen, wie etwa den Kleinhirnkernen, ist, bleibt momentan völlig offen.

Beim Affen ist die Beteiligung der PN an der Okulomotorik (Sakkaden und SP) experimentell relativ gut gesichert (1.3.1.3.). Was die Skelettmotorik angeht, so existieren derzeit nur wenige Befunde, die aber darauf hindeuten, dass es auch hieran beteiligte PN-Zellen gibt (1.3.2.4.).

Beim Menschen gibt es zur Rolle der PN bei Augenbewegungen (1.3.1.3.) und Zeige- bzw. Greifbewegungen (1.3.2.4.) nur qualitative Befunde. Mit der vorliegenden Arbeit soll die Frage nach Rolle der menschlichen PN in der Okulo- und Skelettmotorik quantitativ angegangen werden. Es wurden dazu Augen- und Armbewegungen von Patienten mit Läsionen in den pontinen Kernen und dem Kleinhirn untersucht und die Ergebnisse mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen.

Es wurden bei den PN-Patienten dysmetrische (meist hypometrische, zu kurze) Sakkaden und eine reduzierte Fähigkeit, glatte Folgebewegungen (SP) auszuführen, festgestellt. Die genaue Analyse der Sakkaden-Geschwindigkeitsprofile weist darauf hin, dass eine Beeinträchtigung eines (möglicherweise cerebellären) Kalibrierungsmechanismus die Dysmetrien verursacht. Auch bei den Zeigebewegungen der PN-Patienten zeigten sich Koordinationsstörungen und zwar in Form von gekrümmteren Trajektorien als bei den gesunden Kontrollpersonen. Die Befunde belegen, dass Läsionen der PN motorische Defizite für Augen- und Armbewegungen nach sich ziehen und unterstreichen die wichtige Rolle der PN bei der Aufbereitung der kortikalen Signale für die Weiterverarbeitung im Kleinhirn.

2. Patienten

In der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen aufgenommene Patienten, bei denen sich durch die kernspintomografische Untersuchung, die im Rahmen der klinischen Diagnostik durchgeführt wurde, eine Läsion zeigte, die sich räumlich gut abgrenzen ließ, die im Bereich der PN angesiedelt war und deren Struktur darauf schließen ließ, dass das betroffene Gewebe zum überwiegenden Teil geschädigt war, wurden gefragt, ob sie bei den Untersuchungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, teilnehmen möchten. Es war dafür bei allen Patienten eine große Bereitschaft festzustellen. Voraussetzungen für die Eignung eines bestimmten Patienten waren also, dass die Läsion räumlich und strukturell gut definiert werden konnte, dass die PN von ihr betroffen waren und dass der Patient kooperationsbereit war. Für diese Studie lag die Genehmigung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen vor.

Um die Läsionen der einzelnen Patienten einordnen zu können, wird im nächsten Abschnitt zunächst nochmals kurz die Anatomie in der Umgebung der PN bei Gesunden beschrieben. (Auf die Anatomie der PN wurde bereits in Abschnitt 1.2.3. eingegangen.)

2.1. Die PN und ihre Umgebung bei Gesunden

In Abbildung 11 ist eine (T2-gewichtete, s. Abschnitt 3.5.) kernspintomografische Aufnahme eines gesunden Gehirns zu sehen. Auf dem sagittalen Schnitt erkennt man links das Kleinhirn mit seinen zahlreichen Einfaltungen und rechts den Brückenfuß als eiförmige Hervorwölbung aus dem Hirnstamm. Die roten Linien (1-6) geben die senkrecht zu dieser Bildebene orientierten horizontalen Schnittebenen an, die den fotografischen Aufnahmen ungefärbter histologischer Schnitte aus einem Referenzatlas in Abbildung 12 entsprechen. Die Schnittebenen der kernspintomografischen Aufnahmen der Patienten (Abschnitt 2.2.) stimmen in der Regel mit diesen überein. Schnitt 1 in Abbildung 12 liegt am weitesten unten (kaudal), der mittlere Kleinhirnstiel ist hier rechts und links der Brücke gut zu erkennen. Die PN, die in Abbildung 6 (Abschnitt 1.2.3., VPN und NRTP) dunkelgrau erscheinen, sind als helle Streifen zu sehen. Abbildung 6 entspricht Schnitt 3 in Abbildung 12. Am dorsalen Ende

des Pons, in Richtung Kleinhirn, lässt sich aufgrund seiner wegen des geringeren Faseranteils dunkleren Farbe das Tegmentum abgrenzen.

Dort befindet sich unter anderem die „paramediane pontine reticulare Formation“ (PPRF) und dorsal davon der Nucleus abducens, wo die Motoneurone sitzen, die den Augenmuskel ansteuern, dessen Zugrichtung rein horizontal ist (Musculus rectus lateralis).

Eine Läsion des Tegmentums würde deshalb Sakkadendefizite hervorrufen. Es ist daher wichtig, bei den untersuchten Patienten so gut wie möglich auszuschließen, dass dieser Bereich des Pons geschädigt wurde. Ein von (Gaymard et al., 1993) vorgestellter Patient, dessen Läsion sich ca. 5mm ins Tegmentum erstreckte, zeigte tatsächlich eine reduzierte Sakkadengeschwindigkeit, die vermutlich nicht eine Folge der Läsion der PN, sondern der prämotorischen Neurone der PPRF im Tegmentum war. Um konkrete Aussagen über die Bedeutung der PN für Augenbewegungen machen zu können, sollten die prämotorischen Neurone und die Motoneurone möglichst nicht von der Läsion betroffen sein.

In den folgenden Abschnitten werden folgende Abkürzungen verwendet (s. Abbildung 12):

- PN: pontine Kerne (z.B. Schnitt 1, Ziffer 4)
- CSF: corticospinale Fasern (Pyramidenbahn, z.B. Schnitt 1, Ziffer 2)
- PCF: pontocerebelläre Fasern (z.B. Schnitt 1, Ziffer 3)
- BP: brachium pontis (mittlerer Klinhirnstiel, z.B. Schnitt 1, Ziffer 12)
- BC: brachium conjunctivum (oberer Kleinhirnstiel, z.B. Schnitt 3, Ziffer 9)
- LM: lemniscus medialis (z.B. Schnitt 3, Ziffer 4)
- LL: lemniscus lateralis (z.B. Schnitt 5, Ziffer 8)
- TTM: tractus trigeminus mesencephali (z.B. Schnitt 5, Ziffer 9)
- NOS: nucleus olivaris superior (obere Olive, z.B. Schnitt 1, Ziffer 6)
- NC: nucleus coeruleus (z.B. Schnitt 5, Ziffer 10)
- NTS: nucleus trigeminus (sensorisch, z.B. Schnitt 1, Ziffer 8)
- NTM: nucleus trigeminus (motorisch, z.B. Schnitt 2, Ziffer 8)
- FML: fasciculus medialis longitudinalis (z.B. Schnitt 3, Ziffer 7)
- NRCS: nucleus reticularis centralis superior (z.B. Schnitt 5, Ziffer 12)
- NRTP: nucleus reticularis tegmentum pontis (z.B. Schnitt 5, Ziffer 13)

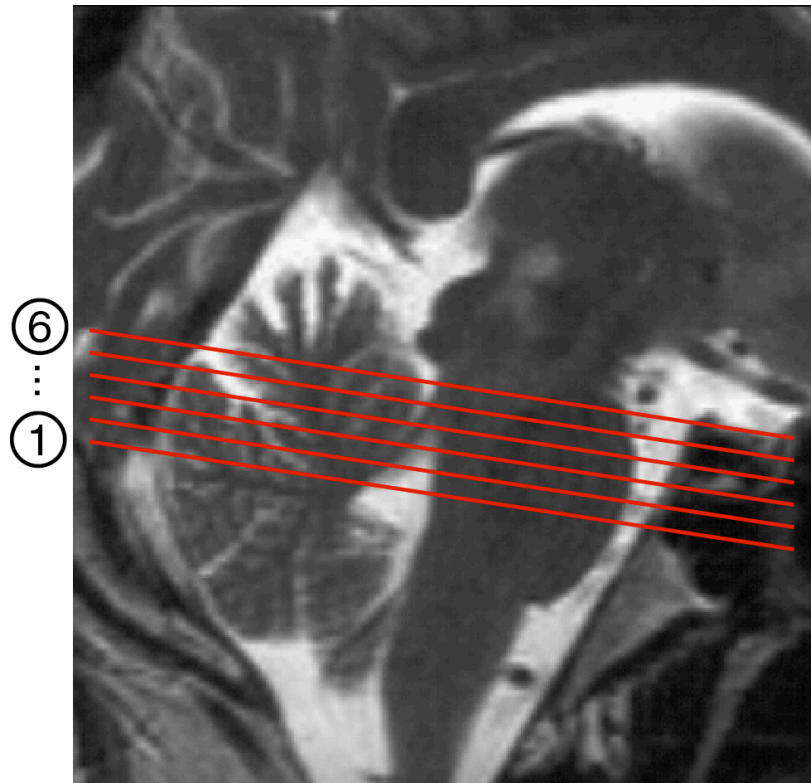


Abbildung 11: **Sagittalschnitt durch Kleinhirn und Hirnstamm**

Kernspintomographische Aufnahme, in welche die 6 Schnittebenen eingezeichnet sind, die zu den in Abbildung 12 gezeigten fotografischen Aufnahmen histologischer Schnitte gehören.

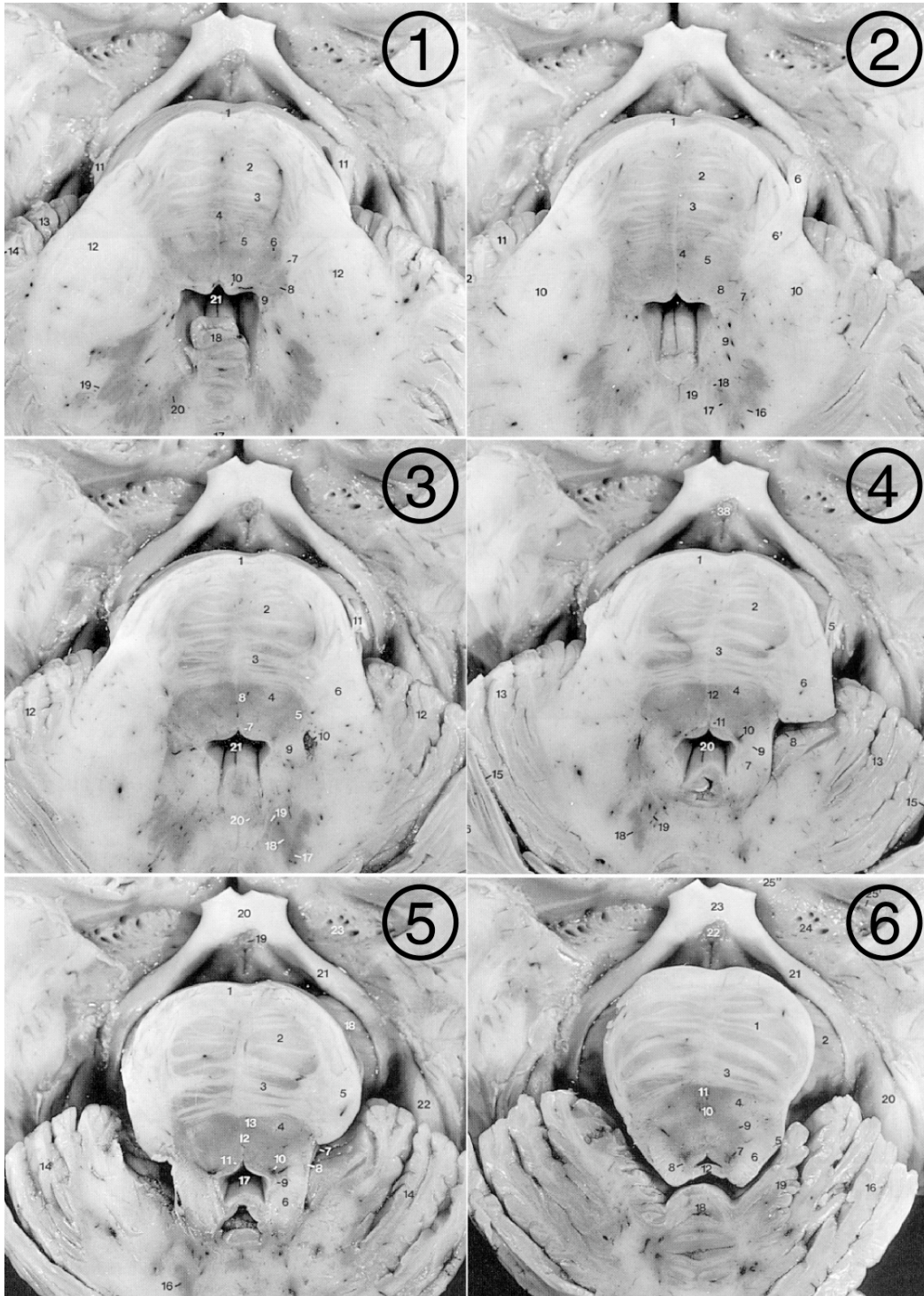


Abbildung 12: **Horizontalschnitte des Pons**

Die Bilder 1-6 zeigen Aufnahmen von Schnitten, die an einem menschlichen Gehirn vorgenommen wurden. Schnitt 1 liegt am weitesten unten, der mittlere Kleinhirnstiel ist hier rechts und links der Brücke gut zu erkennen. Die PN, die in Abbildung 6 dunkelgrau erschienen, sind hier als helle Streifen zu sehen. Abbildung 6 entspricht Schnitt 3. Die kleinen Zahlen bedeuten (in Bild 5): 1: basis pontis, 2: corticospinale Fasern (Pyramidenbahn), 3: pontocerebelläre Fasern, 4: lemniscus medialis, 5: brachium pontis (mittlerer Klinhirnstiel), 6: brachium conjunctivum (oberer Kleinhirnstiel), 7: parabrachialer rezess, 8: lemniscus lateralis, 9: tractus trigeminus mesencephali, 10: nucleus coeruleus, 11: fasciculus medialis longitudinalis, 12: nucleus reticularis centralis superior, 13: nucleus reticularis tegmentum pontis (NRTP), 14: lobulus quadrangularis, 15: vermis, 16: nucleus dentatus, 17: vierter Ventrikel, 18: crus cerebri, 19: Hypophysenstiel, 20: chiasma opticum, 21: tractus opticum, 22: nucleus genicularis lateralis (LGN), 23: substantia perforatio anterior.

aus: (Duvernoy, 1995)

2.2. Patienten mit Läsionen der PN

Für die sechs untersuchten Patienten mit PN-Läsionen werden nun jeweils die klinischen Befunde und die Lokalisationen der Läsionen aufgeführt. Letztere werden folgendermaßen klassifiziert: Für jede der sechs Schnittebenen in Abbildung 12 wird die Lage der Läsion in Form von drei Buchstaben spezifiziert. Der erste gibt die Seite an (r: rechts, m: mittig, l: links), der zweite, ob die Läsion eher vorne (v: ventral), mittig (m: medial) oder hinten (d: dorsal) gelegen ist und der dritte, ob eher mittige (m: medial) oder außen liegende Bereiche (l: lateral) betroffen sind. Die betroffenen Strukturen sind anhand ihrer im letzten Abschnitt definierten Kürzel angegeben.

2.2.1. Patient A

2.2.1.1. Klinische Befunde

Patient A war zum Zeitpunkt der Untersuchungen ein 64 Jahre alter Mann, bei dem ein ischämischer Pons-Insult¹³ diagnostiziert wurde. Dieser hatte anfänglich eine Störung des Sprechens im Sinne einer Artikulationsbeeinträchtigung (Dysarthrie), eine Schwäche der mimischen Muskulatur im Bereich des rechten, unteren Gesichtes ("Fazialismundastschwäche") und eine Störung der Feinmotorik im Bereich der rechten Körperseite (Absinken im Arm- und Beinhalteversuch) zur Folge.

Ein positiver Babinski-Test rechts deutete auf eine Läsion der Pyramidenbahn hin. Die experimentellen Untersuchungen fanden 16 Tage nach dem Auftreten des Infarkts statt. Zu dieser Zeit hatte der Patient noch eine diskrete¹⁴ Dysarthrie und einen positiven Babinski-Test, die Fazialisparese war nicht mehr nachweisbar. Der Armhalteversuch zeigte eine

¹³ Ein ischämischer Insult oder Infarkt ist ein Gewebsuntergang (Nekrose) infolge einer Sauerstoffunterversorgung durch unzureichenden Blutzufluss (Ischämie). Meist entsteht ein Insult aufgrund eines vollständigen oder teilweisen Gefäßverschlusses (Thrombose, Embolie).

¹⁴ unauffällige

leichte Pronation (Drehung der Handfläche nach innen) auf der rechten Seite, auch die Feinmotorikstörung von rechter Hand und rechtem Fuß persistierte.

2.2.1.2. Lokalisation der Läsion

Die Kernspintomographie zeigte bei Patient A einen linksseitig paramedianen ischämischen Pons-Insult (Abbildung 13). Die Läsion erscheint auf diesen T2-gewichteten (s. Abschnitt 3.5.) Aufnahmen als helle Fläche, da das zerstörte Nervengewebe mehr Flüssigkeit enthält. Bei diesem Patienten lagen für alle in Abbildung 12 gezeigten Schnittebenen entsprechende Kernspin-Aufnahmen vor:

| Schnittebene (Abbildung 12) | Lokalisation | Betroffene Strukturen |
|-----------------------------|------------------|---|
| 1 (unten, kaudal) | - | - |
| 2 | - | - |
| 3 | l-d-m | PN, CSF, PCF |
| 4 | l-d-m m-v-m | PN, CSF, PCF, möglicherweise NRTP PN, CSF, PCF |
| 5 | l-d-m m-v-m | PN, CSF, PCF, möglicherweise NRTP PN, CSF, PCF |
| 6 (oben, rostral) | l-d-m/l m-m-m | PN, CSF, PCF PN, CSF, PCF |

2.2.2. Patient B

2.2.2.1. Klinische Befunde

Patient B war zum Zeitpunkt der Untersuchungen ein 67jähriger Mann, der unter Gangunsicherheit, Ungeschicklichkeit auf der rechten Körperseite, einem Spontannystagmus (schneller Wechsel langsamer und schneller Augenbewegungen in jeweils entgegengesetzte Richtungen) nach rechts (bezogen auf die schnelle Phase), einer linksseitigen Hemiataxie (halbseitige Störung der Koordination von Bewegungsabläufen) und einer leichten Hemiparese rechts (unvollständige Lähmung einer Körperhälfte, wird z.B. durch Pronation der Hand, d.h. Bewegung der Handfläche nach unten bei Haltung der Hand mit Daumen

nach oben, deutlich) und einer Feinmotorikstörung der rechten Hand litt. Es fanden sich bei diesem Patienten keine Pyramidenbahnzeichen. Als 16 Tage nach dem Vorfall die Messungen durchgeführt wurden, waren noch Residuen der initial ausgeprägten Dysarthrie, Schwindel, eine Paraparese (unvollständige Lähmung beider Beine) und eine Gangunsicherheit vorhanden. Es wurde außerdem eine leichte rechtsbetonte Zeigeataxie (Ataxie: Störung der normalen Bewegungsabläufe) festgestellt.

2.2.1.2. Lokalisation der Läsion

Verursacht wurden die Symptome bei Patient B von einem linksseitigen ischämischen Pons-Insult. Die Läsion wird in Abbildung 14 dokumentiert, die auf der linken Seite Aufnahmen zeigt, welche den Schnittebenen 1, 3 und 5 in Abbildung 12 entsprechen. Rechts ist eine Aufnahme im Sagittalschnitt zu sehen, bei der die vertikale Ausdehnung der Läsion gut zu erkennen ist. Die Läsionen in den fehlenden Schnittebenen können deshalb nur aus dem Sagittalschnitt (rechts) gewonnen und per Interpolation geschätzt werden (in Klammern):

| Schnittebene (Abbildung 12) | Lokalisation | Betroffene Strukturen |
|------------------------------------|---------------------|------------------------------|
| 1 (unten, kaudal) | l-m-m | PN, CSF, PCF |
| 2 | (l-m/d-m) | (PN, CSF, PCF) |
| 3 | l/m-m/d-m | PN, CSF, PCF, NRTP |
| 4 | (l/m -m/d-m) | (PN, CSF, PCF, NRTP) |
| 5 | l/m -d-m | PN, CSF, PCF, NRTP |
| 6 (oben, rostral) | (l/m -d-m) | (PN, CSF, PCF) |

2.2.3. Patientin C

2.2.3.1. Klinische Befunde

Patientin C war eine 42jährige Frau, die nach einem zweifachen Insult-Ereignis (im Abstand von 15 Tagen) linksseitig unter einer Hemihypästhesie, einer Hemiparese (leicht Arm- und distal-betont), einer Feinmotorikstörung, einer Fazialismundastschwäche und einer Dysarthrie litt. Auch bei dieser Patientin fanden sich keine Pyramidenbahnzeichen. Die

Messungen an dieser Patientin wurden 23 Tage nach dem ersten Insult durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt war nur noch die Fazialisparese in milder Form vorhanden.

2.2.3.2. Lokalisation der Läsion

Die Defizite von Patientin C wurden durch zwei ischämische, pontine Insulte verursacht, die zuerst links, dann rechts in einem Abstand von 15 Tagen auftraten. Ihre Lokalisationen ergeben sich aus den in Abbildung 15 gezeigten Aufnahmen. Links sind drei Bilder gezeigt, die den Schnittebenen 1, 3 und 5 in Abbildung 12 links entsprechen. Die durch die beiden Insulte verursachten Schädigungen erscheinen im mittleren der Bilder als helle Flächen im linken und rechten Teil der Brücke. Die jüngere Läsion ist in Abbildung 15 rechts oben nochmals gezeigt (diffusionsgewichtete Aufnahme zur Hervorhebung des Insults). Sie liegt auf der rechten Seite und ist größer als die linksseitige Läsion, die 15 Tage vorher auftrat. Abbildung 15 rechts unten zeigt einen Frontalschnitt (T2-gewichtet), der die vertikale Ausdehnung der rechten Läsion verdeutlicht und in den die drei Schnittebenen eingezeichnet sind. Wie bei Patient B wurden die folgenden Angaben zu den Ebenen 2, 4 und 6 geschätzt:

| Schnittebene (Abbildung 12) | Lokalisation | Betroffene Strukturen |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 1 (unten, kaudal) | r-m-m/l | PN, CSF, PCF |
| 2 | (r-m-m/l) | (PN, CSF, PCF) |
| 3 | r-m-m/l r-d-m r-d-l l-m-m/l | PN, CSF, PCF PN, CSF, PCF, wahrscheinlich NRTP PN, CSF, PCF, LM PN, CSF, PCF |
| 4 | (r-m-m/l) (l-m-m/l) | (PN, CSF, PCF) (PN, CSF, PCF) |
| 5 | - | - |
| 6 (oben, rostral) | - | - |

2.2.4. Patientin D

2.2.4.1. Klinische Befunde

Patientin D war zum Untersuchungszeitpunkt eine 76jährige Frau, die aufgrund eines Schwankschwindels mit Fallneigung zur rechten Seite und einer übermäßig schnellen Gewichtsabnahme in der Neurologischen Universitätsklinik untersucht wurde. Es wurden keine pathologischen Reflexe nachgewiesen. 30 Tage nach dem erstmaligen Auftreten des Schwindels fanden die Messungen der Augen- und Handbewegungen von Patientin D statt.

2.2.4.2. Lokalisation der Läsion

Die computer- und kernspintomografischen Untersuchungen ließen einen Tumor (Gliom) erkennen, lokalisiert in der linken oberen Pons. Die durch den Tumor verursachte Läsion bei Patientin D liegt relativ weit oben (rostral). Abbildung 16 zeigt (T1-gewichtet mit Kontrastmittel) neben drei Horizontalschnitten (rechts), die um die Schnittebene 6 in Abbildung 12 links liegen, drei Frontalschnitte, aus denen die vertikale Lage und Ausdehnung zu entnehmen ist. Die helle, ringförmige Struktur ergibt sich aus der Kontrastmittelaufnahme im Randgebiet des Tumorgewebes. Die Raumforderung hat eine Ausdehnung von ungefähr 1 cm Durchmesser.

| Schnittebene (Abbildung 12) | Lokalisation | Betroffene Strukturen |
|------------------------------------|---------------------|------------------------------|
| 1 (unten, kaudal) | - | - |
| 2 | - | - |
| 3 | - | - |
| 4 | - | - |
| 5 | - | - |
| 6 (oben, rostral) und oberhalb | I-m-I | CSF, PCF, PN |

2.2.5. Patient E

2.2.5.1. Klinische Befunde

Patient E war zum Untersuchungszeitpunkt ein 41jähriger Mann. Er litt initial unter einer peripheren rechtsseitigen Facialisparesie mit inkomplettem Augenschluss rechts, unter einer Störung der Geschmackswahrnehmung im Bereich der rechten Zungenhälfte und unter Geräuschüberempfindlichkeit (Hyperakusis) rechts. Pathologische Reflexe konnten nicht nachgewiesen werden. 25 Tage nach dem akuten Auftreten seiner Beschwerden nahm Patient E an den Messungen teil. Die Fazialisparese war nach klinischer Einschätzung Folge einer Schädigung im Verlauf der Fazialisnerven und hatte nichts mit dem pontinen Insult zu tun.

2.2.5.2. Lokalisation der Läsion

Die kernspintomografische Untersuchung von Patient E ergab einen kleinen Insult im Bereich der linksseitigen PN. Seine Lage lässt sich den kernspintomografischen Aufnahmen in Abbildung 17 entnehmen. Die drei rechten Bilder (T2-gewichtet) entsprechen den Schnittebenen 2, 4 und 6 in Abbildung 12 rechts. Der als heller Fleck sichtbare Insult ist zusätzlich links in einem Sagittalschnitt (T1-gewichtet) in seiner vertikalen Ausdehnung erkennbar.

| Schnittebene (Abbildung 12) | Lokalisation | Betroffene Strukturen |
|-----------------------------|--------------|-----------------------|
| 1 (unten, kaudal) | - | - |
| 2 | - | - |
| 3 | - | - |
| 4 | I-v-I | PN, PCF, CSF |
| 5 | (I-v-I) | (PN, PCF, CSF) |
| 6 (oben, rostral) | I-v-I | PN, PCF, CSF |

2.2.6. Patient F

2.2.6.1. Klinische Befunde

Als Patient F an den Untersuchungen im Rahmen dieser Studie teilnahm, war er ein 67 Jahre alter Mann. Vier Tage vor den Messungen erlitt der Patient eine Hirnstammischämie und wurde daraufhin klinisch untersucht. Am Tag der Untersuchung wurden bei Patient F folgende Defizite festgestellt: Eine leichte Blickfolgessakkadierung, eine leichte Sakkadenhypometrie nach rechts, eine leichte Lähmung des Linken Armes und Beines, eine Abweichtendenz nach links beim Gehen (insbesondere beim so genannten "Seiltänzerengang"¹⁵), eine Fallneigung nach links beim Einbeinstand links, ein linksseitig dysmetrischer Finger-Nase-Versuch, ein ataktischer Knie-Hacke-Versuch¹⁶ links und eine linksseitige Bradydysdiadochokinese¹⁷. Außerdem wurde ein positives Babinski-Zeichen linksseitig festgestellt.

2.2.6.2. Lokalisation der Läsion

Die computer- und kernspintomografischen Untersuchungen ergaben bei Patient F in der oberen (rostralen) rechten Brücke einen ischämischen Insult. Einige horizontale und sagittale Schnitte (diffusionsgewichtet sowie T1- und T2-gewichtet mit Kontrastmittel), aus denen sich die Lage der Läsion auf Höhe der Schnittebenen 4 bis 6 ermitteln lässt, zeigt Abbildung 18.

¹⁵ Beim Seiltänzerengang muss der Patient Fuß vor Fuß über eine Linie gehen, wobei einmal die Augen offen und einmal geschlossen sind.

¹⁶ Beim Knie-Hacke-Versuch muss der Patient seine Ferse genau auf das Knie des anderen Beins setzen, um dann die Ferse auf der Schienbeinkante nach unten zu bewegen.

¹⁷ Darunter versteht man Schwierigkeiten bei schnellen alternierenden Bewegungen, wie sie z.B. auftreten, wenn man die Hände schnell abwechselnd mit der Handfläche nach oben bzw. unten dreht.

| Schnittebene (Abbildung 12) | Lokalisation | Betroffene Strukturen |
|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 1 (unten, kaudal) | - | - |
| 2 | - | - |
| 3 | - | - |
| 4 | r-m-m | PN, PCF, CSF |
| 5 | r-m-m | PN, PCF, CSF, wahrscheinlich NRTP |
| 6 (oben, rostral) | r-m-m | PN, PCF, CSF, wahrscheinlich NRTP |

2.2.4. Zusammenfassung

Alle sechs Patienten zeigten räumlich gut umschriebene Läsionen in der Brücke. Bei allen war Gewebe geschädigt, welches den PN zuzuordnen ist. Die corticospinalen Fasern der Pyramidenbahn sowie corticopontine und pontocerebelläre Fasern waren ebenfalls betroffen. In welchem Zusammenhang stehen die klinischen Befunde mit den Läsionen der Patienten? Eine Läsion der Pyramidenbahn verursacht Störungen des Stehens und Gehens und eine Schwäche, die mit einer Erhöhung des Muskeltonus verbunden ist. Aufgrund dieser Schwäche sieht man insuffiziente Halteversuche. Bei einseitigen Verletzungen der Pyramidenbahn entsteht eine Hemiparese. Da die Fasern der Pyramidenbahn unterhalb des Pons, in der so genannten Pyramide, die Seiten kreuzen, sind solche Defizite contralateral, also auf der Körperseite, die der Läsion gegenüberliegt, wie bei den Patienten A, B, C, D und F zu erkennen ist. Die Läsion von Patient E lag weit lateral im Bereich der pontocerebellären Fasern (PCF), so dass hier contralaterale Defizite aufgrund einer Pyramidenbahn-Schädigung ausblieben.

Ein besonderer Teil der Pyramidenbahnfasern sind die des corticobulbären Traktes, welche vom Großhirn in den Nucleus facialis im unteren Hirnstamm führen und für die Innervation der Facialisnerven zuständig sind. Es wurde bereits 1958 in einer anatomischen Studie von (Kuypers, 1958) gezeigt, dass die corticobulbären Fasern bis auf wenige Ausnahmen im Tegmentum in den hier betrachteten Schnittebenen ausschließlich contralateral verlaufen und die Seiten weiter unterhalb kreuzen.

Die Hypästhesie, welche bei Patient C diagnostiziert wurde, ist darauf zurückzuführen, dass hier die aufsteigenden sensorischen Signale des Lemniscus medialis betroffen waren. Bei den anderen Patienten traten keine wesentlichen Sensibilitätsstörungen auf, weshalb dort der Lemniscus medialis zumindest größtenteils verschont geblieben sein musste.

Bei Patient B führte eine Läsion vestibulärer Fasern oder eine Schädigung der am optokinetischen Reflex¹⁸ beteiligten Zellen in NRTP (Crandall und Keller, 1985a; Suzuki et al., 1990) zu dem beobachteten Spontannystagmus nach rechts.

Die weiteren okulomotorischen Defizite, wie auch die Ataxien (Koordinationsstörungen), die bei den Patienten B und F zu beobachten waren, wiesen keine eindeutige Lateralität auf (Ataxien: Patient B ipsilateral, Patient F contralateral). Sie sind auf Läsionen der PN bzw. der pontocerebellären Fasern (PCF) zurückzuführen. Die anatomischen Arbeiten von Schmahmann und Mitarbeitern (Schmahmann et al., 2004b) haben gezeigt, dass die PCF nach dem Kreuzen auf die andere Seite weit auseinander streuen. Die Autoren weisen darauf hin, dass kleine pontine Läsionen daher eher ein contralaterales Defizit (bestehend aus einer Ataxie aufgrund der PCF/PN-Läsion und einer Hemiparese durch die Pyramidenbahnläsion) verursachen, weil die kleine Läsion die nach dem Seitenwechsel aufgefächerten Fasern weitgehend verschont. Bei Verletzungen mit größerer Ausdehnung sind auch die PCF, die auf der contralateralen Seite entspringen betroffen, weshalb man hier zusätzlich ipsilaterale Ausfälle (v.a. Ataxie u. Dysmetrie bei normaler Muskelstärke gegenüber contralateraler Hemiparese mit Dysmetrie, wenn die Stärke ausreicht) antrifft. Dass die Läsion bei Patient F etwas weniger ausgedehnt ist als bei Patient B, könnte deshalb der Grund dafür sein, dass die Ataxie (Finger-Nase- und Knie-Hacke-Versuch) bei Patient F ipsilateral, bei Patient B hingegen contralateral auftrat. Allerdings zeigen die positiven klinischen Ataxie-Versuche bei Patientin H (s. Abschnitt 2.4.), die eine Läsion im unteren Hirnstamm hatte, dass diese Tests nur eine begrenzte Aussagekraft bezüglich

¹⁸ Beim optokinetischen Reflex führt die Bewegung eines großflächigen Hintergrundes zu einer reflektorischen Mitbewegung der Augen.

Schädigungen der PCF besitzen. Die aufgrund meiner Messungen ermittelten okulo- und skelettmotorischen Defizite werden im Ergebnisteil quantitativ beschrieben und im Diskussionsteil näher analysiert.

Eine Schädigung des Tegmentums, die über den Lemniscus medialis (Patientin C) und den NRTP hinausginge und etwa den Nucleus abducens beträfe, kann bei den Patienten ausgeschlossen werden. Dass prämotorische Zellen oder Motoneurone, etwa im Nucleus abducens, bei diesen Patienten nicht verletzt wurden, kann auch funktionell dadurch nachgewiesen werden, dass die Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden bei gegebener Amplitude nicht geringer war, als bei gesunden Kontrollprobanden ("main sequence", s.u. 4.1.1.2. und 5.2.1.).

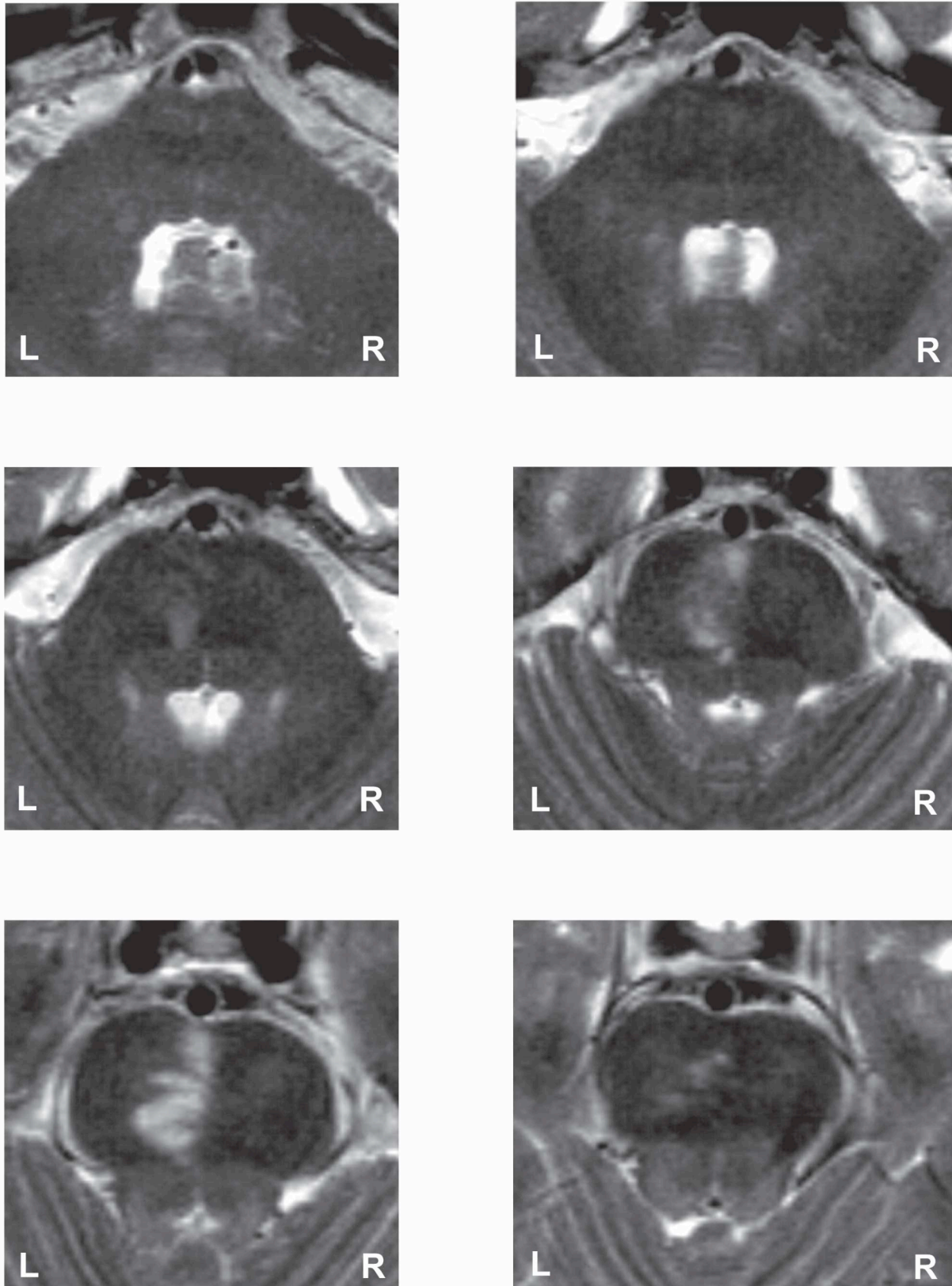


Abbildung 13: **Lokalisation der Läsion bei Patient A**

Kernspintomographische Aufnahmen des Pons von Patient A (T2-gewichtet). Die durch den Insult verursachten Schädigungen erscheinen als helle Flecken im linken und mittleren Teil der Brücke. Die 6 Schnittebenen entsprechen den in Abbildung 10 gezeigten fotografischen Aufnahmen. Betroffene Strukturen: siehe Text

L: links, R: rechts

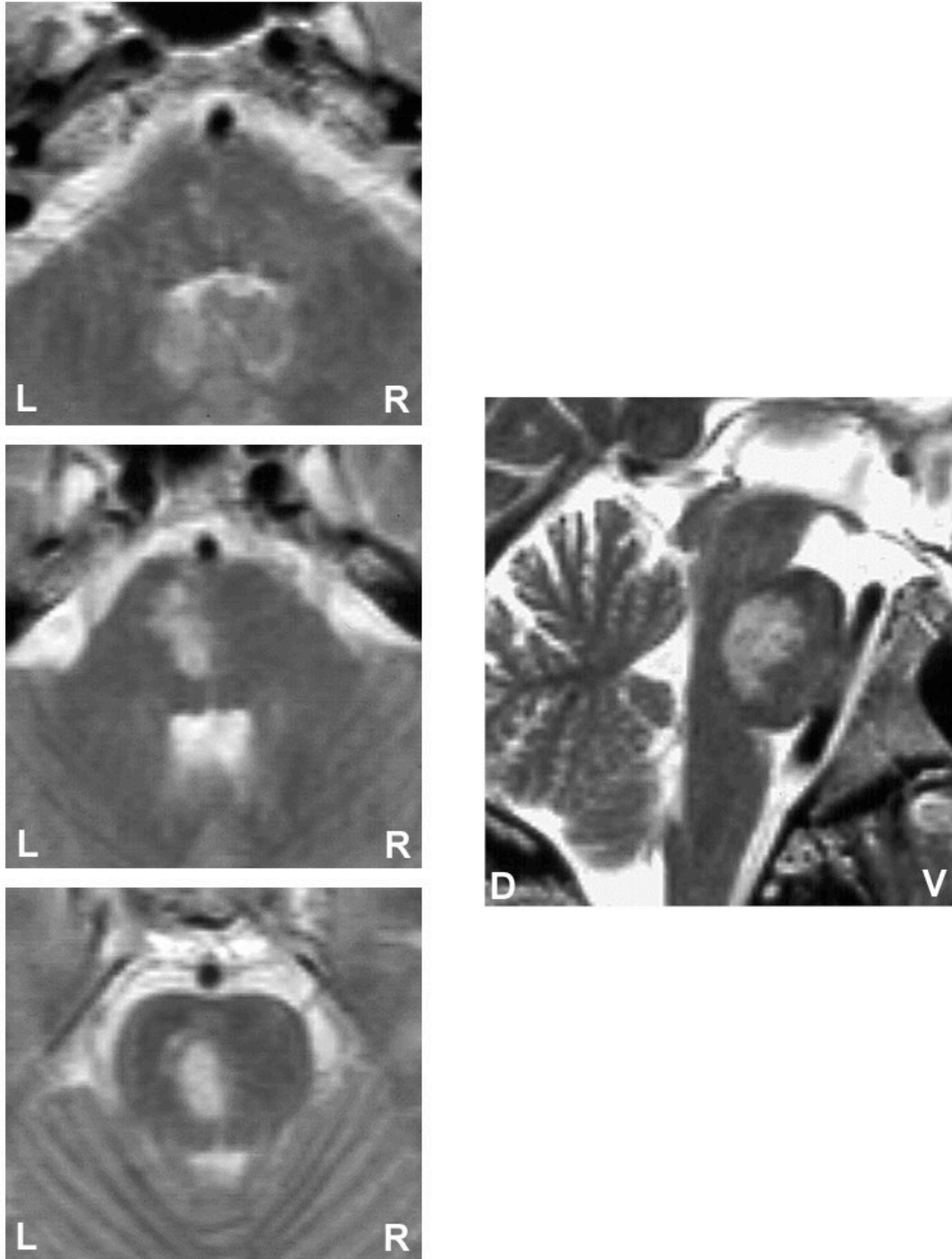


Abbildung 14: **Lokalisation der Läsion bei Patient B**

Kernspintomographische Aufnahmen (T2-gewichtet) der Brücke von Patient B.

Links: Die durch den Insult verursachte Schädigung erscheint als heller Fleck im linken und mittleren Teil der Brücke. Die 3 Schnittebenen entsprechen den in Abbildung 12 links gezeigten fotografischen Aufnahmen 1, 3 und 5.

Rechts: Ein Sagittalschnitt, bei dem die vertikale Ausdehnung der Läsion gut zu erkennen ist. Die Schnittebene liegt dort, wo die Läsion die größte dorso-ventrale Ausdehnung hat und ist leicht an dem ventral der Brücke gelegenen Blutgefäß (Arteria basilaris) zu erkennen.

L: links, R: rechts, D: dorsal (hinten), V: ventral (vorne)

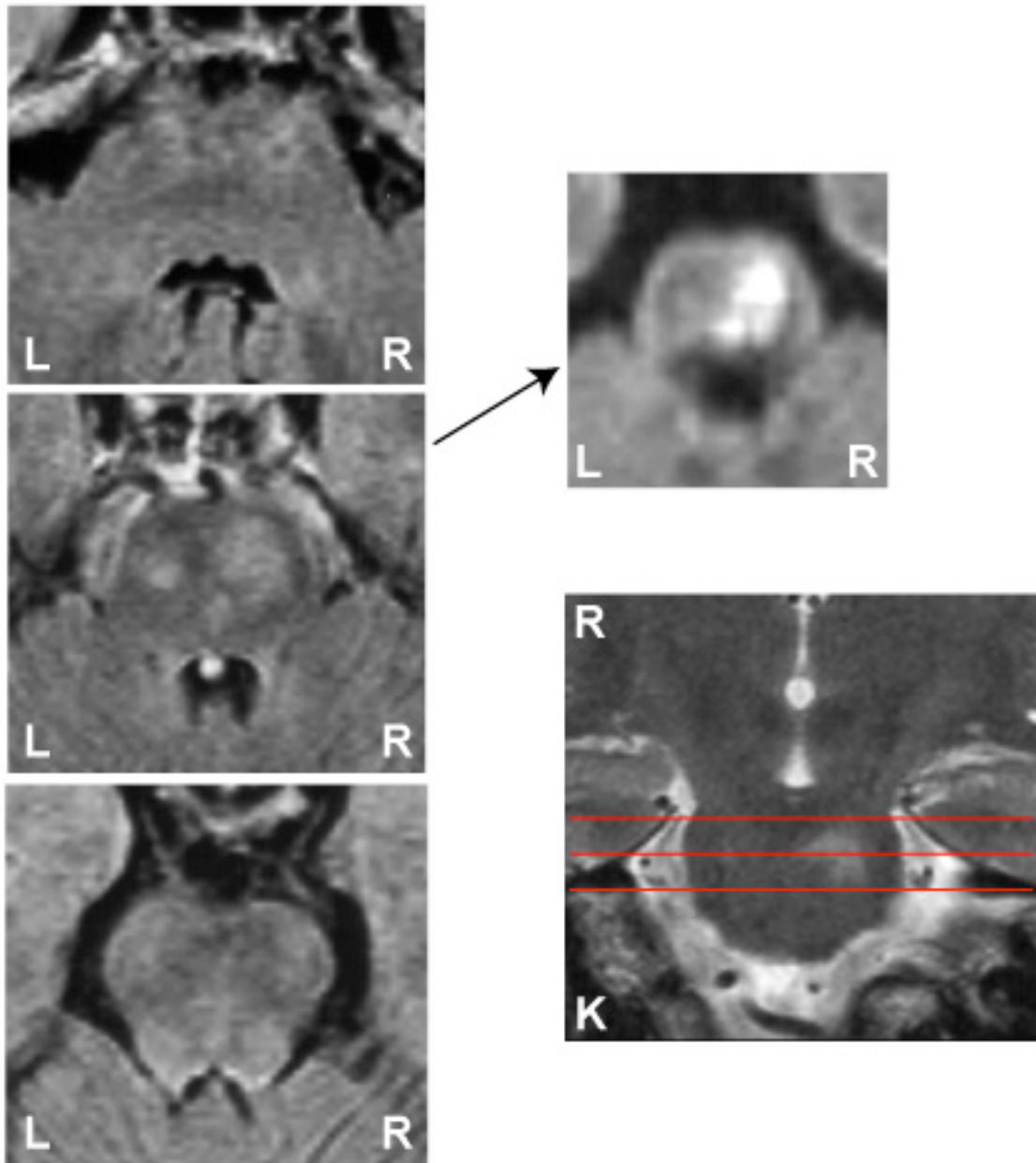


Abbildung 15: **Lokalisation der Läsion bei Patientin C**

Kernspintomographische Aufnahmen des Pons von Patientin C.

Links: T1-gewichtete Aufnahmen. Die durch die beiden Insulte verursachten Schädigungen erscheinen im mittleren Bild als helle Flächen im linken und rechten Teil der Brücke. Die 3 Schnittebenen entsprechen den in Abbildung 12 links gezeigten fotografischen Aufnahmen 1, 3 und 5.

Oben rechts: Eine diffusionsgewichtete Aufnahme von Schnittebene 3, bei der die jüngere Läsion deutlich zu erkennen ist.

Unten rechts: Ein Frontalschnitt (T2-gewichtet), auf dem die vertikale Ausdehnung vor allem der rechten, jüngeren Läsion ersichtlich wird. Die Schnittebenen 1, 3 und 5 sind eingezeichnet.

L: links, R: rechts, rechts unten: R: rostral (oben), K: kaudal (unten)

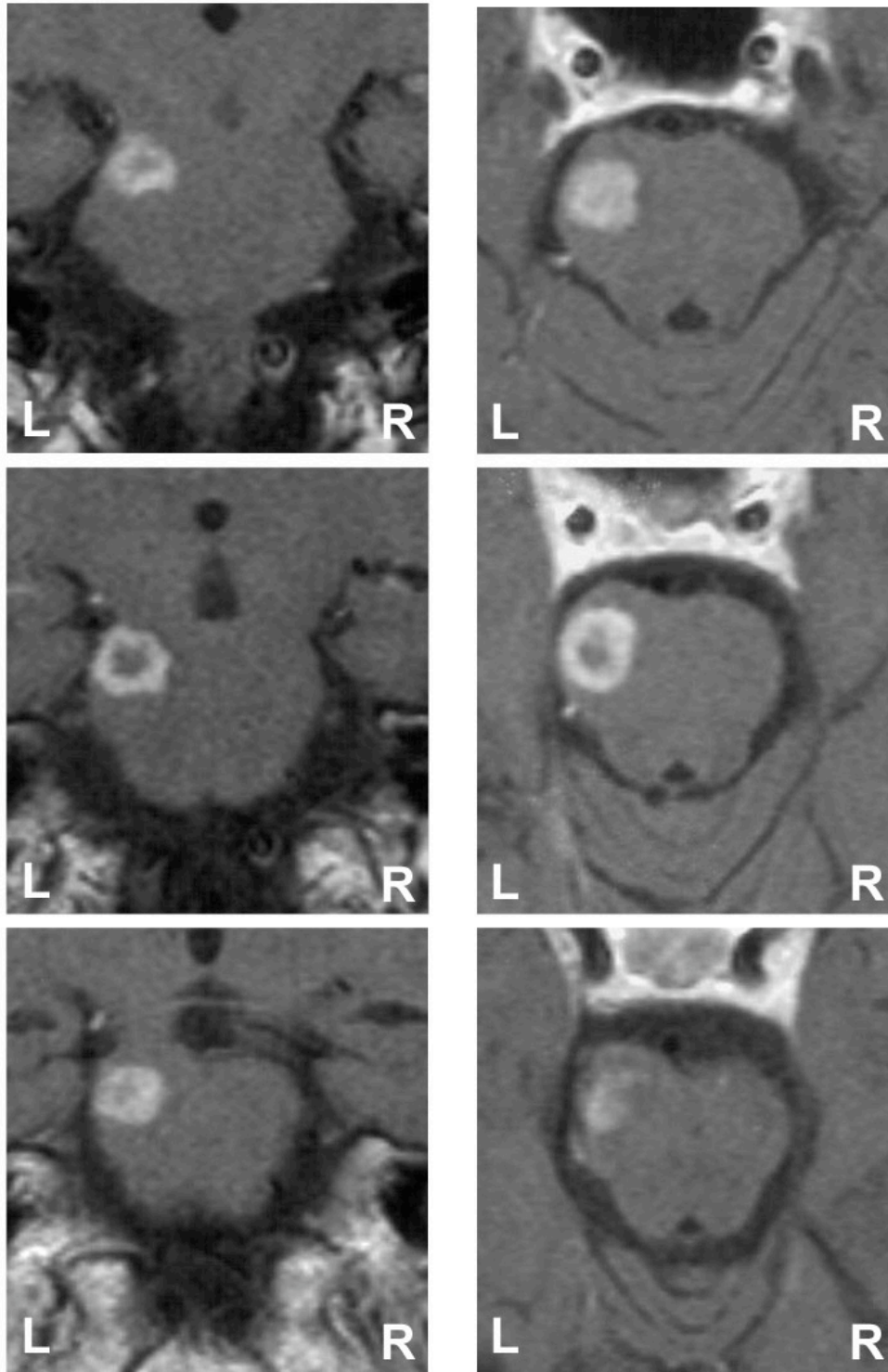


Abbildung 16: Lokalisation der Läsion bei Patientin D

T1-gewichtete kernspintomographische Aufnahmen des Pons von Patientin E. Die durch das Gliom verursachte Schädigung erscheint durch das verabreichte Kontrastmittel als hell umrandeter Fleck im linken oberen Teil der Brücke. Rechts: Die drei Schnittebenen liegen alle auf Höhe des in Abbildung 12 rechts unten gezeigten histologischen Schnitts 6. Links: Frontalschnitte, auf denen insbesondere die vertikale Ausdehnung und die hohe (rostrale) Lage der Läsion gut zu erkennen sind. L: links, R: rechts

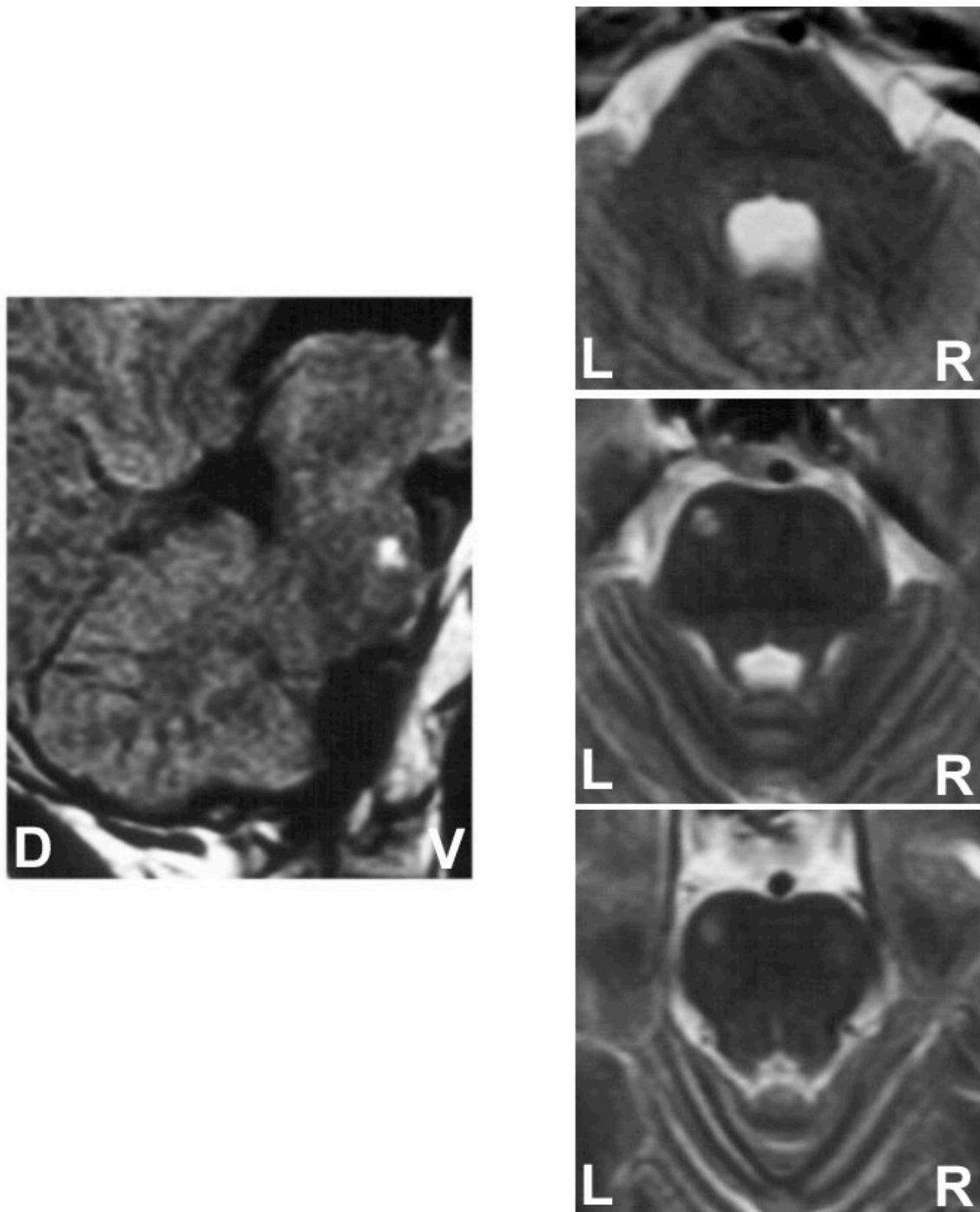


Abbildung 17: **Lokalisation der Läsion bei Patient E**

Kernspintomographische Aufnahmen des Pons von Patient E. Die durch den Insult verursachte Schädigung erscheint als heller Fleck im linken Teil der Brücke. Rechts: T2-gewichtete Aufnahmen. Die 3 horizontalen Schnittebenen entsprechen den in Abbildung 12 rechts gezeigten fotografischen Aufnahmen 2, 4 und 6. Links: Ein T1-gewichteter Sagittalschnitt, bei dem die vertikale Ausdehnung der relativ kleinen Läsion gut zu erkennen ist.

L: links, R: rechts, D: dorsal (hinten), V: ventral (vorne)

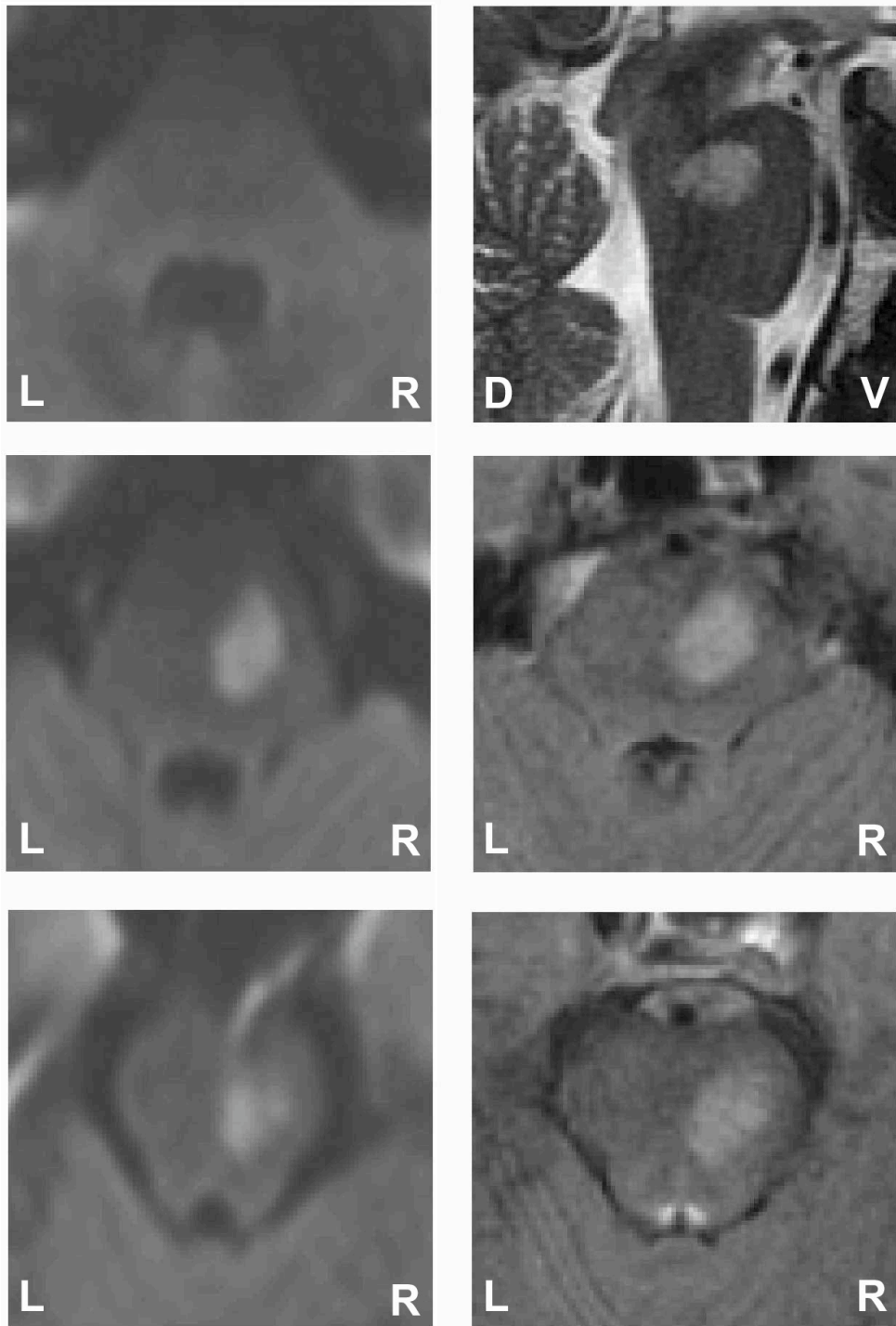


Abbildung 18: Lokalisation der Läsion bei Patient F

Kernspintomographische Aufnahmen des Pons von Patient F. Die durch den Insult verursachte Schädigung erscheint als heller Fleck im rechten oberen (rostralen) Teil der Brücke.

Linke Spalte: Diffusionsgewichtete Aufnahmen. Die Schnittebenen sind: oben: 3, mitte: zwischen 4 und 5, unten: 6 (s. Abbildung 12 für entsprechende Aufnahmen histologischer Schnitte).

Rechte Spalte, oben: T2-gewichtete Aufnahme, Sagittalschnitt

Rechte Spalte, mitte und unten: T1-gewichtete Aufnahmen der gleichen Ebenen wie links mitte/unten.

L: links, R: rechts, D: dorsal (hinten), V: ventral (vorne)

2.3. Patient G mit Kleinhirn-Läsion

Zur Verdeutlichung, wie Defizite bei Patienten aussehen, deren Kleinhirncortex global außer Funktion gesetzt ist, soll zusätzlich noch ein Patient betrachtet werden, der zum Zeitpunkt der Untersuchungen unter einer degenerativen Kleinhirnerkrankung litt.

2.3.1. Klinische Befunde

Patient G war, als die Messungen stattfanden, ein 56 Jahre alter Mann, bei dem eine SCA 6 (autosomal dominante Ataxie, spinocerebellärer Typ VI), also eine genetisch verursachte, globale cerebelläre Verkümmerng (Atrophie), die vermutlich schwerpunktmäßig die Purkinjezellen der Kleinhirnrinde betrifft, diagnostiziert wurde. Er litt unter den typischen Symptomen einer Kleinhirnerkrankung wie Rumpf-, Gang- und Standataxie, Dysmetrie, Falltendenz nach vorne oder nach hinten, generelle Muskelhypotonie, Intentionstremor, Gangabweichung, Vorbeizeigen.

2.3.2. Cerebelläre Atrophie

Abbildung 19 zeigt im Sagittalschnitt eine (T1-gewichtete) kernspintomografische Aufnahme, die deutlich die Degeneration der Kleinhirnrinde erkennen läßt. Sie besteht praktisch nur noch aus dem weißen Faseranteil, den man auch „arbor vitae“ nennt.

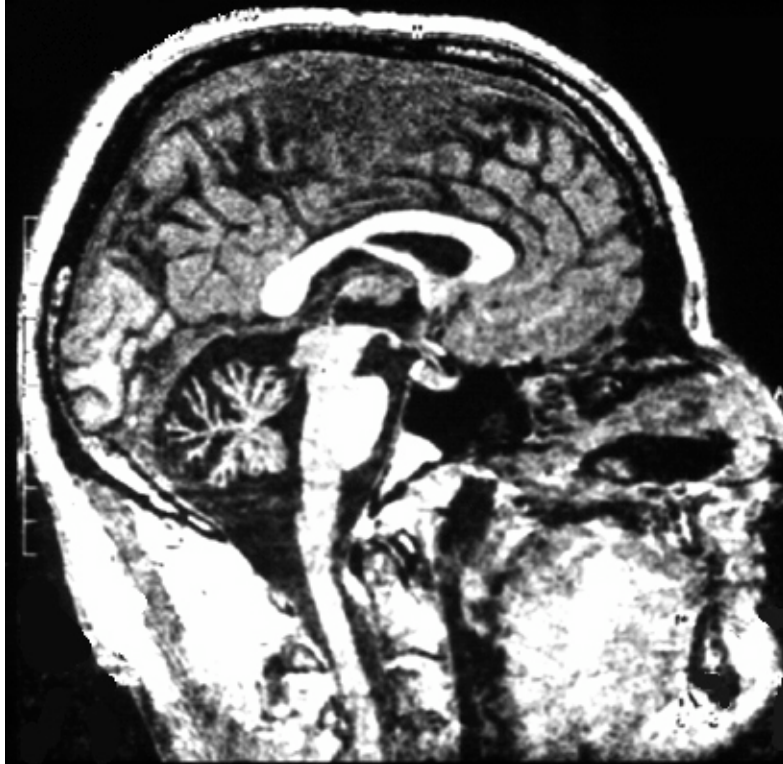


Abbildung 19: **globale cerebelläre Verkümmernng (Atrophie) bei Patient G**

Kernspintomographische Aufnahme (T1-gewichtet) des Kopfs von Patient G im Sagittalschnitt. Die Kleinhirnrinde ist aufgrund einer SCA 6 (autosomal dominante Ataxie, spinocerebellärer Typ VI) weitgehend zerstört.

2.4. Patientin H mit Läsion des unteren Hirnstamms (Medulla oblongata)

Um nachzuweisen, dass nicht schon eine Hirnstammläsion an sich okulo- und skelettmotorische Defizite verursacht, sondern dass dafür vielmehr bei den Patienten A, B, C, D, E und F die Lokalisation der Läsion in des Pons entscheidend ist, wird zusätzlich noch eine Patientin präsentiert, deren unterer Hirnstamm durch eine Läsion geschädigt wurde.

2.4.1. Klinische Befunde

Die zum Untersuchungszeitpunkt 56 Jahre alte Patientin H wurde aufgrund von plötzlich aufgetretenen Schmerzen in der Nackenregion, einem rechtsseitigen Horner-Syndrom¹⁹, einem Schwankschwindel nach rechts und einem Taubheitsgefühl der rechten Gesichtshälfte in die Klinik eingeliefert. Zum Zeitpunkt der Untersuchung, 14 Tage nach dem ersten Auftreten der Symptome, litt sie noch unter lokalen Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und einem leichten Horner-Syndrom rechts. Die neurologische Untersuchung ergab ein erschwertes Einbeinhüpfen rechts, einen rechtsseitig hypermetrischen Finger-Nase-Versuch sowie einen rechtsseitig erschwerten Knie-Hacke-Versuch²⁰. Als Ursache stellte sich eine Dissektion (Gefäßwandinriss) der Arteria vertebralis, die eine kleine ischämische Läsion im rechts-paramedianen Anteil der Medulla oblongata zur Folge hatte, heraus.

2.4.2. Lokalisation der Läsion

Abbildung 17 zeigt oben eine kernspintomografische Aufnahme (T1-gewichtet) im Sagittalschnitt, aus der sich die beiden Schnittebenen entnehmen lassen, deren (T2-gewichtete) Aufnahmen im unteren Teil der Abbildung die Läsion in der Medulla oblongata als hellen Fleck erscheinen lassen. Dass die klinisch festgestellten Defizite fast ausschließlich ipsilateral (auf Seite der Läsion) waren, lag daran, dass die Läsion unterhalb der Pyramide lag, wo ein Großteil der Pyramidenbahnfasern auf die andere Seite kreuzen. Eine Läsion des Pons kann bei dieser Patientin ausgeschlossen werden. Dies macht

¹⁹ Unter dem Horner-Syndrom versteht man eine Kombination aus einer einseitigen Pupillenverengung (Miosis), einem hängenden Augenlid (Ptosis) und dem Zurücksinken des Augapfels in die Augenhöhle (Enophthalmus). Es entsteht üblicherweise durch Lähmung der Sympathikusinnervation des Auges. Ursachen hierfür können unter anderem Infarkte des Hirnstammes sein, welche die absteigende zentrale sympathische Bahn schädigen.

²⁰ Beim Knie-Hacke-Versuch, muss der Patient seine Ferse genau auf das Knie des anderen Beins setzen, um dann die Ferse auf der Schienbeinkante nach unten zu bewegen.

deutlich, wie wenig spezifisch die klinischen Ataxie-Tests "Finger-Nase-" und "Knie-Hacke-Versuch" sind, die bei dieser Patientin positiv ausfielen, und die möglicherweise als Hinweis auf Kleinhirnschäden gewertet werden. Ursache für diese Koordinationsstörungen könnte bei Patientin G neben der Pyramidenbahnverletzung auch die Schädigung aufsteigender Kleinhirnafferenzen sein.

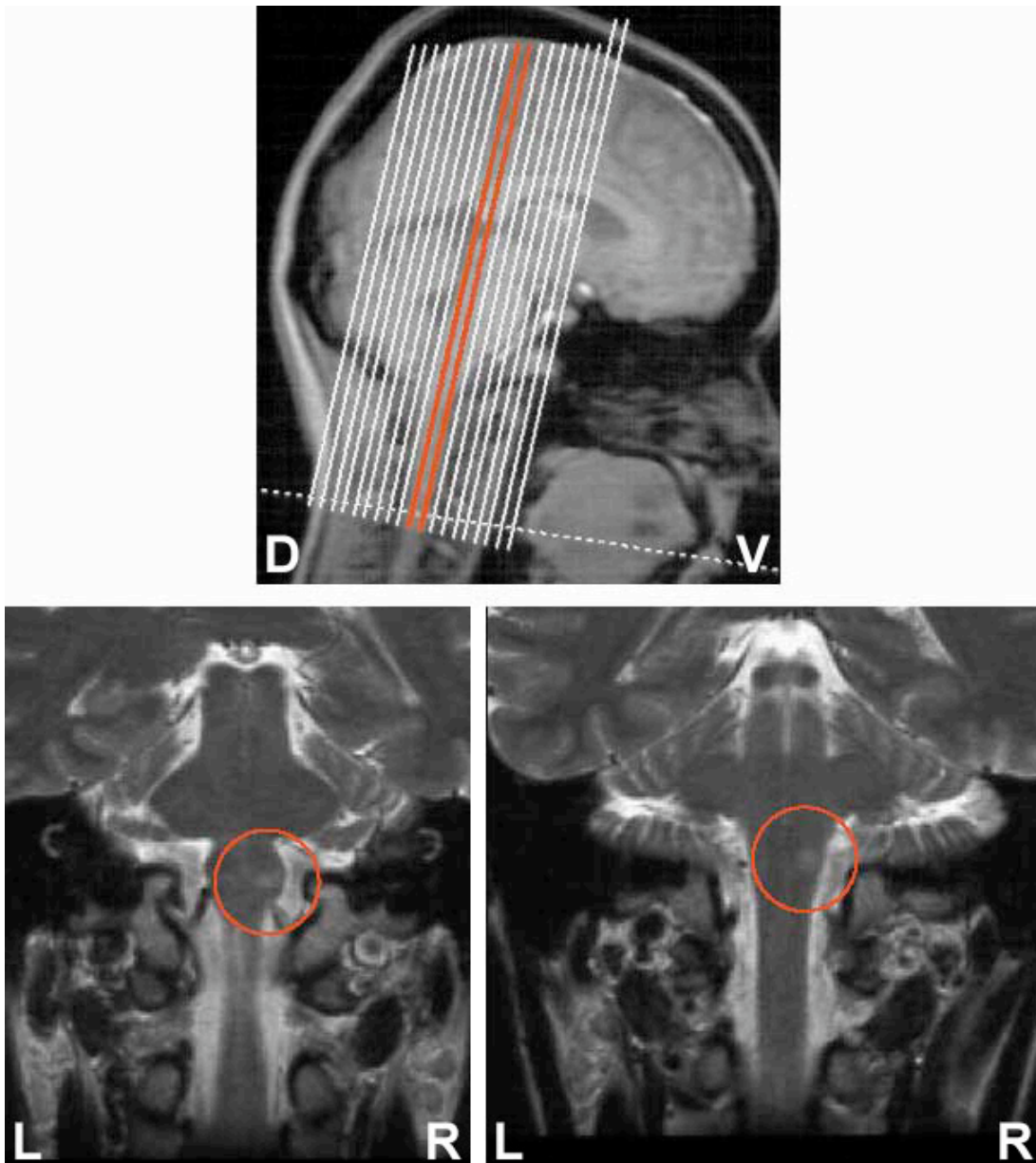


Abbildung 20: **Lokalisation der Läsion bei Patientin H**

Kernspintomographische Aufnahmen des Kopfes von Patientin H im Sagittalschnitt (oben, T1-gewichtet) und Frontalschnitt (unten, T2-gewichtet). Die unteren Aufnahmen entsprechen den oben markierten Schnittebenen. Der ischämische Insult in der rechten Medulla oblongata ist als heller Fleck zu erkennen.

L: links, R: rechts, D: dorsal (hinten), V: ventral (vorne)

3. Methoden

3.1. Kontrollpersonen

Jedem Patienten wurde eine Gruppe von 4 gesunden Kontrollpersonen gegenübergestellt, die ein dem Alter der Patienten vergleichbares Alter hatten. Die Geburtsjahre der Patienten und der zugeordneten Kontrollpersonen lagen jeweils höchstens 8 Jahre (bei Patientin D 13 Jahre) auseinander. Das Kontrollkollektiv für die Patienten A, B, D und F sowie für die Patienten C, E und H war identisch; bei Patient G wurden vier Vergleichspersonen untersucht, die in den anderen Kontrollgruppen nicht vorkamen (Tabelle 1).

| Patient | Geburtsjahr | Geburtsjahre der Kontrollpersonen |
|---------|-------------|-----------------------------------|
| A | 1935 | 1932, 1934, 1936, 1939 |
| B | 1931 | 1932, 1934, 1936, 1939 |
| C | 1956 | 1952, 1961, 1962, 1963 |
| D | 1926 | 1932, 1934, 1936, 1939 |
| E | 1961 | 1952, 1961, 1962, 1963 |
| F | 1936 | 1932, 1934, 1936, 1939 |
| G | 1944 | 1939, 1940, 1946, 1952 |
| H | 1965 | 1952, 1961, 1962, 1963 |

Tabelle 1: **Alter der Patienten und der ihnen zugeordneten Kontrollpersonen**

3.2. Paradigmen, Instruktionen

3.2.1. Sakkaden

Die Versuchspersonen saßen auf einem Stuhl vor einem Computerbildschirm. Der Kopf der Versuchspersonen wurde mit Hilfe eines Beißbretts²¹ an einer an den Armlehnen des Stuhls befestigten Kopfstütze fixiert. Nach der Kalibrierung des Augenbewegungsmeßsystems, welches in Abschnitt 3.3.1. beschrieben wird, mittels Fixation in definierten Blickrichtungen bei ± 3 , ± 6 , ± 9 und ± 12 Grad (wobei negative Werte Richtungen nach links entsprechen), wurden die Versuchspersonen aufgefordert, den Sprüngen des präsentierten Blickziels so gut wie möglich zu folgen. Dieses bestand aus einem vertikalen roten Strich (Ausdehnung 4×12 Bogenminuten, Luminanz $0,2 \text{ cd/m}^2$). Der Verlauf eines einzelnen Durchgangs war folgendermaßen:

1. Ziel in der Mitte (0 Grad), Dauer: 1500 ms
2. Ziel bei ± 12 , oder ± 6 Grad, Dauer: 750 ms

Die Augenposition wurde im Zeitraum zwischen 1000 ms und 2250 ms nach Erscheinen des zentralen Fixationspunktes aufgezeichnet. Jede der vier möglichen Zielpositionen wurde in Abhängigkeit von dem Zeitraum, in dem die Versuchspersonen für die Untersuchung zur Verfügung standen, 5 bis 10 mal präsentiert, wobei die Reihenfolge zufällig war.

Ein weiterer Versuchsdurchgang wurde mit freiem Kopf durchgeführt. Hierbei wurde die Kopfposition über Ultraschall-Laufzeitmessung (s. 3.3.2.) gemessen und aus der Summe von Augen- und Kopfposition die Blickrichtung berechnet. Mit festem Kopf wurden die Patienten B, D, E, F und G untersucht, Sakkadenmessungen mit freiem Kopf fanden bei den Patienten A, B, C, D, E und H statt.

²¹ Bei dem verwendeten Beißbrett wurde ein Gebissabdruck in zahnmedizinisches Wachs gemacht und dieser unter kaltem Wasser ausgehärtet. Während des Experiments wurden die Versuchspersonen aufgefordert, in diesen Abdruck zu beißen, was gute räumliche Stabilisation des Kopfes gewährleistete.

3.2.2. Glatte Augenfolgebewegungen

Bei den Folgebewegungen wurde das Ziel nicht horizontal springend, sondern einer Sinus-Funktion entsprechend bewegt (Pendelbewegung). Die Frequenz betrug 0,5 Hz und die Amplitude 13,28 Grad. Die Präsentationszeit betrug 35 Sekunden. Die ersten 5 Sekunden wurden verworfen, um Einschwingeffekte der Augenbewegungsantwort zu ignorieren. Auch dieser Versuch wurde bei einigen Patienten mit freiem Kopf durchgeführt (Kopf fest: B, D, E, F, G; Kopf frei: A, B, D, E, H).

3.2.3. Zeigebewegungen

Um die Koordination von skelettmotorischen Bewegungen zu untersuchen, wurden die Versuchspersonen außerdem gebeten, Zeigebewegungen durchzuführen. Dabei wurde mit Hilfe eines ultraschallgestützten Messgeräts für Positionen im Raum ("3D-Tracker") die Position der benutzten Zeigefingerspitze im Raum erfasst (Messprinzip s.u.). Der Marker des Messgeräts war an einem Baumwollhandschuh befestigt, den die Versuchsperson über die Gebrauchshand streifte. Die Versuchsperson befand sich vor einer Anordnung von 4 roten und einer grünen Leuchtdiode (LED), die sich auf Augenhöhe bei Positionen von $\pm 11,25$ Grad (rot), $\pm 22,5$ Grad (rot) und 0 Grad (grün) befanden. Der horizontale Abstand der Augen zur zentralen, grünen Leuchtdiode betrug 70 cm. Vor dem eigentlichen Experiment wurde die Versuchsperson in einer Kalibrierungssequenz aufgefordert, mit ausgestrecktem Arm nacheinander in Richtung der fünf LEDs zu zeigen. Anschließend folgten die eigentlichen Zeigebewegungen. In deren Startposition zeigte die Handfläche nach unten bei senkrechtem Oberarm und rechtwinklig gehaltenem Ellenbogengelenk. Die Hand ruhte auf einer Ablage. Der Ablauf einer einzelnen Zeigebewegung war folgendermaßen:

1. Grüne LED an: 3 Sekunden
2. Grüne LED flackert: 1 Sekunde
3. Grüne LED erlischt. Eine der 4 roten LEDs leuchtet auf. Messung beginnt.
4. Zeigebewegung erfolgt von der Startposition auf die leuchtende rote Ziel-LED.
5. Messung endet nach 3 Sekunden mit Erlöschen der Ziel-LED.

Ein Signalton bei 1., 3. und 5. kennzeichnete den Beginn des Durchgangs, den gewünschten Beginn der Bewegung und das Ende der Messung.

Auch hier wurde jede der vier möglichen Zielpositionen in zufälliger Reihenfolge 5 bis 10 mal präsentiert. Bei allen Patienten fanden die Messungen mit der rechten Hand statt, bei den Patienten B, C, D, E und H wurden zusätzlich Bewegungen des linken Arms untersucht.

3.2.4. Greifbewegungen

Um zu untersuchen, ob es möglicherweise unterschiedliche anatomische Substrate für Zeigebewegungen, die eine Platzierung der Hand bewirken (Ort des Zielobjekts) auf der einen Seite und Greifbewegungen, die eine feinmotorische Formation der Hand (Form und Orientierung des Zielobjekts) erfordern, auf der anderen Seite gibt, wurde zusätzlich ein Versuch durchgeführt, bei dem die Versuchspersonen instruiert wurden, mit Daumen und Zeigefinger einen Holzklötz zu greifen. Es wurden Holzklötze mit einer Tiefe von 2 cm, einer Länge von 20 cm und Breiten von 2 cm, 5 cm und 10 cm verwendet. Sie wurden in Augenhöhe befestigt, wobei die Orientierung relativ zur Vertikalen 0 Grad, 45 Grad oder 90 Grad betrug. Die Ausgangslage der Hand war identisch mit derjenigen bei den Zeigebewegungen. Der horizontale Abstand der Fingerspitzen zur frontoparallelen Ebene, in der sich die Klötze befanden, betrug 23 cm. Es wurden drei auf einem Handschuh befestigte Marker eingesetzt, um die Positionen der Fingerspitzen von Daumen und Zeigefinger, sowie des Zeigefingerknöchels zu bestimmen.

Bei den Patienten C, F und G konnten aus Gründen beschränkter Messzeit keine Greifbewegungsmessungen durchgeführt werden. Bei den Patienten A, B, D, E und H wurde die Motorik der rechten Hand und bei den Patienten B, D, E und H zusätzlich die der linken Hand untersucht.

3.3. Datenerfassung

3.3.1. Infrarot-Reflexionssystem zur Augenbewegungsmessung

Zur Messung der Augenbewegungen wurde ein in Zusammenarbeit mit unserer Elektronik-Werkstatt entwickeltes Messgerät verwendet, welches auf einer Infrarot-Reflexionstechnik beruht. Das Auge wird dabei mit infrarotem Licht möglichst homogen ausgeleuchtet. Rechts und links der Leuchtdiode sind zwei Fotodioden angeordnet, die auf den Rand der Iris gerichtet sind. Das Differenzsignal dieser beiden Detektoren hängt davon ab, wie groß der jeweils registrierte Anteil reflektierten Lichts ist und ist daher ein Maß für die horizontale Augenposition (Abbildung 21).

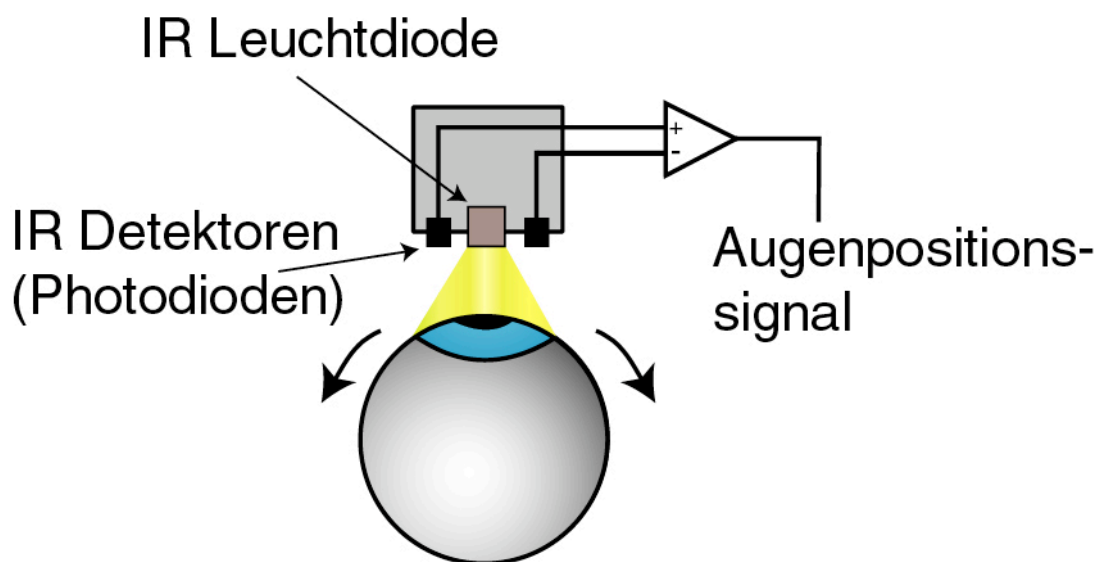


Abbildung 21: **Prinzip der Augenpositionsmessung mit der Infrarot-Reflexions-Technik**

Eine Leuchtdiode leuchtet das Auge mit infrarotem Licht gleichmäßig aus. Zwei Fotodioden sammeln einen Teil des reflektierten Lichts auf. Die Differenz der Detektorantworten liefert ein gutes Maß für die horizontale Position des Augapfels.

Es gibt auch ähnliche Systeme, die durch ein zusätzliches Paar vertikal angeordneter Fotodioden in der Lage sind, zusätzlich die vertikale Komponente der Augenbewegungen zu messen. Dies funktioniert aber, bedingt durch die Lidabdeckung, nur unzureichend. Der von

mir entwickelte und verwendete Eyetracker war nur in der Lage, die horizontale Komponente der Augenbewegungen zu erfassen.

Das System zeigt ein nichtlineares Sättigungsverhalten, da, wenn das Auge vor einen der Detektoren gewandert ist, sich der Anteil reflektierten Lichts nur unwesentlich ändert. Daher wurde eine Kalibrierung des Systems durchgeführt, bei der mittels nichtlinearer Regression ein Polynom dritten Grades an die gemessenen Werte bei Blickrichtungen von ± 3 , ± 6 , ± 9 und ± 12 Grad angepasst wurde. Damit ließen sich anschließend die gemessenen Werte in die entsprechenden Augenpositionen umrechnen (Abbildung 22). Das System erreicht im Bereich von -15 bis 15 Grad Sehwinkel eine Auflösung von unter $0,2$ Grad (s. Berechnung der Auflösung im Anhang A1). Die Messrate betrug 250 Hz.

Leuchtdiode und Detektoren waren an einem Brillengestell befestigt und konnten mittels eines Justierungssystems exakt vor dem rechten Auge positioniert werden. Dies ist wichtig, weil die Signalstärke wesentlich vom Abstand der Sensoren zum Augapfel abhängt. Ähnliche

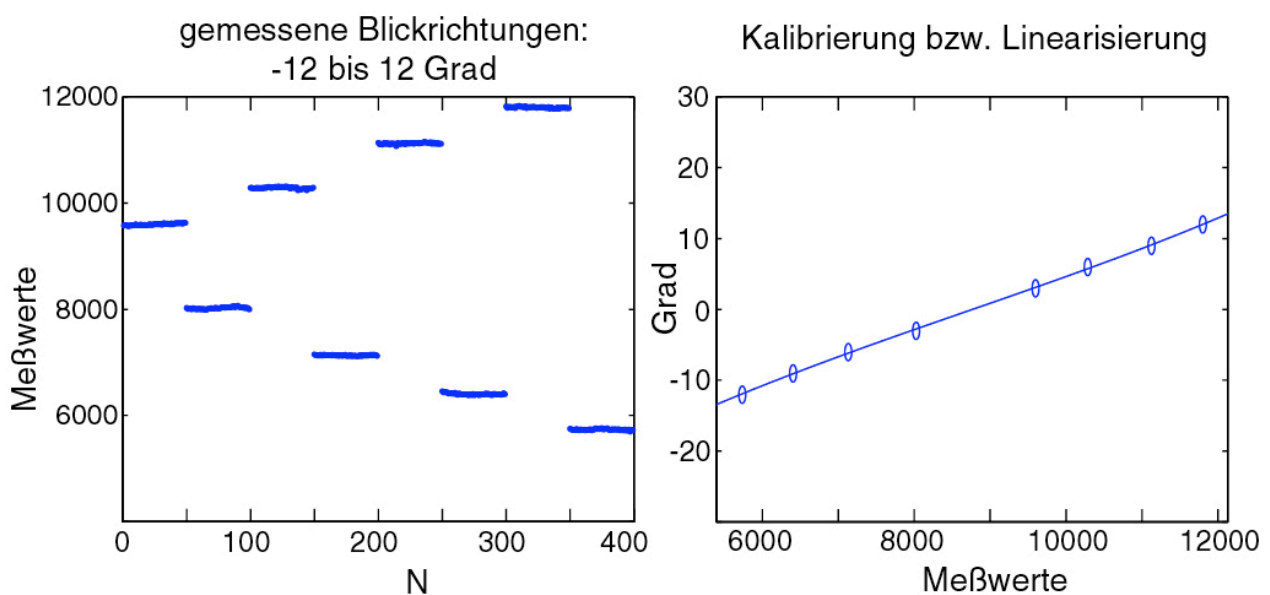


Abbildung 22: **Kalibrierung des Augenpositionssignals**

Bei Blickrichtungen von bei ± 3 , ± 6 , ± 9 und ± 12 Grad registrierte Messwerte (willkürliche Einheiten für die gemessene Spannung) wurden benutzt, um mit einer nichtlinearen Regression unter Verwendung eines Polynoms dritter Ordnung das Meßsystem zu kalibrieren (rechts). Für jede Blickrichtung wurden die ersten 50 Messwerte (entspricht 200 ms) aufgenommen (links, 8 mal 50 ergibt $N=400$) und jeweils der Mittelwert gebildet (rechts: Kreise).

Systeme zur Erfassung von Augenbewegungen mit dem gleichen Messprinzip werden bei (Kimmig et al., 1999; Levine, 1984) beschrieben.

Es wurde nur das rechte Auge untersucht (monokuläre Messung). Da keine Zielbewegung in der Tiefe erfolgte, also keine Vergenzbewegungen nötig waren, und die Probanden und Patienten auch nicht schielten, konnte von einer hinreichenden Korrelation der Augenbewegungen ausgegangen werden und somit war die Erfassung der Bewegungen des rechten Auges ausreichend.

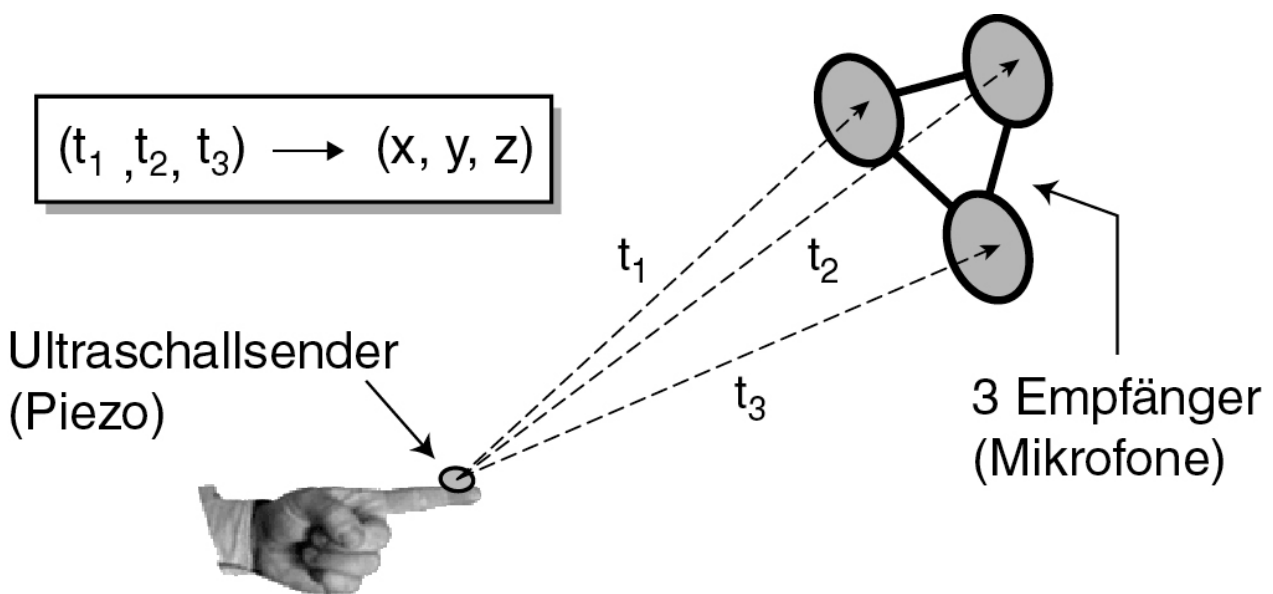


Abbildung 23: **Positionsbestimmung durch Ultraschall-Laufzeitbestimmung**

Die Position (x,y,z) eines Ultraschallsenders lässt sich aus den Laufzeiten (t_1, t_2, t_3) zu drei raumfesten Mikrofonen ermitteln.

3.3.2. Ultraschall-Laufzeitmessung

Zwei wichtige Verfahren, die derzeit bei medizinischen Untersuchungen eingesetzt werden, um die Positionen von Punkten im Raum zeitlich hoch aufgelöst zu erfassen, sind auf der einen Seite solche, die auf Videobildern basieren und auf der anderen jene, bei denen Ultraschall verwendet wird. Bei der ersten Methode (z.B. verwendet in (Boose, 1997)) werden zwei Infrarotkameras benutzt, die simultan Bilder von reflektierenden Markern oder

LEDs machen. Aus der Geometrie der Anordnung und der Unterschiede in den beiden Bildern lässt sich für jedes Videobild die dreidimensionale Position der Marker errechnen. Bei dem anderen Verfahren (z.B. beschrieben in (Berners et al., 1995)), welches auch von mir verwendet wurde, wird die Laufzeit von Ultraschallpulsen zwischen einem Sender, der als Marker fungiert und drei raumfesten Mikrofonen gemessen. Aus diesen Laufzeiten ergeben sich über die Schallgeschwindigkeit drei wohldefinierte Strecken, die sich schließlich in die drei Raumkoordinaten des Markers umrechnen lassen (Abbildung 23).

Das von mir verwendete System der Firma Zebris²² erreicht bei einer Messrate von bis zu 100 Hz mit bis zu acht Markern eine räumliche Auflösung von unter 1 mm (s. Berechnung der Auflösung im Anhang A2). Eine Vergrößerung der Messrate verursacht eine Verkleinerung des erfassbaren Volumens. Die Zeigebewegungen wurden mit einer Messrate von 55 Hz aufgezeichnet.

3.4. Auswertung

3.4.1. Filterung

Die Augenpositionsdaten und die Daten des 3D-Positionsmeßgeräts sind aufgrund von elektromagnetischen bzw. akustischen Störungen zwangsläufig verrauscht und wurden daher mit Hilfe eines Savitzky-Golay-Filters geglättet. Dieser digitale Filter glättet, indem er einen Filterkern verwendet, der aus einem angepassten Polynom besteht (Press et al., 1992; Savitzky und Golay, 1964). Er wurde zuerst in der Spektroskopie angewendet, um aus den verrauschten Daten möglichst unverfälschte Werte für die Höhe und Breite von Peaks zu erhalten. Eine einfache gleitende Mittelwert-Filterung mit konstantem Filterkern reduziert die Höhe von Peaks (lokalen Maxima) bei gleichzeitiger Vergrößerung der Breite. Auch bei der Analyse von Augen- und Handpositionsdaten ist es wünschenswert, dass ein hochfrequentes Rauschen entfernt, und dabei der Einfluss auf die Amplituden und

²² zebris Medical GmbH, Max-Eyth-Weg 42, D-88316 Isny, Tel.: 07562-9726-0, Fax: 07562-9726-50, Email: zebris@zebris.de

Geschwindigkeiten minimiert wird. Es erwiesen sich dafür Filterparameter, die einer "cut-off Frequenz" (Frequenz, bei der die Amplitude des Signals auf 10% reduziert wird) von ca. 27,8 Hz für die Augenbewegungen und von ca. 33,3 Hz für die Armbewegungen entsprechen, als gut geeignet.

3.4.2. Augenbewegungen

3.4.2.1. Sakkaden: Parameter

Um für die Sakkaden innerhalb der Augenpositionsspuren charakteristische Parameter zu ermitteln, wurden diese zunächst mittels eines Beschleunigungs-Schwellenwertkriteriums detektiert: Der Beginn der Sakkade wurde dort angenommen, wo der Absolutbetrag der Augenbeschleunigung 500 Grad/s^2 überschritt. Das Ende der Sakkade wurde angenommen als der Zeitpunkt, zu dem dieser Wert unterschritten wurde. Durch dieses Verfahren wird die Zahl der nicht korrekt identifizierten Sakkaden sowie die fälschliche Identifikation von Artefakten oder Lidschlüssen als Sakkaden minimiert. In dem Zeitbereich zwischen dem so ermittelten Sakkadenbeginn und -ende wurden jeweils folgende Parameter bestimmt: Latenz (Zeitliche Verzögerung relativ zur Zielbewegung), Dauer, Amplitude, maximale Geschwindigkeit, Verstärkungsfaktor (Verhältnis von Amplitude zu Zielposition), Fehler (Differenz von Augen- zu Zielposition am Ende der Sakkade), Größenverhältnis zur nächsten Korrektursakkade²³ (Verhältnis der Amplitude der folgenden Korrektursakkade zu jener der Initialsakkade, wurde nur für Initialsakkaden berechnet) und Schiefe des Geschwindigkeitsprofils. Das Geschwindigkeitsprofil einer Sakkade ist in der Regel glockenförmig. Es besteht aus einer Beschleunigungsphase t_b mit ansteigender und aus

²³ Die erste schnelle Augenbewegung in Richtung Blickziel nach dessen Erscheinen wurde als "Initialsakkade" definiert. Darauf folgende, meist kleinere Blickänderungen, die das Auge genauer auf das Ziel führten, wurden ebenfalls erfasst und werden als "Korretursakkaden" bezeichnet.

einer Abbremsungszeit t_a mit abfallender Geschwindigkeit. Die Schiefe S des Geschwindigkeitsprofils wurde definiert als der Kontrast zwischen diesen beiden Zeiten:

$$S = \frac{t_b - t_a}{t_b + t_a}$$

Die für die Augenbewegungen verwendete Abtastrate von 250 Hz hatte zur Folge, dass nur alle 4 ms ein Messwert aufgenommen werden konnte. Dies bedeutete, dass für die Auswertung des Geschwindigkeitsprofils einer 40 ms langen Sakkade nur 10 Werte verfügbar waren. Um das Maximum der Augengeschwindigkeit und damit die Schiefe mit größerer Genauigkeit berechnen zu können, wurde die Geschwindigkeit der Sakkade zwischen ihrem Beginn und Ende mit 2500 Hz interpoliert, was die Zahl der Werte für eine 40 ms lange Sakkade auf 100 erhöhte.

3.4.2.2. Verstärkungsfaktor der glatten Augenfolgebewegungen

Bei den als Reaktion auf die entsprechend einer Sinusfunktion bewegten Blickziele ausgeführten glatten Augenfolgebewegungen wurde das Verhältnis der Maximalgeschwindigkeiten bestimmt. Zunächst wurden aus der Augengeschwindigkeitsspur die Sakkaden entfernt, die wie bei der Auswertung der Sakkaden-Daten mit einem Beschleunigungs-Schwellenwertkriterium detektiert wurden (Abbildung 24). Zwischen Beginn und Ende der Sakkade wurde die Geschwindigkeit linear interpoliert.

Zu Zeitpunkten, in dem der Absolutbetrag der Zielgeschwindigkeit ein Maximum erreichte, wurde das zugehörige Maximum bzw. Minimum der Augengeschwindigkeit ermittelt. Vor allem aufgrund von Lidschlüssen kommt es zu Artefakten, welche vom Eliminationsalgorithmus nur unvollständig erfasst werden (s. Abbildung 24 oben). Durch eine interaktive Bestimmung der Zeitpunkte, in denen die Maxima bzw. Minima ermittelt wurden (Anklicken mit der Maus, anschließend automatische Ermittlung des dem durch den Mausclick definierten Zeitpunkt nahesten Maximums $v_{\text{Max, Auge}}$ bzw. Minimums $v_{\text{Min, Auge}}$ der

Augengeschwindigkeit), konnten diese Fälle unterschieden und verworfen werden. Das Blickziel erreichte bei einer Amplitude von 13,28 Grad und einer Periodendauer von 2 s eine Maximalgeschwindigkeit von $v_{\text{Max, Ziel}} \approx 41,8 \text{ Grad/s}$ ($v_{\text{Min, Ziel}} = -v_{\text{Max, Ziel}}$).

Der Verstärkungsfaktor der glatten Augenfolgebewegungen wurde als das Verhältnis der Maximal- bzw. Minimalgeschwindigkeiten definiert:

$$g = \frac{v_{\text{Max, Auge}}}{v_{\text{Max, Ziel}}} \quad \text{bzw.} \quad g = \frac{v_{\text{Min, Auge}}}{v_{\text{Min, Ziel}}}$$

3.4.3. Zeigebewegungen: Parameter

Durch Reflexionen der Ultraschallpulse oder Abdeckungen der Marker verursachte Messfehler, die das Zebris-System als Null-Vektoren $(x, y, z) = (0 \text{ mm}, 0 \text{ mm}, 0 \text{ mm})$ kennzeichnet, wurden durch lineare Interpolation ersetzt.

Die Tangentialgeschwindigkeit des Markers wurde aus dem Abstand aufeinanderfolgender Messwerte und der Messrate berechnet. Die zurückgelegte Strecke ergab sich aus dem Integral dieser Funktion. Für jedes der vier Ziele konnte aus den Daten der Kalibrierungssequenz eine Linie im Raum definiert werden, die den Start- mit dem Zielpunkt der Bewegung verbindet. Der senkrechte Abstand der Markerposition zu dieser Linie, insbesondere sein Maximalwert während einer Zeigebewegung, diente als Maß für die Krümmung der Bahn, welche die Zeigefingerspitze zurücklegte. Bei einer optimal geradlinig ausgeführten Zeigebewegung wäre dieser Wert konstant Null.

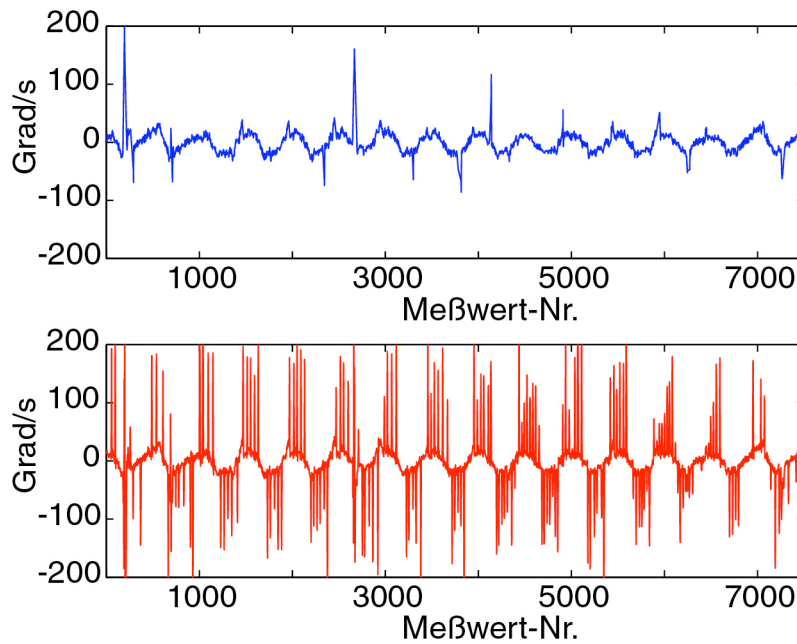


Abbildung 24: **Elimination von Sakkaden**

aus der Geschwindigkeitsspur glatter Augenfolgebewegungen. Aufgezeichnet sind die Augengeschwindigkeitswerte vor (rot) und nach (blau) der Sakkadenelimination.

Oben: Aufgrund von Lidschlüssen kommt es zu Artefakten, welche vom Eliminationsalgorithmus nur unvollständig erfasst werden.

3.4.4. Nicht-parametrische Tests

Möchte man untersuchen, ob zwei Verteilungen, etwa Messdaten von Patienten und solche von Kontrollpersonen, im Mittel unterschiedlich sind, so muss man eine statistische Analyse vornehmen. Man berechnet dabei üblicherweise einen p-Wert, der die Wahrscheinlichkeit dafür angibt, dass die Nullhypothese, die besagt, dass die beiden gemessenen Verteilungen den gleichen Mittelwert besitzen, zu Unrecht verworfen wird. Liegt der p-Wert bei 0,05 dann ist diese Wahrscheinlichkeit 5% und die Annahme unterschiedlicher Verteilungsmittelwerte wird mit einem Signifikanzniveau von 5% akzeptiert.

Die üblichen Tests, die verwendet werden, um p-Werte zu ermitteln, wie z.B. der t-Test, besitzen als Voraussetzung für ihre Anwendbarkeit, dass die gemessenen Daten normalverteilt sind. Es gibt allerdings auch statistische Verfahren, bei denen die genaue

Form der Verteilung der Messwerte keine Rolle spielt. Beim U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney (Forrester und Ury, 1969; Koul und Staudte, 1976; Saracci, 1969; Siegel und Castellan, 1988; Wilcoxon, 1945; Wilcoxon et al., 1963) etwa wird nur die Stetigkeit der Verteilung und die Ähnlichkeit der beiden zu vergleichenden Verteilungsfunktionen vorausgesetzt. Bei diesem Verfahren werden die m bzw. n Werte beider Gruppen zusammengeworfen, der Größe nach sortiert und die einzelnen Ränge der beiden Gruppen zu $R(A)$ und $R(B)$ aufsummiert (Rangsummenbildung).

Der kleinere der beiden berechneten Werte

$$U_A = m \cdot n + m \cdot (m + 1) / 2 - R(A) \quad \text{und}$$

$$U_B = m \cdot n + m \cdot (m + 1) / 2 - R(B)$$

bildet die Prüfgröße U , deren Maximalwerte für bestimmte Signifikanzniveaus in Abhängigkeit von m , n und der gewünschten Seitigkeit (d.h. bei einem Test darauf, ob der eine Mittelwert ausschließlich größer oder kleiner und nicht einfach unterschiedlich ist) tabelliert sind (Die Werte dieser Tabellen beruhen auf dem Integral der Binomialverteilung).

Auch zum „gepaarten t-Test“, bei dem die Verteilung der Differenzen zweier zusammengehörender zu vergleichender Messwerte gegen den Mittelwert Null getestet wird, gibt es ein nichtparametrisches Analogon. Dabei werden die Vorzeichen der Differenzen bestimmt und nachgesehen, wie wahrscheinlich es ist, dass die ermittelte Abweichung von 50% positiven bzw. negativen Differenzen zufällig auftreten kann (Bradley et al., 1966; Dunn und Wilcoxon, 1966).

Dieser Test wurde beim Vergleich der ermittelten Parameter bei den Augen- und Handbewegungen verwendet. Es wurden paarweise Werte gleicher Versuchsbedingungen (also z.B. Sakkaden auf ein Ziel bei -6 Grad) subtrahiert und anschließend der Mittelwert der Verteilung dieser Differenzen mit einem solchen „signed-rank“-Test auf eine Abweichung von Null getestet.

3.4.5. Hauptkomponentenanalyse (PCA)

Als Hauptkomponenten einer N-dimensionalen Verteilung $\Xi = \{\xi_\mu \in \mathbf{R}^N, \mu = 1, \dots, P\}$ bezeichnet man die Eigenvektoren der Korrelationsmatrix $\mathbf{C}_{ij} = \langle (\xi_i - \langle \xi_i \rangle)(\xi_j - \langle \xi_j \rangle) \rangle$ wobei $\langle x(\xi) \rangle$ der Mittelwert ist. Ihre Eigenwerte sind die geschätzten Varianzen der Hauptachsen. Ordnet man diese der Größe nach, dann erklären die Hauptachsen nacheinander immer kleinere Teile der in der Datenmenge enthaltenen Varianz (Jackson, 1991). Die Standardabweichung ergibt sich aus der Quadratwurzel der jeweiligen Varianz. Die im Ergebnisteil verwendeten Ellipsen haben als Mittelpunkt den Median der untransformierten Komponenten, als Richtungen der Ellipsen-Hauptachsen die Hauptkomponenten und als deren Länge die Standardabweichungen.

3.5. Grundlagen der kernspintomografischen Bildgebung

Die magnetische Kernresonanz basiert auf der Tatsache, dass Atomkerne, wie z.B. ^1H , ^6Li , ^{13}C , ^{14}N , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P , einen Eigendrehimpuls, den so genannten Kernspin I (Protonen: $I = 1/2$), besitzen. An den Spin ist ein magnetisches Dipolmoment $\vec{\mu}$ gekoppelt:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \hbar \cdot \vec{I}$$

γ ist dabei das gyromagnetische Verhältnis, eine für jede Kernart charakteristische Konstante und beträgt z.B. für Protonen $2,675 \cdot 10^8 \text{ (Ts)}^{-1}$. \hbar ist das Plancksche Wirkungsquantum geteilt durch 2π .

In einem von außen angelegten statischen Magnetfeld \mathbf{B}_0 können Atomkerne $2I + 1$ diskrete Energieniveaus einnehmen, deren Größe linear von \mathbf{B}_0 abhängt. Für Protonen ist

$$E\left(\pm \frac{1}{2}\right) = \pm \frac{1}{2} \cdot \gamma \cdot \hbar \cdot \mathbf{B}_0$$

Übergänge zwischen diesen Energieniveaus geschehen durch Emission bzw. Absorption eines Energiequants $\omega_0 \cdot \hbar$:

$$\omega_0 \cdot \hbar = \Delta E = E\left(-\frac{1}{2}\right) - E\left(+\frac{1}{2}\right) = \gamma \cdot \hbar \cdot \mathbf{B}_0$$

Die Resonanzfrequenz für einen solchen Übergang (Larmorfrequenz) ist also $\omega_0 = \gamma \cdot \mathbf{B}_0$ bzw. $f_0 = \left(\frac{\gamma}{2\pi}\right) \cdot \mathbf{B}_0$.

Aufgrund des Korrespondenzprinzips der Quantenmechanik ist es bei einer großen Zahl von beteiligten Atomkernen zulässig, das magnetische Moment des Gesamtsystems durch ein nicht-quantisiertes Vektorbild zu beschreiben. Das angelegte Magnetfeld erzeugt darin auf das magnetische Moment $\vec{\mu}$ folgendes Drehmoment:

$$\vec{D} = \vec{\mu} \times \vec{\mathbf{B}}_0 = \frac{d\vec{L}}{dt}$$

Dabei ist \vec{L} der Drehimpuls, der mit dem magnetischen Moment zusammenhängt. Es ergibt sich, analog zu einem Kreisel im Schwerfeld, eine Bewegungsgleichung, welche eine Präzession mit der Frequenz $\omega_p = -\gamma \cdot \mathbf{B}_0$ beschreibt:

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma(\vec{\mu} \times \vec{\mathbf{B}}_0)$$

Da $|\omega_0| = |\omega_p|$ ist, können durch Einstrahlung eines HF-Feldes \mathbf{B}_1 senkrecht zum statischen Feld \mathbf{B}_0 Energieniveau-Übergänge induziert werden. Im klassischen Vektorbild entspricht die Einstrahlung eines \mathbf{B}_1 -Pulses der Länge t_p einer Auslenkung der Magnetisierung um den so genannten "Flipwinkel" α :

$$|\omega_p| = \gamma \cdot |\mathbf{B}_1| = \frac{\alpha}{t_p} \Rightarrow \alpha = \gamma \cdot |\mathbf{B}_1| \cdot t_p$$

Das ausgelenkte, präzedierende magnetische Moment erzeugt ein mit ω_0 oszillierendes elektromagnetisches Feld, welches mittels geeigneter Spulen empfangen werden kann.

In organischem Gewebe geschieht eine Wechselwirkung der Kernspins mit der Umgebung und untereinander, die zu Relaxationseffekten führt. Der erste wesentliche Relaxationsmechanismus führt dazu, dass das durch \mathbf{B}_1 ausgelenkte magnetische Moment $\vec{\mu}$ zurück in Richtung \mathbf{B}_0 driftet. Die Zeitkonstante dieser longitudinalen oder "Spin-Gitter-Relaxation" wird als T_1 bezeichnet. Die zweite Relaxation rührt von der Wechselwirkung der Kernspins untereinander her und führt dazu, dass die Phasenbeziehung der ausgelenkten magnetischen Momente mit der Zeit zerfällt. Die Zeitkonstante dieser transversalen oder

"Spin-Spin-Relaxation" trägt die Bezeichnung T_2 . Sowohl T_1 als auch T_2 sind gewebespezifisch. Durch geeignete Wahl der Pulsfolgen (Sequenzen) kann man Bildkontraste durch T_1 oder T_2 erzeugen. T_1 -gewichtete Aufnahmen werden meist zur Darstellung struktureller Details (z.B. der Abgrenzung von grauer zu weißer Substanz) verwendet. Die Aufnahmezeiten sind kürzer als bei T_2 -gewichteten Aufnahmen, die meist zur Darstellung von bestimmten Läsionen verwendet werden. Man kann die beiden Gewichtungen dadurch unterscheiden, dass bei T_1 -gewichteten Aufnahmen Luft und Wasser (z.B. Außenraum und Ventrikel) gleich dunkel sind, während bei T_2 -gewichteten Aufnahmen das Wasser hell erscheint.

Eine Methode, die zur Lokalisation von Läsionen ebenfalls oft verwendet wird, ist die Diffusionsgewichtung (s. z. B. Abbildung 15, rechts oben). Hierbei tragen nur Protonen zum Kontrast bei, die in einem bestimmten Zeitraum ihre räumliche Position nicht geändert haben. Dies wird dadurch erreicht, dass man zur normalen Sequenz zwei zusätzliche Gradientenfelder, die in ihrer Stärke gleich, aber in ihrer Richtung entgegengesetzt sind, hinzufügt. Durch das erste Feld wird die räumliche Position der Protonen markiert, indem sie eine Phasenverschiebung erfahren, welche durch den zweiten Gradientenpuls aufgehoben wird, sofern die Protonen ihre räumliche Position nicht durch Diffusion geändert haben. Sich räumlich bewegendende Spins erfahren nur eine inkomplette Rephasierung, was eine Kontrastverminderung bewirkt.

4. Ergebnisse

Der Ergebnisteil besteht aus zwei Abschnitten. Zunächst werden die Resultate der Augenbewegungsmessungen erläutert. Anschließend werden die skelettmotorischen, also die Zeige- und Greifbewegungsdaten präsentiert. Die Daten des Kleinhirnpatienten G sollen die gut bekannten Symptome veranschaulichen, die bei einem globalen Ausfall der Kleinhirnfunktion auftreten. Die Ergebnisse der Patienten A, B, C, D, E und F mit Pons-Läsionen werden mit diesen Symptomen verglichen. Die Daten von Patientin H mit einer unterhalb des Pons gelegenen Hirnstammläsion sollen schließlich zeigen, ob für die beobachteten Defizite bei den Patienten A, B, C, D, E und F die Lokalisation der Läsionen im Pons entscheidend ist.

4.1. Augenbewegungen

Um zu analysieren, inwieweit beim Menschen die PN als wichtiger Teil des cortico-ponto-cerebellären Pfades an der Verarbeitung von Signalen beteiligt sind, die mit der Steuerung von glatten Augenfolgebewegungen („smooth pursuit“, SP) bzw. von Sakkaden zu tun haben, wurden Augenbewegungsmessungen bei Patienten mit PN-Läsionen sowie bei gesunden Kontrollpersonen entsprechenden Alters durchgeführt. Die folgenden Abschnitte zeigen die Ergebnisse, und zwar zunächst für die Sakkaden-Experimente und dann jene für die glatten Augenfolgebewegungen.

4.1.1. Sakkaden

Es ist bekannt, dass Kleinhirnläsionen hypometrische Sakkaden verursachen, sofern der posteriore (hintere) Vermis beteiligt ist und die Kleinhirnkerne nicht betroffen sind (Barash et al., 1999; Hashimoto und Ohtsuka, 1995; Kanayama et al., 1994; Keller et al., 1983; Optican und Robinson, 1980; Sato und Noda, 1992). Auch der von mir untersuchte Kleinhirnpatient zeigte eine Sakkaden-Hypometrie. Die Sakkaden der Patienten mit PN-Läsionen sind ebenfalls zum Teil hypometrisch (außer bei Patient A und Patientin C: ipsiversiv regelrecht; Patient E: größere Variabilität und hypermetrische Korrektursakkaden; Patient F: leichte

Hypermetrie). Dies zeigt die statistische Analyse des nächsten Abschnitts. Ein genauerer Blick auf die Form des Geschwindigkeitsprofils der Sakkaden folgt in Abschnitt 4.1.1.2..

4.1.1.1. Hypo- und Hypermetrie

4.1.1.1.1. Beispiele

In Abbildung 25 sind beispielhaft Sakkaden des Kleinhirnpatienten G dargestellt. Die Zielposition über der Zeit ist rot, die Position des rechten Auges blau gezeichnet. Die Sakkaden erfolgen mit einer relativ hohen Latenz von ca. 300 ms und sind größtenteils hypometrisch. Es ist eine deutliche postsakkadische Drift festzustellen, die darauf hinweist, dass das Haltesignal, welches die Muskelspannung am Ende der Sakkade so regeln soll, dass das Auge an der Zielposition ruht, nicht richtig auf das Signal, welches das Auge zur Zielposition befördert, abgestimmt ist („pulse-step-mismatch“). Es ist bekannt, dass Läsionen des Flocculus ein solches Defizit verursachen können (Nakamagoe et al., 2000). Es ist bei Patient G davon auszugehen, dass der Flocculus als Teil des Kleinhirncortex ebenfalls geschädigt ist.

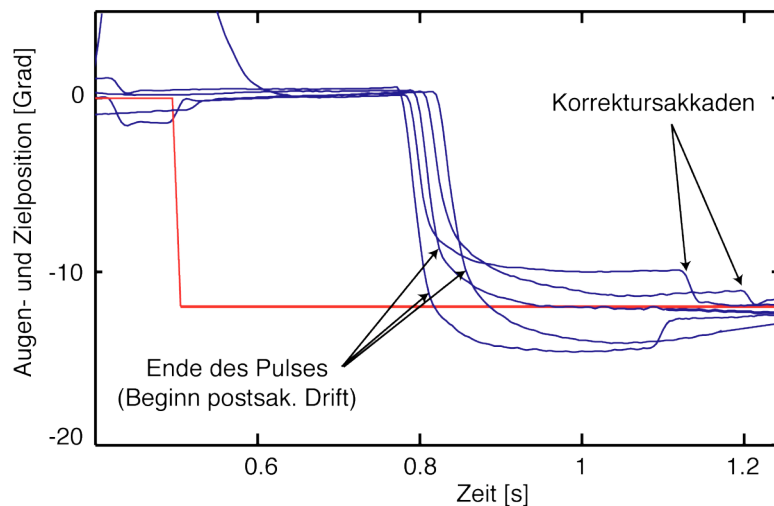


Abbildung 25: **Hypometrie bei Kleinhirnpatient G**

Die Position des Ziels (rot) und des rechten, gemessenen Auges (blau) aufgetragen gegen die Zeit. Dem Sprung des Ziels bei 0,5 s folgt mit einer relativ hohen Latenz von ca. 300 ms eine hypometrische Sakkade, die aufgrund einer fehlerhaften „pulse-step“-Anpassung in eine postsakkadische Drift übergeht.

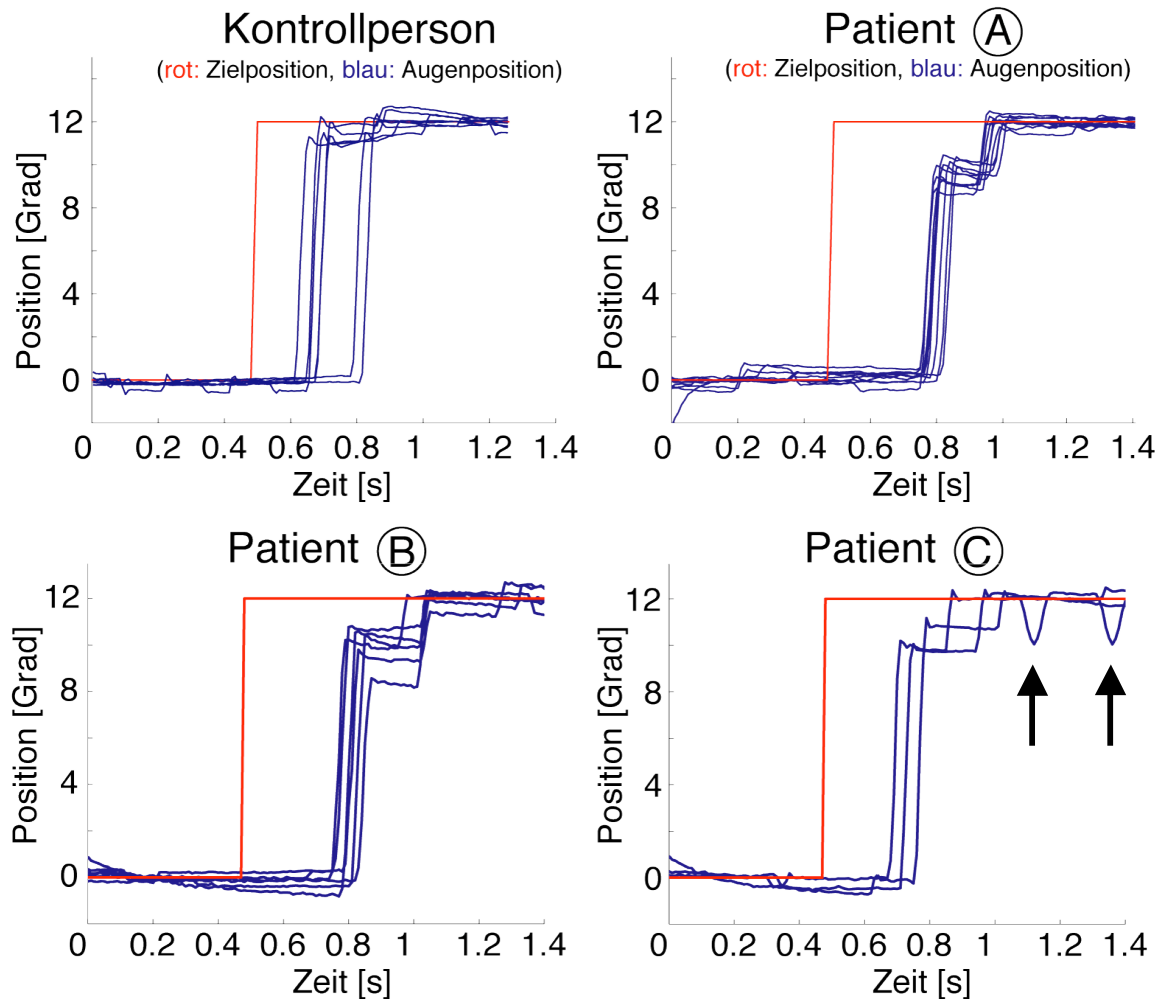


Abbildung 26: **Hypometrie bei den PN-Patienten A, B und C im Vergleich mit Sakkaden einer gesunden Kontrollperson**

Die Sakkaden, welche die Patienten mit Pons-Läsionen ausführten, waren überwiegend hypometrisch (Patienten A-C). Auch bei Gesunden (links oben) trifft das Auge das Ziel nicht immer genau. Die nötigen Korrektursakkaden sind hier jedoch kleiner.

Die Augenspuren bei Patient C weisen bei ca. 1,1 und 1,35 Sekunden (Pfeile) zwei Artefakte aufgrund von Lidschlüssen auf.

Beispiele hypometrischer Sakkaden bei den Patienten mit PN-Läsionen sind in den Abbildungen 26 und 27 aufgetragen. Die Patienten A-D zeigten deutlich hypometrische Sakkaden, die Augenbewegungen von Patient E waren vorwiegend hypermetrisch (vor allem die Korrektursakkaden bei Blickänderungen nach links). Auch bei Gesunden stellt man fest, dass häufig Korrektursakkaden nötig sind, weil das Ziel nicht exakt getroffen wird.

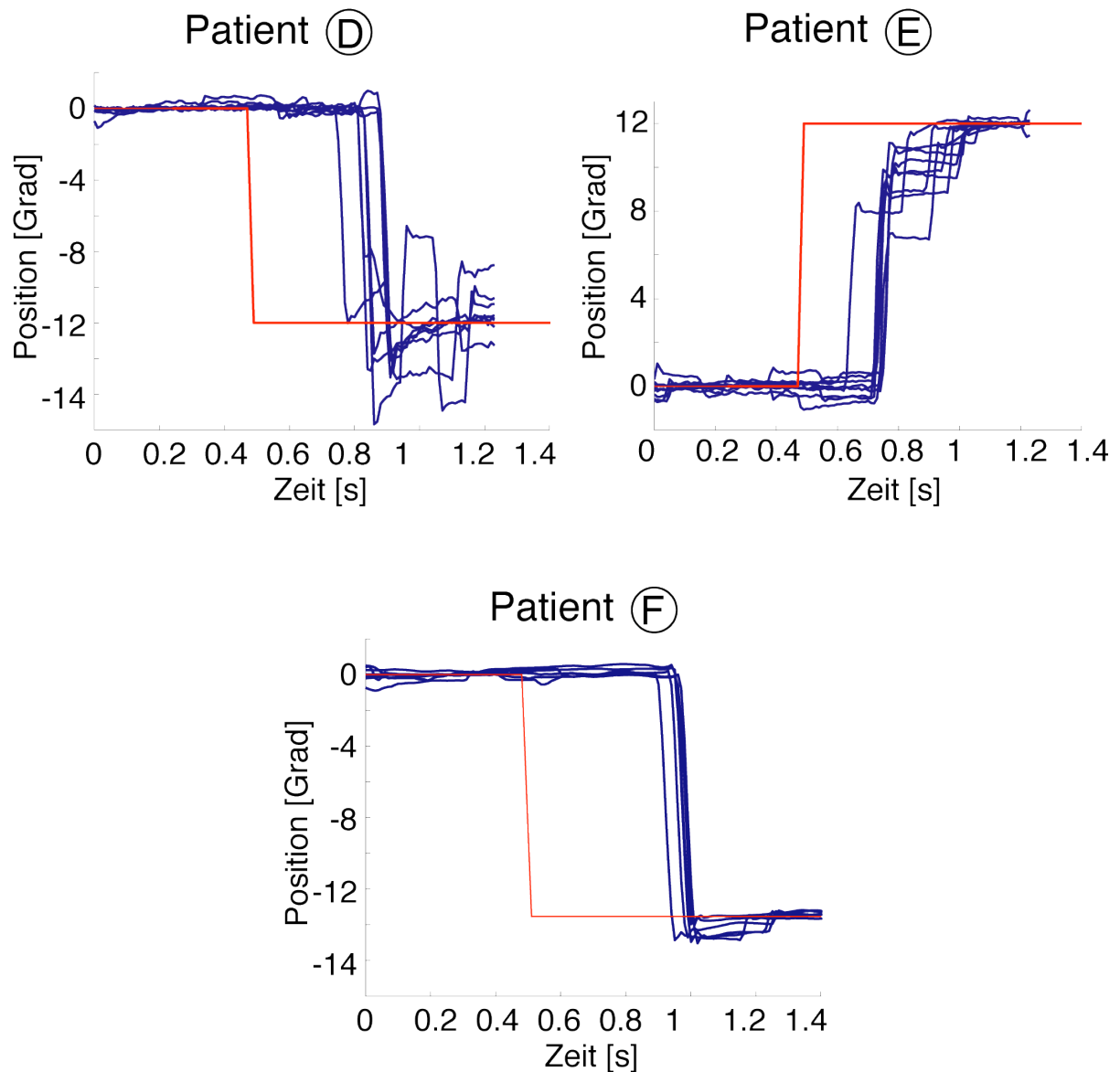


Abbildung 27: **Hypermetrie bei den PN-Patienten D und F und Hypometrie bei Patient E**

Die Sakkaden der Patienten D (links oben) und F (unten) waren überwiegend hypermetrisch. Dies betraf bei Patient D insbesondere die Korrektursakkaden. Patient E zeigte wie die Patienten A, B und C eine Hypometrie (oben rechts).

Wegen der natürlichen Streuung der Sakkadenamplituden wurden einige Parameter einer statistischen Analyse unterzogen, deren Ergebnisse im nächsten Abschnitt erläutert werden.

4.1.1.1.2. Statistische Analyse der Sakkadenparameter

Die in Abbildung 28 gezeigten Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie die gemäß den Angaben im Methodenteil berechneten p-Werte belegen, dass bei vier der sechs PN-Patienten (A, B, C und E) wie auch bei Kleinhirnpatient G der Sakkaden-Verstärkungsfaktor für mindestens eine Blickrichtung signifikant niedriger war verglichen mit denen des entsprechenden Kontrollkollektivs. Patient A zeigte nur bei Sakkaden nach rechts (contraversiv) eine signifikante Hypometrie, bei Patientin C war die andere Richtung betroffen (links, allerdings ebenfalls contraversiv). Der Verstärkungsfaktor von Patientin D war im Mittel nicht signifikant verändert, wies aber eine erhöhte Variabilität auf. Eine zum Kontrollkollektiv signifikant erhöhte Varianz²⁴ konnte bei folgenden Patienten ermittelt werden: C (linksgerichtet, contraversiv: $p < 0,05$), D (linksgerichtet, ipsiversiv: $p < 0,01$; rechtsgerichtet, contraversiv: $p < 0,04$) und G (rechtsgerichtet: $p < 0,001$). Außerdem zeigte sich bei den Korrektursakkaden von Patient D eine deutliche Hypermetrie (vgl. Beispiel in Abbildung 27 und Amplitudenverhältnis in Abbildung 29). Eine leichte Hypermetrie der Initialsakkaden mit gegenüber den Kontrollpersonen vergrößertem Verstärkungsfaktor fand sich bei Patient F. Patientin H produzierte normale Sakkaden.

Das Amplitudenverhältnis zwischen Korrektursakkade und Initialsakkade war bei den PN-Patienten A, B, C, D und E für beide Blickrichtungen signifikant erhöht (Abbildung 29). Da bei der Berechnung der Amplitudenverhältnisse nur Versuche gewertet wurden, bei denen auf die Initialsakkade eine Korrektursakkade folgte, erhält man auch in den Fällen, bei denen der Verstärkungsfaktor nahe eins ist, noch ein positives Amplitudenverhältnis. Während die Korrektursakkaden bei den Kontrollpersonen im Mittel eine Amplitude hatten, die ca. 10% der Initialsakkadenamplitude entsprach, lag dieses Verhältnis bei diesen PN-Patienten im Mittel bei ca. 15-25%. Für PN-Patient F ergab sich bei beiden Blickrichtungen mit ca. 0-5%

²⁴ Zum Testen auf unterschiedliche Varianz wurden mittels eines Rangsummentests die Absolutbeträge der Differenzen der einzelnen Werte zum Median für den Patient und das Kontrollkollektiv miteinander verglichen (s. Abschnitt 3.4.4.).

ein signifikant kleineres Amplitudenverhältnis als bei dem Kontrollkollektiv. Die Amplitudenverhältnisse von Kleinhirnpatient G und Hirnstammpatientin H entsprachen denen der Kontrollen, Patientin H zeigte bei Augenbewegungen nach links ein signifikant kleineres Amplitudenverhältnis.

In Latenz und Dauer der Sakkaden waren keine signifikanten Differenzen festzustellen. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ergab die Analyse der Daten für Versuchsdurchgänge mit freiem und mit festem Kopf.

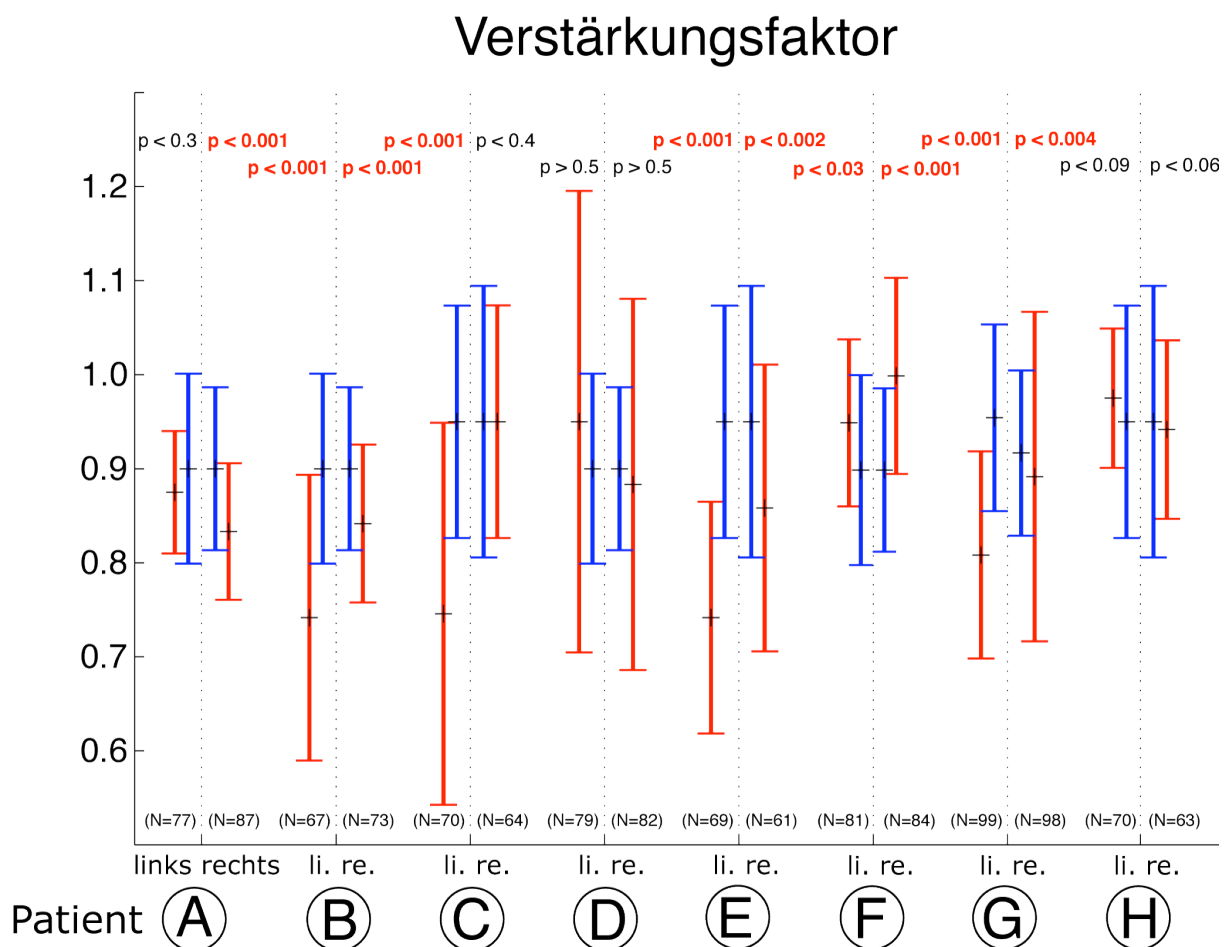


Abbildung 28: **Veränderungen im Sakkaden-Verstärkungsfaktor**

Der Verstärkungsfaktor für links- und rechtsgerichtete Sakkaden der Patienten (rot), verglichen mit denen der Kontrollpersonen (blau). Schwarze Kreuze: Mittelwert, Balken: Standardabweichung. Alle, bis auf die Patientinnen D und H zeigen in mindestens einer Blickrichtung einen signifikant veränderten Verstärkungsfaktor. Eine Hypometrie trat bei den Patienten A (rechts), B, C (links), D und G auf. Leicht hypermetrische Sakkaden fanden sich bei Patient F, regelrechte Sakkaden bei den Patienten A (links), C (rechts) und H. Die Sakkaden von Patientin D, Patient C (links) und Patient G (rechts) zeigten eine signifikant erhöhte Variabilität im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe.

Amplitudenverhältnis

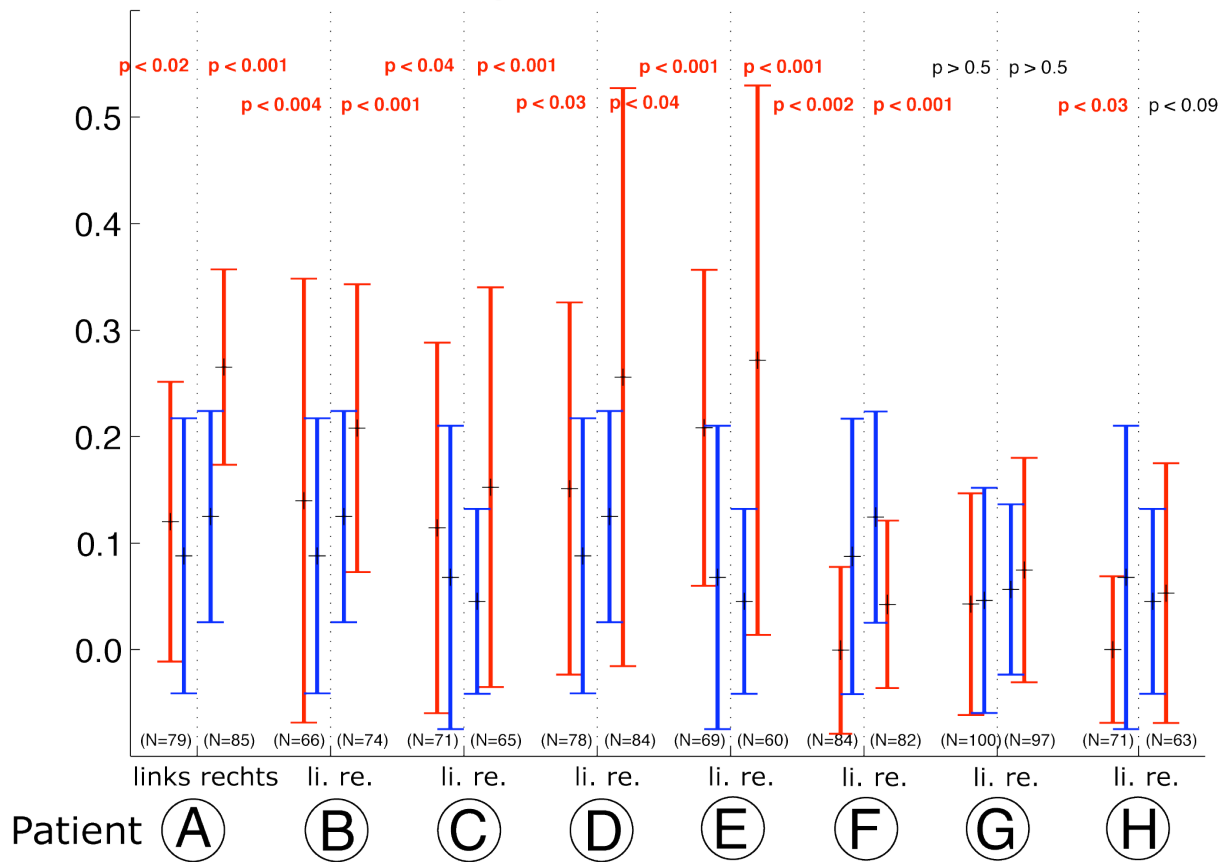


Abbildung 29: **Größe der Korrektur- im Verhältnis zu den Initialsakkaden**

Die Korrektursakkaden hatten bei den Sakkaden der PN-Patienten A bis E für beide Blickrichtungen eine Amplitude, die im Mittel ca. 20% derjenigen der Initialsakkaden entsprach. Bei den Kontrollpersonen (blau) und den Patienten G und H (rechtsgerichtete Sakkaden) lag dieses Verhältnis bei ca. 10%, bei PN-Patient F und Patientin H (linksgerichtete Sakkaden) noch darunter (ca. 0 bis 5%).

Es wurden nur Versuche gewertet, bei denen auf die Initialsakkade eine Korrektursakkade folgte.

4.1.1.2. Sakkaden-Hauptreihen

In der Astronomie klassifiziert man Sterne, indem man in einem so genannten „Hertzsprung-Russell-Diagramm“ die Leuchtkraft eines Sterns gegen seine von der Oberflächentemperatur abhängige Farbe aufträgt (Abbildung 30). In diesem Diagramm repräsentiert eine von links oben (heiß, leuchtkräftig) nach rechts unten (kühl, leuchtschwach) verlaufende Kurve die große Mehrheit aller Sterne. Dies sind die Hauptreihen- oder Zwergsterne. Unsere Sonne ist ein solcher Stern.

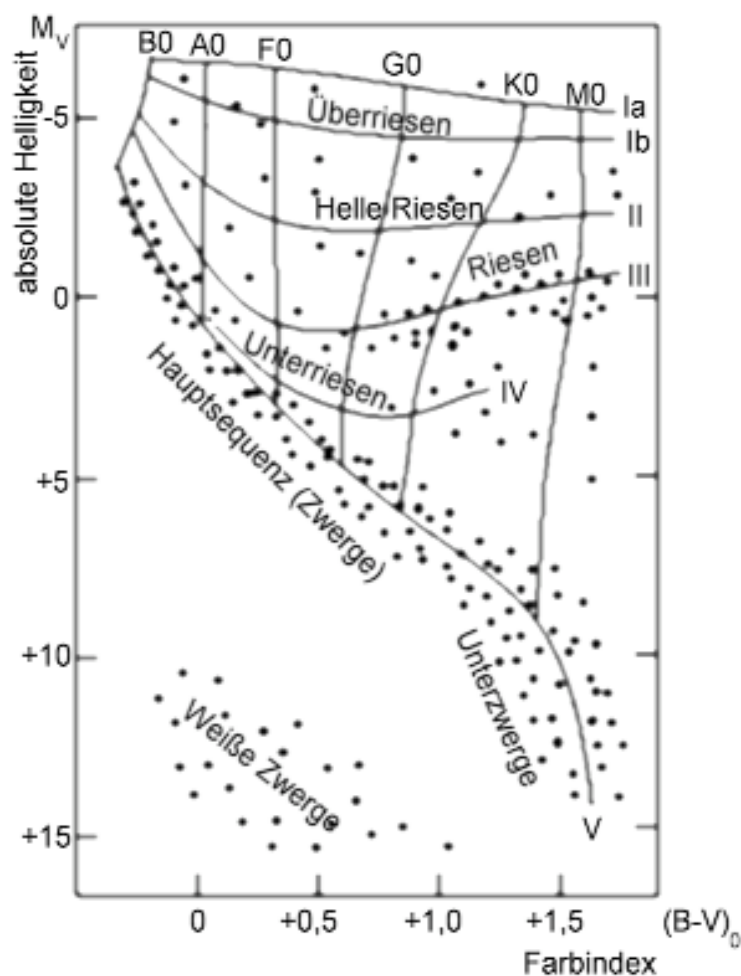


Abbildung 30: **Das Hertzsprung-Russell-Diagramm**

In diesem Farben-Helligkeits-Diagramm wird die absolute Helligkeit eines Sterns gegen seine Farbe (die mit der Oberflächentemperatur zusammenhängt) aufgetragen. Dadurch lassen sich die beobachteten Objekte klassifizieren. Unsere Sonne ist Teil der Hauptsequenz bzw. Hauptreihe, die von heißen, leuchtkräftigen Objekten zu kühlen, leuchtschwachen Objekten verläuft.

Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Hertzsprung-Russell-Diagramm>

Bahill und Mitarbeiter (Bahill et al., 1975) schlugen erstmals die Verwendung einer Art Hauptreihe zur Analyse von Augenbewegungen vor. Trägt man für Sakkaden die Maximalgeschwindigkeit oder die Dauer gegen die Amplitude auf, so erhält man eine monotone Abhängigkeit, weil kleine Sakkaden langsamer sind und weniger lange dauern als große. Da die Amplitude einer Sakkade der Fläche unter der Geschwindigkeitskurve entspricht, ist leicht einzusehen, dass eine größere Fläche mit einer breiteren (zeitlich längeren) und höheren (größere Maximalgeschwindigkeit) Geschwindigkeitsspur einhergeht. Störungen dieser Abhängigkeit würden darauf hinweisen, dass in der Ausführung der Augenbewegungen, nicht in ihrer Planung Fehler passieren. Eine Augenmuskellähmung etwa würde die Maximalgeschwindigkeit für eine gegebene Amplitude verringern. Die Sakkaden-Hauptreihen werden in der klinischen Okulomotorik verwendet, um ungewöhnliche Arten von Augenbewegungen als Sakkaden zu klassifizieren.

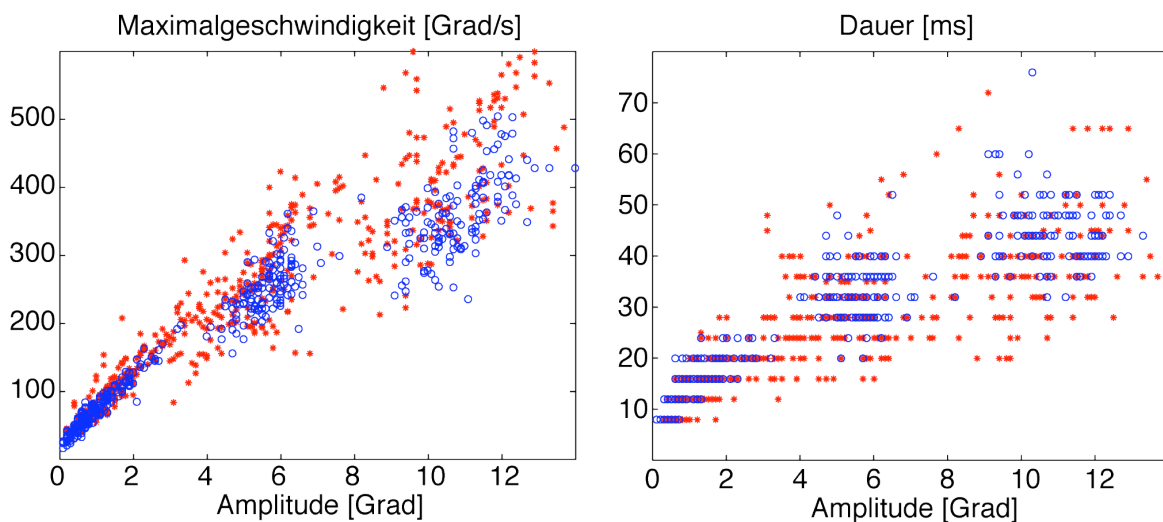


Abbildung 31: **Sakkaden-Hauptreihen**

rot: PN-Patienten A, B, C, D, E und F, blau: alters-entsprechende Kontrollpersonen

Links: Maximalgeschwindigkeit der Sakkaden, aufgetragen gegen ihre Amplitude.

Rechts: Dauer der Sakkaden, aufgetragen gegen ihre Amplitude.

Die Anhäufungen sind v.l.n.r.: Korrektursakkaden, Sakkaden auf Ziele bei ± 6 Grad und auf solche bei ± 12 Grad. Der Verlauf der Hauptreihen ist für Patienten und Kontrollpersonen gleich, obwohl die Amplituden der Patienten-Sakkaden reduziert sind.

Die Quantisierung der Dauer auf 4 ms-Intervalle kommt von der Abtastrate, die 250 Hz betrug.

Wie in Abbildung 31 außerdem zu erkennen ist, stimmen die Haupttreihen für PN-Patienten (rot) und Kontrollpersonen (blau) in ihrem Verlauf überein. Zwar sind die Amplituden bei den Patienten kleiner, die Maximalgeschwindigkeiten und die Dauer der Sakkaden skalieren aber entsprechend.

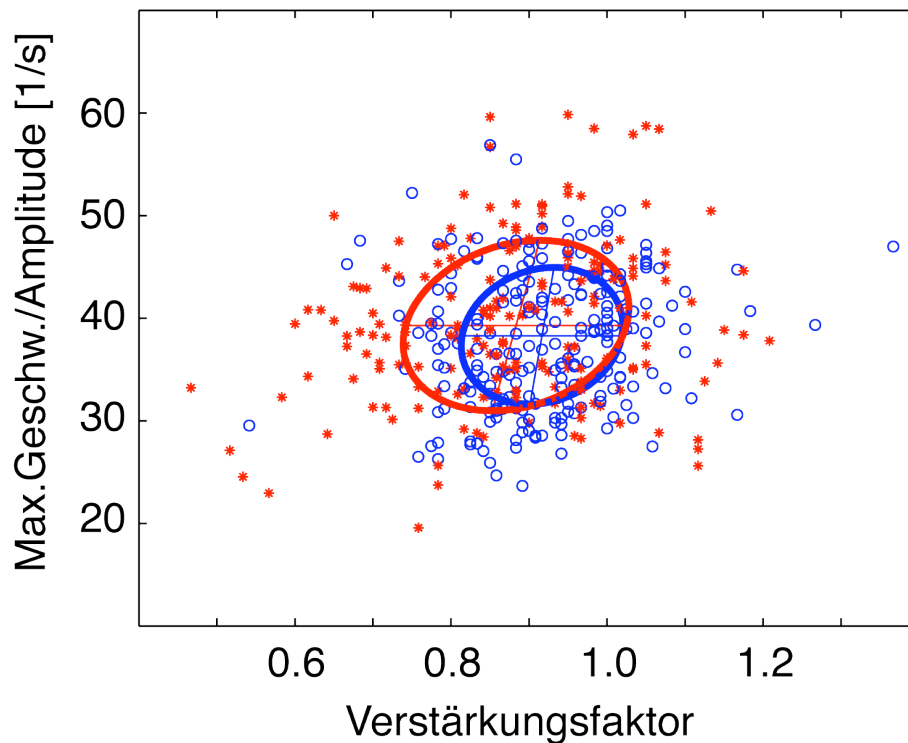


Abbildung 32: **Normierte Maximalgeschwindigkeit**

rot: PN-Patienten A, B, C, D, E und F, blau: alters-entsprechende Kontrollpersonen

Die Maximalgeschwindigkeit geteilt durch die Amplitude ergibt die normierte Geschwindigkeit. Sie ist bei kleinerem Verstärkungsfaktor für Patienten und Kontrollpersonen gleich. Bei dieser Analyse wurden die kleineren Korrektursakkaden weggelassen.

Für die Maximalgeschwindigkeiten der Initialsakkaden wird dies nochmals in Abbildung 32 gezeigt. Hier wurde die Maximalgeschwindigkeit auf die Amplitude normiert und gegen den Verstärkungsfaktor aufgetragen. Die eingezeichneten Ellipsen haben einen Mittelpunkt, der durch die Mediane der beiden Verteilungen gegeben ist. Ihre Hauptachsen geben die Hauptkomponenten wieder. Die Länge der Hauptachsen entspricht der Standardabweichung entlang dieser Hauptkomponente. Es wird deutlich, dass trotz kleineren Verstärkungsfaktors die normierte Maximalgeschwindigkeit gleich ist.

Aus der Sakkadenelevation der Augengeschwindigkeitsdaten der glatten Augenfolgebewegungen konnten ebenfalls Sakkadenparameter bestimmt werden. Diese Aufholsakkaden ("catch-up-Sakkaden"), mit denen während SP das Blickziel bei zu geringer Augenfolgegeschwindigkeit wieder auf die Fovea gebracht wird, genügen der normalen Hauptreihenbeziehung sowohl bei Gesunden als auch bei den Patienten mit PN-Läsionen (Abbildung 33).

Die Parameter der linearen Korrelation, die sich bei der Analyse der Hauptreihen-Daten ergeben, sind in Tabelle 2 im nächsten Abschnitt zusammengefasst.

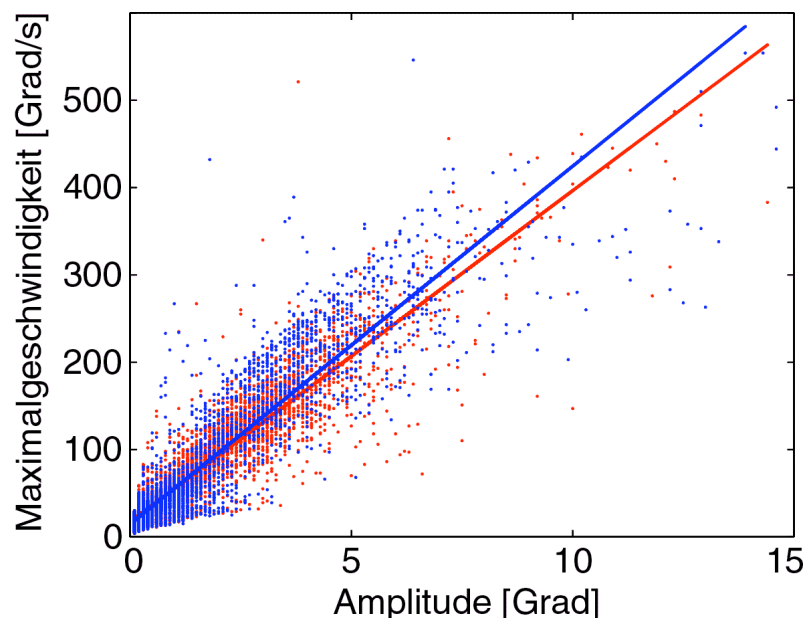


Abbildung 33: **Maximalgeschwindigkeits-Hauptreihe der "Catch-up"-Sakkaden, die während glatter Folgebewegungen ausgeführt wurden**

rot: PN-Patienten A, B, C, D, E und F, blau: alters-entsprechende Kontrollpersonen

Die Hauptreihen der Patienten und der Kontrollen stimmen auch bei den während glatter Folgebewegungen ausgeführten Sakkaden überein.

Die Hauptreihen sind identisch mit denen für normale visuell geführte Sakkaden in Abbildung 31 links. Auch hier wird eine Maximalgeschwindigkeit von 300 Grad/s bei Amplituden von ca. 7,5 Grad erreicht (s. auch Regressionsergebnisse für die Steigung a_1 in Tabelle 2).

Dass die Hauptreihen oberhalb von ca. 8 bis 10 Grad einen nichtlinearen, abflachenden Verlauf bei zunehmender Standardabweichung haben (Abbildung 31), ist bekannt und kann auf Sättigungseffekte in den sakkadenerzeugenden Strukturen zurückgeführt werden. Siehe Abbildung 3-1 auf Seite 92 in (Leigh und Zee, 1991). Da die Fläche unter der Geschwindigkeitskurve mit der Amplitude der Sakkaden ansteigt, muss sich, wenn die Maximalgeschwindigkeit nicht mehr im gleichen Maß wie bei kleineren Amplituden zunimmt, die Form des Geschwindigkeitsprofils ändern. Im nächsten Abschnitt wird dies genauer untersucht.

4.1.1.3. Schiefe

Van Opstal und Mitarbeiter (Van Opstal und van Gisbergen, 1987) haben darauf hingewiesen, dass das Verhältnis zwischen der Beschleunigungs- und der Abbremsungs-Zeitspanne schneller Augenbewegungen nicht für alle Sakkaden konstant ist. Solche Abweichungen von einem symmetrischen, glockenförmigen Geschwindigkeitsprofil treten unter anderem bei Sakkaden mit großen Amplituden oder bei Ermüdung auf (Collewijn et al., 1988). Van Opstal und van Gisbergen führten den Parameter der Schiefe ein, der diesen Aspekt des Augengeschwindigkeitsprofils kennzeichnet (Abbildung 34).

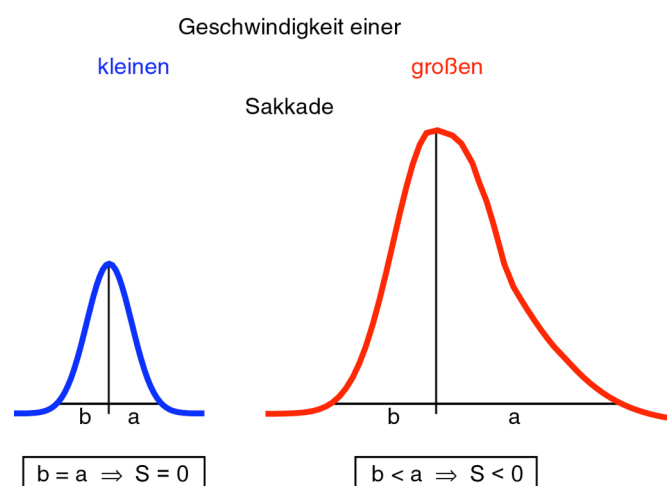


Abbildung 34: **Abhängigkeit der Schiefe von der Sakkadendauer**

Bei längeren Sakkaden (rechts) dauert die Abbremsung (a) länger als die Beschleunigung (b). Die Schiefe, die als $S = (b-a)/(b+a)$ definiert ist, wird daher mit steigender Sakkadendauer negativ und betragsmäßig größer.

Der Geschwindigkeitsverlauf einer Sakkade wird vor allem durch die zeitliche Abfolge der Entladungen der Motoneurone, welche eine Kontraktion der beteiligten Augenmuskeln verursachen, festgelegt (s. Abschnitt 1.3.1.). Deshalb könnte eine Untersuchung der Schiefe des Geschwindigkeitsprofils von Sakkaden Hinweise auf die neuronalen Mechanismen geben, die ihrer Erzeugung und Steuerung zugrunde liegen. Die Ergebnisse der Sakkadenmessungen an den gesunden Kontrollpersonen zeigen den in Abbildung 34 schematisch beschriebenen Zusammenhang zwischen Schiefe und Sakkadendauer (Abbildung 35 links, blaue Regressionsgerade). Längere Sakkaden sind schief; ihre Abbremszeit übersteigt die Beschleunigungszeit um bis zu 50%. Auch die kurzen Sakkaden sind nicht völlig symmetrisch. Bei ihnen beträgt die Schiefe im Mittel allerdings nur ca. 10%. Die Sakkaden der PN-Patienten zeigen diesen Zusammenhang nicht mehr (Abbildung 35 links, rote Regressionsgerade, Tabelle 2). Ihre Schiefe streut für alle gemessenen Sakkadendauer-Werte über den gesamten Bereich von -40% bis 40%.

Die Schiefe des Sakkaden-Geschwindigkeitsprofils bei gegebener Amplitude hängt bei den gesunden Versuchspersonen außerdem von der Maximalgeschwindigkeit ab. Um bei kleinerer Maximalgeschwindigkeit die gleiche Amplitude zu erreichen, muss die Fläche unter der Geschwindigkeitsfunktion konstant gehalten werden. Dies wird offensichtlich durch eine Verlängerung der Abbremszeit erreicht, was man daran erkennen kann, dass Sakkaden, die bei gegebener Amplitude eine größere Maximalgeschwindigkeit besitzen, weniger schief sind als die relativ langsameren Sakkaden (blaue Regressionsgerade, Abbildung 35 rechts).

Abbildung 36 links macht deutlich, dass bei den gesunden Probanden die schiefen Sakkaden (rot, $S < -0,1$) auf der ganzen Länge der Hauptreihe eine geringere Maximalgeschwindigkeit als die symmetrischeren Sakkaden (blau, $S > -0,1$) besitzen. Die kleineren Sakkaden (auf Blickziele bei ± 6 Grad) sind in ihrem Geschwindigkeitsprofil symmetrischer als die größeren (auf Blickziele bei ± 12 Grad), was man am höheren Anteil blauer Punkte erkennt. Für alle Amplituden liegen die schiefen Sakkaden in ihrer Maximalgeschwindigkeit unterhalb den symmetrischeren.

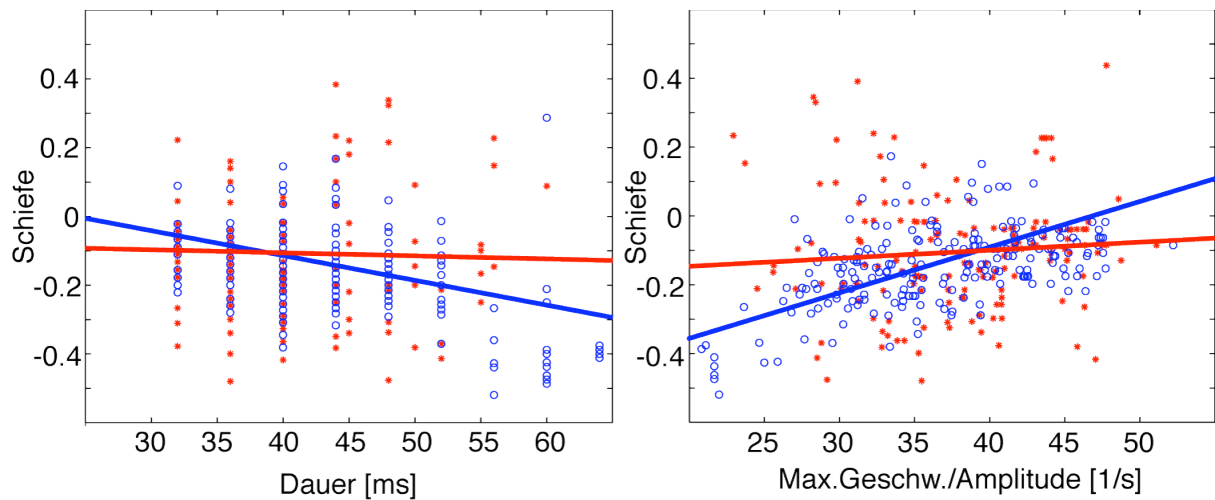


Abbildung 35: **Abhängigkeit der gemessenen Schiefe von der Sakkadendauer und der normierten Maximalgeschwindigkeit**

rot: PN-Patienten A, B, C, D, E und F, blau: alters-entsprechende Kontrollpersonen

Links: Bei länger dauernden Sakkaden wird die bei Gesunden gemessene Schiefe negativ und betragsmäßig größer (blaue Regressionsgerade). Die Quantisierung der Dauer auf ein Raster von 4 ms folgt aus der Messrate von 250 Hz, mit der die Augenbewegungen registriert wurden.

Rechts: Sakkaden gesunder Versuchspersonen, die bei gegebener Amplitude eine größere Maximalgeschwindigkeit aufweisen, also eine größere normierte Maximalgeschwindigkeit haben, sind im Geschwindigkeitsprofil weniger schief als die relativ langsameren Sakkaden (blaue Regressionsgerade). Die durch die geringere Maximalgeschwindigkeit verursachte Hypometrie wird also durch eine Verlängerung der Abbremszeit ausgeglichen.

Beide Beziehungen sind bei den PN-Patienten zusammengebrochen (rote Regressionsgeraden).

Für die Ergebnisse der statistischen Regressionsanalyse siehe Tabelle 2.

Die Schiefe in Abhängigkeit von Maximalgeschwindigkeit und Amplitude lässt sich auch dreidimensional darstellen (Abbildung 36, rechts). Wenn man wenn man die Parameter eines zweidimensionalen Polynoms 3. Ordnung mittels nichtlinearer Regression so wählt, dass die resultierende Fläche der Verteilung der Schiefe-Werte optimal angepasst ist, dann zeigt diese Fläche für alle Amplituden in Richtung geringerer Maximalgeschwindigkeit einen deutlichen Abfall von symmetrischeren zu schiefen Sakkaden. Dieser Abfall ist bei den größeren Sakkaden etwas geringer, was dadurch zu erklären ist, dass hier auch die Streuung der Maximalgeschwindigkeitswerte insgesamt größer ist.

Für die gesunden Versuchspersonen ergibt sich also, dass die relativ langsameren Sakkaden eine negative und betragsmäßig größere Schiefe als die schnelleren besitzen. Dies bedeutet, dass bei Sakkaden mit geringerer normierter Maximalgeschwindigkeit die Abbremszeit länger ist. Diese Korrelation ist bei den Sakkaden der PN-Patienten nicht mehr festzustellen (Abbildung 35 rechts, rote Gerade, Regressionsergebnisse: Tabelle 2).

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der linearen Korrelationsrechnungen für die Sakkaden-Hauptreihen und die Abhängigkeiten der Schiefe von Sakkadendauer und normierter Maximalgeschwindigkeit zusammengefasst. Während bei den Hauptreihen eine gute Übereinstimmung zwischen Patienten und Gesunden existiert, sind die Abhängigkeiten der Schiefe von Dauer und normierter Maximalgeschwindigkeit bei den Daten der PN-Patienten nicht mehr nachzuweisen.

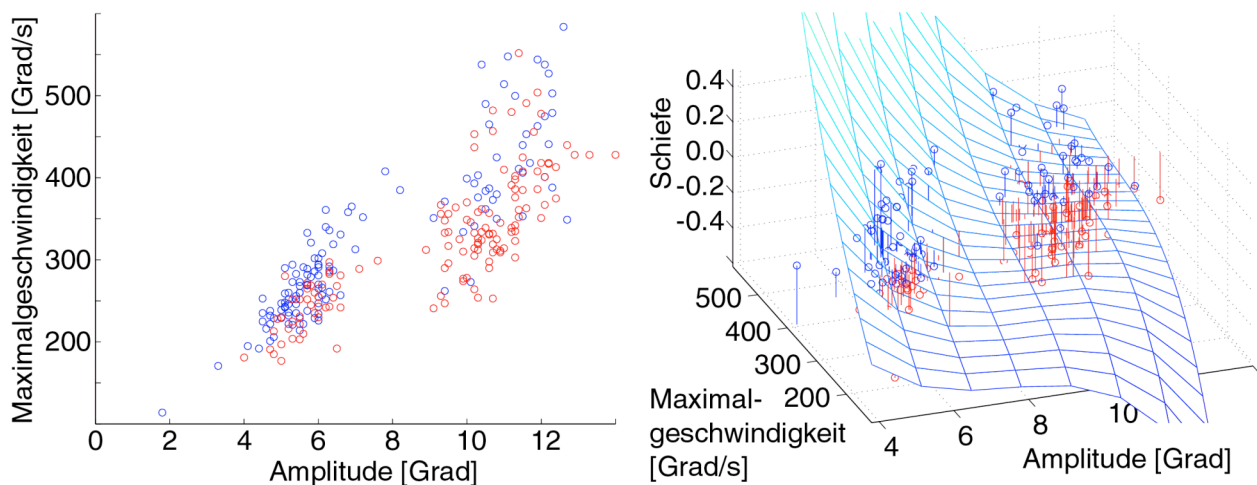


Abbildung 36: **Bei Gesunden haben schiefere Sakkaden eine kleinere Maximalgeschwindigkeit – im ganzen Amplitudenbereich**

rot: betragsmäßig große Schiefe ($S < -0,1$), blau: betragsmäßig kleine Schiefe ($S > -0,1$)

Sakkaden, die eine betragsmäßig größere Schiefe im Geschwindigkeitsprofil haben (rot), besitzen eine kleinere Maximalgeschwindigkeit als die symmetrischeren Sakkaden (blau). Größere Sakkaden sind insgesamt schiefere (mehr rote Punkte), der Zusammenhang mit der Maximalgeschwindigkeit besteht jedoch über die gesamte Hauptreihe (rechts: Anpassung einer Fläche, die über ein zweidimensionales Polynom 3. Ordnung definiert wird)

Es wäre theoretisch denkbar, dass eine Interaktion zwischen den Faktoren Gruppenzugehörigkeit (PN-Patienten oder Kontrollen) und Dauer bzw. normierte Maximalgeschwindigkeit dafür verantwortlich ist, dass die Sakkaden-Schiefe bei den PN-Patienten nicht mehr von Dauer und normierter Maximalgeschwindigkeit abhängt. Um dies auszuschließen, wurden zwei zweifaktorielle ANOVAs berechnet. Die Ergebnisse (Tabelle 3) beweisen, dass solche Interaktionen nicht bestehen.

Weil bei den Patienten G und H die Gesamtzahl der untersuchten Sakkaden im Vergleich zu der des PN-Patientenkollektivs relativ gering war, konnte hier kein statistisch signifikanter Effekt bei der Analyse der Abhängigkeiten der Schiefe von Sakkadendauer und normierter Maximalgeschwindigkeit gefunden werden.

| Korrelierte Größen | a ₀ | a ₁ | r | p | a ₀ | a ₁ | r | p |
|---------------------------------|----------------|----------------|--------|---------|----------------|----------------|--------|---------|
| | (Pat.) | (Pat.) | (Pat.) | (Pat.) | (Ktr.) | (Ktr.) | (Ktr.) | (Ktr.) |
| v _{max} - Ampl. | 61,4 | 34,3 | 0,84 | <0,0001 | 45,1 | 27,9 | 0,81 | <0,0001 |
| v _{max} - Ampl. (c.u.) | 17,2 | 37,9 | 0,94 | <0,0001 | 14,4 | 41,0 | 0,90 | <0,0001 |
| Dauer - Ampl. | 13,4 | 2,6 | 0,60 | <0,0001 | 12,7 | 3,02 | 0,85 | <0,0001 |
| Schiefe - Dauer | -0,07 | -0,001 | 0,002 | 59,1 | 0,17 | -0,007 | 0,15 | <0,0001 |
| Schiefe - v _{max,norm} | -0,20 | 0,002 | 0,009 | 24,1 | -0,62 | 0,013 | 0,54 | <0,0001 |

Tabelle 2: **Ergebnisse linearer Regression**

Angepaßt wurde jeweils eine Gerade der Form $y = a_0 + a_1 x$.

r ist der Korrelationskoeffizient, der ein Maß für die Güte der Korrelation darstellt. Je näher sein Absolutbetrag bei 1, um so besser die Korrelation.

p gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass eine lineare Abhängigkeit der Größen besteht.

Pat. = PN-Patienten, Ktr. = Kontrollpersonen, c.u. = „catch-up-Sakkaden“ (SP-Aufholsakkaden)

Die Korrelationen der Schiefe mit Sakkadendauer und normierter Maximalgeschwindigkeit sind bei den Patienten signifikant zusammengebrochen (grau hinterlegte Felder).

| Faktor 1 | Faktor 2 | p-Wert | p-Wert | p-Wert |
|----------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| | | Einfluss Faktor 1 | Einfluss Faktor 2 | Interaktion |
| Gruppenzugehörigkeit | Dauer | 0,16 | < 0,05 | 0,56 |
| Gruppenzugehörigkeit | $v_{\max, \text{norm}}$ | 0,73 | < 0,05 | 0,90 |

Tabelle 3: **Ergebnisse zweifaktorieller ANOVAs**

Sowohl bei der Abhängigkeit der Sakkaden-Schiefe von der Dauer als auch von der normierten Maximalgeschwindigkeit existiert keine signifikante Interaktion zwischen der Gruppenzugehörigkeit (PN-Patienten oder Kontrollen) einerseits und der Dauer bzw. der normierten Maximalgeschwindigkeit andererseits (grau hinterlegte Felder, fünfte Spalte). Der Einfluss der Faktoren Dauer und $v_{\max, \text{norm}}$ auf die Schiefe ist signifikant (vierte Spalte), der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit alleine hingegen nicht (dritte Spalte).

4.1.2. Glatte Folgebewegungen

4.1.2.1. Beispiele

Wie schon in der Einleitung erwähnt, ist die Beteiligung der pontinen Kerne an der Ausführung von glatten Augenfolgebewegungen (SP) bereits in einer Vielzahl von Arbeiten an Tieren und Patienten gezeigt worden. Auch die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten PN-Patienten zeigten ein deutliches SP-Defizit. Beispiele von Augengeschwindigkeitsregistrierungen, die bereits einer Sakkadenelimination und einer Filterung unterzogen wurden, werden in Abbildung 37 gezeigt. Am deutlichsten sind die Defizite bei Kleinhirnpatient D (rechts), aber auch PN-Patient B (mitte) hat einen niedrigeren SP-Verstärkungsfaktor verglichen mit dem einer gesunden Kontrollperson (links).

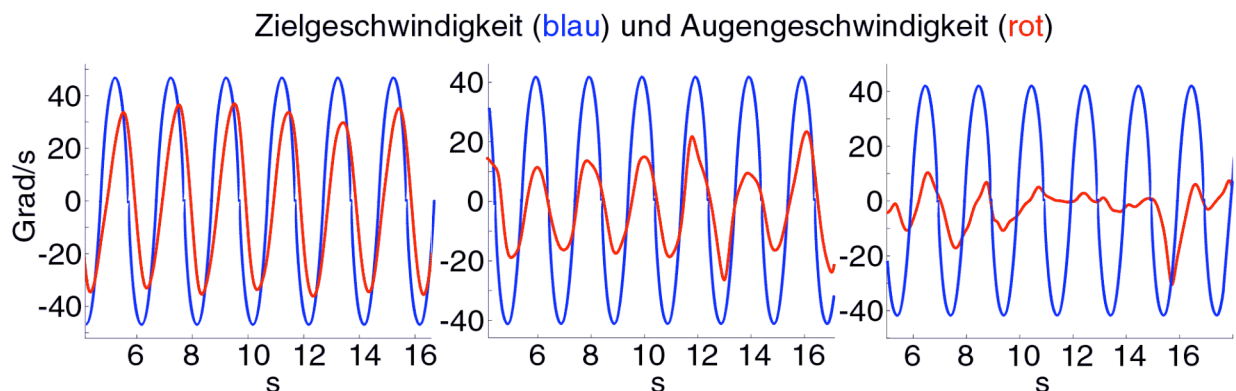


Abbildung 37: **Augengeschwindigkeit nach Sakkadenelimination und Filterung**

rot: Augengeschwindigkeit, blau: Zielgeschwindigkeit

links: gesunde Kontrollperson, mitte: PN-Patient B, rechts: Kleinhirnpatient D

Die maximalen und minimalen Augengeschwindigkeiten der Patienten liegen betragsmäßig deutlich unter denjenigen der Kontrollperson.

4.1.2.2. Statistische Analyse des SP-Verstärkungsfaktors

Bei Patientin C konnten die glatten Augenfolgebewegungen aus Gründen klinisch bedingt zeitlich begrenzter Messzeit nicht untersucht werden. Deshalb werden hier nur die SP-Verstärkungsfaktoren für die Patienten A, B, D, E, F, G und H mit denen der zugehörigen Kontrollpersonen verglichen (Abbildung 38).

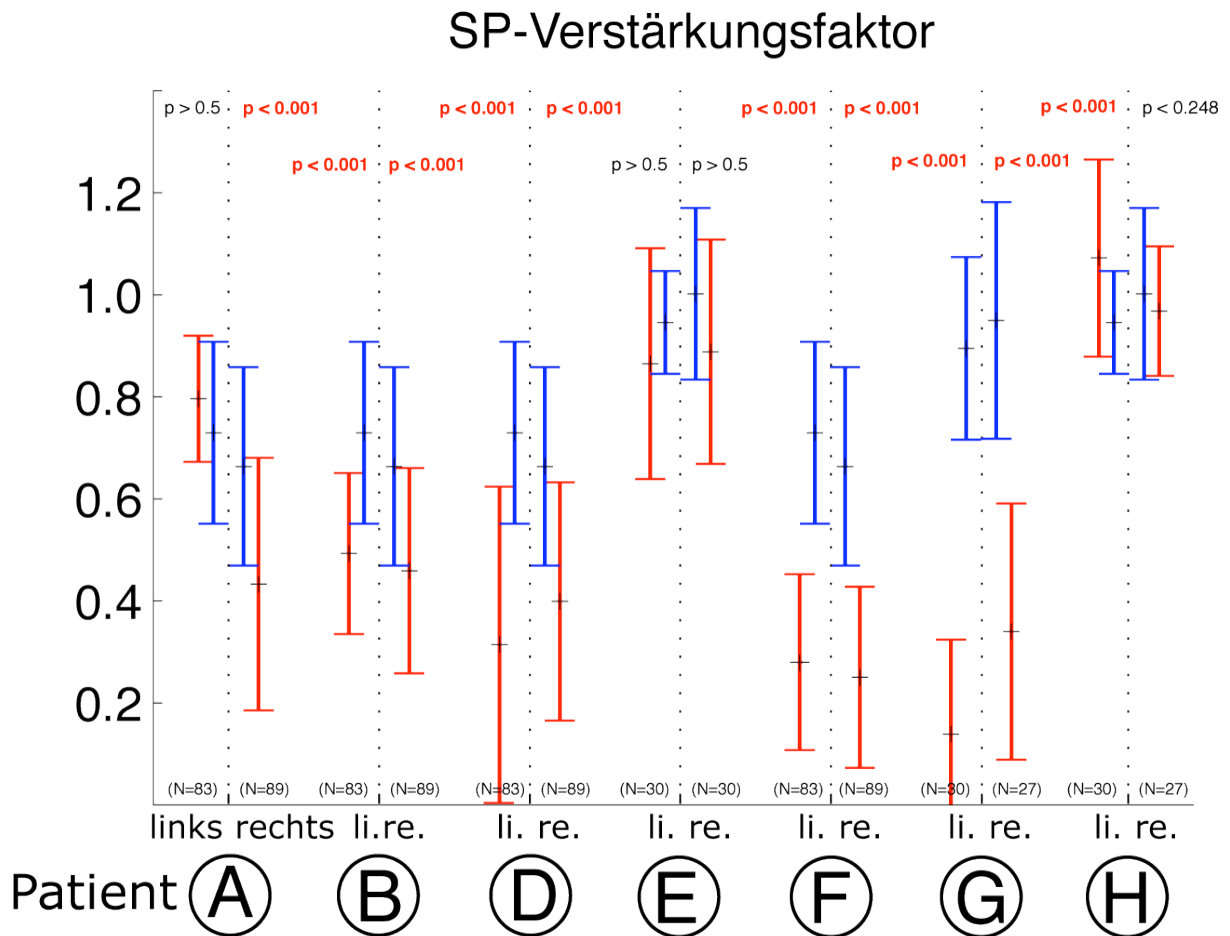


Abbildung 38: Verstärkungsfaktor der glatten Augenfolgebewegungen bei den Patienten A, B, D, E, F, G und H

Mittelwerte und Standardabweichungen; rot: Patienten, blau: altersentsprechende Kontrollpersonen

Der Verstärkungsfaktor der Augenfolgebewegungen ist bei den PN-Patienten A (rechtsgerichtetes SP), B, D und F wie bei Kleinhirnpatient G gegenüber dem der Kontrollpersonen reduziert. PN-Patient E sowie die Medulla-Patientin H zeigten ein glatte Blickfolge mit normalem Verstärkungsfaktor.

Eine Lateralisierung der Folgebewegungsdefizite konnte nur bei Patient A festgestellt werden. Augenbewegungen, die Patient A in Richtung der Läsion ausführte, waren normal, die kontraversiven Bewegungen hingegen wiesen einen reduzierten Verstärkungsfaktor auf. Die PN-Patienten B, D und F hatten, wie auch der Kleinhirnpatient G, einen beidseitig geringeren Verstärkungsfaktor. Der Verstärkungsfaktor der PN-Patientin E war nur tendenziell, nicht aber signifikant erniedrigt. Die Patientin H mit der Medulla-Oblongata-Läsion zeigte eine den Gesunden entsprechende glatte Blickfolge mit normalem (bei linksgerichtetem SP sogar leicht erhöhtem) Verstärkungsfaktor.

4.2. Skelettmotorik

Wie in der Einleitung bereits erläutert, geht eine Verletzung der Pyramidenbahn mit Einschränkungen bei der Ausführung von skelettmotorischen Bewegungen einher (s. Abschnitt 1.3.2.). Da bei den untersuchten Patienten mit Läsionen in der Brücke auch bei fehlenden Pyramidenbahnzeichen (etwa bei den Patienten B und C) eine Schädigung der Pyramidenbahn nicht auszuschließen ist, sind bei allen Patienten aufgrund der eingeschränkten Ansteuerung der Motoneurone im Rückenmark auch Störungen von zielgerichteten Armbewegungen zu erwarten. Allerdings findet man auch bei Kleinhirnpatienten, bei denen die Pyramidenbahn unbeeinträchtigt ist, typische Zeige- und Greifbewegungsdefizite wie den Intentionstremor oder die gewöhnlich als Ataxie bezeichnete Störung der Koordination von Bewegungsabläufen. Letztere wird in der Regel von einer Dys- bzw. Asynergie, d.h. der eingeschränkten Fähigkeit, Einzelmuskelbewegungen zu einer glatten Handlungsfolge zusammenzufügen, sowie einer Dysmetrie, d.h. zu kleinen oder zu großen Abmessungen der Bewegungen, verursacht. Die quantitativen skelettmotorischen Untersuchungen dieser Arbeit können, zusammen mit den anatomischen Befunden, helfen, zu klären, ob es eine funktionelle Topographie in den PN als wichtigem Element im cortiko-cerebellären Pfad gibt.

In diesem Abschnitt werden zunächst die gestörten Zeigebewegungen des Kleinhirnpatienten G gezeigt. Anschließend wird untersucht, ob die Zeigebewegungen der PN-Patienten Defizite aufweisen, die denen von Kleinhirnpatienten ähnlich sind. Schließlich werden noch die Ergebnisse vorgestellt, die mit Hilfe der Greifbewegungsmessungen gewonnen werden konnten.

4.2.1. Zeigebewegungen

4.2.1.1. Kleinhirnpatient G

Abbildung 39 zeigt die Zeigefingerposition von Patient G bei der Ausführung von Zeigebewegungen des rechten Arms mit der Nasenspitze als Startpunkt und 5 Zielpunkten bei 0 Grad, $\pm 22,5$ Grad und ± 45 Grad (horizontaler Abstand jeweils 31 cm), die in einer horizontalen Ebene in Augenhöhe verliefen. Vor allem die Bewegungen, welche auf die Seite des ausführenden Arms gehen, weisen eine deutliche Krümmung in Geradausrichtung auf.

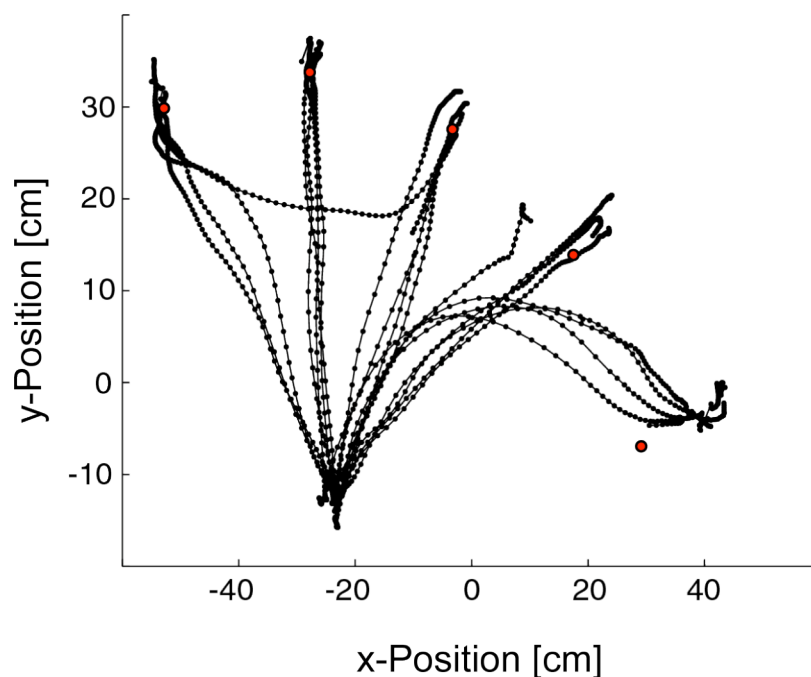


Abbildung 39: **Zeigefingerposition von Kleinhirnpatient G bei zielgerichteten Armbewegungen von schräg oben gesehen**

Ausführung von Zeigebewegungen des rechten Arms mit der Nasenspitze als Startpunkt und 5 Zielpunkten bei Blickrichtungen von 0 Grad, $\pm 22,5$ Grad und ± 45 Grad (horizontaler Abstand jeweils 31 cm), die in einer horizontalen Ebene auf Augenhöhe stattfanden. Eingezeichnet sind die Messwerte (Punkte) für die Position der Zeigefingerspitze der einzelnen Versuchsdurchgänge, verbunden durch Linien.

Ursprung und Orientierung des Koordinatensystems ergeben sich aus der Positionierung des Messaufnehmers (Mikrofone).

Vor allem die Bewegungen nach rechts sind deutlich in Geradausrichtung gekrümmt.

4.2.1.2. PN-Patienten: Beispiele

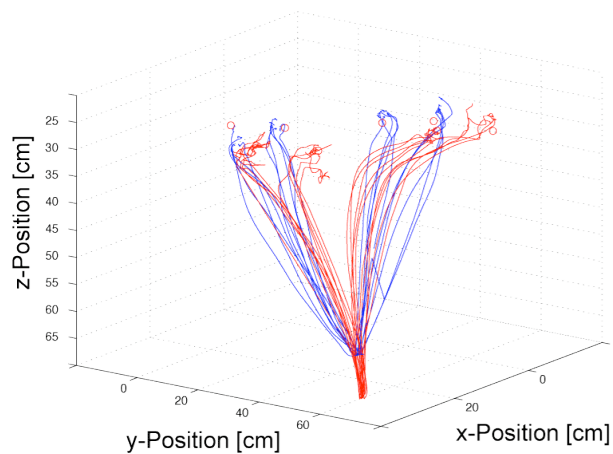
Auch die registrierten Zeigebewegungen der PN-Patienten ließen eine zum Teil sehr deutliche Krümmung, verglichen mit den Trajektorien der von den gesunden Versuchspersonen ausgeführten Bewegungen, erkennen. Abbildung 40 zeigt beispielhaft die Zeigefingerpositionen beim Zeigen auf die vier visuellen Ziele. Die Bahnen der Patienten (rot) sind gekrümmter und teilweise von größerer Variabilität als diejenigen der gesunden Kontrollpersonen (blau).

4.2.1.3. PN-Patienten: Statistische Analyse der Bewegungsparameter

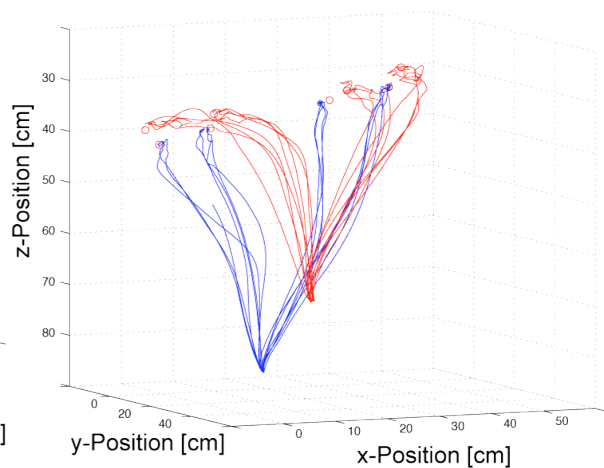
Der berechnete Parameter "Senkrechter Abstand zur Luftlinie zwischen Start- und Zielpunkt" kann als Maß für die Krümmung der Bahn der Zeigefingerspitze bei der Ausführung der Bewegung dienen. Der Maximalwert, den dieser Parameter während einer Bewegung erreicht, ist umso größer, je weiter sich die Fingerspitze von der idealen, geraden Verbindungslinie zwischen Start- und Zielpunkt entfernt hat. Die maximale senkrechte Abweichung wurde für alle Versuchsdurchgänge bei den Patienten und den ihnen zugeordneten Kontrollpersonen ermittelt. Bei Kleinhirnpatient G und den PN-Patienten A und F konnten aus klinischen Gründen (Infusion) nur Bewegungen der rechten Hand aufgezeichnet werden, während für die anderen Patienten Daten für beide Hände vorliegen. Die Resultate sind in Abbildung 41 dargestellt.

Die Bewegungen des Kleinhirnpatienten G (rechte Hand) waren deutlich gekrümmter, als jene, die von den gesunden Versuchspersonen ausgeführt wurden.

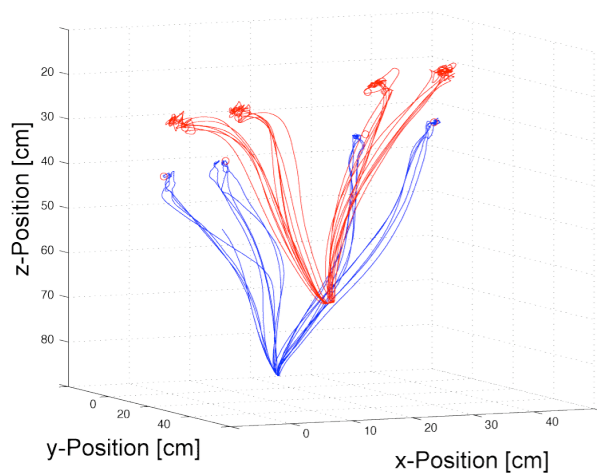
PN-Patient A zeigte contralateral zur Läsion (die Läsion war links) eine leicht, aber signifikant erhöhte Krümmung. Bei den PN-Patienten B, C, D und E war sie deutlich beidseitig erhöht mit stärkerer ipsilateraler Ausprägung. Keine signifikant vergrößerte Krümmung war bei PN-Patient F festzustellen.



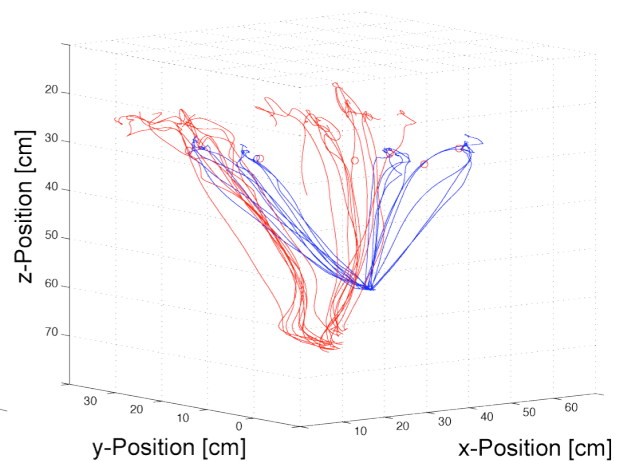
Ⓑ, links



Ⓑ, rechts



Ⓐ, rechts



Ⓒ, links

Abbildung 40: **Beispiele für Zeigefingerpositionen bei Zeigebewegungen von Patienten (rot) und je einer gesunden Kontrollperson aus der altersentsprechenden Kontrollgruppe (blau) auf 4 visuelle Ziele**

Der Ursprung des Koordinatensystems entspricht der Position des Messaufnehmers (Mikrofone). Startpunkt der Bewegung ist eine Position in Hüfthöhe, bei rechtwinkligem Ellenbogengelenk und senkrechtem Oberarm.

Obere Reihe: PN-Patient B, links: Zeigen mit der linken Hand, rechts: Zeigen mit der rechten Hand

Unten links: PN-Patient A, rechte Hand; unten rechts: PN-Patientin C, linke Hand

Für die Patienten A und B ist die selbe Kontrollperson gewählt, für Patient C stammt sie aus einer anderen Altersgruppe.

Die Bewegungen der PN-Patienten weisen eine höhere Krümmung auf, als die der jeweiligen Kontrollperson.

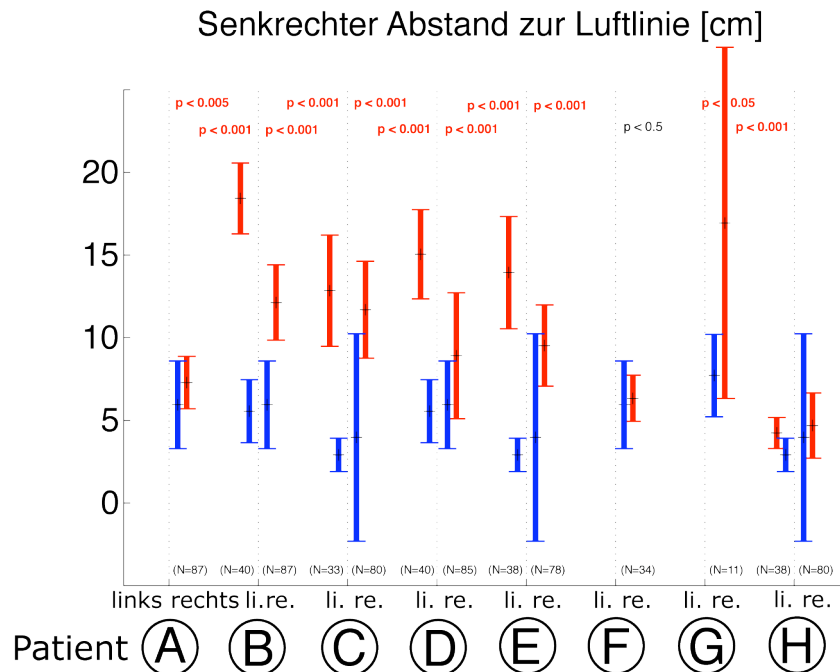


Abbildung 41: **Maximaler senkrechter Abstand zur Verbindungslinie von Start- und Zielposition als Maß für die Krümmung der Zeigebewegungen**

Mittelwerte und Standardabweichungen; rot: Patienten, blau: altersentsprechende Kontrollpersonen. Die PN-Patienten A, B, C, D, und E haben, ebenso wie Kleinhirnpatient G, gekrümmtere Zeigebewegungen verglichen mit denen der entsprechenden Kontrollpersonen (blau). Bei PN-Patient F konnte keine signifikant erhöhte Krümmung festgestellt werden. Patientin H führte normal gekrümmte Bewegungen aus.

Bis auf die Bewegungen, welche die Patienten A und F mit der rechten Hand ausführten, waren also alle registrierten Bewegungen der PN-Patienten wie diejenigen des Kleinhirnpatienten G stärker gekrümmt als die der gesunden Kontrollpersonen. Die Zeigebewegungen von Patientin H waren hinsichtlich der Krümmung normal.

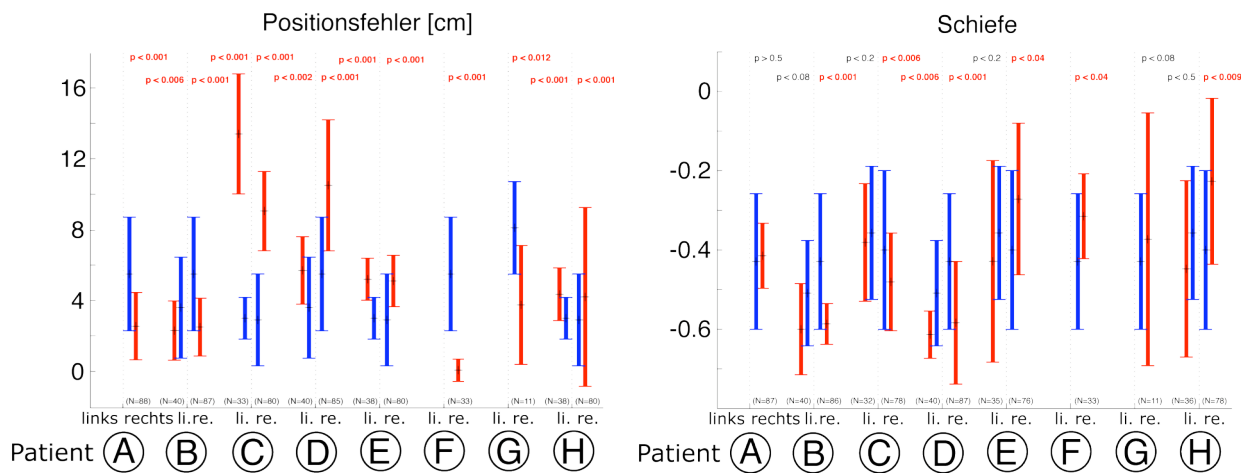


Abbildung 42: **Positionsfelder und Schiefe der Zeigebewegungen**

Mittelwerte und Standardabweichungen; rot: Patienten, blau: altersentsprechende Kontrollpersonen
 Links: Ein deutlich vergrößerter Fehler beim Zeigen (Positionsfelder) trat nur bei Patientin C (beidseitig) und Patientin D (rechte Hand) auf.

Rechts: Ein unsymmetrisches Geschwindigkeitsprofil (große negative Schiefe) war bei den Patienten B und D beidseitig und bei Patientin C rechts nachzuweisen.

Hinweise auf die Zielgenauigkeit der Bewegungen gibt der berechnete Positionsfelder, der den Abstand zum Zielpunkt am Ende der Bewegung beschreibt. Nur die Patienten C (beidseitig) und D (rechte Hand) zeigten einen deutlich erhöhten Positionsfelder, alle anderen Patienten trafen das Ziel mit einer Genauigkeit, die derjenigen der Kontrollpersonen entsprach (Abbildung 42 links).

Das Geschwindigkeitsprofil der Zeigebewegungen ist wesentlich schief als das der Sakkaden. Die Abbremsphase ist bei den gesunden Versuchspersonen um den Faktor 2 bis 3 länger als die Beschleunigungsphase (entspricht einer Schiefe von 1/3 bis 1/2, Abbildung 42 rechts). Bei den Patienten B und D verlängerte sich die Abbremsphase beidseitig auf einen Faktor 3 bis 4 der Beschleunigungsphase (entspricht einer Schiefe von 1/2 bis 3/5). Die Zeigebewegungen von Patient C mit der rechten Hand lagen in ihrer Schiefe

ungefähr dazwischen und waren dabei ebenfalls signifikant unterschiedlich zum Kontrollkollektiv. Außer diesen Befunden war nur noch die Erhöhung der Symmetrie bei den Patienten E, F und H, jeweils rechte Hand, signifikant.

Auch bei den Zeigebewegungen lässt sich, wie bei den Sakkaden, die Maximalgeschwindigkeit und die Dauer gegen die Amplitude der Bewegung (die zurückgelegte Strecke) auftragen. Der Zusammenhang dieser Größen ist bei den Armbewegungen allerdings weitaus weniger deutlich als bei den Augenbewegungen (s. Korrelationskoeffizienten in Tabelle 4). Der Verlauf dieser Zeigebewegungs-Hauptreihen ist, obwohl die Patienten-Bewegungen im Mittel eine größere Amplitude und gleichzeitig eine höhere Maximalgeschwindigkeit sowie eine tendenziell längere Dauer besitzen, für die beiden Gruppen gleich (Abbildung 43, Tabelle 4). Auch hier scheint also, wie schon bei den Sakkaden, das Defizit eher auf einer Störung der Planung und Koordination der Bewegung, als auf einer schwächebedingt mangelhaften Ausführung zu beruhen. Im letzteren Fall wären deutlichere Abweichungen in der Abhängigkeit von Dauer und Maximalgeschwindigkeit von der Bewegungsamplitude zu erwarten, da bei einer allgemeinen Muskelschwäche während intakter Koordination die Maximalgeschwindigkeit für eine gegebene Amplitude im Vergleich zu Gesunden reduziert wäre.

Eine Korrelation zwischen Schiefe der Zeigebewegungen und normierter Maximalgeschwindigkeit bzw. Dauer, wie sie bei den Sakkaden auftrat, konnte nicht festgestellt werden.

| Korrelierte Größen | a ₀ (Pat.) | a ₁ (Pat.) | r (Pat.) | p (Pat.) | a ₀ (Ktr.) | a ₁ (Ktr.) | r (Ktr.) | p (Ktr.) |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|-------------|--------------------------|--------------------------|-------------|-------------|
| Dauer - Amplitude | 374,1 | 8,31 | 0,21 | < 0,0001 | 363,9 | 9,12 | 0,15 | < 0,02 |
| v _{max} - Amplitude | 61,0 | 1,13 | 0,21 | < 0,0001 | 53,3 | 1,18 | 0,17 | < 0,003 |

Tabelle 4: **Ergebnisse linearer Regression**

Angepasst wurde jeweils eine Gerade der Form $y = a_0 + a_1 x$.

r ist der Korrelationskoeffizient, der ein Maß für die Güte der Korrelation darstellt. Je näher sein Absolutbetrag bei 1, um so besser die Korrelation.

p gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass eine lineare Abhängigkeit der Größen besteht.

Pat. = PN-Patienten, Ktr. = Kontrollpersonen, v_{max} = Maximalgeschwindigkeit

Die Werte bestätigen den gleichen Hauptreihenverlauf für die PN-Patienten und Kontrollpersonen.

(siehe auch Abbildung 43)

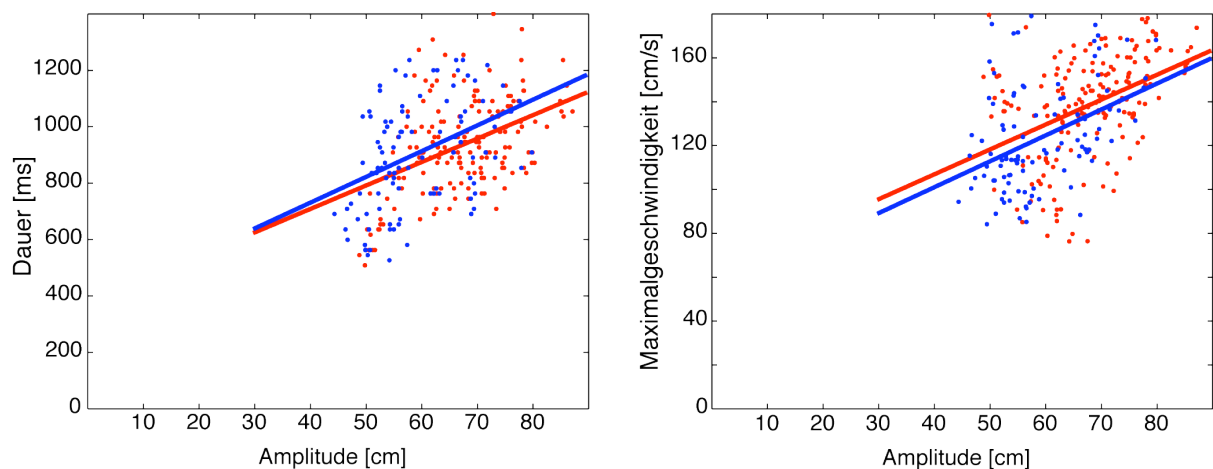


Abbildung 43: **Hauptreihen der Zeigebewegungen**

rot: PN-Patienten, blau: entsprechende Kontrollpersonen

Links: Dauer der Zeigebewegungen, aufgetragen gegen ihre Amplitude (zurückgelegte Strecke).

Rechts: Maximalgeschwindigkeit der Zeigebewegungen, aufgetragen gegen ihre Amplitude.

Der Verlauf der Hauptreihen ist für Patienten und Kontrollpersonen vergleichbar, obwohl die Amplituden der Patienten-Zeigebewegungen erhöht sind.

Für die Ergebnisse der Regressionsanalyse siehe Tabelle 4.

4.2.2. Greifbewegungen

Patientin C und Patient F konnten nicht zu Greifbewegungsmessungen herangezogen werden, weil die Untersuchungszeit aus klinischen Gründen begrenzt war. Bei der Analyse der Greifbewegungsdaten der gesunden Kontrollpersonen und der restlichen Patienten zeigte sich, dass sowohl die Bewegungen einer einzelnen Versuchsperson (intraindividuell), als auch die Bewegungsunterschiede zwischen den Probanden (interindividuell) ein hohes Maß an Variabilität besitzen. Diese Tatsache hat zur Folge, dass eine große Anzahl an Versuchsdurchgängen nötig ist, um die anschließend berechneten, für einzelne Bewegungen charakteristischen Parameter statistisch auf Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen hin untersuchen zu können. Leider war es aufgrund des umfangreichen Untersuchungsprogramms und der Tatsache, dass die Patienten in der Regel aus klinischen Gründen nur eine begrenzte Zeit für Messungen zur Verfügung standen, nicht möglich, eine ausreichend große Datenbasis zu erheben.

Verursacht durch diesen Mangel an experimentellen Daten war bei keinem der untersuchten Patienten hinsichtlich Greifgeschwindigkeit, Griffweite, Orientierung der Hand oder Krümmung der Trajektorie eine signifikante Abweichung von den Ergebnissen des Kontrollkollektivs festzustellen. Aus diesem Grund wird hier auf eine detaillierte Darstellung der statistischen Auswertung der Greifbewegungsdaten verzichtet.

Stattdessen sollen beispielhaft die Greifbewegungsdaten einer gesunden Versuchsperson gezeigt werden. Abbildung 44 verdeutlicht, wie aus den gemessenen Positionen der drei Handmarker (die sich auf Zeigefingerspitze, Daumenspitze und Zeigefingerknöchel befanden) objektgerichtete Greifbewegungen im dreidimensionalen Raum rekonstruiert werden können und zeigt beispielhaft den Verlauf dreier Variablen, die gewählt wurden, um die Bewegungen zu charakterisieren (Auswahl der Greifbewegungen: Breite des Ziels 2 cm, horizontale Orientierung).

Die Tangentialgeschwindigkeit des Markers, der am Zeigefingerknöchel befestigt war, erreichte in diesem Beispiel bei 0,68 s einen Maximalwert von ca. 155 cm/s (zweite Zeile, rote Linien markieren die Zeitpunkte 0,44 s, 0,82 s und 0,98 s nach dem Startsignal, blaue

Kurve: oben dargestellte Greifbewegung, grüne Kurven: Geschwindigkeiten dreier Versuchsdurchgänge, die zuvor durchgeführt wurden).

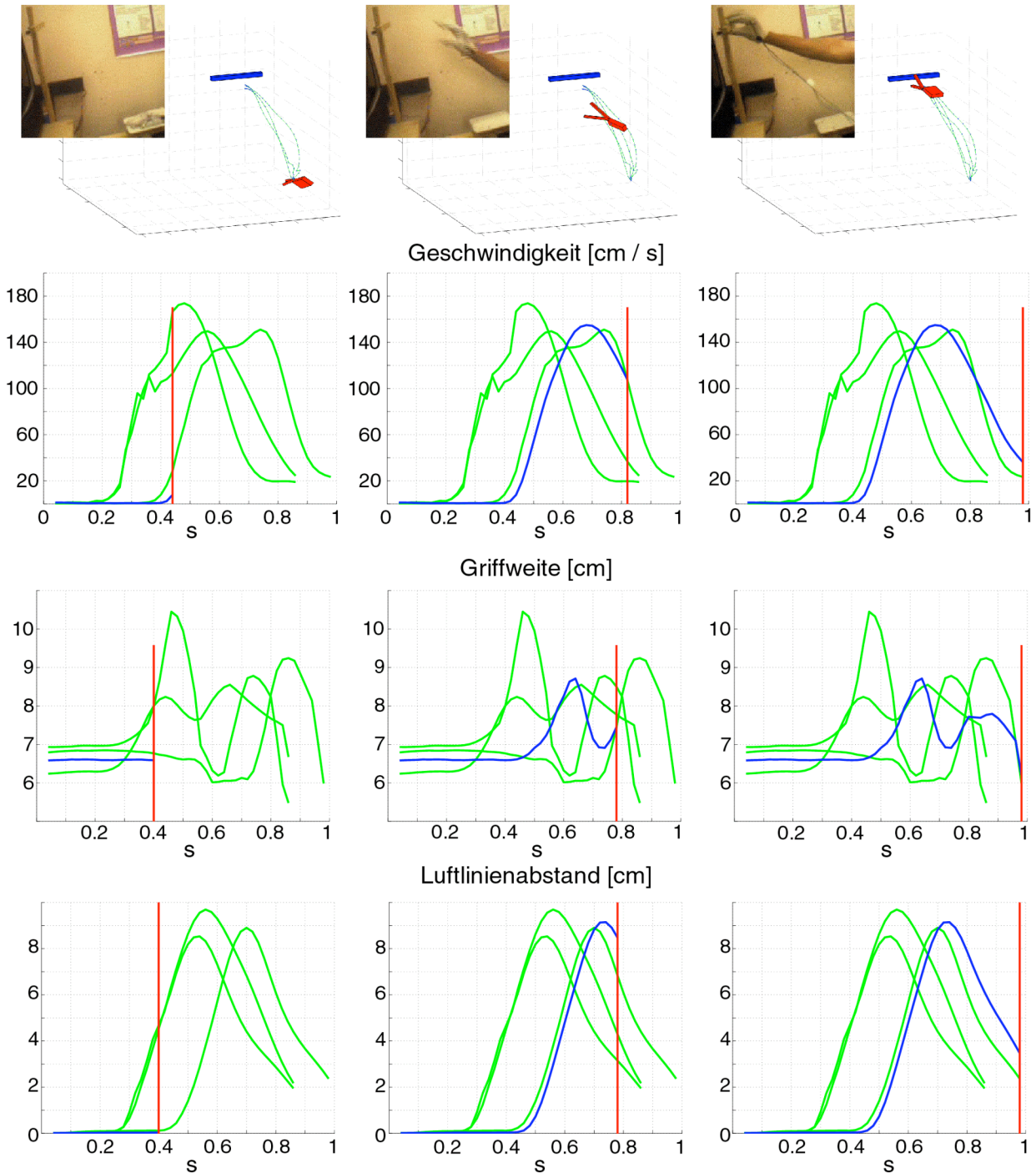


Abbildung 44: (Beschreibung auf der nächsten Seite)

Abbildung 44 (vorherige Seite): **Analyse der Greifbewegungen**

Erste Zeile (Fotos): Links sieht man den horizontal angeordneten, 2 cm breiten Klotz. Von rechts nach links bewegt sich die Hand beim Greifen. Man erkennt den Handschuh, an dem die drei Marker befestigt sind. Die Aufnahmen entsprechen den Zeitpunkten 0,4 s, 0,8 s und 1,0 s nach dem Startsignal.

Erste Zeile (Grafiken): Aus den gemessenen Positionsdaten der drei Marker läßt sich die Bewegung dreidimensional rekonstruieren. Die Orientierung der Handfläche wurde vereinfachend als auf der durch die Marker definierten Ebene senkrecht stehend definiert. Die Finger sind einfache Quader mit einer Kantenlänge von 1 cm. Die grünen Linien kennzeichnen die Position des am Zeigefingerknöchel befestigten Markers.

Zweite Zeile: Tangentialgeschwindigkeit dieses Markers. Sie erreicht hier bei 0,68 s nach dem Startsignal maximal 155 cm/s. blau: Geschwindigkeit bis zum Zeitpunkt der in der ersten Zeile gezeigten Aufnahme (gekennzeichnet durch roten Strich), grün: Geschwindigkeiten dreier vorhergehender Versuchsdurchgänge

Dritte Zeile: Griffweite (Abstand zwischen Daumen- und Zeigefingerspitze). Ihr charakteristisches zweigipfliges Profil wird im Text erklärt. blau: Griffweiteverlauf bis zum Zeitpunkt der in der ersten Zeile gezeigten Aufnahme (gekennzeichnet durch roten Strich), grün: Griffweiten dreier vorhergehender Versuchsdurchgänge

Vierte Zeile: Senkrechter Abstand zur Luftlinie zwischen Startpunkt der Bewegung und Zielpunkt. Der Maximalwert kann als Maß für die räumliche Krümmung der Trajektorie herangezogen werden. blau: Abstandsverlauf bis zum Zeitpunkt der in der ersten Zeile gezeigten Aufnahme (gekennzeichnet durch roten Strich), grün: Luftlinien-Abstände dreier vorhergehender Versuchsdurchgänge

Die Griffweite ist eine Zeile darunter dargestellt. Sie lässt ein stereotypes Muster erkennen: Bei Greifbewegungen, die auf den 2 cm breiten Klotz als Ziel gerichtet sind, vergrößert sich zunächst der Abstand zwischen Daumen- und Zeigefingerspitze, weil die Hand sich öffnet. Anschließend verringert er sich wieder, weil sich die beiden Marker beim Krümmen des Zeigefingers einander wieder annähern. Danach wird er wieder größer, weil vor dem unmittelbaren Zugreifen die Hand erneut geöffnet wird. Schließlich nimmt die Griffweite wieder ab, sobald sich die Finger endgültig der Objektoberfläche nähern. Dieser Bewegungsablauf verursacht ein zweigipfliges Griffweitenprofil, welches sich bei allen Versuchspersonen und Patienten zeigte.

Die unterste Reihe von Diagrammen zeigt den senkrechten Abstand zur Luftlinie zwischen Start- und Endpunkt der Bewegung, der, wie schon bei den Zeigebewegungen, ein Maß für die Krümmung der zurückgelegten Bahn darstellt. In diesem Fall lag der maximale Abstand der vier dargestellten Bewegungen zwischen 8 und 10 cm.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung

Zu Beginn der Einleitung wurden die verschiedenen Methoden der Gehirnforschung anhand ihrer zeitlichen und räumlichen Auflösung klassifiziert (Abschnitt 1.1.). Die Technik, durch Läsionen etwas über Funktion und Aufbau des Gehirns zu lernen, wurde dort bei einer räumlichen Auflösung von einigen Millimetern und darüber und einer zeitlichen Auflösung in der Größenordnung von Tagen und länger eingeordnet. Die räumliche Auflösung entspricht der Größe der Läsionen, wie sie bei den PN-Patienten in Abschnitt 2.2. gezeigt wurden. Die durch die Läsionen verursachten Defizite dauern auch, wenn das Gewebe dauerhaft geschädigt wurde, längere Zeit an und sind im ungünstigsten Fall permanent. Wendet man den Begriff der zeitlichen Auflösung allerdings auch auf die Untersuchung des Zeitverlaufs der Sakkadengeschwindigkeit an, so konnten im Rahmen dieser Arbeit Erkenntnisse im Messbereich von einigen Millisekunden gewonnen werden. Dies macht deutlich, dass es gelingen kann, die methodischen Grenzen in räumlicher und/oder zeitlicher Auflösung zu erweitern und dadurch einen Vergleich mit Ergebnissen, die mit anderen Methoden (etwa elektrophysiologisch) gewonnen wurden, zu ermöglichen.

In den Abschnitten 1.3. und 1.4., in denen ich aktuelle Konzepte der Okulo- und Skelettmotorik vorstellte, wurde deutlich, dass einerseits eine Vielzahl von Erkenntnissen dafür spricht, dass die Brückenkerne eine wichtige Rolle als Eingangsstation zum Kleinhirn spielen, und dass andererseits diese Rolle in den gegenwärtigen motorischen Konzepten und Kleinhirn-Modellen nur unzureichend berücksichtigt wird. Eine qualitative Analyse von durch Läsionen der PN verursachten okulo- und skelettmotorischen Defiziten, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wird, trägt zum Verständnis der PN-Funktion bei.

Die Beschreibung der Defizite, welche in der klinischen Untersuchung ermittelt wurden, und deren Zusammenhang mit den einzelnen Läsionen der PN-Patienten erfolgte bereits in Kapitel 2 (insbesondere 2.2.4.). Im folgenden Abschnitt werden die Befunde der Augen- und Armbewegungsmessungen, die in Kapitel 4.1.1.1. (Sakkaden), 4.1.2. (SP) und 4.2.1.

(Zeigebewegungen) dargestellt wurden, in einen Zusammenhang mit den Läsionen der PN-Patienten gestellt und untersucht, ob sich daraus Aussagen zur topographischen Anordnung verschiedener Bewegungsarten in den Brückenkernen ableiten lassen.

Im darauf folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse analysiert, die über die Schiefe des Sakkaden-Geschwindigkeitsprofils und ihre Abhängigkeit von Dauer und normierter Maximalgeschwindigkeit bei Gesunden und PN-Patienten gewonnen werden konnten und die in Abschnitt 4.1.1.3. zu finden sind. Diese Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf die Art und Weise, wie Bewegungen vom cortico-ponto-cerebellären Pfad gesteuert und kalibriert werden und insbesondere darauf, wie das Kleinhirn daran beteiligt sein könnte, zu.

Anschließend folgt noch ein Ausblick auf Perspektiven, die sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit ergeben und den Abschluss bildet schließlich ein Fazit, in welchem die wichtigsten Resultate nochmals kurz zusammengefasst werden.

5.2. Anatomisch-funktionelle Korrelationen

Die Läsionen der sechs PN-Patienten sind in Abbildung 45 gemeinsam mit den Untersuchungsergebnissen der Bewegungsmessungen in einer vergleichenden Übersicht dargestellt. Es sind untereinander die Schnittebenen 1 bis 6 (die z.B. den Aufnahmen histologischer Schnitte in Abbildung 12 entsprechen) schematisch eingezeichnet. Dicke schwarze Striche stellen den äußeren Rand der Brücke bzw. den Rand des vierten Ventrikels dar, die dünnen Striche markieren in etwa den Bereich, in dem sich nur die Fasern des mittleren Kleinhirnstiels befinden (jeweils rechts und links oben, nicht in Schnittebene 6), die Mittellinie (jeweils in der Mitte) bzw. die Grenzen des Tegmentums (jeweils unten). Die Läsionen der einzelnen Patienten entsprechen den farbig gefüllten Flächen (Farben mittlere Spalte). Über welche Schnittebenen sich die jeweilige Läsion erstreckt, kann an den Zahlen unter dem jeweiligen Farbbalken rechts abgelesen werden. Auf der rechten Seite befindet sich eine Tabelle, in der für jeden Patienten (Zeilen) und jede untersuchte Bewegungsart (Spalten: Sakkaden, SP, Zeigebewegungen) die Befunde und ggf. ihre Lateralisierung aufgeführt sind. Dabei wird unterschieden zwischen Defiziten (Sakkaden-Hypometrie oder

erhöhte Variabilität [Pat. D], Verminderung des SP-Verstärkungsfaktors bzw. erhöhte Trajektorienkrümmung), normalen Bewegungen und nicht durchgeführten Messungen sowie zwischen ipsilateralen, contralateralen und beidseitigen (evtl. mit einseitig erhöhter Ausprägung in Klammern) Befunden.

Der Versuch einer Korrelation der experimentell ermittelten Defizite mit der Lage der Läsionen ist nur dann sinnvoll, wenn die Größe der von den Verletzungen betroffenen Bereiche in der gleichen Größenordnung wie die der Gebiete, die funktionell zusammenhängen, oder darunter liegen. Anatomische Studien beim Affen, die von Schmahmann und Mitarbeitern (Schmahmann et al., 2004c) durchgeführt wurden, haben allerdings die funktionell zusammengehörigen Strukturen in den PN (zumindest jene, die Eingänge aus der motorischen Großhirnrinde erhalten) als relativ kleine (Größenordnung 1mm), wenn auch diskjunkte Stellen ("Patches") identifiziert (Abbildung 46). Ähnliche Ergebnisse gibt es für visuelle Eingänge (Fries, 1990). Es ist davon auszugehen, dass auch für okulomotorische Funktionen eine ähnliche Verteilung der funktionellen Repräsentationen existiert.

Hinzu kommt, dass eine Läsion innerhalb der PN neben den Fasern der Pyramidenbahn nicht nur Zellen am Ort der Verletzung schädigt, sondern auch pontocerebelläre Fasern, die in den PN der gegenüberliegenden Seite entspringen und auf ihrem Weg zum mittleren Kleinhirnstiel die Seiten kreuzen.

Diese anatomischen Gegebenheiten sind der Grund für die Schwierigkeit, eindeutige Beziehungen zwischen den Läsions-Lokalisationen und den funktionellen Defiziten zu finden. Die PN-Patienten B und D zeigten bilaterale Beeinträchtigungen bei allen untersuchten Bewegungsarten, bei den Patienten E und F waren selektiv Sakkaden und SP betroffen und die Patienten A und C zeigten bei der Okulomotorik contralaterale Defizite, während sie unterschiedliche Ergebnisse bei den Zeigebewegungen aufwiesen (C: bilateral gekrümmte Bewegungen, A: contralateral normal). Insbesondere geben die Ergebnisse dieser Arbeit keine Anhaltspunkte dafür, dass an der Steuerung von skelett- bzw. okulomotorischen

Bewegungen unterschiedliche Teile der PN beteiligt sind, die sich durch die Lage der jeweiligen Patienten-Läsionen räumlich trennen lassen könnten.

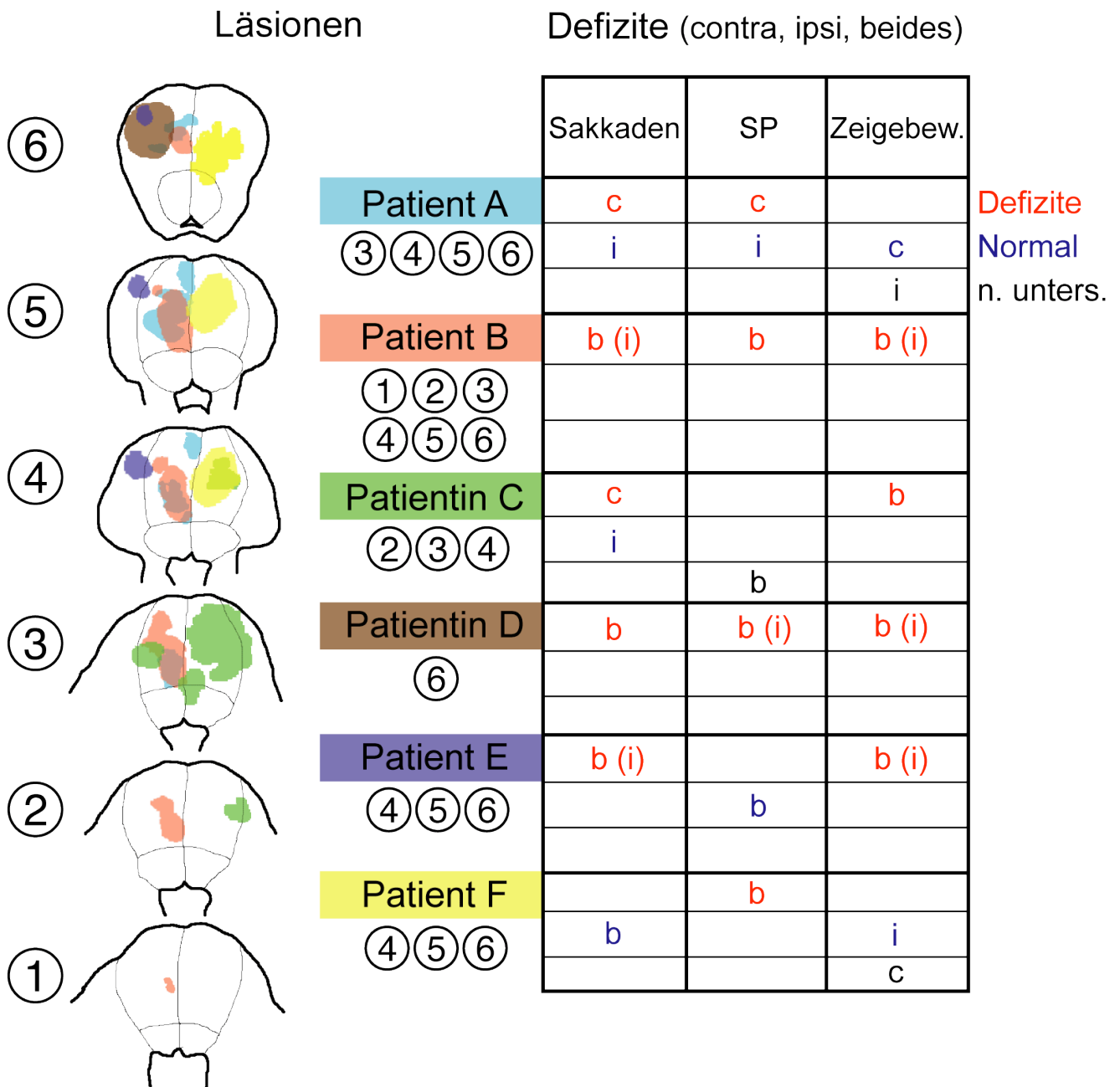


Abbildung 45: (Beschreibung auf der nächsten Seite)

Abbildung 45 (vorherige Seite): **Zusammenfassung der Läsionen und Defizite der PN-Patienten**

Links:

Schematische Darstellung der Schnittebenen 1 bis 6 (von unten/kaudal nach oben/rostral) aus Abbildung 12. Darin eingezeichnet sind die Flächen, die bei den einzelnen Patienten durch die jeweilige Läsion geschädigt wurden.

Dicke schwarze Striche: äußerer Rand der Brücke bzw. Rand des vierten Ventrikels.

Dünne schwarze Striche: Grenze des Bereichs, in dem sich nur die Fasern des mittleren Kleinhirnstiels, und keine PN-Zellen befinden (jeweils rechts und links oben, nicht in Schnittebene 6), Mittellinie (jeweils in der Mitte) und Grenzen des Tegmentums (jeweils unten).

Die Läsionen der einzelnen Patienten entsprechen den farbig gefüllten Flächen.

Mitte:

Die Farbe, mit welcher die Bezeichnung der PN-Patienten hinterlegt ist, entspricht der Farbe, in der die zugehörige Läsion links eingezeichnet wurde. Über welche Schnittebenen sich die jeweilige Schädigung erstreckt, kann an den Zahlen unter dem jeweiligen Farbbalken abgelesen werden.

Rechts:

Tabelle, in der für jeden Patienten (Zeilen) und jede untersuchte Bewegungsart (Spalten: Sakkaden, SP, Zeigebewegungen) die experimentellen Befunde und ggf. ihre Lateralisierung aufgeführt sind. Dabei wird unterschieden zwischen Defiziten (Sakkaden-Hypometrie oder erhöhte Variabilität [bei Patientin D], Verminderung des SP-Verstärkungsfaktors bzw. erhöhte Trajektorienkrümmung), normalen Bewegungen und nicht durchgeführten Messungen sowie zwischen ipsilateralen, contralateralen und beidseitigen (evtl. mit einseitig erhöhter Ausprägung in Klammern) Befunden.

Trotz dieser Schwierigkeiten, detaillierte funktional-anatomische Zusammenhänge zu finden, ist ein wesentliches Ergebnis der experimentellen Untersuchungen dieser Arbeit, dass Läsionen der PN unterschiedliche Bewegungsdefizite verursachen: 5 von 6 PN-Patienten hatten eine gestörte Sakkadenmetrik (2 davon contralateral), 4 von 5 der untersuchten PN-Patienten wiesen Störungen bei glatten Augenfolgebewegungen auf (einer davon ebenfalls contralateral) und 4 von 6 PN-Patienten zeigten bilateral mit zum Teil (3 Patienten) ipsilateraler Ausprägung Zeigebewegungen mit erhöhter Krümmung (bei den zwei restlichen war nur die ipsi- bzw. contralaterale Seite untersucht worden).

In den folgenden Abschnitten wird näher auf die bei einigen Patienten gefundenen Lateralisierungen eingegangen und die Befunde in einen Zusammenhang mit den bislang veröffentlichten Studien gestellt.

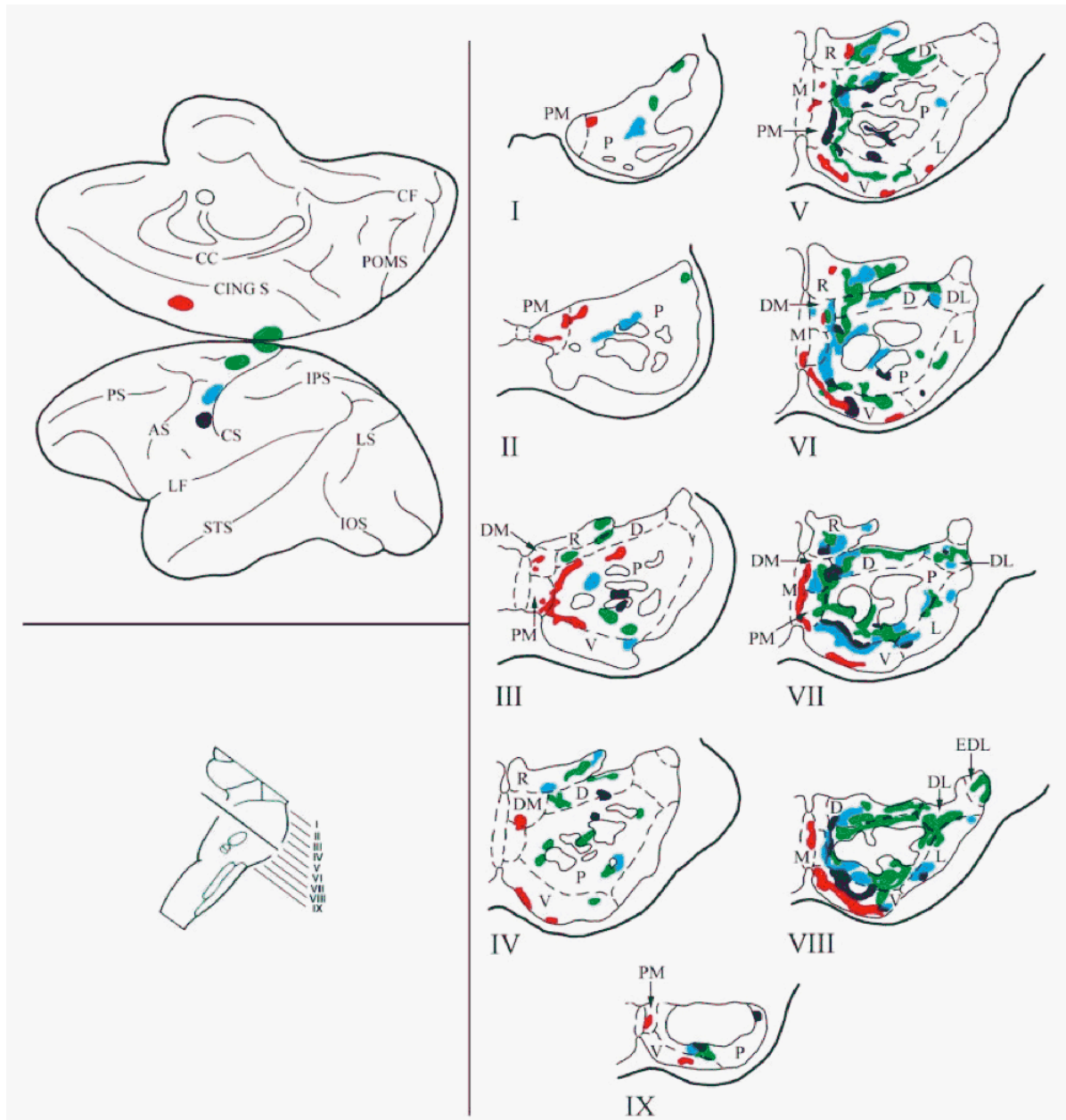


Abbildung 46: Funktionelle "Patches" in den PN von Affen

Mit Färbetechniken können Gebiete der PN bestimmten corticalen Arealen (hier u.a. in der motorischen Großhirnrinde) zugeordnet werden, deren Funktion bekannt ist. Jede Großhirnregion innerviert eine definierte Subpopulation von PN-Neuronen, die in einer Flickenteppich-Struktur über weite Teile des Pons verteilt ist.

Links oben: Injektionsstellen. CF: calcarine fissure, CC: corpus callosum, POMS: parietooccipital medial sulcus, CING S: cingulate sulcus PS: principal sulcus, AS: arcuate sulcus, CS: central sulcus, IPS: intraparietal sulcus, LS: lunate sulcus, LF: lateral (Sylvian) fissure, STS: superior temporal sulcus, IOS: inferior occipital sulcus

Links unten: Illustration der neun rostro-kaudalen Schnittebenen, die rechts dargestellt sind.

Rechts: Teile der PN, welche die entsprechenden corticalen Areale als Eingänge haben. Rot: supplementary motor area, Hellblau: Hand, Grün: Rumpf und Bein, Dunkelblau: Überlappung von Gesicht und Hand. D: dorsale PN, DL: dorsolaterale PN, DM: dorsomediale PN, EDL: extrem dorsolaterale PN, L: laterale PN, M: mediane PN, P: nucleus pedunculus, PM: paramediane PN, V: ventrale PN.

Aus: (Schmahmann et al., 2004c)

5.2.1. Okulomotorik

Wie in der Einleitung (Abschnitt 1.3.1.3.) bereits erläutert wurde, sind beim Affen schon eine Reihe von okulomotorisch bedeutsamen Arealen der Großhirnrinde anatomisch als Eingänge (Afferenzen) für die PN identifiziert worden. Darunter befinden sich auch die Strukturen LIP, FEF und SEF, in denen Sakkaden-korrelierte Aktivität zu finden ist und die Areale MT/MST, die als relevant für die SP-Steuerung gelten.

Es ist bekannt, dass Schädigungen der Großhirnrinde die Ausführung kontraversiver Sakkaden beeinträchtigen. Drei Studien, die dies zeigen, sollen hier beispielhaft angeführt werden. Duhamel und Mitarbeiter (Duhamel et al., 1992) fanden bei der Untersuchung von Augenbewegungen bei Patienten mit Läsionen der fronto-parietalen Großhirnrinde, dass Sakkaden in die contraläsionale Gesichtsfeldhälfte eine größere Latenz und eine Hypometrie im Vergleich zu jenen in die ipsiläsionale Hälfte aufwiesen. Oyashi und Ohtsuka (Oyachi und Ohtsuka, 1995) lösten durch transcranielle Magnetstimulation (TMS) des rechten posterioren Parietalcortex (PPC) eine Hypometrie bei Sakkaden nach rechts aus. Beim Affen zeigten z.B. Li und Mitarbeiter (Li et al., 1999), dass eine Inaktivierung der Area LIP durch Muscimol-Injektion eine Hypometrie bei gedächtnisgeführten Sakkaden, die contraläsional gerichtet waren, auslöst.

Außerdem zeigten anatomische Untersuchungen mittels Färbetechniken (Leichnetz et al., 1984), dass der prämotorische Frontalcortex (Brodmann Area 6) sowie die frontalen Augenfelder (Brodmann Area 8) in die ipsilateralen PN projizieren.

Eine Läsion der PN müsste diesen Ergebnissen zufolge also Störungen kontraversiver Sakkaden verursachen. Bei den Patienten A und C, die eine Lateralisierung bei den Sakkaden zeigten, waren erwartungsgemäß die kontraversiven Augenbewegungen betroffen. Offenbar waren bei diesen Patienten - im Gegensatz zu jenen mit bilateralen Defiziten - mehr okulomotorisch relevante PN-Zellen als von der gegenüberliegenden Seite kommende pontocerebelläre Fasern geschädigt. Ursache hierfür könnte die Auffächerung dieser Fasern nach dem Seitenwechsel, wie sie von Schmahmann und Mitarbeitern gezeigt wurde (siehe Abschnitt 2.2.4.), sein.

Das in den Arbeiten von von Thier, Deleu und Gaymard (s.u. und Abschnitt 1.3.1.3.) beschriebene ipsiversive SP-Defizit nach PN-Läsionen konnte von mir nicht reproduziert werden. Ich fand bei drei von vier untersuchten PN-Patienten bilaterale und bei einem einen contralateralen Effekt.

Bei den elektrophysiologischen Experimenten und den tierexperimentellen Läsionsstudien zur okulomotorischen Funktion der PN lag das Augenmerk bislang auf den DLPN, den dorsal und lateral gelegenen Teilen der PN sowie auf dem NRTP im Tegmentum. In den DLPN wurden erstmals von Dicke und Mitarbeitern (Dicke et al., 2004) Zellen nachgewiesen, die ausschließlich auf Sakkaden (33%), auf SP (49%) oder auf beides (18%) reagierten.

Deutlich weniger Informationen über die Verarbeitung von Sakkaden-Aktivität in den PN sind beim Menschen verfügbar. Thier und Mitarbeiter (Thier et al., 1991) fanden bei einem PN-Patienten ein selektives, ipsilaterales SP-Defizit. 50% der ipsiversiven und 22% der contraversiven Sakkaden werden als hypometrisch (Größenordnung "a few degrees") beschrieben. Die Läsion dieses Patienten lag auf Höhe der Schnittebene 6, also relativ weit oben (rostral). Ihre Lage entsprach grob derjenigen der Läsion der Patientin D, bei der ein beidseitiges SP-Defizit, aber bei den Sakkaden nur eine erhöhte Variabilität gefunden wurde. Letzteres könnte damit zusammenhängen, dass die Läsion von Patientin D durch einen Tumor verursacht wurde, bei dem ein Teil des neuronalen Gewebes der PN intakt geblieben sein konnte. Gaymard und Mitarbeiter untersuchten vier PN-Patienten und fanden einerseits teils ipsi-, teils bilaterale SP-Defizite. Andererseits waren die Sakkaden bei drei der vier Patienten hinsichtlich Latenz und Maximalgeschwindigkeit normal. Ein Patient (dort: Patient 2) zeigte bei normaler Latenz eine deutlich reduzierte Maximalgeschwindigkeit, was sich darauf zurückführen lässt, dass bei diesem Patienten außer den PN das Tegmentum, insbesondere die PPRF (paramediane pontine formatio reticularis) geschädigt wurde. Eine dortige Läsion führt zu Augenbewegungsdefiziten, die nicht auf einem Koordinationsdefizit beruhen, weil die vom Tegmentum ausgehende Innervierung insbesondere über den Abducens-Nerv zum Muskel rectus lateralis gestört wird.

Durch die hier vorgestellten Ergebnisse wird nun erstmals der qualitative Nachweis von Sakkaden-Dysmetrien (insbesondere Hypometrien) nach PN-Läsionen beim Menschen erbracht. Die bisher bekannten Resultate zur SP-Beeinträchtigung werden von meinen Ergebnissen (abgesehen von der Lateralisierung) bestätigt.

Die Tatsache, dass bei zwei Patienten (E und F) jeweils selektiv Sakkaden bzw. SP beeinträchtigt wurden, scheint zunächst im Widerspruch zu dem elektrophysiologischen Befund im Tierversuch zu stehen, dass ein Teil der PN-Zellen (18% bei Dicke et. al.) auf beide Augenbewegungsarten reagieren. Die etwas mehr seitlich und vorne (ventro-lateral) gelegene, kleine Läsion von Patient E könnte allerdings andere okulomotorische "Patches" geschädigt haben, als jene von Patient F. Möglicherweise ist die Mischung von Sakkaden- und SP-Funktion innerhalb der PN nicht homogen verteilt.

Es fällt auf, dass nicht nur bei den glatten Augenfolgebewegungen der Patientinnen E und H, sondern auch bei denen des zugehörigen Kontrollkollektivs der SP-Verstärkungsfaktor deutlich über demjenigen der anderen gesunden Versuchspersonen (etwa bei dem der Patienten A, B und D) liegt. Hier macht sich das geringere Alter der Patientinnen E und H bemerkbar. Morrow und Sharpe (Morrow and Sharpe 1993) haben gezeigt, dass der SP-Verstärkungsfaktor stark altersabhängig ist. Bei jüngeren Probanden findet man Werte, die deutlich näher bei 1 liegen, als bei älteren.

Bei Kleinhirnpatient G ist, wie zu erwarten, der Sakkaden-Verstärkungsfaktor beidseitig reduziert. Dass das Verhältnis Korrektursakkaden- zu Initialsakkadenamplitude bei Patient G nicht erhöht ist, liegt an der etwas ungewöhnlichen Art, mit der die Hypometrie der Sakkaden durch eine postsakkadische Drift ausgeglichen wird. Durch das Hindriften zur Zielposition erübrigt sich hier die Notwendigkeit, eine Korrektursakkade auszuführen. Versuchsdurchgänge mit fehlender Korrektursakkade wurden aber bei der Berechnung des Amplitudenverhältnisses nicht berücksichtigt.

Die Sakkaden von Patientin H mit der Läsion der Medulla oblongata wichen sowohl im Verstärkungsfaktor als auch im Amplitudenverhältnis nicht wesentlich von denen der gesunden Versuchspersonen ab. Auch beim SP-Verstärkungsfaktor war kein Defizit

nachzuweisen. Die Läsion im unteren Hirnstamm tangierte keine okulomotorisch relevanten Strukturen.

Eine Analyse der Daten für Versuchsdurchgänge mit freiem und mit festem Kopf ergab keine signifikanten Unterschiede. Dass Kopfbewegungen – und damit verbunden der vestibulo-okuläre Reflex – Augenbewegungen beeinflussen können, ist bekannt und wurde für Sakkaden z.B. gezeigt von (Guitton und Volle, 1987; Roy und Cullen, 1998; Roy und Cullen, 2002). Der Grund dafür, dass solche Einflüsse hier nicht nachgewiesen konnten, liegt in der dafür zu geringen Anzahl von Versuchsdurchgängen und daraus resultierend in einer für die statistische Analyse zu kleinen Datenbasis. In einem Experiment, welches direkt auf diese Fragestellung hin geplant wäre, könnten und müssten wesentlich mehr Daten als Grundlage für die statistische Auswertung gesammelt werden.

5.2.2. Skelettmotorik

Wegen der räumlichen Nähe der Pyramidenbahn-Fasern zu den PN, den cerebropontinen und den pontocerebellären Fasern (Abbildung 6) muss man bei den in dieser Arbeit untersuchten Läsionen stets davon ausgehen, dass beide motorischen Signalverarbeitungswege – der cortico-ponto-cerebelläre Pfad wie auch die Pyramidenbahn – Schädigungen erlitten. Klinisch wurde allerdings nur bei dem PN-Patienten A eine Pyramidenbahnläsion durch einen positiven Babinski-Test identifiziert. Darüber hinaus wurden aber bei den PN-Patienten A, B, C, D und F Störungen des Gangs, des Stehens und eine allgemeine Schwäche, wie sie bei Halteversuchen deutlich wird, festgestellt. Diese Defizite, wie auch die Hemiparesen, waren vorwiegend contralateral. Diese Lateralisierung erklärt sich dadurch, dass die Fasern der Pyramidenbahn unterhalb des Pons die Seiten kreuzen. Die relativ kleine Läsion von Patient E lag weit lateral im Bereich der pontocerebellären Fasern (PCF), so dass hier contralaterale Defizite aufgrund einer Pyramidenbahn-Schädigung ausblieben.

Die Läsion von Patientin H war unterhalb des Pons lokalisiert und betraf daher die PN und deren Ein- und Ausgänge nicht. Die in der klinischen Untersuchung ermittelte Hypermetrie im

Finger-Nase-Versuch und die Schwierigkeiten beim Knie-Hacke-Versuch (Abschnitt 2.4.1.), jeweils ipsilateral, sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass cerebelläre Eingänge aus dem Rückenmark beeinträchtigt wurden. Andererseits sprechen die Zeigebewegungsergebnisse, die keine erhöhte Trajektorienkrümmung bei Patientin H ergaben, für eine intakte zeitliche Koordination der Bewegung.

Die PN erhalten nicht nur Eingänge aus der motorischen Großhirnrinde, sondern unter anderem auch aus prämotorischen Arealen, die mit der Vorbereitung von Bewegungen zusammenhängen (Brodal, 1980a; Hartmann-von Monakow et al.; Schmahmann et al., 2004c). Klinische Symptome bei Läsionen des cortico-ponto-cerebellären Pfades sind z.B. Ataxien und Dysmetrien (siehe auch Zeigebewegungsergebnisse von Kleinhirnpatient G). Bei selektiven Verletzungen einer Kleinhirnhemisphäre findet man ipsilaterale Extremitätenataxien. Da die pontocerebellären Fasern die Seiten kreuzen, bevor sie als mittlerer Kleinhirnstiel ins Cerebellum ziehen, wären bei einer Schädigung der PN ipsilaterale motorische Defizite, welche die Koordination der Bewegungen betreffen, zu erwarten. Tatsächlich zeigten drei der vier PN-Patienten, bei denen Zeigebewegungen beider Arme gemessen wurden, eine ipsilateral ausgeprägtere Erhöhung der Trajektorienkrümmung. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass bei allen PN-Patienten auch auf der Gegenseite entspringende pontocerebelläre Fasern geschädigt wurden.

Ergeben Einzelzelleitungen bei Affen ebenfalls eine Aktivierung ipsilateraler PN-Zellen beim Zeigen? Die Untersuchungen, die Matsunami bei Handgelenksbewegungen durchführte, bestanden aus Ableitungen in beiden Seiten der PN – eine Lateralisierung wird nicht erwähnt (Matsunami, 1987). Eine Aktivität in PN-Zellen der ipsilateralen Seite bei Greifbewegungen wird von K. Tziridis (persönliche Kommunikation) berichtet, in dessen Experimenten allerdings die contralaterale Seite nicht untersucht wird.

Die Tatsache, dass die Zeigebewegungs-Hauptreihen (Abbildung 43) für Patienten und Gesunde in ihrem Verlauf übereinstimmen, obwohl die Amplitude der Zeigebewegungen, also die zurückgelegte Strecke, bei den PN-Patienten größer ist, zeigt, dass die für die gekrümmten Trajektorien verantwortlichen Defizite eher auf einer fehlerhaften zeitlichen

Abstimmung der Muskelaktivierung als auf einer Schwächung einzelner Muskeln oder Muskelgruppen beruhen. Eine solche Schwächung müsste bei intakter Koordination der Bewegung einen Einfluss auf den Verlauf der Hauptreihen gehabt haben, indem die Maximalgeschwindigkeit der Hand für bestimmte Amplituden signifikant reduziert worden wäre. Dies konnte aber nicht festgestellt werden. Die Koordinationsstörungen, welche die PN-Patienten B, C, D und E beim Zeigen in Form von gekrümmteren Bewegungstrajektorien darboten, könnten durch eine Störung im Informationsfluss des cortico-ponto-cerebellären Pfades verursacht worden sein.

Im nächsten Abschnitt wird diskutiert, welche Konsequenzen die Ergebnisse der Analyse des Geschwindigkeitsprofils der Augenbewegungen auf Modelle der Kleinhirn-Funktion haben. Die Augenbewegungen dienen dabei als Modellsystem. Das heißt, die Mechanismen, mit deren Hilfe möglicherweise Sakkaden gesteuert und kalibriert werden, könnten möglicherweise in gleicher Weise bei der zeitlichen Koordination von Zeigebewegungen wirksam sein.

Bei den untersuchten Greifbewegungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Leistungen der Patienten und denen der gesunden Kontrollpersonen ermittelt werden. Die Ursache dafür ist, dass die Zahl der in der zur Verfügung stehenden Untersuchungszeit möglichen Versuchsdurchgänge beschränkt war. Untersuchungen, die sich auf eine größere Datengrundlage stützen können, sind eher in der Lage, subtile Differenzen in den Verhaltensmustern festzustellen. Die relativ große intra- und interindividuelle Variabilität, mit der komplexe Bewegungen wie das Greifen ausgeführt werden, macht eine statistische Auswertung notwendig, deren Aussagekraft wesentlich von der Zahl der Messwerte abhängt. Die Zahl der benötigten Versuchsdurchgänge hängt – bei bekannter Variabilität - von der Größe des Effekts ab, den man noch detektieren möchte. Ich würde aufgrund der von mir gewonnenen Ergebnisse die Zahl der nötigen Durchgänge je Versuchsbedingung auf mindestens 50 schätzen. Bei neun Bedingungen (drei Greif-Ziel-Größen in drei Orientierungen) ergäbe sich damit eine Gesamtzahl von 820 Versuchsdurchgängen. Setzt man für jede Greifbewegung eine Zeitspanne von 5 Sekunden an, so würde das Experiment

etwa 70 Minuten dauern. Diese Zeit stand mir bei der Untersuchung der Patienten wegen der zusätzlich durchgeführten okulomotorischen und Zeigebewegungsexperimente nicht zur Verfügung. Wenn sich eine Patienten-Studie allerdings auf die Untersuchung von Greifbewegungen spezialisieren würde, dann läge der Zeitaufwand durchaus in einem praktikablen Bereich.

5.3. Was bedeuten die Ergebnisse zur Schiefe des Sakkaden-Geschwindigkeitsprofils?

Die Analyse des Geschwindigkeitsprofils der Sakkaden bei den PN-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen lieferte folgende wichtige Ergebnisse (Abbildung 35):

1. Bei gesunden Probanden nimmt die Schiefe des Sakkaden-Geschwindigkeitsprofils betragsmäßig mit ansteigender Dauer und sinkender normierter Maximalgeschwindigkeit (Quotient von Maximalgeschwindigkeit und Amplitude) der Augenbewegungen zu.
2. Bei den (vorwiegend) hypometrischen Sakkaden der PN-Patienten sind diese Beziehungen nicht mehr nachweisbar, wobei keine signifikante Abweichung von der Geschwindigkeitshauptreihe der gesunden Versuchspersonen auftritt (Abbildungen 31, 32 und 33, Tabelle 2).

Die Bedeutung dieser Resultate soll nun analysiert werden.

Es ist bekannt (Metz, 1983; Tziridis, 2001), dass Sakkaden von Patienten mit Augenmuskelparesen, bei denen der gelähmte Muskel beteiligt ist, eine reduzierte normierte Maximalgeschwindigkeit besitzen. Die Muskellähmung führt also dazu, dass die betroffenen Sakkaden gewissermaßen nach unten aus der Geschwindigkeitshauptreihe „herausfallen“.

Wenn, wie die Untersuchungen der Sakkadengeschwindigkeit bei den gesunden Kontrollpersonen gezeigt haben, die Schiefe betragsmäßig mit sinkender normierter Maximalgeschwindigkeit zunimmt, dann kann davon ausgegangen werden, dass diese Patienten mit Augenmuskellähmungen asymmetrischere Sakkaden-Geschwindigkeits-Profile besitzen. Eine Vergrößerung der Schiefe wurde ebenfalls bei Ermüdung, Diazepam-Einnahme (Van Opstal und van Gisbergen, 1987) und bei einer künstlichen Vergrößerung

der Sakkaden-Amplitude durch Sakkaden-Adaptation²⁵ (Straube et al., 1997) festgestellt (Abbildung 47). Man findet schiefere, asymmetrische Geschwindigkeitsverläufe also immer dann, wenn das Sakkadensystem gefordert ist, die Bewegung zu rekalibrieren und die Aktivierung der Augenmuskeln an Änderungen im biomechanischen System anzupassen, damit das Blickziel möglichst ohne Korrektursakkade erreicht werden kann.

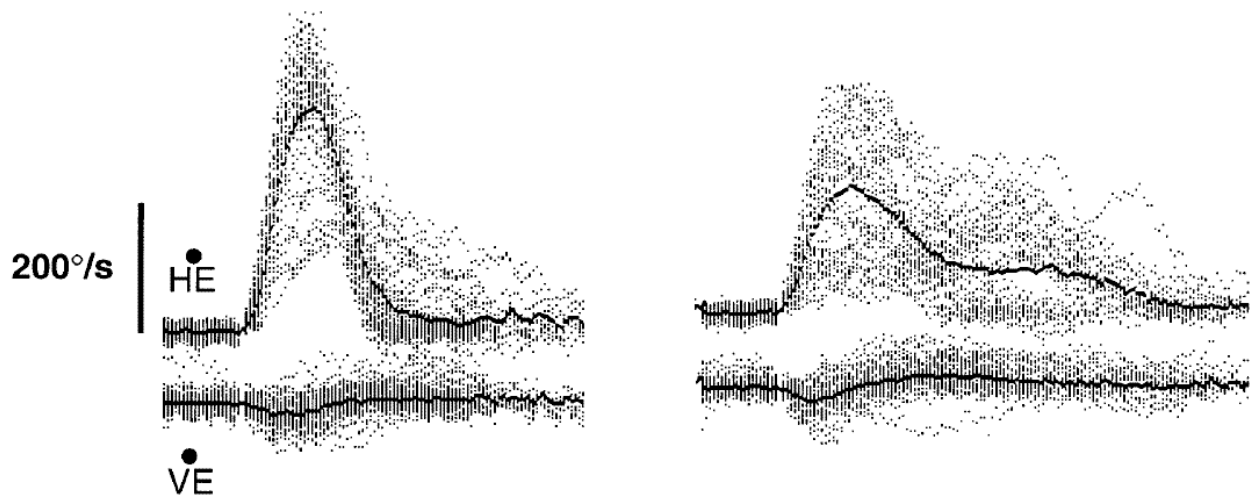


Abbildung 47: **Schiefes Geschwindigkeitsprofil bei Sakkadenadaptation**

Geschwindigkeitsprofile von Sakkaden vor (links) und nach (rechts) Adaptation auf größere Amplituden. Die Schiefe des Geschwindigkeitsprofils ist bei den adaptierten Sakkaden erhöht.

HE: horizontale Augengeschwindigkeit, VE: vertikale Augengeschwindigkeit

aus: (Straube et al., 1997)

Dass die Läsionen der PN-Patienten Auswirkungen auf die Form des Geschwindigkeitsprofils der Sakkaden, insbesondere auf dessen Schiefe und deren Abhängigkeit von der Sakkadendauer und der Maximalgeschwindigkeit hatten, könnte darauf

²⁵ Bei der Sakkaden-Adaptation wird das visuelle Ziel im gleichen Augenblick, in dem das Auge seine Bewegung beginnt, um ein kleines Stück versetzt (Dabei wird eine reduzierte Wahrnehmung während der Sakkade ausgenutzt: „Sakkadische Suppression“). In der Regel reichen wenige hundert Versuchsdurchgänge, um eine Rekalibrierung des Systems zu verursachen.

hindeuten, dass Mechanismen des cortico-ponto-cerebellären Pfades, die bei Gesunden für eine solche Rekalibrierung der Sakkaden zuständig sind, durch die Verletzungen beeinträchtigt wurden. Die Dysmetrie der Patienten-Sakkaden beweist eine unvollkommene Feinabstimmung der Sakkadengröße.

Barash und Mitarbeiter (Barash et al., 1999) haben gezeigt, dass nach einer Läsion des okulomotorischen Vermis (Teil der Kleinhirnrinde auf den lobuli bzw. Einfaltungen VI und VII) die betroffenen Affen nicht mehr in der Lage waren, eine Sakkaden-Adaptation durchzuführen.

Wie bewerkstelligt das Kleinhirn diese Feinabstimmung? Durch Einzelzelleitungen an Purkinjezellen des okulomotorischen Vermis an wachen Affen, die in unserer Arbeitsgruppe vorgenommen wurden (Thier et al., 2000), konnte gezeigt werden, dass der Zeitverlauf der Aktivität einer Population von Purkinjezellen sehr genau mit dem Geschwindigkeitsverlauf von Sakkaden übereinstimmt. Dies gilt für Sakkaden unterschiedlicher Amplitude und damit auch für längere Sakkaden mit größerer Schiefe (Abbildung 48).

Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Steuerung der Bewegungen auf einer Art Zeitmessung beruht, die dem System ermöglicht, den zeitlichen Verlauf von Bewegungen zu beeinflussen. Für Sakkaden bedeutet diese Hypothese, dass in der Kleinhirnrinde immer dann weitere Zellen aktiviert werden, wenn die Bewegung hypometrisch ist. Die Aktivierung dieser zusätzlichen Zellen führt zu einer Vergrößerung der Schiefe, da das Geschwindigkeitsprofil in der Folge dieser Zusatzaktivität eine verlängerte Abbremsphase aufweist.

Ein vorstellbarer Mechanismus, der dieser zusätzlichen Aktivierung von Purkinjezellen zugrunde liegen könnte, ist folgender: Die in der Körnerschicht gesammelten Eingangssignale unterschiedlichster Herkunft führen zu einer Reihe von Entladungen, die entlang der Parallelfasern laufen. Führen die EPSPs (exzitatorischen postsynaptischen Potentiale) dieser Entladungen im Dendritenbaum einer Purkinjezelle dazu, dass an deren Soma die Schwelle zur Auslösung einer Depolarisation überschritten wird, dann "feuert" die entsprechende Purkinjezelle. Nach dem Marr-Albus-Modell zur Kleinhirnfunktion

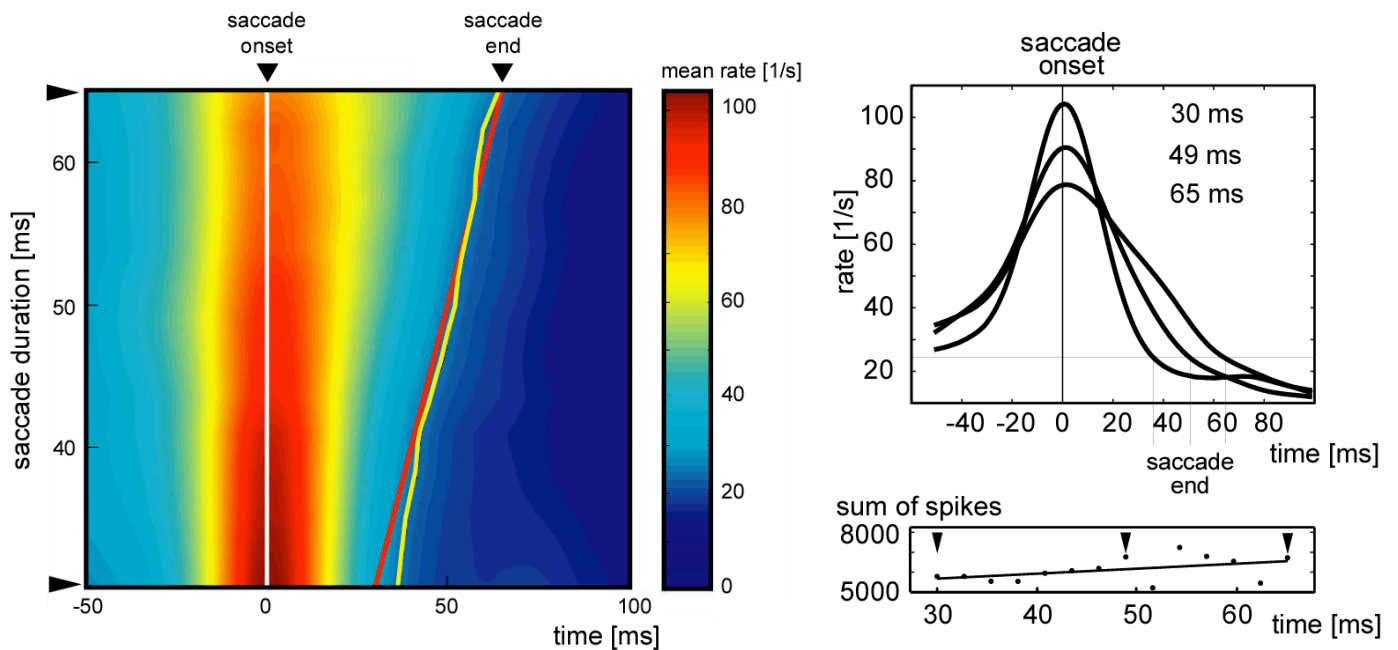


Abbildung 48: **Purkinjellen-Populationsaktivität korreliert mit der Sakkadendauer**

Links: Die mittlere Feuerrate (farbig) der Purkinjellen korreliert sehr gut mit der Sakkadengeschwindigkeit. Sakkadenbeginn (saccade onset) und -ende (saccade end) sind eingezeichnet.

Rechts: Beispiele von zeitlichen Verläufen der mittleren Aktivierungsrate für Sakkaden mit Dauern von 30ms, 49ms und 65ms. Auch die Schiefe des Aktivitätsprofils nimmt mit der Sakkadendauer zu.

(Abschnitt 1.4.2.2.) kann die Stärke der Synapsen an den Purkinjellen-Dendritenbäumen über die „complex spikes“ der Kletterfasern modifiziert werden.

Es kommt zu einer Verminderung eines EPSPs einer Synapse, falls Parallelfaser-Aktivität und „complex spike“ in gewissem Rahmen gleichzeitig auftreten ("long term depression", LTD). Beim Beispiel der Sakkaden-Adaptation in Richtung größerer Amplituden müssten also die Kletterfasern weniger aktiv werden, sobald der Fehler zwischen Augenposition nach der Sakkade und Zielposition festgestellt würde²⁶. Die Verringerung der Kletterfaseraktivität

²⁶ Eine Verringerung der Kletterfaseraktivität bei Sakkadenadaptation in Richtung Vergrößerung der Amplitude und eine Erhöhung der Aktivität bei Adaptation auf kleinere Amplituden wurde in unserer Arbeitsgruppe von Nicolas Catz gemessen. Siehe: Catz, N.; Dicke, P. W. und Thier, P. (2005): Cerebellar complex spike firing is suitable to

würde dann die LTD reduzieren, was zur Folge hätte, dass die Synapsen an Dendritenbäumen zusätzlicher Purkinjezellen verstärkt würden, was wiederum zu einer größeren Zahl von Purkinjezell-Entladungen führen würde. Dies schließlich würde eine Vergrößerung der Schiefe der Populationsaktivität und damit des Geschwindigkeitsprofils verursachen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass bei einer Sakkadenadaptation, die zu einer Verkleinerung der Amplitude ("Einwärts-Adaptation") führt, die Kletterfaseraktivität zunimmt und die Symmetrie des Geschwindigkeitsprofils erhalten bleibt (Catz et al., 2005).

Welche neuronalen Strukturen für die Erzeugung des Kletterfaser-Signals verantwortlich sind, und wie dieses erzeugt wird, ist derzeit unklar. Der Ursprungsort der Kletterfasern ist die inferiore Olive, die wiederum Eingänge aus dem colliculus superior erhält. Es gibt Modelle, die letzterem die Rolle eines Komparators zuweisen, der aus der Differenz von Ziel- und Augenposition ein Fehlersignal generiert und dieses an die inferiore Olive weiterleitet.

Der beschriebene Kalibrierungsmechanismus ist wahrscheinlich nicht nur in Extremsituationen, wie sie bei der Sakkadenadaptation erzeugt werden, sondern auch bei ganz alltäglich ausgeführten Augenbewegungen aktiv. Schließlich sorgen ja auch z.B. Ermüdung und Alterung dafür, dass die Augengeschwindigkeit bei Sakkaden nachkalibriert werden muß.

Den Befund, dass die Schiefe des Geschwindigkeitsprofils von Sakkaden bei gesunden Versuchspersonen von der auf die Amplitude normierten Maximalgeschwindigkeit abhängt, kann man als einen Nachweis des oben skizzierten cerebellären Kalibrierungsmechanismus bei ganz normalen, visuell geführten Sakkaden ansehen. Die Hypometrie der Sakkaden bei den PN-Patienten ist darauf zurückzuführen, dass dieser Mechanismus gestört wurde. Durch die bei den PN-Patienten gegebenen Läsionen der pontinen Kerne und der Fasern, die ins

induce as well as to stabilize motor learning, Curr Biol 15 [24], Seite 2179-89. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16360681

Kleinhirn führen, werden dem Cerebellum die Informationen teilweise abgeschnitten, die es für eine exakte Kalibrierung der Augenbewegungen braucht. Wäre dieser Informationsfluss wie bei den gesunden Versuchspersonen intakt geblieben, so hätte die Kalibrierung stattfinden können, was man dann an der korrekten Abhängigkeit der Schiefe des Geschwindigkeits-profils von Sakkadendauer und -maximalgeschwindigkeit erkannt hätte.

Es ist möglich, dass ein solcher Kalibrierungsmechanismus auch für andere Bewegungsarten als die der Augen relevant ist. Die erhöhte Krümmung in den Bewegungstrajektorien, wie sie bei den PN-Patienten gemessen wurde, spiegelt Störungen in der zeitlichen Feinabstimmung der Aktivierungen der beteiligten Muskeln wider. Bei Zeigebewegungen ist allerdings, bedingt durch die größere Anzahl an beteiligten Muskeln und die komplexere Biomechanik, der neuronale Abstimmungsaufwand noch wesentlich höher als bei den ballistisch ausgeführten, schnellen Augenbewegungen. Eine Korrelation zwischen Schiefe des Zeigebewegungs-Geschwindigkeitsprofils und normierter Maximalgeschwindigkeit bzw. Bewegungsdauer, wie sie bei den Sakkaden der gesunden Kontrollpersonen auftrat, konnte bei den Zeigebewegungen nicht festgestellt werden. Dies lag vor allem daran, dass die Zeigebewegungen, bedingt durch die komplexere Biomechanik und damit verbunden eine höhere Zahl an Freiheitsgraden, eine deutlich höhere Variabilität als die Augenbewegungen aufwiesen. Weil mögliche Zusammenhänge von Schiefe, Maximalgeschwindigkeit und Bewegungsdauer in dem kleineren Signal-Rausch-Verhältnis möglicherweise untergegangen sind, kann hier keine Aussage darüber gemacht werden, in wie weit die gleichen Mechanismen zur Bewegungssteuerung und motorischem Lernen bei Augen- und Armbewegungen wirksam sind.

5.4. Ausblick

Es ergeben sich aus der Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit Ansätze für weiterführende Experimente:

Da Patienten mit Kleinhirn-Schädigungen häufiger auftreten als solche mit umgrenzten Pons-Läsionen, bietet es sich an, zu untersuchen, ob auch bei diesen, insbesondere, wenn der

okulomotorische Vermis betroffen ist, Störungen in der Abhängigkeit von Schiefe und normierter Maximalgeschwindigkeit und Dauer bei Sakkaden festzustellen sind. Derzeit werden in unserer Arbeitsgruppe Augenbewegungsdaten von Kleinhirn-Patienten ausgewertet (Konstantin Tziridis, noch nicht veröffentlicht, persönliche Kommunikation). Da die Augenbewegungen nur mit 200 Hz (zeitliche Auflösung 5 ms) aufgezeichnet wurden, sind die Daten zu verrauscht, um Aussagen über die Schiefe des Sakkadengeschwindigkeitsprofils machen zu können. Dennoch zeigt die Analyse, dass die Patienten mit Läsionen des okulomotorischen Vermis bei Ermüdung und nach Sakkadenadaptation im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen nicht in der Lage sind, eine Verringerung der Maximalgeschwindigkeit durch Verlängerung der Sakkadendauer auszugleichen. Künftige, zeitlich höher aufgelöste Messungen versprechen hier genauere Aufschlüsse über die Veränderungen in der Sakkadenmetrik bei Kleinhirn- und PN-Patienten. Man wird dann untersuchen können, inwiefern sich die Effekte von PN-Läsionen von denen im Kleinhirn unterscheiden. Möglicherweise wird man dann mehr Hinweise darauf erhalten, inwieweit in den PN eine Aufbereitung der Signale zur Weiterverarbeitung im Kleinhirn erfolgt.

Bei gesunden Versuchspersonen wären längere Versuchsreihen von Zeigebewegungen sinnvoll, um zu untersuchen, ob sich die Schiefe des Geschwindigkeitsprofils bei skelettmotorischen Bewegungen gleich verhält wie bei Sakkaden. Dies könnte Aufschluss darüber geben, ob den verschiedenen Bewegungsarten die gleichen Koordinationsmechanismen zugrunde liegen.

Man könnte auch durch skelettmotorische Adaptationsexperimente, in denen z.B. während der Bewegung mechanische Kraftfelder zu überwinden sind, untersuchen, wie sich die Schiefe der Bewegungsgeschwindigkeit mit unterschiedlichen Adaptationskonditionen verändert. Möglicherweise könnte man dadurch etwas mehr über die skelettmotorischen Kalibrierungsmechanismen lernen.

5.5. Fazit

In dieser Arbeit konnte durch die Untersuchung unterschiedlicher Arten von Augen- und Armbewegungen und der durch Läsionen der pontinen Kerne bei Patienten verursachten Defizite ein Beitrag zur Identifizierung der funktionellen Topographie im Pons geleistet werden.

Folgendes sind die wesentlichen Ergebnisse:

1. Läsionen der PN beim Menschen verursachen okulo- und skelettmotorische Defizite. Dies sind insbesondere Sakkaden-Hypometrie, ein reduzierter Verstärkungsfaktor bei glatten Augenfolgebewegungen und gekrümmte Bewegungstrajektorien beim Zeigen.
2. Die Schiefe des Sakkaden-Geschwindigkeitsprofils und seine Abhängigkeit von der Sakkaden-Dauer und der normalisierten Maximalgeschwindigkeit deuten auf einen cerebellären Mechanismus für die Kalibrierung von Bewegungen hin, der aus Verstärkung bzw. Reduzierung von neuronaler Aktivität am Ende des Bewegungszeitraums besteht. Dies bestätigt die "Timing-Hypothese", nach welcher der zeitliche Verlauf von Bewegungen über die Interaktion von Parallelfaser- und Purkinjzellaktivität im cerebellären Cortex kalibriert wird.
3. Eine einfache Korrelation zwischen unterschiedlichen Bewegungsarten und definierten Lokalisationen innerhalb der PN besteht nicht.

Des Weiteren konnte im Rahmen dieser Studie eine Reihe nützlicher Methoden entwickelt werden. Das Augenbewegungs-Meßsystem hat sich als hinreichend genau, flexibel und preiswert erwiesen. Außerdem steht Experimentatoren sowie der klinischen Untersuchung künftig die Software zur Erfassung, Visualisierung und Auswertung von dreidimensionalen Bewegungsdaten zur Verfügung.

Anhang

Anhang A1: Räumliche Auflösung des Augenbewegungs-Meßsystems

Die räumliche Auflösung des Augenbewegungsmeßsystems wurde berechnet, indem die Kalibrierungssequenzen von 461 Experimenten analysiert wurden. Bei diesen Sequenzen wurde je acht mal für je 200 ms ein visuelles Ziel bei ± 3 , ± 6 , ± 9 und ± 12 Grad fixiert und dabei mit einer Messrate von 250 Hz je 50 Messwerte registriert. Bei jeder dieser Fixationsdatenreihen wurde der Mittelwert abgezogen, um die Streuung zu ermitteln. Die Verteilung der Abweichungen der 183746 Messwerte vom jeweiligen Mittelwert zeigt Abbildung 49, links.

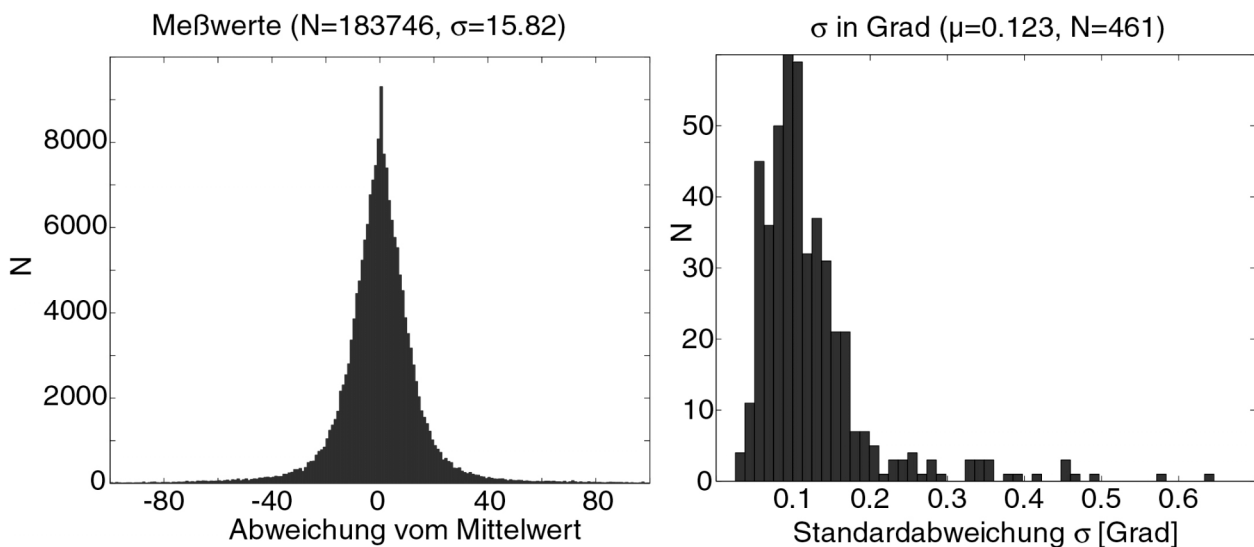


Abbildung 49: **Bestimmung der Auflösung des Augenbewegungsmeßsystems**

Links: Während der Kalibrierungssequenzen aufgenommene Messwerte (willkürliche Einheiten, welche die Ausgangsspannung des Differenzverstärkers des Augenbewegungsmessgeräts wiedergeben), gruppiert nach ihrer Abweichung vom Mittelwert der jeweiligen 50 ms - Messperiode.

Rechts: Aus den Kalibrierungen gewonnene Umrechnungsfaktoren ergeben die jeweilige Standardabweichung in Grad als Maß für die Auflösung. Der Mittelwert der Standardabweichungen beträgt 0,123 Grad.

Diese Verteilung besitzt eine Standardabweichung von 15,82. Für jedes Experiment wurde durch lineare Interpolation ein Faktor F bestimmt, mit dem gemäß $G = F X$ die Messwerte X in die gemessenen Gradzahlen umgerechnet werden können. Aus der Verteilung dieser

Faktoren kann durch einfache Multiplikation mit obiger Standardabweichung die Verteilung der Standardabweichungen in Grad bestimmt werden (Abbildung 49, rechts). Sie besitzt einen Mittelwert von 0,123 Grad. Damit ergibt sich eine räumliche Auflösung des Augenbewegungsmesssystems, die unter einem fünfteil Grad liegt.

Mittlerweile wurde das verwendete System von Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe (v.a. von mir, Rüdiger Berndt und Axel Lindner) mit Hilfe einer Glasfaserkonstruktion zur fMRI-Tauglichkeit weiterentwickelt, wobei die Forderung nach Aufbauten, die frei von ferromagnetischen Materialien sind, berücksichtigt werden musste.

Anhang A2: Räumliche Auflösung des Meßsystems für die Erfassung von Punkten im Raum (Zebris-System)

Ein Ultraschallsender wurde auf der Tischplatte vor dem Bildschirm befestigt und die drei Raumkoordinaten über 5 Minuten und 30 Sekunden gemessen. Die Standardabweichungen des Signals betragen in den drei Raumrichtungen 0,32 mm, 0,22 mm bzw. 0,55 mm.

Literaturverzeichnis

- Albus, J.S. (1971): A theory of cerebellar function, *Mathematical Biosciences* 10, Seite 25-61.
- Alexander, R. M. (1997): A minimum energy cost hypothesis for human arm trajectories, *Biological Cybernetics* 76 [2], Seite 97-105.
- Andersen, R.A.; Bracewell, R.M.; Barash, S.; Gnadt, J.W. und Fogassi, L. (1990): Eye position effects on visual, memory, and saccade-related activity in areas LIP and 7a of macaque 10, Seite 1176-1196.
- Arnold, D.B. und Robinson, D.A. (1991): A learning network model of the neural integrator of the oculomotor system, *Biological Cybernetics* 64, Seite 447-454.
- Bahill, A.T.; Clark, M.R. und Stark, L. (1975): The main sequence, a tool for studying human eye movements, *Mathematical Biosciences* 24, Seite 191-204.
- Bahill, A.T. und McDonald, J.D. (1983): Model emulates human smooth pursuit system producing zero- latency target tracking, *Biological Cybernetics (Berlin)* 48, Seite 213-222.
- Barash, S.; Melikyan, A.; Sivakov, A.; Zhang, M.; Glickstein, M. und Thier, P. (1999): Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex, *Journal of Neuroscience (New York, NY)* 19, Seite 10931-10939.
- Beck, F. und Eccles, J.C. (1992): Quantum aspects of brain activity and the role of consciousness, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (Washington, DC)* 89, Seite 11357-11361.
- Berners, A.C.; Webster, J.G.; Worringham, C.J. und Stelmach, G.E. (1995): An ultrasonic time-of-flight system for hand movement measurement, *Physiological Measurements* 16, Seite 203-211.
- Bizzi, E.; Giszter, S. F.; Loeb, E.; Mussa-Ivaldi, F. A. und Saltiel, P. (1995): Modular organization of motor behavior in the frog's spinal cord, *Trends in Neurosciences (Barking)* 18 [10], Seite 442-6.
- Bizzi, E.; Mussa-Ivaldi, F.A. und Giszter, S. (1991): Computations underlying the execution of movement: a biological perspective, *Science* 253, Seite 287-291.
- Bizzi, E.; Saltiel, P. und Tresch, M. (1998): Modular organization of motor behavior, *Zeitschrift für Naturforschung C* 53 [7-8], Seite 510-7.
- Blohm, G.; Missal, M. und Lefevre, P. (2005): Processing of retinal and extraretinal signals for memory-guided saccades during smooth pursuit, *Journal of Neurophysiology* 93 [3], Seite 1510-22. Epub 2004 Oct 13.
- Boose, Andreas (1997): Biomechanisches Modellieren als Mittel zur Untersuchung der Koordination von Mehrgelenksbewegungen bei Kleinhirnpatienten und Gesunden, Dissertation, Fakultät für Physik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen.
- Boussaoud, D.; Desimone, R. und Ungerleider, L. G. (1992): Subcortical connections of visual areas MST and FST in macaques, *Visual Neuroscience* 9 [3-4], Seite 291-302.
- Bradley, Ralph A.; Martin, Donald C. und Wilcoxon, Frank (1966): Sequential rank tests. II. Modified two-sample procedures, *Technometrics* 8, Seite 615-623.
- Braitenberg, V. (1967): Is the cerebellar cortex a biological clock in the millisecond range? *Progress in Brain Research (Amsterdam)* 25, Seite 334-46.
- Braitenberg, V. (1983): The cerebellum revisited, *Journal of Theoretical Neurobiology* 2, Seite 237-241.
- Braitenberg, V. (1987), Glickstein, M.; Yeo, C. und Stein, J., *Cerebellum and Neuronal Plasticity* Seite 193-207, Plenum.
- Braitenberg, V. und Atwood, R. P. (1958): Morphological observations on the cerebellar cortex, *Journal of Comparative Neurology (New York, NY)* 109 [1], Seite 1-33.
- Braitenberg, V.; Heck, D. und Sultan, F. (1997): The detection and generation of sequences as a key to cerebellar function: experiments and theory, *Behavioral and Brain Sciences* 20 [2], Seite 229-45; discussion 245-77.

- Brodal, P. (1979): The pontocerebellar projection in the rhesus monkey: an experimental study with retrograde axonal transport of horseradish peroxidase, *Neuroscience* 4, Seite 193-208.
- Brodal, P. (1980a): The cortical projection to the nucleus reticularis tegmenti pontis in the rhesus monkey, *Experimental Brain Research (Berlin)* 38 [1], Seite 19-27.
- Brodal, P. (1980b): The projection from the nucleus reticularis tegmenti pontis to the cerebellum in the rhesus monkey, *Experimental Brain Research (Berlin)* 38 [1], Seite 29-36.
- Brodal, P. (1982): Further observations on the cerebellar projections from the pontine nuclei and the nucleus reticularis tegmenti pontis in the rhesus monkey, *Journal of Comparative Neurology* 204 [1], Seite 44-55.
- Bunjes, F. (1997): Benutzen okulo- und skelettmotorische Zielfolgebewegungen dieselben prädiiktiven Mechanismen? Diplomarbeit, Fakultät für Physik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen.
- Cannon, S. C.; Robinson, D. A. und Shamma, S. (1983): A proposed neural network for the integrator of the oculomotor system, *Biological Cybernetics* 49 [2], Seite 127-36.
- Carpenter, W.B. (1874): *Principles of Mental Physiology, with Their Applications to the Training and Discipline of the Mind, and the Study of its Morbid Conditions*, Henry S. King, London.
- Catz, N.; Dicke, P. W. und Thier, P. (2005): Cerebellar complex spike firing is suitable to induce as well as to stabilize motor learning, *Curr Biol* 15 [24], Seite 2179-89. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16360681
- Cavada, C. und Goldmann-Rakic, P. (1993): Multiple visual areas in the posterior parietal cortex of primates, Hicks, T.P.; Molotchnikoff, S. und Ono, T., *Progress in Brain Research* 95 Seite 123-137, Elsevier Science Publishers, North-Holland.
- Cheron, G. und Godaux, E. (1987): Disabling of the oculomotor neural integrator by kainic acid injections in the prepositus-vestibular complex of the cat, *Journal of Physiology* 394, Seite 267-90.
- Churchland, Patricia S. und Sejnowski, T.J. (1997): *Grundlagen zur Neuroinformatik und Neurobiologie*, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig/Wiesbaden.
- Collewijn, H.; Erkelens, C.J. und Steinman, R.M. (1988): Binocular co-ordination of human horizontal saccadic eye movements, *Journal of Physiology (Cambridge, Eng)* 40, Seite 4157-82.
- Crandall, W. F. und Keller, E. L. (1985a): Visual and oculomotor signals in nucleus reticularis tegmenti pontis in alert monkey, *Journal of Neurophysiology* 54 [5], Seite 1326-45.
- Crandall, W.F. und Keller, E. (1985b): Visual and oculomotor signals in nucleus reticularis tegmenti pontis in alert monkey, *Journal of Neurophysiology* 54, Seite 1326-1345.
- Crawford, J.D. und Vilis, T. (1993): Modularity and parallel processing in the oculomotor integrator, *Experimental Brain Research (Berlin)* 96, Seite 443-456.
- Deleu, D.; Michotte, A. und Ebinger, G. (1997): Impairment of smooth pursuit in pontine lesions: functional topography based on MRI and neuropathologic findings, *Acta Neurologica Belgica* 97 [1], Seite 28-35.
- Dicke, P.W. und Thier, P. (1999): The role of cortical area MST in a model of combined smooth eye-head pursuit, *Biological Cybernetics (Berlin)* 80, Seite 71-84.
- Dicke, Peter W.; Barash, Shabtai; Ilg, Uwe J. und Thier, Peter (2004): Single-neuron evidence for a contribution of the dorsal pontine nuclei to both types of target-directed eye movements, saccades and smooth-pursuit, *European Journal of Neuroscience* 19 [3], Seite 609-624. URL: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1111/j.0953-816X.2003.03137.x/abs>
- Distler, C.; Mustari, M. J. und Hoffmann, K. P. (2002): Cortical projections to the nucleus of the optic tract and dorsal terminal nucleus and to the dorsolateral pontine nucleus in macaques: a dual retrograde tracing study, *Journal of Comparative Neurology* 444 [2], Seite 144-58.

- Duhamel, J.R.; Goldberg, M.E.; Fitzgibbon, E.J.; Sirigu, A. und Grafman, J. (1992): Saccadic dysmetria in a patient with a right frontoparietal lesion. The importance of corollary discharge for accurate spatial behaviour, *Brain* 115, Seite 1387-1402.
- Dunn, Rankin P. und Wilcoxon, F. (1966): The true distributions of the range of rank totals in the two-way classification, *Psychometrika* 31, Seite 573-580.
- Duus, Peter (1995): *Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik*, 6. Auflage, Thieme, New York.
- Duvernoy, Henri M. (1995): *The Human Brain Stem and Cerebellum*, Springer-Verlag, Wien.
- Eccles, J.C. (1986): Do mental events cause neural events analogously to the probability fields of quantum mechanics? *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences (London)* 227, Seite 411-428.
- Flash, T. und Hogan, N. (1985): The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model, *Journal of Neuroscience (New York, NY)* 5, Seite 1688-1703.
- Forrester, J.C. und Ury, H.K. (1969): The Signed-Rank (Wilcoxon) test in the rapid analysis of biological data, *Lancet (London)* 1, Seite 239-241.
- Fries, W. (1990): Pontine projection from striate and prestriate visual cortex in the macaque monkey: an anterograde study, *Visual Neuroscience* 4 [3], Seite 205-16.
- Fuchs, A.F.; Kaneko, C.R. und Scudder, C.A. (1985): Brainstem control of saccadic eye movements, *Annual Review of Neuroscience (Palo Alto, CA)* 8, Seite 307-337.
- Fukushima, K. (1987): The interstitial nucleus of Cajal and its role in the control of movements of head and eyes, *Progress in Neurobiology* 29 [2], Seite 107-92.
- Furuna, T. und Nagasaki, H. (1993): Trajectory formation of vertical arm movements through a via-point: a limit of validity of the minimum-jerk model, *Perceptual and Motor Skills (Missoula, MT)* 76, Seite 875-884.
- Gall, Franz-Josef (1809): *Recherches sur le système nerveux en général, et sur celui du cerveau en particulier*, Paris.
- Gaymard, B.; Pierrot, Deseilligny C.; Rivaud, S. und Velut, S. (1993): Smooth pursuit eye movement deficits after pontine nuclei lesions in humans, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (London)* 56, Seite 799-807.
- Georgopoulos, A. P. (1994): Behavioral neurophysiology of the motor cortex, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine (St. Louis, MO)* 124 [6], Seite 766-74.
- Georgopoulos, A. P.; Kettner, R. E. und Schwartz, A. B. (1988): Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population, *Journal of Neuroscience (New York, NY)* 8 [8], Seite 2928-37.
- Georgopoulos, A. P.; Pellizzer, G.; Poliakov, A. V. und Schieber, M. H. (1999): Neural coding of finger and wrist movements, *Journal of Computational Neuroscience (Pittsburg)* 6 [3], Seite 279-88.
- Georgopoulos, A. P.; Schwartz, A. B. und Kettner, R. E. (1986): Neuronal population coding of movement direction, *Science* 233 [4771], Seite 1416-9.
- Giolli, R. A.; Gregory, K. M.; Suzuki, D. A.; Blanks, R. H.; Lui, F. und Betelak, K. F. (2001): Cortical and subcortical afferents to the nucleus reticularis tegmenti pontis and basal pontine nuclei in the macaque monkey, *Visual Neuroscience* 18 [5], Seite 725-40.
- Giszter, S. F.; Mussa-Ivaldi, F. A. und Bizzi, E. (1993): Convergent force fields organized in the frog's spinal Cord, *Journal of Neuroscience (New York, NY)* 13 [2], Seite 467-91.
- Glickstein, M.; Cohen, J. L.; Dixon, B.; Gibson, A.; Hollins, M.; Labossiere, E. und Robinson, F. (1980): Corticopontine visual projections in macaque monkeys, *Journal of Comparative Neurology* 190 [2], Seite 209-29.
- Glickstein, M.; Gerrits, N.; Kralj-Hans, I.; Mercier, B.; Stein, J. und Voogd, J. (1994): Visual pontocerebellar projections in the macaque, *Journal of Comparative Neurology* 349 [1], Seite 51-72.
- Gross, C. G. (1994): How inferior temporal cortex became a visual area, *Cerebral Cortex* 4 [5], Seite 455-69.

- Guitton, D. und Volle, M. (1987): Gaze control in humans: eye-head coordination during orienting movements to targets within and beyond the oculomotor range, *Journal of Neurophysiology* 58, Seite 427-459.
- Guthrie, B. L.; Porter, J. D. und Sparks, D. L. (1983): Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system, *Science* 221 [4616], Seite 1193-5.
- Haarmeier, T.; Bunjes, F.; Lindner, A.; Berret, E. und Thier, P. (2001): Optimizing visual motion perception during eye movements, *Neuron* 32, Seite 527-535.
- Haarmeier, T. und Thier, P. (1996): Modification of the Filehne illusion by conditioning visual stimuli, *Vision Res* 36 [5], Seite 741-50. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8762303
- Hamilton, A. F.; Jones, K. E. und Wolpert, D. M. (2004): The scaling of motor noise with muscle strength and motor unit number in humans, *Experimental Brain Research (Berlin)* 157 [4], Seite 417-30.
- Harris, C.M. und Wolpert, D.M. (1998): Signal-dependent noise determines motor planning, *Nature* 394, Seite 780-784.
- Harting, J. K. (1977): Descending pathways from the superior colliculus: an autoradiographic analysis in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*), *Journal of Comparative Neurology* 173 [3], Seite 583-612.
- Hartmann-von Monakow, K.; Akert, K. und Kunzle, H. (1981): Projection of precentral, premotor and prefrontal cortex to the basilar pontine grey and to nucleus reticularis tegmenti pontis in the monkey (*Macaca fascicularis*), *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 129 [2], Seite 189-208.
- Hashimoto, M. und Ohtsuka, K. (1995): Transcranial magnetic stimulation over the posterior cerebellum during visually guided saccades in man, *Brain* 118, Seite 1185-1193.
- Hebb, DO (1949): *The organization of behavior: A neuropsychological theory*, Wiley, New York.
- Houk, James C.; Singh, Satinder P.; Fisher, Charles und Barto, Andrew G. (1990): An adaptive sensorimotor network inspired by the anatomy and physiology of the cerebellum, *Neural networks for control* Seite 301-348, MIT Press.
- Huerta, M. F.; Krubitzer, L. A. und Kaas, J. H. (1986): Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections, *Journal of Comparative Neurology* 253 [4], Seite 415-39.
- Jackson, J.E. (1991): *A User's Guide to Principal Components*, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY.
- Jones, K. E.; Hamilton, A. F. und Wolpert, D. M. (2002): Sources of signal-dependent noise during isometric force production, *Journal of Neurophysiology* 88 [3], Seite 1533-44.
- Jürgens, R.; Becker, W. und Kornhuber, H. H. (1981): Natural and drug-induced variations of velocity and duration of human saccadic eye movements: evidence for a control of the neural pulse generator by local feedback, *Biological Cybernetics* 39 [2], Seite 87-96.
- Kanayama, R.; Bronstein, A.M.; Shallo, Hoffmann J.; Rudge, P. und Husain, M. (1994): Visually and memory guided saccades in a case of cerebellar saccadic dysmetria, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (London)* 57, Seite 1081-1084.
- Kawato, M.; Maeda, Y.; Uno, Y. und Suzuki, R. (1990): Trajectory formation of arm movement by cascade neural network model based on minimum torque-change criterion, *Biological Cybernetics (Berlin)* 62, Seite 275-288.
- Keller, E. L. und Missal, M. (2003): Shared brainstem pathways for saccades and smooth-pursuit eye movements, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1004, Seite 29-39.
- Keller, E.L. (1977): Control of saccadic eye movements by midline brain stem neurons, R. Baker, and A. Berthoz, *Control of Gaze by Brain Stem Neurons* Seite 327-336, Elsevier, Amsterdam.

- Keller, E.L.; Slakey, D.P. und Crandall, W.F. (1983): Microstimulation of the primate cerebellar vermis during saccadic eye movements, *Brain Research* 288, Seite 131-143.
- Kelly, R. M. und Strick, P. L. (2003): Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate, *Journal of Neuroscience* 23 [23], Seite 8432-44.
- Kettner, R. E.; Schwartz, A. B. und Georgopoulos, A. P. (1988): Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. III. Positional gradients and population coding of movement direction from various movement origins, *Journal of Neuroscience (New York, NY)* 8 [8], Seite 2938-47.
- Kettner, R.E.; Mahamud, S.; Leung, H.C.; Sitkoff, N.; Houk, J.C.; Peterson, B.W. und Barto, A.G. (1997): Prediction of complex two-dimensional trajectories by a cerebellar model of smooth pursuit eye movement, *Journal of Neurophysiology* 77, Seite 2115-2130.
- Kimmig, H.; Greenlee, M.W.; Huethe, F. und Mergner, T. (1999): MR-eyetracker: a new method for eye movement recording in functional magnetic resonance imaging, *Experimental Brain Research (Berlin)* 126, Seite 443-449.
- King, W.M. und Leigh, R.J. (1982): Physiology of vertical gaze, Lennerstrand, E.G.; Zee, D. S. und Keller, E.L., *Functional basis of ocular motility disorders* Seite 267–276, Pergamon Press, Oxford.
- Kornhuber, H.H. (1971): Motor functions of cerebellum and basal ganglia: the cerebellocortical saccadic (ballistic) clock, the cerebellonuclear hold regulator, and the basal ganglia ramp (voluntary speed smooth movement) generator, *Kybernetik* 8 [4], Seite 157-62.
- Koul, Hira Lal und Staudte, Robert G., Jr. (1976): Asymptotic linearity of Wilcoxon signed-rank statistics.
- Krauzlis, R. J. (2004): Recasting the smooth pursuit eye movement system, *Journal of Neurophysiology* 91 [2], Seite 591-603.
- Krauzlis, R. J. und Lisberger, S. G. (1994): A model of visually-guided smooth pursuit eye movements based on behavioral observations, *Journal of Computational Neuroscience* 1 [4], Seite 265-83.
- Kunzle, H. und Akert, K. (1977): Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique, *Journal of Comparative Neurology (New York, NY)* 173 [1], Seite 147-64.
- Kuypers, H.G.J.M. (1958): Corticobulbar connexions to the pons and lower brain-stem in man. An anatomical study., *Brain* 81, Seite 364-388.
- Lan, N. (1997): Analysis of an optimal control model of multi-joint arm movements, *Biological Cybernetics (Berlin)* 76, Seite 107-117.
- Langer, T.; Fuchs, A. F.; Scudder, C. A. und Chubb, M. C. (1985): Afferents to the flocculus of the cerebellum in the rhesus macaque as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase, *Journal of Comparative Neurology (New York, NY)* 235 [1], Seite 1-25.
- Leichnetz, G.R.; Smith, D.J. und Spencer, R.F. (1984): Cortical projections to the paramedian tegmental and basilar pons in the monkey, *Journal of Comparative Neurology* 228 [3], Seite 388-408.
- Leigh, R. und Zee, D. S. (1991): *The Neurology of Eye Movements*, 3. Auflage, FA Davis Company, Philadelphia.
- Levine, J. L. (1984): Performance of an eyetracker for office use, *Computers in Biology and Medicine (Elmsford, NY)* 14 [1], Seite 77-89.
- Li, C.S.; Mazzoni, P. und Andersen, R.A. (1999): Effect of reversible inactivation of macaque lateral intraparietal area on visual and memory saccades, *Journal of Neurophysiology* 81, Seite 1827-1838.
- Lisberger, S. G.; Morris, E. J. und Tychsen, L. (1987): Visual motion processing and sensory-motor integration for smooth pursuit eye movements, *Annual Review of Neuroscience* 10, Seite 97-129.

- Lukashin, A.V. und Georgopoulos, A.P. (1993): A dynamical neural network model for motor cortical activity during movement: population coding of movement trajectories, *Biological Cybernetics* (Berlin) 69, Seite 517-524.
- Marr, D. (1969): A theory of cerebellar cortex, *Journal of Physiology* (Cambridge, Eng) 202, Seite 437-470.
- Matsunami, K. (1987): Neuronal activity in nuclei pontis and reticularis tegmenti pontis related to forelimb movements of the monkey, *Neuroscience Research* (Limerick) 5 [2], Seite 140-56.
- Maunsell, J. H. und van Essen, D. C. (1983): The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey, *Journal of Neuroscience* (New York, NY) 3 [12], Seite 2563-86.
- May, J. G. und Andersen, R. A. (1986): Different patterns of corticopontine projections from separate cortical fields within the inferior parietal lobule and dorsal prelunate gyrus of the macaque, *Experimental Brain Research* (Berlin) 63 [2], Seite 265-78.
- May, J.G.; Keller, E.L. und Suzuki, D.A. (1988): Smooth-pursuit eye movement deficits with chemical lesions in the dorsolateral pontine nucleus of the monkey, *Journal of Neurophysiology* 59, Seite 952-977.
- Metz, H. S. (1983): Saccadic velocity measurements in strabismus, *Trans Am Ophthalmol Soc* 81, Seite 630-92. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6676980
- Miall, R. C. und Reckess, G. Z. (2002): The cerebellum and the timing of coordinated eye and hand tracking, *Brain & Cognition* 48 [1], Seite 212-26.
- Mihailoff, G. A. (1993): Cerebellar nuclear projections from the basilar pontine nuclei and nucleus reticularis tegmenti pontis as demonstrated with PHA-L tracing in the rat, *Journal of Comparative Neurology* 330 [1], Seite 130-46.
- Mishkin, M.; Lewis, M. E. und Ungerleider, L. G. (1982): Equivalence of parieto-preoccipital subareas for visuospatial ability in monkeys, *Behavioural Brain Research* 6 [1], Seite 41-55.
- Mishkin, M. und Ungerleider, L. G. (1982): Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys, *Behavioural Brain Research* 6 [1], Seite 57-77.
- Missal, M.; de Brouwer, S.; Lefevre, P. und Olivier, E. (2000): Activity of mesencephalic vertical burst neurons during saccades and smooth pursuit, *Journal of Neurophysiology* 83 [4], Seite 2080-92, 2000 Apr.
- Moran, D. W. und Schwartz, A. B. (1999): Motor cortical representation of speed and direction during reaching, *Journal of Neurophysiology* 82 [5], Seite 2676-92.
- Mustari, M.J.; Fuchs, A.F. und Wallman, J. (1988): Response properties of dorsolateral pontine units during smooth pursuit in the rhesus macaque, *Journal of Neurophysiology* 60, Seite 664-686.
- Möck, M.; Schwarz, C. und Thier, P. (1997): Electrophysiological properties of rat pontine nuclei neurons In vitro II. Postsynaptic potentials, *Journal of Neurophysiology* 78 [6], Seite 3338-50.
- Nagao, S.; Kitamura, T.; Nakamura, N.; Hiramatsu, T. und Yamada, J. (1997): Differences of the primate flocculus and ventral paraflocculus in the mossy and climbing fiber input organization, *Journal of Comparative Neurology* 382 [4], Seite 480-98.
- Nakamagoe, K.; Iwamoto, Y. und Yoshida, K. (2000): Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration, *Science* 288, Seite 857-859.
- Newsome, W.T.; Wurtz, R.H. und Komatsu, H. (1988): Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs, *Journal of Neurophysiology* 60, Seite 604-620.
- Ono, S.; Das, V. E.; Economides, J. R. und Mustari, M. J. (2005): Modeling of smooth pursuit-related neuronal responses in the DLPN and NRTP of the rhesus macaque, *Journal of Neurophysiology* 93 [1], Seite 108-16. Epub 2004 Aug 18.

- Ono, S.; Das, V. E. und Mustari, M. J. (2004): Gaze-related response properties of DLPN and NRTP neurons in the rhesus macaque, *Journal of Neurophysiology* 91 [6], Seite 2484-500.
- Optican, L.M. und Quaia, C. (2002): Distributed Model of Collicular and Cerebellar Function during Saccades, *Annals of the New York Academy of Sciences* 956, Seite 164-177.
- Optican, L.M. und Robinson, D.A. (1980): Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system, *Journal of Neurophysiology* 44, Seite 1058-1076.
- Oyachi, H. und Ohtsuka, K. (1995): Transcranial magnetic stimulation of the posterior parietal cortex degrades accuracy of memory-guided saccades in humans, *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 36, Seite 1441-1449.
- Pack, C.; Grossberg, S. und Mingolla, E. (2001): A neural model of smooth pursuit control and motion perception by cortical area MST, *Journal of Cognitive Neuroscience* 13 [1], Seite 102-20.
- Pellionisz, A. und Llinas, R. (1980): Tensorial approach to the geometry of brain function: cerebellar coordination via a metric tensor, *Neuroscience* 5, Seite 1125-1138.
- Pessa, E.; Penna, M.P. und Bandinelli, P.L. (2000): Is quantum brain dynamics involved in some neuropsychiatric disorders? *Medical Hypotheses* 54, Seite 767-773.
- Press, W.H.; Flannery, B.P.; Teukolsky, S.A. und Vetterling, W.T. (1992): *Savitzky-Golay Smoothing Filters, Numerical Recipes in C, 2. Auflage*, Seite 650-655, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Quaia, C.; Lefèvre, P. und Optican, L.M. (1999): Model of the control of saccades by superior colliculus and cerebellum, *Journal of Neurophysiology* 82, Seite 999-1018.
- Robinson, D. A. (1968): Eye movement control in primates. The oculomotor system contains specialized subsystems for acquiring and tracking visual targets, *Science* 161 [847], Seite 1219-24.
- Robinson, D. A.; Gordon, J. L. und Gordon, S. E. (1986): A model of the smooth pursuit eye movement system, *Biological Cybernetics* 55 [1], Seite 43-57.
- Robinson, D.A. (1975): Oculomotor control signals, Iennerstrand, G. und Bach-y-Rita, P., *Basic Mechanisms of Ocular Motility and Their Clinical Implications* Seite 337-374, Pergamon Press, Oxford.
- Robinson, D.A. (1989): Integrating with neurons, *Annual Review of Neuroscience* 12, Seite 33-45.
- Rosenbaum, D.A.; Belliveau, J.; Cohen, M.; Weisskopf, R.; Buchbinder, B. und Rosen, B. (1991): Functional studies of the human brain using high-speed magnetic resonance imaging, *Journal of Neuroimaging* 1(1), Seite 36-41.
- Roy, J. E. und Cullen, K. E. (1998): A neural correlate for vestibulo-ocular reflex suppression during voluntary eye-head gaze shifts, *Nature Neuroscience* 1 [5], Seite 404-10.
- Roy, J. E. und Cullen, K. E. (2002): Vestibuloocular reflex signal modulation during voluntary and passive head movements, *Journal of Neurophysiology* 87 [5], Seite 2337-57.
- Sambursky, Shmuel (1975): *Der Weg der Physik - 2500 Jahre physikalisches Denken*, Hutchinson&Co./ArtemisVerlag, Zürich.
- Saracci, R. (1969): The signed-rank (Wilcoxon) test, *Lancet* 1, Seite 416-417.
- Sato, H. und Noda, H. (1992): Saccadic dysmetria induced by transient functional decortication of the cerebellar vermis [corrected] [published erratum appears in *Exp Brain Res* 1992;89(3):690], *Experimental Brain Research (Berlin)* 88, Seite 455-458.
- Savitzky, A. und Golay, M.J.E. (1964): Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures, *Analytical Chemistry* 36, Seite 1627-1639.
- Schmahmann, J. D.; Ko, R. und MacMore, J. (2004a): The human basis pontis: motor syndromes and topographic organization, *Brain*, Seite 1269-91, 2004 Jun.
- Schmahmann, J. D.; Rosene, D. L. und Pandya, D. N. (2004b): Ataxia after pontine stroke: insights from pontocerebellar fibers in monkey, *Annals of Neurology*, Seite 585-9.
- Schmahmann, J. D.; Rosene, D. L. und Pandya, D. N. (2004c): Motor projections to the basis pontis in rhesus monkey, *Journal of Comparative Neurology* 478 [3], Seite 248-68.

- Schwarz, C.; Mock, M. und Thier, P. (1997): Electrophysiological properties of rat pontine nuclei neurons In vitro. I. Membrane potentials and firing patterns, *Journal of Neurophysiology* 78 [6], Seite 3323-37.
- Schwarz, C. und Thier, P. (1995): Modular organization of the pontine nuclei: dendritic fields of identified pontine projection neurons in the rat respect the borders of cortical afferent fields, *Journal of Neuroscience* 15 [5 Pt 1], Seite 3475-89.
- Schwarz, C. und Thier, P. (1996): Comparison of projection neurons in the pontine nuclei and the nucleus reticularis tegmenti pontis of the rat, *Journal of Comparative Neurology* 376 [3], Seite 403-19.
- Schwarz, C. und Thier, P. (1999): Binding of signals relevant for action: towards a hypothesis of the functional role of the pontine nuclei., *Trends in Neurosciences* 22 [10], Seite 443-51.
- Schweighofer, N.; Arbib, M.A. und Kawato, M. (1998a): Role of the cerebellum in reaching movements in humans. I. Distributed inverse dynamics control, *European Journal of Neuroscience* 10, Seite 86-94.
- Schweighofer, N.; Spaelstra, J.; Arbib, M.A. und Kawato, M. (1998b): Role of the cerebellum in reaching movements in humans. II. A neural model of the intermediate cerebellum, *European Journal of Neuroscience* 10, Seite 95-105.
- Scudder, C. A. (1988): A new local feedback model of the saccadic burst generator, *Journal of Neurophysiology* 59 [5], Seite 1455-75.
- Shinoda, Y.; Sugiuchi, Y.; Futami, T. und Izawa, R. (1992): Axon collaterals of mossy fibers from the pontine nucleus in the cerebellar dentate nucleus, *Journal of Neurophysiology* 67 [3], Seite 547-60.
- Shook, B. L.; Schlag-Rey, M. und Schlag, J. (1990): Primate supplementary eye field: I. Comparative aspects of mesencephalic and pontine connections, *Journal of Comparative Neurology* 301 [4], Seite 618-42.
- Siegel, S. und Castellan, N.J. (1988): *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*, 2. Auflage, McGrawHill, London.
- Snyder, L.H.; Grieve, K.L.; Brotchie, P. und Andersen, R.A. (1998): Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex 394, Seite 887-891.
- Spaelstra, J.; Schweighofer, N. und Arbib, M.A. (2000): Cerebellar learning of accurate predictive control for fast-reaching movements, *Biological Cybernetics (Berlin)* 82, Seite 321-333.
- Stanton, G. B.; Goldberg, M. E. und Bruce, C. J. (1988): Frontal eye field efferents in the macaque monkey: II. Topography of terminal fields in midbrain and pons, *Journal of Comparative Neurology* 271 [4], Seite 493-506.
- Straube, A.; Scheuerer, W. und Eggert, T. (1997): Unilateral cerebellar lesions affect initiation of ipsilateral smooth pursuit eye movements in humans, *Annals of Neurology* 42, Seite 891-898.
- Sultan, F. und Braitenberg, V. (1993): Shapes and sizes of different mammalian cerebella. A study in quantitative comparative neuroanatomy, *Journal fur Hirnforschung (Berlin)* 34, Seite 79-92.
- Suzuki, D. A.; Yamada, T. und Yee, R. D. (2003): Smooth-pursuit eye-movement-related neuronal activity in macaque nucleus reticularis tegmenti pontis, *Journal of Neurophysiology* 89 [4], Seite 2146-58.
- Suzuki, D.A. und Keller, E.L. (1984): Visual signals in the dorsolateral pontine nucleus of the alert monkey: their relationship to smooth-pursuit eye movements, *Experimental Brain Research (Berlin)* 53, Seite 473-478.
- Suzuki, D.A.; May, J.G.; Keller, E.L. und Yee, R.D. (1990): Visual motion response properties of neurons in dorsolateral pontine nucleus of alert monkey, *Journal of Neurophysiology* 63, Seite 37-59.
- Syka, J.; Popelar, J. und Bozkov, V. (1979): Responses of neurons in the superior colliculus of the cat to stationary and moving visual stimuli, *Vision Research* 19 [2], Seite 213-9.
- Sömmering, S.T. (1796): über das Organ der Seele, Nicolovius, Königsberg.

- Thier, P.; Bachor, A.; Faiss, J.; Dichgans, J. und Koenig, E. (1991): Selective impairment of smooth-pursuit eye movements due to an ischemic lesion of the basal pons, *Annals of Neurology* 29, Seite 443-448.
- Thier, P.; Dicke, P.W.; Haas, R. und Barash, S. (2000): Encoding of movement time by populations of cerebellar Purkinje cells, *Nature* 405, Seite 72-76.
- Thier, P. und Erickson, R.G. (1992): Vestibular input to visual-tracking neurons in area MST of awake rhesus monkeys, *Annals of the New York Academy of Sciences* 656, Seite 960-963.
- Thier, P. und Ilg, U. J. (2005): The neural basis of smooth-pursuit eye movements, *Curr Opin Neurobiol* 15 [6], Seite 645-52. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16271460
- Thier, P.; Koehler, W. und Buettner, U.W. (1988): Neuronal activity in the dorsolateral pontine nucleus of the alert monkey modulated by visual stimuli and eye movements, *Experimental Brain Research (Berlin)* 70, Seite 496-512.
- Tusa, R. J. und Ungerleider, L. G. (1988): Fiber pathways of cortical areas mediating smooth pursuit eye movements in monkeys, *Annals of Neurology* 23 [2], Seite 174-83.
- Tziridis, Konstantin (2001): Die Rolle des Kleinhirns bei der Kompensation dysmetrischer Sakkaden und Messung des Schielwinkels bei Patienten mit partieller Augenmuskelparese und mit cerebellären Defekten, Diplomarbeit, Fakultät für Biologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen.
- Uno, Y.; Kawato, M. und Suzuki, R. (1989): Formation and control of optimal trajectory in human multijoint arm movement. Minimum torque-change model, *Biological Cybernetics (Berlin)* 61, Seite 89-101.
- Van Opstal, A.J. und van Gisbergen, J.A. (1987): Skewness of saccadic velocity profiles: a unifying parameter for normal and slow saccades, *Vision Research* 27, Seite 731-745.
- Van Opstal, A.J.; van Gisbergen, J.A. und Eggermont, J.J. (1985): Reconstruction of neural control signals for saccades based on an inverse method 25, Seite 789-801.
- Vitiello, G. (1996): Living matter physics and the quantum brain model, *Physics Essays* 9, Seite 548-555.
- von Zinn, Johann Gottfried (1755): *Descriptio anatomica ocvli hvmani iconibvs illvstrata*, Vandenhoeck, Göttingen.
- Westheimer, G. (1954): Mechanism of saccadic eye movements, *AMA Archives of Ophthalmology* 52, Seite 710-724.
- Wilcoxon, F. (1945): Individual comparisons by ranking methods, *Biometrics* 1, Seite 80-83.
- Wilcoxon, F.; Rhodes, L. J. und Bradley, R. A. (1963): Two sequential two-sample grouped rank tests with applications to screening experiments, *Biometrics* 19, Seite 58-84.
- Wolpert, D. M. und Kawato, M. (1998): Multiple paired forward and inverse models for motor control, *Neural Networks* 11 [7-8], Seite 1317-1329.
- Wolpert, D. M.; Miall, R. C. und Kawato, M. (1998): Internal models in the cerebellum, *Trends in Cognitive Sciences* 2, Seite 338-347.
- Young, L.R.; Forster, J.D. und van Houtte, N. (1968): A revised stochastic sampled model for eye tracking movements, 4th Annu. NASA-Univ. Conf. Manual Control, Univ. Mich., Ann Arbor.
- Zee, D. S.; Yamazaki, A.; Butler, P. H. und Gucer, G. (1981): Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate, *Journal of Neurophysiology* 46 [4], Seite 878-99.