

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwigs- Maximilians- Universität München
Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

**Erarbeitung von Referenzwerten
der Videookulographie bei gesunden Probanden**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
Sarah Maria Hoffmann

aus
Bitburg

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Strupp, FCRP, FANA, FEAN

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Katharina Bürger

Prof. Dr. med. Robert Pernecky

Prof. Dr. med. Doreen Huppert

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Tatiana Brémová- Ertl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Grundlagen Okulomotorik.....	5
1.1.1 Augenbewegungen	5
1.1.2 Anatomische Grundlagen.....	8
1.1.3 Entwicklung von Sakkaden.....	9
1.1.4 Störungen des okulomotorischen Apparats und übergeordneter Zentren.....	10
1.2 Eye Tracking- Blickerfassung.....	11
1.2.1 Entwicklung und Methodik zur Blickerfassung.....	11
1.2.2 EyeSeeCam als Instrument der Blickerfassung.....	13
1.3 Niemann- Pick Typ C Erkrankung.....	14
2. Ziele der Arbeit	18
2.1 Multizentrische, internationale video-okulographische Studie bei Patienten mit Niemann- Pick- Typ C Erkrankung.....	18
3. Material und Methodenteil	20
3.1 Studienkollektiv.....	20
3.2 Apparativer Aufbau.....	20
3.3 Versuchsablauf.....	22
3.3.1 Vorbereitung.....	22
3.3.2 Messprotokolle.....	23
3.3.3 Datenanalyse.....	27
3.3.4 Statistische Methoden.....	29
3.4 Anteil der Eigenarbeit.....	29
4. Ergebnisse	30
5. Diskussion	49
6. Zusammenfassung	53

7. Abkürzungsverzeichnis.....	54
8. Literaturverzeichnis.....	54
9. Anhang.....	60
9.1 Einverständniserklärungen der Probanden.....	60
9.2 Danksagung.....	65
9.3 Eidesstattliche Erklärung.....	66

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Okulomotorik

1.1.1 Augenbewegungen

Die Okulomotorik oder auch Augenbewegungen beschreibt die Bewegungen des Bulbus oculi durch die äußere Augenmuskulatur. Augenbewegungen erfolgen physiologisch binokular und dienen vor allem der Aufnahme visueller Reize in allen Blickrichtungen und der Blickstabilisierung bei Veränderungen der Kopfhaltung. Augenbewegungen sind für den Menschen von großer Bedeutung und stellen die häufigste und schnellste Bewegung im menschlichen Körper dar. Die Augenmuskulatur besteht aus sechs quergestreiften Muskeln, welche vom Nervus oculomotorius (III), Nervus abducens (VI) und Nervus trochlearis (IV) innerviert werden (Schünke, Schulte und Schumacher, 2009). Bis auf einen Muskel entspringen alle an der Spitze der Orbita am Anulus tendineus communis und setzen an der Sclera des Bulbus an. Nur der Musculus obliquus inferior entspringt unten an der nasalen Orbitawand. Zu den sechs äußeren Muskeln zählt der Musculus rectus superior, welcher gerade über dem Auge liegt und es nach oben und innen bewegt. Der Musculus rectus inferior liegt dem Auge von unten an und rotiert es nach innen und außen. Der Musculus rectus medialis liegt dem Augapfel von innen auf und bewegt das Auge nach innen und hebt und senkt das Auge zusätzlich. Alle drei werden vom Nervus oculomotorius innerviert (Aumüller et al., 2017). Der Musculus rectus lateralis liegt seitlich am Auge und bewegt es nach außen. Auch er hat zusätzlich eine hebende und senkende Funktion. Er wird vom Nervus abducens innerviert. Zu den schrägen Augenmuskeln zählt zum einen der Musculus obliquus superior, welcher das Auge senkt und nach innen rollen lässt und zudem eine geringe Abduktion bewirkt. Er wird vom Nervus trochlearis innerviert. Zum anderen der Nervus obliquus inferior, der das Auge nach außen rotieren lässt und es leicht abduziert, sowie eine Hebung in Adduktionsstellung bewirkt (siehe Abb. 1). Er wird vom Nervus oculomotorius innerviert (Behrends et al., 2016; Aumüller et al., 2017).

Die Augen sind zu vielen verschiedenen Arten von Bewegungen fähig. Folgende Bewegungen werden von den Augen ausgeführt: Abduktion, Adduktion, Elevation, Depression, Außenrotation und Innenrotation, sowie konjugierte Bewegungen und Vergenzbewegungen (Pape, Kurtz und Silbernagl, 2019).

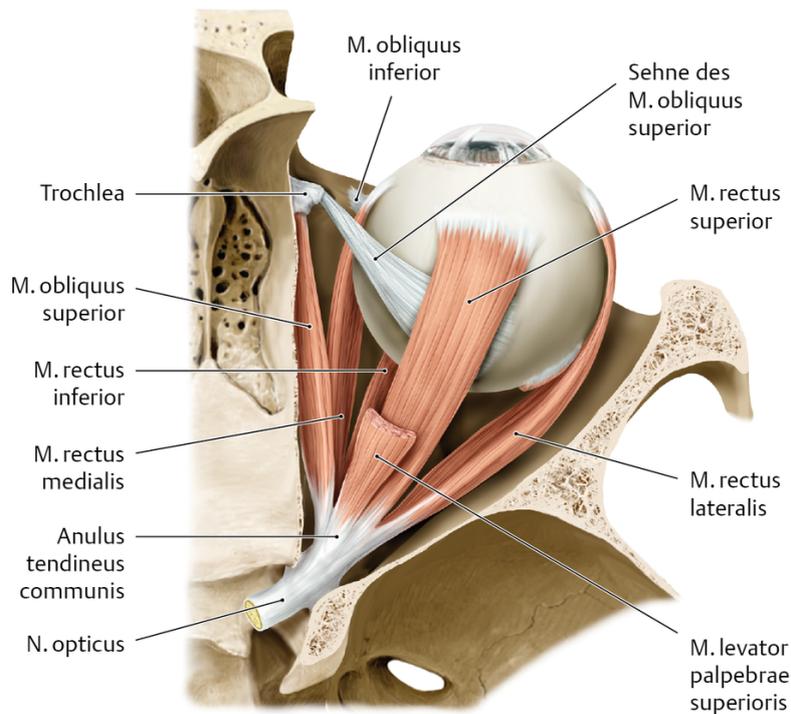


Abbildung 1: Lage der Augenmuskulatur in der Orbita mit umliegenden knöchernen Strukturen. Abgerufen am 15.08.2018 von (https://eref.thieme.de/ebooks/1224001#/ebook_1224001_SL52768615).

Die Augen bewegen sich grundsätzlich permanent. Kommt es zu einer Fixation, werden optische Informationen bewusst wahrgenommen und verarbeitet. Schnelle ballistische Bewegungen zwischen den Fixationen werden als Sakkaden (lat.: ruckartig) bezeichnet. Sie zählen zu den konjugierten Augenbewegungen und sind die schnellsten Bewegungen, zu denen der menschliche Körper in der Lage ist. Während einer Sakkade erfolgt keine visuelle Wahrnehmung (Behrends et al., 2016). Diese ruckartigen Bewegungen laufen bewusst oder unbewusst, willkürlich oder unwillkürlich ab und können in unterschiedliche Richtungen gelenkt sein. Sakkaden ermöglichen letztendlich die Aufnahme von visuellen Reizen. Sakkaden haben im täglichen Leben Winkelgeschwindigkeiten zwischen 30 und 700 °/s. Die Amplitude oder der Umfang einer Sakkade liegt im Bereich von 4-90 Grad. Je größer die Weite der Sakkade ist, desto schneller wird sie. Sie dauern meistens zwischen 30 und 70 ms an (Pape et al., 2019). Vorwärtssprünge des Auges zu einem zu fixierenden Ziel bezeichnet man als Sakkaden, die Rückwärtssprünge als Regression oder Regressionssakkaden.

Ferner unterscheidet man Willkürsakkaden (intern ausgelöst), von reflektorischen Sakkaden (extern, durch Reiz ausgelöst). Ab und an kann es dazu kommen, dass beim Versuch einer Fixierung das Blickziel nicht ganz erreicht wird. Hier werden dann

sogenannte Korrektursakkaden durchgeführt. Diese lassen sich wiederum in dynamische-, gleitende- und statische Korrektursakkaden unterteilen (Zimmermann, 2014).

Zu den konjugierten Augenbewegungen zählen neben den Sakkaden langsame Blickfolgebewegungen (smooth pursuit). Diese stabilisieren das Bild eines sich bewegenden Objekts auf der Fovea. Der sich in Bewegung befindende Gegenstand wird fixiert und das Auge folgt den Bewegungen des Gegenstandes durch langsame Folgebewegungen von maximal 30 - 80°/s mit einer Latenz von 125 Millisekunden (Übersicht in Leigh und Zee, 2015; Pape et al., 2019). Das Auge besitzt zusätzlich die Fähigkeit, den Blick auf einem exzentrisch liegenden Ziel nach der Ausführung einer Sakkade, zu halten und folglich das Bild auf der Retina zu stabilisieren (Leigh und Zee, 2015). Dies bezeichnet man als Blickhaltefunktion (Gaze holding).

Als Nystagmus bezeichnet man die Kombination aus langsamer Augenfolgebewegung und schneller Rückstellbewegung (Sakkade) (Leigh und Zee, 2015). Die Richtung des Nystagmus wird anhand der schnellen Komponente angegeben. Es gibt viele Arten von Nystagmen, welche sich in Form, Richtung, Geschwindigkeit, Amplitude, Dauer und Intensität unterscheiden. Physiologische Nystagmusformen sind der optokinetische -, der kalorische -, und der rotatorische Nystagmus. Der optokinetische Nystagmus wird auch Eisenbahnnystagmus genannt. Wenn man in einem fahrenden Zug sitzend Objekte in der vorbeiziehenden Landschaft so lange fixiert, bis sie aus dem Blickfeld verschwinden, wird durch eine schnelle Rückstellbewegung, also durch eine Sakkade, ein neuer Fixationsspunkt gesucht. Der kalorische Nystagmus kann durch thermische Reizung, wie beispielsweise kaltes oder warmes Wasser provoziert werden. Und zuletzt der rotatorische und der postrotatorische Nystagmus werden durch Drehbewegungen des Körpers ausgelöst (Behrends et al., 2016). Die Okulomotorik ist mit dem vestibulären System über vestibuläre Bahnen verbunden, die zu den Augenmuskelkernen ziehen (Mattle und Mumenthaler, 2015).

Das vestibuläre System ist, im Hinblick auf die Okulomotorik, für die Koordination der visuellen Wahrnehmung bei Kopfbewegungen verantwortlich. Es existiert eine Verschaltung von vestibulären Bahnen zu den okulomotorischen Bahnen. Diese bezeichnet man als vestibulo-okulären Reflex (VOR). Hierbei handelt es sich um einen Hirnstammreflex, welcher die stabile visuelle Wahrnehmung eines Objekts und die Blickfixierung bei Kopfbewegung ermöglicht, indem er eine entgegengesetzte langsame Augenbewegung einleitet. Dieser Reflex bildet die Grundlage für die raschen kompensatorischen Augenbewegungen (Leigh und Zee, 2015; Pape et al., 2019).

Vergenzbewegungen sind gekennzeichnet durch einen Wechsel des Winkels der Augenblickachsen. Diese Art der Bewegung tritt ein, wenn zwischen nahen und entfernten Zielen akkommodiert werden muss. Bei nahen Objekten müssen die Blickachsen konvergieren. Dies nennt sich dann Konvergenzbewegung. Dem entgegengestellt wird die Divergenzbewegung, bei der Objekten in der Ferne betrachtet werden und dadurch die Blickachsen divergieren (Pape et al. 2019). Divergenzbewegungen verlaufen langsamer. Vergenzbewegungen zeigen Geschwindigkeiten von bis zu 20° pro Sekunde und eine Latenz von ungefähr 160 Millisekunden.

Tabelle 1: Wichtige physiologische Augenbewegungen

Übersetzt aus (Leigh und Zee, 2015)

Art der Bewegung	Funktion
Sakkade	Verschieben das Bild eines Objekts auf die Fovea
Langsame Blickfolge	Das Bild eines sich bewegenden Objekts wird auf der Fovea gehalten; Blickstabilisierung bei Kopfbewegungen.
Blickhaltefunktion	Das Bild eines feststehenden Objekts wird, mittels Minimierung eines okulären Drifts, auf der Fovea gehalten.
Vergenzbewegung	Beide Augen bewegen sich in gegensätzliche Richtungen, so dass Bilder eines einzelnen Objekts gleichzeitig auf der Fovea beider Augen gehalten werden können.
VOR und Nystagmus	Ermöglicht eine stabile visuelle Wahrnehmung und Blickfixierung bei Kopfbewegung/ -rotation, indem Objekt konstant auf der Fovea gehalten wird.

1.1.2 Anatomische Grundlagen

Augenbewegungen werden über verschiedene Zentren im Hirnstamm, Kleinhirn und Großhirn gesteuert (Thömke, 2008). Die Sakkadensteuerung wird vor allem von Pons, Mesencephalon und Kleinhirn (Leigh and Zee, 2015), sowie Augenzentren in frontalen und parietalen kortikalen Regionen ausgeführt. Im Mesencephalon befindet sich der Nucleus interstitialis rostralis des Fasciculus longitudinalis medialis (riMLF), der vor allem die vertikalen Sakkaden steuert. Hier befindet sich zudem der Nucleus interstitialis Cajal (INC), der die vertikale Blickhaltefunktion steuert und generiert. Horizontale Sakkaden werden weitestgehend vom der im Pons gelegenen paramedianen Formatio reticularis kontrolliert. Die horizontale Blickhaltefunktion wird von Nucleus praepositus

hypoglossi im Pons, den Vestibulariskernen und Anteilen des Kleinhirns gesteuert, siehe Abbildung 2 (Strupp et al, 2011). Areale, die an der Blickfolge beteiligt sind, sind Flocculus und dorsale Vermis des Kleinhirns, sowie der Nucleus fastigii, Anteile des Temporallappens, der untere Teil des frontalen Augenfelds, das supplementäre Augenfeld, pontine Kerne und der visuelle Kortex (Thömke, 2008; Strupp et al., 2014; Pape et al., 2019).

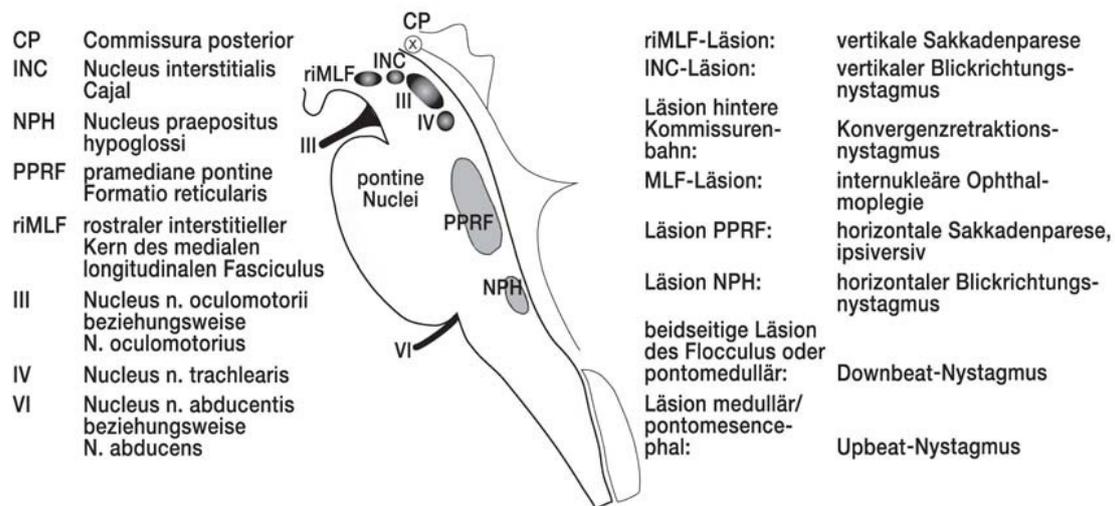


Abbildung 2: Die Abbildung zeigt die supranukleären Steuerzentren der Augenbewegungen mit der Zuordnung von jeweiligen Läsionen im Hirnstamm: Eine Läsion des INC verursacht eine vertikale Blickhaltestörung, Läsionen des riMLF können vertikale Sakkaden negativ beeinflussen. Bei Defekten der PPRF zeigen sich die horizontalen Sakkaden betroffen. Ein horizontaler Blickhaltedefekt ist durch Läsionen des NPH bedingt. Aus (Strupp et al., 2011).

1.1.3 Entwicklung von Sakkaden

Augenbewegungen unterliegen einem sehr komplexen Reifungsprozess. So zeigten Untersuchungen, dass sich die verschiedenen Sakkadenparameter nach unterschiedlichen Mustern entwickeln. Die Geschwindigkeit der Sakkaden nimmt bis zur Pubertät um 1/3 zu und erreicht dort ihr Maximum und nimmt erst im höheren Alter wieder ab. Auch die Latenz von Sakkaden, welche ein Maß für die Reaktionsgeschwindigkeit darstellt, verbessert sich vom Kleinkindalter bis hin zur Pubertät drastisch und wird im höheren Alter wieder langsamer. Bei Kindern im Alter von 3-14 Jahren verbessert sich die Latenz um nahezu 100%, wohingegen die Geschwindigkeit in diesem Zeitraum nur um 50 % zunimmt (Irving, Steinbach, Lillakas, Babu und Hutchings, 2006; Alahyane, Lemoine-Lardennois, Tailhefer, Collins, Fagard und Doré- Mazars, 2016). Dies impliziert, dass beide Prozesse von unterschiedlichen Hirnarealen kontrolliert werden. Leigh und Zee

beschrieben 1999, dass sich die Geschwindigkeit schneller als die Latenz entwickelt, da erstere auf Hirnstammebene reguliert wird und die Latenz auf kortikaler Ebene.

Die Amplitude von Sakkaden, also die Ausführungsgenauigkeit, zeigt bei Kindern eine größere Streuung. Oftmals zeigen sich bei Kindern vermehrt hypometrische Sakkaden, die dann durch eine zweite Korrektursakkade ergänzt werden, um das anvisierte Ziel zu erreichen. Diese nehmen mit dem Alter ab, jedoch können sie auch noch bei Erwachsenen nachgewiesen werden (Alahyane, et al., 2016). Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass Sakkaden einem Lernprozess unterliegen. Bei wiederholten Messungen verbessert sich ihre Amplitude und es werden weniger Kontrollsakkaden benötigt. Die Sakkaden kommen also bereits mit einer einzigen Bewegung näher ans Ziel. Sakkaden zeigen somit ein dichotomes Verhalten, welches einerseits von der Entwicklung ihrer Steuerungseinheiten, also einer Zunahme der Plastizität neuronaler Verbindungen, des Gehirns abhängt und andererseits vom Lerneffekt und den individuellen visuellen Erfahrungen (Herman, Blangero, Madelain, Khan und Harwood, 2013; Collins, 2014; Alahyane et al., 2016).

1.1.4 Störungen des okulomotorischen Apparats und übergeordneter Zentren

Patienten mit Augenbewegungsstörungen klagen häufig über ein verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Schwindel und auch über eine Fallneigung. Um diese Symptome weiter abzuklären, ist es ratsam die Stellung der Augen und Augenbewegungen genauestens zu überprüfen.

Zur Prüfung sollte man die Augenstellung in den acht Hauptblickrichtungen mit der Frage nach Positionsdefiziten der Augen testen. Zur Überprüfung der Blickhaltefunktion sollte der Blick auf verschiedene exzentrische Positionen gebracht werden und dort einige Sekunden gehalten werden. Im Hinblick auf die langsamen Augenfolgebewegungen untersucht man, ob diese glatt oder sakkadiert ablaufen. Um Sakkaden zu prüfen, sollte man auf die Zielgenauigkeit und Geschwindigkeit achten und schauen, ob sich beide Augen parallel bewegen. Zusätzlich sollte man in der Untersuchung zwischen reflexartig ausgeführten und auf ein Kommando hin ausgeführten Sakkaden unterscheiden. Eine vertikal nach unten und leicht sakkadierte Blickfolge zeigt sich oft auch bei gesunden Menschen. Während der Untersuchung sollte man stets auf hyper- oder hypometrische Sakkaden achten, sowie auf jegliche Formen eines Nystagmus (Thömke, 2008; Urban, 2016).

Periphere Formen von Augenbewegungsstörungen betreffen die sechs äußeren und zwei inneren Augenmuskeln oder auch die drei an der Innervation beteiligten Hirnnerven. Die

Patienten berichten von Doppelbildern, welche sich in Zugrichtung des betroffenen Muskels oder Nervs noch weiter verstärken. Hier ist in der Regel nur ein Auge betroffen. Anders verhält es sich bei zentralen Störungen. Diese betreffen meist beide Augen. Eine Form der zentralen Läsionen kann sich aber wie die peripheren einseitigen Läsionen präsentieren. Ihr Ursprung liegt aber innerhalb des Hirnstamms, genauer im Bereich der Nerven, die die Augenmuskeln versorgen. Diese Störungen werden daher auch als faszikuläre Läsionen bezeichnet. Die folgenden Läsionen betreffen in der Regel beide Augen: Nukleäre Läsionen betreffen die Hirnnervenkerngebiete der Augenmuskulatur im Hirnstamm. Den Hirnnervenkernen sind Bahnen und weitere Kerngebiete übergeordnet. Sie werden deshalb als supranukleäre Systeme und Areale bezeichnet (Burggraf, 2016). Störungen in diesen Bereichen, können sich sehr vielfältig äußern. Es zeigen sich Blickparesen, hypometrische Sakkaden, Störungen der Blickhaltefunktion sowie gestörte, sakkadierte Blickfolgebewegungen. Eine weitere sehr wichtige Steuerungseinheit in Bezug auf die Okulomotorik ist das Kleinhirn. Auch Kleinhirnläsionen verändern die Art der Ausführung von Sakkaden, die Blickfolge und die Blickhaltefunktion. Es kann zum Beispiel zu hypo- oder hypermetrischen Sakkaden, oder Blickrichtungsnystagmen kommen. Treten die Störungen bei vertikalen Bewegungen auf, ist vornehmlich das Mesencephalon betroffen. Bei horizontalen Bewegungen ist es vor allem der Pons (Strupp et al, 2011; 2014).

1.2. Eye Tracking: Augenbewegungserfassung

Als Eye Tracking bezeichnet man eine Technik, bei der die Augenbewegungen über verschiedene Systeme registriert werden. Dabei wird aufgezeigt, welche Objekte eine Person zu einem bestimmten Zeitpunkt wie und wie lange betrachtet sowie die Reihenfolge, in der Blick von einem Ort zu einem anderen wechselt. Die Registrierung und darauffolgende Analyse von Augenbewegungen, hilft die visuelle Informationsverarbeitung besser zu verstehen. Anwendungsgebiete der Blickerfassung sind sehr vielfältig. So findet sie Anwendung im kommerziellen- aber auch im pädagogischen Bereich. Wichtig sind diese Methoden zudem für die Neurowissenschaften, zur Diagnostik einer Vielzahl von Erkrankungen (Zimmermann, 2013).

1.2.1 Entwicklung und Methodik zur Blickerfassung

Bereits seit der Antike, beschäftigten sich Wissenschaftler mit der Frage, wie man Augenbewegungen erfassen kann. Die älteste Methode ist auch heute in der moderneren

Zeit noch populär: Erfassung der Augenbewegungen durch direkte Beobachtung (Wade und Tatler, 2005). Erdmann und Dodge nutzen diese Methode, unter zur Hilfenahme eines Spiegels, bereits 1898, um Augenbewegungen beim Lesen zu untersuchen. In den letzten zwei Jahrhunderten wurden eine Vielzahl an Technologien, zur Erfassung von Augenbewegungen entwickelt.

Einige Verfahren basieren darauf Augenbewegungen, mittels eines an der Oberfläche des Auges befestigten Objekts, zu registrieren. Bei der 1899 von Orschansky entwickelten Methode, wurde eine kleine Aluminiumschale auf dem Auge angebracht und daran wiederum ein Spiegel befestigt, um die Auslenkungen des einfallenden Lichts zu reflektieren und so die Augenposition zu registrieren. Eine andere Technik nutzt speziell angepasste Kontaktlinsen, die auf der Hornhaut angebracht werden. Diese Methode wird als Search coil bezeichnet. Die Kontaktlinse besteht aus einem elastischen Silikonring mit magnetischen Spulen und der Proband wird einem magnetischen Feld ausgesetzt. Unabhängig von der Kopfbewegung des Probanden, verändert sich die Spannung der Spulen proportional zur Position der Spulen im Feld. Diese Methode ermöglicht eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung und stellt eine der genauesten Messmethoden der Augentorsion dar. 1963 fanden die ersten Search coils Anwendung. Leider sind diese Methoden invasiv und sehr aufwendig und somit nicht gut in der klinischen Routine anwendbar (Wade und Tatler, 2005).

Dodge und Cline waren die ersten, die Maßnahmen zur Registrierung, des direkt an der Augenoberfläche reflektierten Lichts, erprobten (Dodge und Klein, 1901). Sie verwendeten dazu eine Kamera, den Dodge'schen Photochronographen (Wade und Tatler, 2005). Eine weitere Methode zur Aufzeichnung von Augenbewegungen, die sich Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts entwickelte, machte sich bestimmte Bestandteile des Auges, wie Pupille, Limbus (Bereich zwischen Iris und Sklera), Iris oder Blutgefäße zu nutzen. Dazu zählt zum Beispiel die 1953 von Higgins und Stultz etablierte Methode, die mittels Aufnahmen, eines in der Sklera befindlichen Blutgefäßes, Augenbewegungen erfassen konnte (Higgins und Stultz 1953). Diese Techniken zählen zu den videobasierten Verfahren. Eine starr mit dem Kopf verbundene Videokamera nimmt das Bild eines oder beider Augen auf. Nun lässt sich aus den Bildkoordinaten die Ausrichtung des Auges relativ zum Kopf und der Blickfokus erfassen (Wade und Tatler, 2005). Hierzu zählt auch die Videookulographie (VOG). Sie ist heutzutage als Standardmethode der Augenbewegungsregistrierung anzusehen. Die Videookulographie basiert auf der gleichzeitigen Messung von Augen- und Kopfbewegungen mittels Bewegungssensoren, welche in der Videokamera integriert sind. Die Parameter werden innerhalb von wenigen

Millisekunden registriert und graphisch dargestellt. Die VOG hat sich bereits in vielen Kliniken weltweit etabliert. Sie findet Anwendung bei der Untersuchung von Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit Schwindel und Störungen des okulomotorischen Apparats. (Leigh and Zee, 2015). Leider gibt es bisher nur wenige Studien die sich explizit mit dem Einfluss des Alters der Probanden auf deren Augenbewegungen und Sakkaden befassen.

Eine weitere Methode zur Erfassung von Augenbewegungen stellt die Elektrookulographie (EOG) dar. Erste Anwendung fand sie in den Zwanzigern. Das Auge fungiert hier als elektrischer Dipol mit einer Spannungsdifferenz zwischen der Hornhaut und der Netzhaut, welche zur Kontrolle der Augenposition verwendet werden kann. Es erfolgt eine Spannungsmessung zwischen zwei Hautelektroden, die neben dem Auge angebracht werden und Rotationen des elektrostatischen Dipols wahrnehmen. EOG ermöglicht es sowohl vertikale, als auch horizontale Bewegungen aufzuzeichnen und stellt zudem das einzige System dar, welches Augenbewegungen auch bei geschlossenen Augen registrieren kann. In ihrer Präzision steht die Methode jedoch hinter den anderen (Wade und Tatler, 2005).

Viele Verfahren, welche heutzutage verwendet werden, zeichnen sich durch Mobilität und einfache Handhabung aus. 1948 wurde das erste Gerät zum Aufzeichnen der Augenbewegungen etabliert, welches am Kopf getragen werden konnte (Hartridge und Thompson, 1948). Diese mobilen, tragbaren Geräte funktionieren meist über eine Pupillenerfassung oder Hornhaut Reflexion. Sie ermöglichen Untersuchung und Aufzeichnung von Augenbewegungen, auch außerhalb von speziellen Einrichtungen und Laboren, durchzuführen (Wade und Tatler, 2005).

1.2.2 EyeSeeCam als Instrument der Augenbewegungserfassung

Augenbewegungen und vor allem Sakkaden, werden heutzutage als sehr wichtiges Forschungswerkzeug betrachtet. Ihre dynamischen Eigenschaften, sind vergleichsweise leicht zu erfassen. Sie eignen sich sehr gut, da ihre Dynamik eine hohe physiologische Beständigkeit aufweist. Misst man Sakkaden also unter denselben Bedingungen, immer wieder, zeichnen sie sich durch eine nur geringe Inter-Individuelle Variation aus (Bargary, Bosten, Goodbourn, Lawrance-Owen, Hogg and Mollon, 2017). Bagary und al. sagen sogar, dass Sakkaden eine persönliche Signatur aufweisen, die es leichter macht, einzelne Individuen zu unterscheiden (2017). Die Erfassung und Analyse von Sakkaden wird auf vielen Forschungsebenen verwendet. Hierzu zählen zum Beispiel Bewegungskontrolle, Kognition und Erinnerung, aber auch die Erforschung

übergeordneter visueller Zentren und neurodegenerativer Erkrankungen (Lee und Kennard, 2004). So zielt, die aktuelle Analyse von Augenbewegungen und die Blickerfassung, vor allem darauf ab, klare, objektive, reproduzierbare und valide Messergebnisse zu erhalten und diese als Standardmethoden, für die frühe Diagnostik verschiedenster, neurodegenerativer Erkrankungen zu verwenden (Bijvank, Petzold, Balk, Tan, Uitdehaag, Theodorou und van Rijn, 2018).

Es existiert bereits eine Bandbreite an Studien, die sich mit dieser Methodik und der klinischen Anwendung beschäftigen, aber entweder zu wenige Parameter bestimmen, oder sich zu stark auf bestimmte Themen fokussieren. Hinzu kommt, dass mittlerweile, eine immer weiter zunehmende Anzahl an Softwares und Systemen, zur Aufzeichnung von Augenbewegungen auf dem Markt erhältlich ist. Die Art des Geräts entscheidet maßgeblich über die Datenqualität. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei einer solch vielfältigen Herangehensweise und Aufzeichnungsweise, Studienergebnisse weit voneinander abweichen (Leigh and Zee, 2015). Es wäre daher wünschenswert generalisierte und standardisierte Anwendungsprogramme und Messprotokolle zur Verfügung zu haben, die auch im klinischen Alltag Anwendung finden können.

EyeSeeCam Sci Monocular, stellt ein mobiles, video-basiertes System, zur Quantifizierung von Augen- und Kopfbewegungen dar. Es wurde speziell dafür entwickelt, Augenbewegungen für Forschungszwecke aufzuzeichnen. Mit der Zeit hat sich das System jedoch auch in der klinischen Routine etabliert. Eine Kamera, die an einer speziellen Brille befestigt ist, zeichnet ein Video im Infrarotbereich auf. Mittels langwelligem Infrarotlicht, welches das Auge beleuchtet, kann so die Position der Pupille ermittelt werden (EyeSeeCam User Guide, 2016). Infrarot basierte Verfahren werden bereits vielfach verwendet. So fanden sie in einer Studie, zur Quantifizierung von sakkadischen Augenbewegungen, bereits Anwendung (Boghen et al., 1974; Bijvank, et al., 2017). In der folgenden Arbeit, wenden wir ein ähnliches System, zur Blickerfassung an und legen hier großes Augenmerk auf die Erfassung von Sakkaden und ihren verschiedenen Parametern. Das videobasierte- EyeSeeCam Verfahren stellt eine nicht invasive, sehr genaue Methode, zur Analyse von Augenbewegungen da (Schneider et al., 2012).

1.3 Niemann- Pick- Typ C Erkrankung

Bei der Niemann-Pick Erkrankung, handelt es sich um eine genetisch bedingte Sphingomyelinlipidose: Typ A und B gehören zu den Sphingolipidosen, während Typ C den Lipidspeicherkrankheiten zugeordnet wird. Der Krankheitsverlauf unterscheidet sich

deutlich je nach Subtyp der Erkrankung (Grau, 2006; Abel et al., 2012; Vanier, 2013; Geberhiwot et al. 2018).

Morbus Niemann- Pick- Typ C (NPC), ist eine autosomal rezessiv vererbte, seltene neuroviszerale Krankheit (Übersicht in (Patterson et al., 2013)). Die Erkrankung beruht auf einem Gendefekt auf Chromosom 18. Hier sind die Gene NPC1 (zu 95%) oder NPC2 verändert (Vanier, 2013; Pineda, Walterfang und Patterson, 2018). Diese Veränderung führt bei den Betroffenen zu intrazellulären Transportstörungen und in der Folge zu einer Anhäufung von einer Reihe der Lipide, inklusive aber nicht ausschließlich von Cholesterin, Glycosphingolipiden und weiteren Gangliosiden (Abel et al., 2012; Patterson et al., 2013, Pineda et al., 2018). Die Aufnahme des LDL-Cholesterins in die Zelle und seine Hydrolyse in Lysosomen ist normal, es besteht aber eine Störung in der Ausschleusung von nicht-verestertem Cholesterin aus Lysosomen zum endoplasmatischen Retikulum und zur Plasmamembran. Die Fette reichern sich in toxischen Mengen in der Zelle und im Gewebe an und führen zu strukturellen und funktionellen Schäden bis hin zum Zeltuntergang. Vor allem Milz, Leber und das zentrale Nervensystem sind stark davon betroffen (Grau, 2006; Abel et al., 2012; Patterson et al., 2013).

Die Hepatosplenomegalie entsteht durch die Speicherung des Cholesterins, Sphingomyelins, und von Glykolipiden und Phospholipiden in Hepatozyten und Makrophagen. Sogenannte seeblaue Histiocyten und Schaumzellen finden sich beim Morbus Niemann Pick Typ C vor allem in Knochenmark, Milz, Leber, Tonsillen, Lymphknoten und Lunge. Hingegen zeigt sich im ZNS bevorzugt die Speicherung von Glykosphingolipiden und weniger von Cholesterin und Sphingomyelin vor allem in tiefen kortikalen Schichten, Stammganglien, Thalamus, Substantia nigra und im Locus coeruleus. Auch in der weißen Substanz kann es zu Demyelinisierungen kommen (Patterson, Vecchio, Prady, Abel und Wraith, 2007; Vanier, 2013).

Die Stoffwechselkrankheit lässt sich anhand der Symptome in eine infantile, juvenile und adulte Form aufteilen (Patterson et al, 2013, Geberhiwot et al., 2018). Ein früher Beginn der Krankheit ist prognostisch sehr ungünstig. Symptome, die bei jeder Form auftreten können, sind Stand- und Gangataxie, Dystonie und kognitive Beeinträchtigungen. Kinder zeigen zudem häufig Kataplexien und epileptische Anfälle. Bei Erwachsenen können Psychosen und eine subkortikale Demenz hinzukommen (Abel et al., 2012).

Die NPC Erkrankung kann zudem zu Störungen der Okulomotorik führen. Hier steht die supranukleäre Blickparese im Vordergrund. Sie zeigt sich häufig als

Erstsymptom und bleibt über alle Stadien der Erkrankung erhalten (Garver et al., 2007; Abel et al., 2012; Patterson et al., 2013; Bremova et al. 2016). Initial sind die vertikalen Blickbewegungen, und nach einiger Zeit auch die horizontalen Bewegungen betroffen. Bis dato wurde angenommen, dass aufgrund der bilateralen Innervierung durch riMLF beim Blick nach oben, und uni- (ipsi-)lateraler Versorgung beim Blick nach unten, vor allem die vertikalen Sakkaden nach unten betroffen sind. Robuste Daten bei der Seltenheit der Erkrankung fehlten. Patienten zeigten in Untersuchungen eine Beeinträchtigung der Zielgenauigkeit der reflektorischen Sakkaden, die sich in Form von hypometrischen Sakkaden äußerte. Auch die Willkürsakkaden waren in ihrer Anzahl vermindert (Abel et al. 2012).

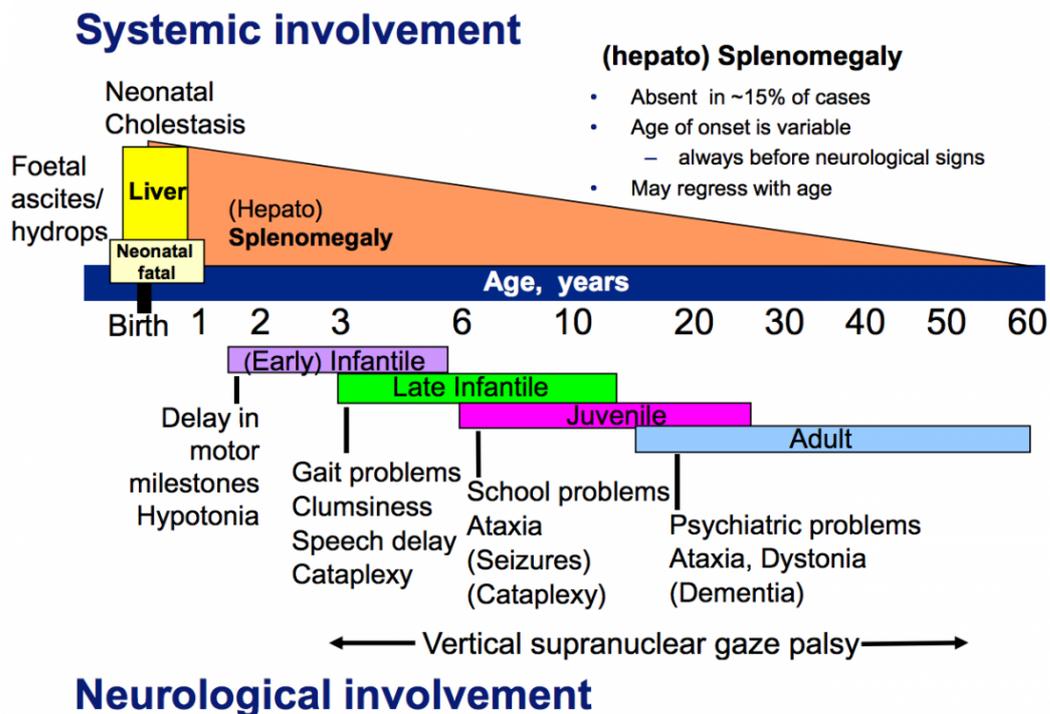


Abbildung 3: Schematische Darstellung der verschiedenen Formen der Niemann Pick Typ C Erkrankung, im Hinblick auf Beginn und Art der viszeralen und neurologischen Symptomatik. (Vanier, 2010).

Gemäß den aktuellen Expertenconsensus werden in der ersten Linie nicht invasive diagnostische Maßnahmen durchgeführt, Laboruntersuchung Oxysterole (Cholestane- 3- beta, 5- alpha, 6- beta- triol), eines Oxidationsproduktes des Cholesterins, gefolgt von genetischer Testung, gezielt auf NPC1- und NPC2 Gen nach der ausführlichen Aufklärung des Patienten und der Familienangehörigen. Das Whole-Genome- Sequencing kommt in Frage bei kryptogenen Mutationen, aufgrund der Kostenfrage wird es jedoch nicht in der ersten Linie durchgeführt. Des Weiteren kann eine Hautbiopsie zum Nachweis einer Cholesterinhäufung in perinukleären Lysosomenäquivalenten und

einer verminderten Cholesterinveresterung in Fibroblasten erfolgen, stellt jedoch aktuell eher eine komplementäre Methode dar.

Die Frühdiagnose ist umso wichtiger, da es eine symptomatische Therapie mit Miglustat (Zavesca®) gibt. Diese Substanz, ein kleiner Iminozucker, Glucosylceramid-Synthase Inhibitor, von Actelion in der Schweiz erhielt 2009 als erste Substanz die Zulassung in der EU zur spezifischen Behandlung der NPC mit progressiven neurologischen Symptomen. Das Medikament wurde jedoch nicht in USA zugelassen. Es hemmt die Glucosylceramid Synthese, die den ersten Schritt der Glykosphingolipidsynthese darstellt und schützt damit die Gehirnzellen vor den toxischen Lipidablagerungen (Santos-Lozano et al., 2015; Pineda et al., 2018; Patterson et al., 2018). Es zögert bewiesenermaßen ein Fortschreiten der Krankheit hinaus (Lyseng-Williamson, 2014; Geberhiwot et al. 2018). Häufig beschriebene Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome, Sehstörungen und Tremor (Patterson et al., 2012). Zusätzlich können Medikamente zur Senkung der Cholesterinwerte genutzt werden (Santos-Lozano et al., 2015). Des Weiteren konnte 2015 eine Case-Series in 12 Patienten mit NPC (5 Frauen, Alter 22.9 ± 4.9 Jahre) zeigen, dass die modifizierte Aminosäure Acetyl-DL-Leucin einen symptomatischen Therapieeffekt, nicht nur auf die Symptome der zerebellären Ataxie, sondern auch auf die Kognition und Funktionalität im Alltag hat (Bremova et al. 2015). Der symptomatische und krankheitsmodifizierende Effekt der Therapie mit Acetyl-L-Leucin wird im Rahmen der multizentrischen, multinationalen, open-label, cross-over, Phase IIa klinischer Studie mit Möglichkeit der Extension der Studienteilnahme bis zu einem Jahr zur Beurteilung der neuroprotektiven Effekte evaluiert.

Zur Symptomlinderung und als Begleittherapie können Verfahren wie Physio-, Logo- und Ergotherapie, sowie Antiepileptika, Antipsychotika und Antidepressiva eingesetzt werden (Patterson et al, 2018).

Da eine spezifische Therapie mit Miglustat sowie Acetyl-DL-Leucin existiert (Cortina-Borja et al. 2018), ist es eminent wichtig, die ersten Symptome der Erkrankung (sog. Red flags) frühzeitig zu erkennen und schnellstmöglich eine Therapie einzuleiten, um die weitere Progression zu verzögern und die Lebensqualität der Patienten und derer Familien zu verbessern. Zu den Frühsymptomen zählt vor allem eine Geschwindigkeitsverlangsamung der vertikalen Sakkaden (=VSGP). Diese Symptome dienen zum einen der Diagnostik der Krankheit, aber vor allem auch zur Verlaufskontrolle und Therapieerfolgs der Miglustat Therapie (Patterson et al., 2015; Geberhiwot et al., 2018).

2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Studie war es eine repräsentative altersstratifizierte Referenzkohorte aufzubauen, um im weiteren Verlauf:

1. die VOG als Screening Methode zur Entdeckung der NPC Erkrankung, sowie anderen neurodegenerativen Krankheiten, zu etablieren.

Ferner sollen die erhobenen Daten in Zukunft dazu dienen:

2. die mittels VOG gewonnenen altersspezifischen Referenzwerte, mit den Werten der Patienten mit NPC zu vergleichen, um den Schweregrad der Erkrankung zu quantifizieren.

3. die subtilen klinischen Auffälligkeiten der NPC1 Heterozygoten, mithilfe einer Normalpopulation zu charakterisieren, um die Neurodegeneration beim Vorliegen einer NPC1 Mutation zu quantifizieren.

Sollten sich signifikante Unterschiede zwischen den VOG-Werten der NPC1 Heterozygote zeigen, kann das System auch als Screening Tool eingesetzt werden. Die Augenbewegungen von Patienten mit anderen Stoffwechselerkrankungen, oder Krankheiten der Okulomotorik und des Gleichgewichtssystems können mit den Augenbewegungen, gemessen mittels VOG, verglichen werden. So kann, mittels einem auf dem VOG basierenden Verfahren, das Vorliegen von Augenbewegungsstörungen objektiviert werden und die Erkrankungen, mit Behandlungskonsequenzen, frühzeitig erkannt werden.

2.1 Multizentrische, internationale video-okulographische Studie bei Patienten mit Niemann-Pick Typ C

Die folgende Studie ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Sie zeigt jedoch wie, die in dieser Arbeit gewonnen Daten Verwendung finden können.

Die VOG Daten der Normpopulation wurden in der multizentrischen Studie, zur Charakterisierung der okulomotorischen Funktion von Patienten mit NPC, verwendet.

Es wurden bei 52 NPC Patienten, in verschiedenen Krankheitsstadien, mittels VOG, die Reflex- und Willkürsakkaden, sowie Blickfolge- und Blickhaltefunktion von vertikalen und horizontalen Sakkaden untersucht. Zusätzlich erfolgten eine ausführliche Anamnese und Untersuchung mit Bewertung des neurologischen Status und der kognitiven Funktion. Die erhobenen Daten wurden dann mit denen der Referenzkohorte verglichen.

Bewertet wurde anschließend, welche Augenbewegungen mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung korrelieren, um eine Klassifizierung von okulomotorischen Defiziten in NPC Patienten zu erstellen.

Als Hauptsymptom der NPC Erkrankung konnte die vertikale supranukleäre Sakkadenparese (VSSP) herausgearbeitet werden. Sie zeigte sich bei nahezu 100% aller untersuchten Patienten, wohingegen die vertikale supranukleäre Blickparese nur bei 53% nachgewiesen werden konnte.

Als wichtigste Parameter konnten die Dauer, Amplitude und Geschwindigkeit der horizontalen Sakkaden, sowie der Gain der horizontalen Blickfolge herausgefiltert werden. Sie korrelierten am stärksten mit dem Schweregrad der Erkrankung. Es zeigte sich auch, dass nach unten gerichtete Sakkaden stärker beeinträchtigt waren als horizontale.

Schließlich können diese Parameter, in Studien und in der Praxis, genutzt werden, um den Krankheitsprogress zu verfolgen und den Therapieeffekt besser zu evaluieren. Es ist von großer Bedeutung die Krankheit, so früh wie möglich zu diagnostizieren, um ein Fortschreiten der Krankheit zu verzögern. Dies ist mit den gewonnenen Erkenntnissen aus der Studie nun möglich.

Vertikale Sakkaden können folglich als Biomarker zur Diagnostik herangezogen werden, wohingegen horizontale Sakkaden zur Bewertung des Schweregrads der Erkrankung dienen können.

3. Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv

Für die Studie wurden gesunde Probanden ohne neurologische, okulomotorische oder vestibuläre Erkrankungen eingeschlossen. Insgesamt wurden die Ergebnisse von 110 Probanden für die Studie mit Alter: $38,1 \pm 24,7$ Jahren genutzt (Kollektiv von 3 bis 86 Jahren).

Eine breite Altersverteilung der Probanden war sehr wichtig, da neurodegenerative Krankheiten wie NPC in jedem Alter auftreten können. Im Falle von NPC sind besonders Kinder betroffen. Die erwachsenen Patienten wurden größtenteils in einer hausärztlichen Praxis gemessen. Um genügend Kinder zu untersuchen, wurden zusätzlich Kindergärten und Schulen aufgesucht. Vor jeder Messung erfolgte eine detaillierte Aufklärung und jeder Proband musste eine Einwilligungserklärung unterzeichnen. Bei den Kindern erfolgte die Messung nur dann, wenn eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern gegeben war (siehe Anhang). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität, München (Studien-Nr. 21-16) bewilligt.

3.2 Apparativer Aufbau

Die Messungen wurden mit dem EyeSeeCam System (EyeSeeTec GmbH, München, Deutschland) durchgeführt. Es wurde von der EyeSeeTec GmbH, initial als Forschungstool entwickelt, jedoch später dank der Non-Invasivität und Benutzerfreundlichkeit das System auch in der klinischen Routine etabliert. Das VOG System besteht aus einer enganliegenden Brille zur Aufzeichnung von Kopf- und Augenbewegungen. Die Kamera wird in einer vorgesehenen Halterung fixiert. Ein integrierter Inertialsensor kann mittels Schnappmechanismus zwischen beiden Augen umgesteckt werden. Auf dem Nasensteg ist ein Kalibrierungslaser angebracht. Das System ist mobil und kann somit auch am Krankenbett oder in der Nothilfe Anwendung finden. Hier werden zwei Technologien kombiniert: Einmal eine mobile Augenbewegungsregistrierung, die eine dreidimensionale Augenposition anzeigt und ein Bewegungssensor mit Servomotoren, der die am Kopf befindliche Kamera auf das Blickziel lenkt. Das System besitzt vielerlei Funktionen:

- Die Untersuchung von horizontalen, vertikalen und rotierenden Augenbewegungen
- Die Durchführung des Video-Kopfpulstests (vHIT) zur Überprüfung des Vestibulo-okulären Reflexes

- Eine Echtzeit- Datenaufzeichnung und -Analyse mit ungefähr 4 Millisekunden Latenz
 - Digitale Kameras mit Bildraten von bis zu 600 Hertz
 - Eine batteriebetriebene Laptop- Mobilität
 - Eine räumliche Auflösung von bis zu 0.01 Grad (RMS)
 - Die Aufzeichnung der Kopfbewegungen durch eine integrierte 9-DOF Inertial- und Magnetmesseinheit
 - Eine kopfzentrierte Kalibrierung mit integriertem Laserprojektor
 - Eine Wi-Fi Fernbedienung für die Bedienung mit zum Beispiel iPod, iPhone oder iPad
- Die Brille ist über ein USB-Kabel mit einem Laptop verbunden und überträgt ein 3-dimensionales Bild der Augen, sowie die Augenbewegungen. Der Laptop ist zusätzlich an einen Monitor angeschlossen. Der Monitor befindet sich in 60 Zentimetern Entfernung zum Probanden. Über das EyeSeeCam- Programm, das am Laptop läuft, werden die verschiedenen Versuchsprotokolle an den Monitor übermittelt. Dieser zeigt bewegte Stimuli auf dem Bildschirm an. Da bei der Registrierung von Augenbewegungen jegliche Kopfbewegungen vermieden werden sollten, platziert der Proband sein Kinn auf einer vorgesehenen Kinnstütze, für die Dauer der Untersuchung.

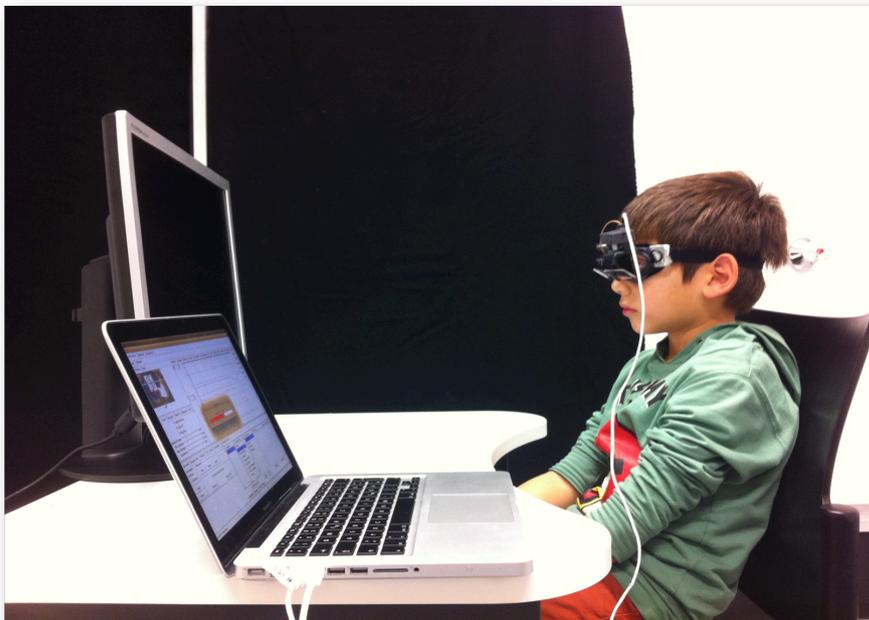


Abbildung 4: Versuchsaufbau VOG. Untersuchungsbrille mit Kamera über dem linken Auge befestigt und Spiegelgläsern beidseitig. Am Nasensteg ist der Kallibrierungslaser befestigt.

3.3 Versuchsablauf

3.3.1 Vorbereitung

Nachdem alle notwendigen Geräte aufgebaut und platziert sind, startet man das EyeSeeCam- Programm am Laptop. Während des Startvorgangs ist zu beachten, dass die Kamera bereits angeschlossen ist und nicht bewegt wird. Dann werden in der Datenbank des Programms Patientennamen, Alter und Geschlecht eingetragen. Der Proband wird gebeten auf einem Stuhl Platz zu nehmen. Die Mitte der Nase, das Nasion soll in 60 Zentimetern Entfernung zum Monitor sein. Dies wird manuell abgemessen. Der Proband bekommt im Anschluss die Brille mit der daran befindlichen Kamera aufgesetzt. Nun erscheint im Programm auf dem Laptop oben links im Quadrat ein Bild des Probanden Auges. Dieses kann nun bei Bedarf, durch Drehung am Kamerarädchen, schärfer gestellt werden. Hier kann mithilfe eines Doppelklicks das Augenbild vergrößert werden. Auch Reflexionen können in den Einstellungen vermindert werden. Das Programm markiert nun die Pupille und den Augapfel und bildet einen beweglichen Globus um diese Strukturen. Der innere Kreis des Globus sollte annähernd dem Limbus des Auges entsprechen, damit die Kalibrierung korrekt ist. Nun sollte der Proband seinen Kopf auf der Kinnstütze platzieren und das Kreuz in der Mitte des Monitors fixieren. Bittet man ihn nun dazu, mit den Augen nach oben und unten und rechts und links zu schauen, kann man überprüfen, ob sich alle Bewegungen im Aufnahmebereich der Kamera befinden.

Vor jeder Messung erfolgte eine Kalibrierung, um ein präzises Messen zu. Hier erschien ein Punkt auf dem Monitor, welcher sich von der Mitte ausgehend in alle vier Himmelsrichtungen bewegte und eine virtuelle Raute formierte. Der Proband wurde gebeten diesem Stimulus mit den Augen zu verfolgen und seine Bewegungen der Geschwindigkeit und Bewegungsweite des Punktes anzupassen. Durch die Kalibrierung wurden das Rotationszentrum und der Radius des Auges erfasst. Nun war es wichtig, dass der Proband für die Dauer der gesamten Messungen, den Kopf nicht mehr bewegte. Alle Übungen wurden gestartet, indem man sie auswählte und dann nacheinander auf die Felder ‚Prepare‘ und ‚Start‘ klickte. Nach jeder abgeschlossenen Übung konnten über das ‚Analyze‘ Feld die graphischen Darstellungen der Augenbewegungen eingesehen werden.

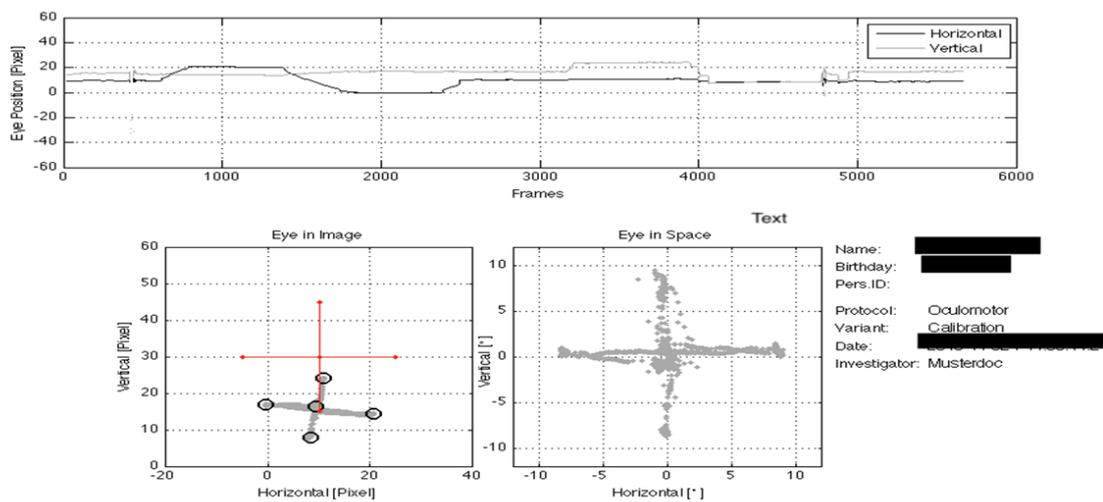


Abbildung 5: Beispieldaten einer erfolgreichen Kalibrierung. Die obere Grafik zeigt die Position des linken Auges im Koordinatensystem der Kamera. Die unteren Bilder zeigen Rotationspixel des Auges (links) und Winkel (rechts). Die Kalibrierung wurde mittels eines Cluster Algorithmus aufgezeichnet und die Ergebnisse mit Kreisen markiert. Die Kreuze umfassen den Bereich, der bei Fixierungen die $8,5^\circ$ entfernt sind, zu erwarten ist. (Aus EyeSeeCam Manual, 2016)

3.3.2 Messprotokolle

Jeder Proband wurde einer festgelegten Anzahl unterschiedlicher Tests zur Aufzeichnung verschiedener Augenbewegungen, unterzogen. EyeSeeCam verfügt in seiner Datenbank über mehrere vorkonfigurierte Protokolle. Hierzu zählen zum Beispiel ein Protokoll, um die vestibuläre Funktion zu überprüfen und eins für die Okulomotorik. Hier wurde letzteres angewendet. Das Protokoll für unsere videookulographische- NPC Studie wurde dahingehend optimiert, dass es die gesamte Messdauer auf unter 8 Minuten begrenzt. Es beinhaltet 6 Übungen: vertikale und horizontale reflektorische Sakkaden, vertikale und horizontale Willkürsakkaden, sowie Blickfolge- und Blickhaltefunktion.

3.3.2.1 Untersuchung der Sakkaden

Die vertikalen Sakkaden wurden in einem Bereich von 10° und 20° jeweils nach oben und unten ermittelt. Die horizontalen Sakkaden im Bereich von 15° und 30° jeweils nach rechts und links. In der ersten Messbedingung bewegte sich ein visueller Stimulus auf einer gedachten vertikalen Linie, indem er springend seine Position wechselte. Der Proband sollte hier dem Stimulus nachschauen und ihn solange fixieren, bis dieser wieder die Position wechselte. Wichtig war, dass der Proband dem Stimulus erst nachschaute, nachdem dieser seinen Ort gewechselt hatte. Dabei wurden folgende Parameter generiert und später analysiert: maximale Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer der Sakkaden. Die maximale Sakkadengeschwindigkeit wurde als die höchste

Geschwindigkeit während der Durchführung der Sakkaden angegeben. Die Latenz beschreibt die zeitliche Differenz zwischen Beginn des Stimulus und Anfang der Sakkade. Die Amplitude war als Differenz zwischen initialer Augenposition und dem Ende einer Sakkade definiert. Sie entsprach also der Genauigkeit einer Sakkade. Aus Quotienten von gemessener Amplitude und Zielposition ließ sich die Präzision ausrechnen und hatte bei 1,0 ihren idealen Wert. Werte unter 0,9 beschrieben hypometrische und über 1,1 hypermetrische Sakkaden.

Die Sakkaden wurden durch das System automatisch markiert und auch bereits von diesem auf Genauigkeit und Artefakte kontrolliert. Sakkaden wurden als eine Antwort auf einen speziellen Stimulus erkannt, wenn sie folgende Kriterien erfüllten: Sie traten als erste Sakkade nach dem Stimulus auf (Ausschluss der Antizipation) und ihre Richtung entsprach der des Stimulus. Sie lagen über der Geschwindigkeits-Schwelle (velocity-threshold) von $10^\circ/s$ und ihr Beginn und Ende lag bei einer Geschwindigkeit von $2^\circ/s$. Diese Bedingungen wurden automatisch durch das Programm erkannt.

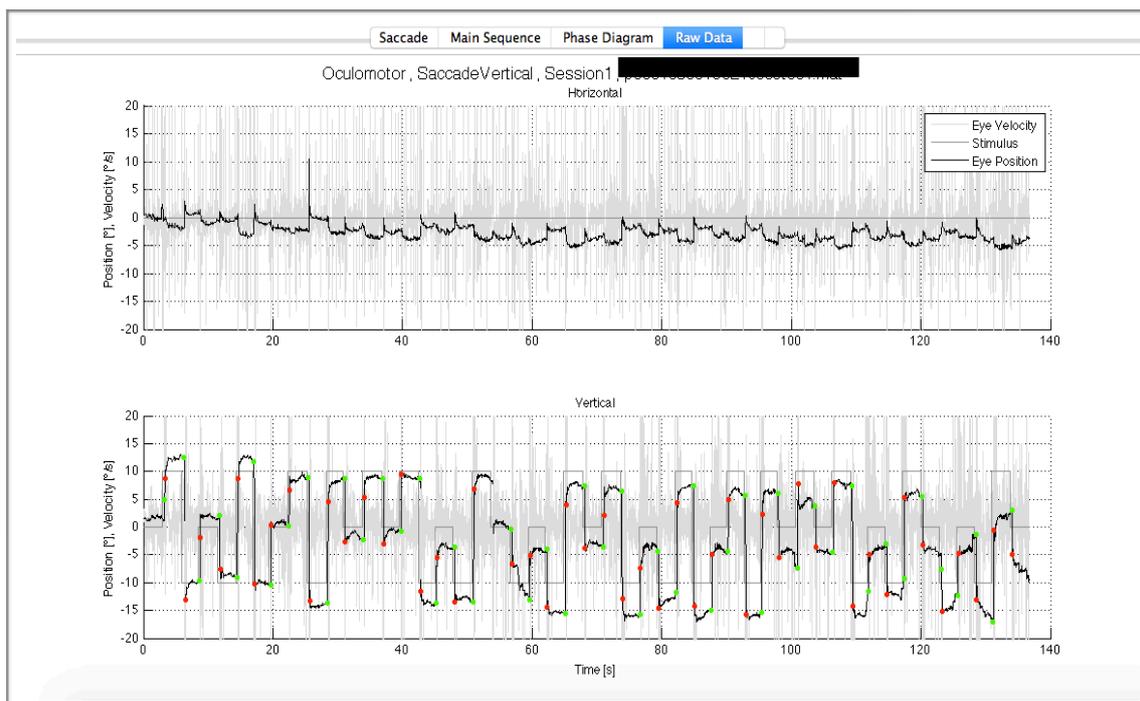


Abbildung 6: Rohdaten des NPC-spezifischen - Protokolls. X-Achse repräsentiert die Zeit [s], die Y-Achse die Position [°]. Die graue Linie gibt den Stimulus, die schwarze Linie die Augenbewegung an. Die obere und untere Grafik zeigt jeweils horizontale und vertikale Augenpositionen im Zeitverlauf. Die roten und grünen Punkte markieren jeweils Start und Ende einer einzelnen Sakkade.

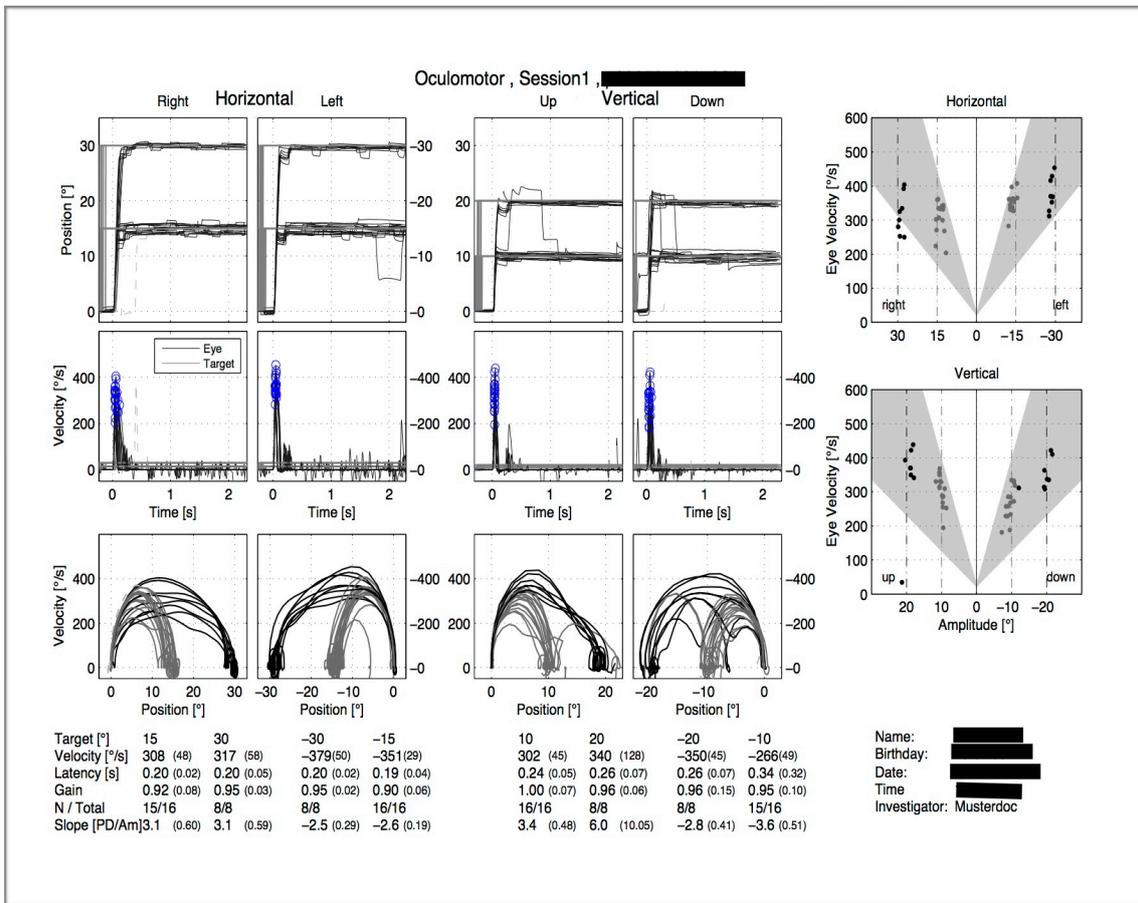


Abbildung 7: Aufzeichnung normaler vertikaler und horizontaler Reflexsakkaden. Es werden verschiedene Aspekte dargestellt: Position und Geschwindigkeit im Zeitverlauf, sowie Phasendiagramme der Augenbewegungen. Die Position und Geschwindigkeitskurven für horizontale und vertikale Sakkaden zusammen mit der Hauptsequenz und grau hinterlegtem Normalbereich sind rechts dargestellt. Lineare Schätzungen wurden für die oberen und unteren Grenzbereich durchgeführt (Leigh and Zee, 2006). Die jeweiligen Werte der Sakkaden sind unten abgebildet.

Messbedingung drei und vier zeichneten erneut vertikale und horizontale Sakkaden auf, deren Geschwindigkeit diesmal jedoch vom Probanden selbst abhängig war, so genannte Willkürsakkaden (self-paced saccades). Auf dem Monitor erschienen dazu zwei Ziele, zwischen denen der Proband, so schnell wie möglich, hin und her blicken sollte. Für die vertikalen Sakkaden befanden sich diese Ziele, jeweils um 10° oben und 10° unten vom Zentrum entfernt (0°), der Proband produzierte also 20° große Sakkaden. Für die horizontalen Sakkaden befanden sich die beiden Blickziele 15° rechts und 15° links vom Zentrum entfernt. Auch hier wurden Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer der jeweiligen Sakkaden aufgezeichnet.

3.3.2.2 Blickfolge

Die Blickfolgeübung (smooth pursuit) bewertet die Fähigkeit ein bewegtes Objekt, mittels langsamen Blickfolgebewegungen, auf der Fovea zu fixieren. Ein visueller Stimulus bewegte sich gleichmäßig zwischen 15 und -15° horizontal und 10 und -10° vertikal. Der Proband wurde aufgefordert, möglichst in derselben Geschwindigkeit, gleichmäßig, das Ziel zu verfolgen. Das Ziel bewegte sich durchgehend in einer Frequenz von 0,2 Hz. Es wurde für jede Messung der Gain berechnet, das Verhältnis von Augen- zu Stimulusgeschwindigkeit. Im Idealfall sollte diese bei 1,0 liegen.

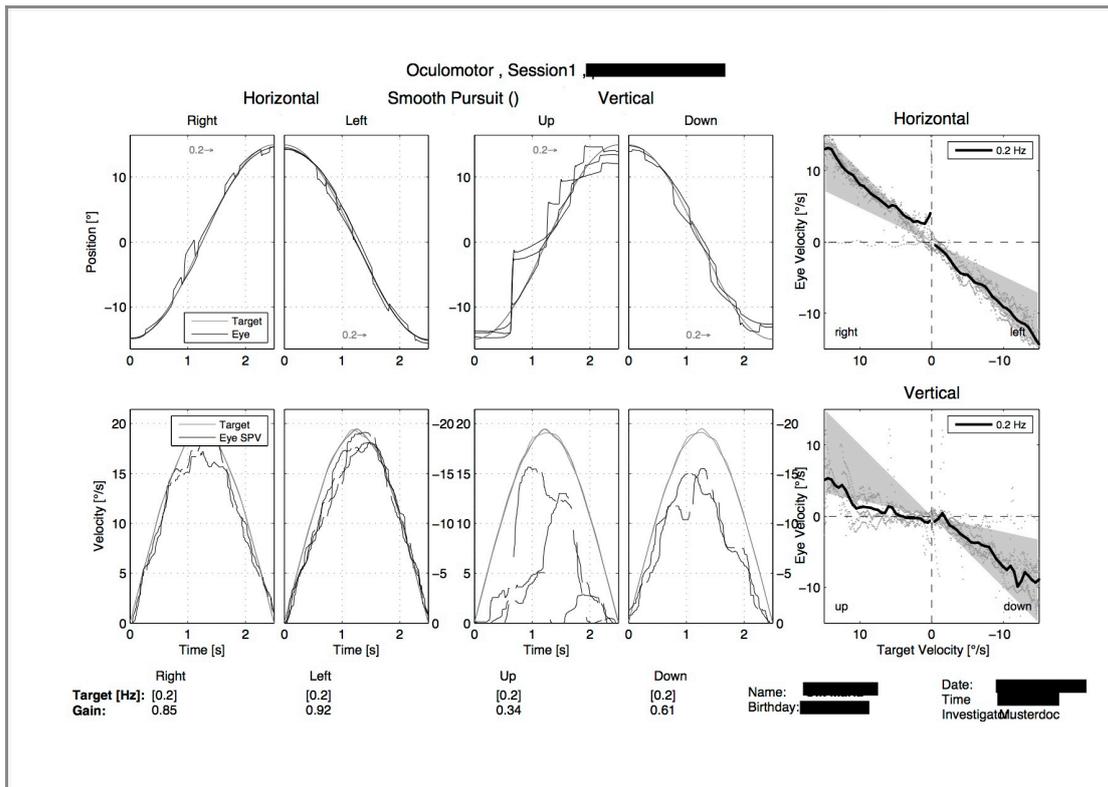


Abbildung 8: Beispiel Aufzeichnung der langsamen Blickfolgebewegung (Smooth pursuit) im EyeSeeCam Programm: Links: Ziel- und Augenposition sowie deren Geschwindigkeiten, sind in oszillierenden Zyklen dargestellt und überlagern sich. Die beiden rechts übereinander gelegenen Grafiken zeigen die Geschwindigkeit des Ziels im Zusammenhang mit der Geschwindigkeit der Augen in einem Koordinatensystem. Die Steigung der schwarzen Linie zeigt den jeweiligen Regressionskoeffizienten der langsamen Blickfolgebewegung auf. Der umliegende graue Bereich stellt den Toleranz- oder auch normativen Bereich dar.

3.3.2.3 Blickhaltefunktion

Die letzte Messung zeichnete die vertikale und horizontale Blickhaltefunktion des Auges (gaze-holding) auf. Also die Fähigkeit des Auges, den Blick starr auf einem exzentrischen Ziel zu halten. Der Stimulus wechselte fünfmal die Position von zentral nach jeweils oben und unten und rechts und links. Der Proband fixierte das Ziel immer solange, bis es seine

Position änderte. Gemessen wurde der Blickrichtungsnystagmus, und analysiert wurde die Geschwindigkeit der langsamen Phasen des Nystagmus (Slow-phase velocity, SPV). Sie sollte im Idealfall $0^\circ/s$ betragen, da hier der Blick auf das Ziel fixiert ist und bestenfalls keine Augenbewegung stattfinden sollte.

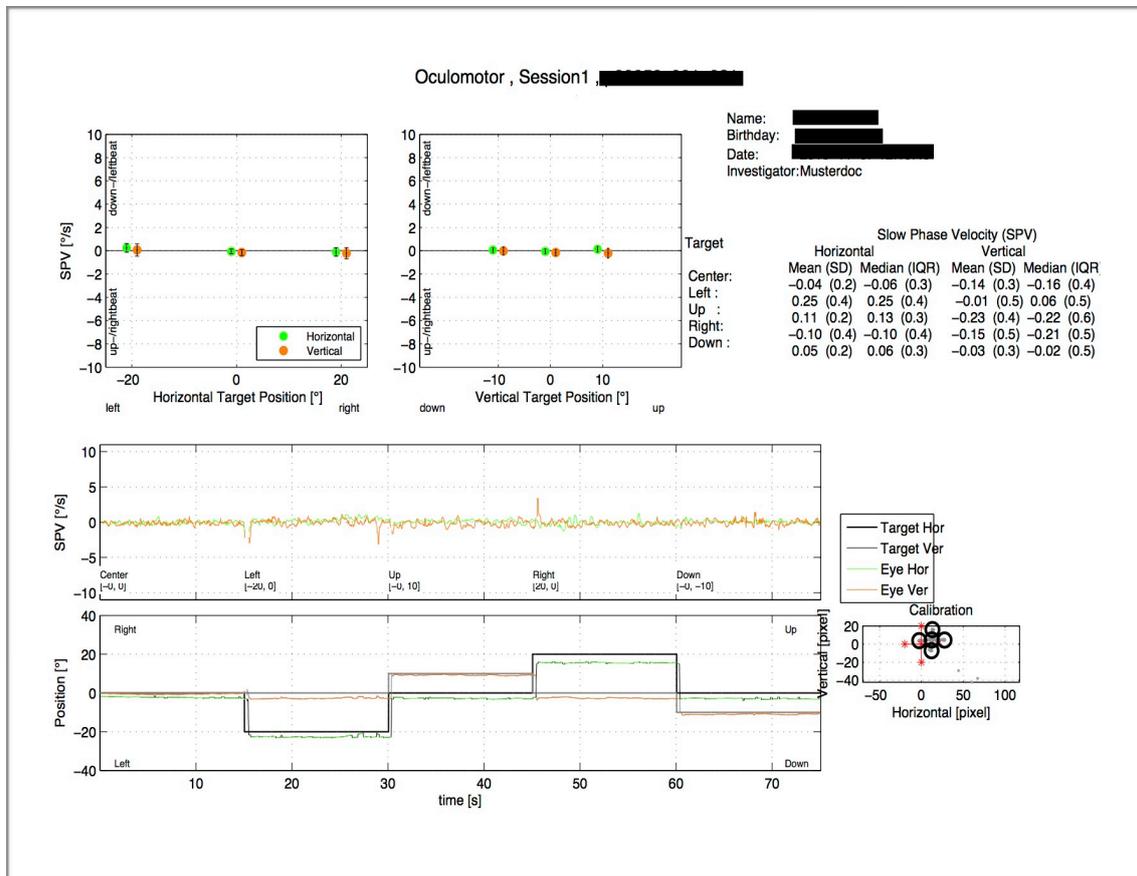


Abbildung 9: Beispiel einer Aufzeichnung der Blickhaltefunktion (Gaze-holding) im EyeSeeCam Programm: Die Abbildung zeigt normale Blickhaltefunktionen in vertikaler und horizontaler Richtung. Egal in welcher Position sich die Augen befinden, die Geschwindigkeit der langsamen Phase (Slow-phase-velocity, SPV) ist immer annähernd $0^\circ/s$. Die Durchschnittswerte der SPV wurden für alle Augenpositionen berechnet und rechts aufgelistet.

3.3.3 Datenanalyse

Alle Rohdaten im EyeSeeCam Programm wurden, im Anschluss an die Messungen einer erneuten, visuellen Qualitätskontrolle unterzogen, um mögliche Artefakte durch Blinzeln, bzw. Sakkaden, gestört durch Rauschen, auszuschließen. Es wurde überprüft, ob jede Sakkade automatisch auch als eine markiert wurde und ob die Markierungen, für Beginn und Ende, vom System richtig gesetzt wurden. In einigen Fällen schloss die Markierung der einzelnen Sakkaden nicht die komplette Sakkade ein oder es wurde überhaupt keine Sakkade markiert. In diesen Fällen wurden Sakkaden Beginn und - Ende manuell markiert. Einige Sakkaden mussten gelöscht werden, weil entweder der Proband schon

vor dem Stimulus reagiert hatte, das System kurzzeitig die Pupille nicht erkannt hatte oder die Daten deutliche Artefakt Überlagerungen zeigten. Bei sehr schlechter Datenqualität, musste zudem die Kalibrierung nochmals überprüft und gegebenenfalls über Neupositionierung der Fixierungskluster verbessert werden.

Die anschließende Generierung der vorgefilterten Daten erfolgte mit MATLAB (The Math Works, Inc., New York, Massachusetts, US). Diese wurden in Form der Textdateien generiert und in SPSS (s. unten) importiert.

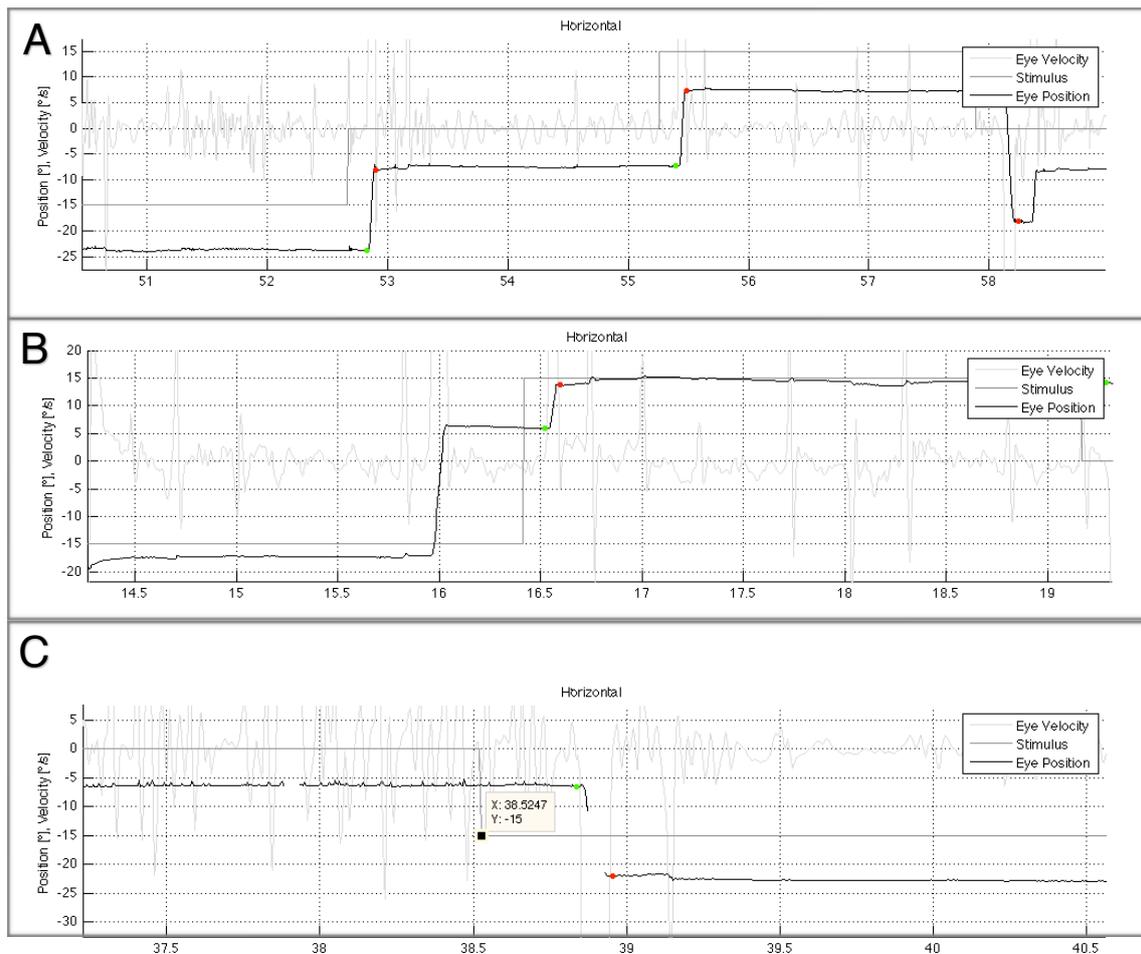


Abbildung 10 A, B, C: Sakkadenaufzeichnung in der Rohdatenansicht zur Veranschaulichung vergrößert. **A** zeigt eine Sakkade, die den Sakkadenkriterien entspricht und vom System automatisch korrekt markiert wurde (Sakkadenbeginn: grüner Punkt, Sakkadenende: roter Punkt). **B** zeigt ein Beispiel für eine Sakkade, die vor Beginn des Stimulus aufgetreten ist. Hier hat der Proband also vorher bereits seine Augen bewegt. Das System hat daher nur eine Teilsakkade hinter dem Stimulus markiert. **C** zeigt eine Aufzeichnung, bei der die Pupille während einer Sakkade kurzzeitig nicht erkannt werden konnte. Daten wie in der mittleren und unteren Grafik wurden gelöscht und nicht für die Datenanalyse verwendet. (Aus EyeSeeCam-Analyse).

3.3.4 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In die statistische Auswertung wurden das Alter der Probanden und die oben genannten Sakkadenparameter einbezogen. Es wurden für alle Variablen Mittelwert, Streuung und Standardabweichung berechnet. Das Vertrauensniveau wurde auf 95% festgelegt. Es wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede ($< 0,05$) zwischen den einzelnen Altersstufen, bezüglich der Sakkadenparameter, bestanden. Hierzu wurden die Vertrauensintervalle, aus den Mittelwerten der jeweiligen Parameter, berechnet und miteinander verglichen. Mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde die Stärke des linearen Zusammenhangs bestimmter Variablen ermittelt. Wichtig war hier vor allem die Betrachtung des linearen Zusammenhangs der Einflussvariablen: Alter der Probanden auf die Zielvariablen: einzelne Sakkaden- Parameter.

3.4. Anteil der Eigenarbeit

Die oben aufgeführten Daten und daraus resultierenden Ergebnisse (siehe unten) wurden selbstständig erhoben und ausgewertet. Dazu besuchte ich mehrere Hausarztpraxen, Kindergärten und Schulen. Im Anschluss führte ich eine statistische Analyse der gewonnenen Daten, mittels SPSS Statistics durch und wertete diese dann aus.

4. Ergebnisse

4.1 Probandendaten

Zur Datenanalyse konnten, nachdem die oben genannten Rohdaten gefiltert und überarbeitet waren, die Daten von 110 Probanden (Alter: $38,1 \pm 24,7$ Jahre (Mittelwert \pm SD), $n=110$) verwendet werden. Zur Altersverteilung siehe Abbildung 11.

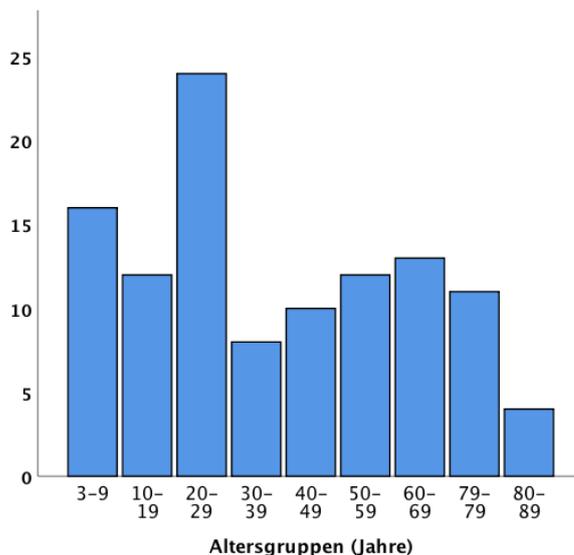


Abbildung 11: Altersverteilung der Studienteilnehmer

4.2 Vertikale und horizontale Reflex- und Willkürsakkaden

Zur tabellarische Ergebnisauflistung siehe Tabellen 2-11. Insgesamt zeigten sich für die verschiedenen Zielpositionen jeweils ähnliche Wertverteilungen. Hin und wieder gab es einige Ausreißer. Bei den Reflexsakkaden mit Zielposition von 10, 15, 20 und 30° lagen die gemessenen Geschwindigkeiten im Mittel bei $286 (\pm 56)$, $368 (\pm 58)$, $384 (\pm 77)$ und $474 \text{ }^\circ/\text{s} (\pm 80 \text{ }^\circ/\text{s})$. Für die Willkürsakkaden ergaben sich folgende Mittelwerte bei 20 und 30° Zielposition: $342 (\pm 80)$ und $422 \text{ }^\circ/\text{s} (\pm 103 \text{ }^\circ/\text{s})$. Die Latenz der Reflexsakkaden lag im Mittel bei $0,2 \text{ s} (\pm 0,1 \text{ s})$, für die Zielpositionen 10, 15, 20 und 30°. Bei 20 und 30° erreichte die Latenz der Willkürsakkaden im Mittel $1,2 (\pm 0,5)$ und $1,4 \text{ s} (\pm 0,7 \text{ s})$. Die Amplituden Werte der Reflexsakkaden bei 10, 15, 20 und 30° lagen im Mittel bei $10,2 (\pm 1,7)$, $15,0 (\pm 1,8)$, $19,0 (\pm 2,7)$ und $29,0^\circ (\pm 3,3^\circ)$. Für die Willkürsakkaden bei 20 und 30° lagen diese bei $16,8 (\pm 3,8)$ und $25,1^\circ (\pm 4,9^\circ)$. Die Reflexsakkaden bei 10, 15, und 20° dauerten im Mittel $0,2 \text{ sec} (\pm 0,1 \text{ s})$ und für 30° $0,3 \text{ s} (\pm 0,1 \text{ s})$. Die Willkürsakkaden bei 20 und 30° dauerten $0,1 \text{ sec} (\pm 0,0 \text{ s})$.

Im Vergleich zu den Reflexsakkaden, erreichten die Willkürsakkaden nicht ganz so hohe Geschwindigkeiten (Bsp. Zielposition bei 20°: 384 vs. $342 \text{ }^\circ/\text{s}$). Auch zeigten die

Reflexsakkaden eine deutlich kürzere Latenz, als die Willkürsakkaden (Bsp. Zielposition 20°: Latenz= 0,21 vs. 1,22 s). Reflexsakkaden wurden akkurater ausgeführt, als die Willkürsakkaden (Bsp. Zielposition bei 20°: Amplitude= 19 vs. 17°). Bei den Reflexsakkaden war die Dauer jedoch länger, als bei den Willkürsakkaden (Bsp. Zielposition 20°: 0,20 vs. 0,13 s). Diese Beobachtungen ließen sich auf alle Zielpositionen beziehen.

Es konnte zudem ein signifikanter Unterschied zwischen der Größe der Zielposition und der Geschwindigkeit bei Reflex- und Willkürsakkaden beobachtet werden. Je weiter das Ziel vom Zentrum entfernt war, desto größere Geschwindigkeiten wurden erreicht (Vertikale Reflexsakkaden 10° und 20° nach oben: 267 vs. 383°/s, $r=0,81$, $p=0,00$). Zudem zeigte sich, dass bei größeren Zielpositionen die Sakkaden ungenauer wurden, also ihre Amplitude eher von der Zielposition abwich.

Tabelle 2: Messergebnisse der vertikalen und horizontalen Reflex- Sakkaden

	Richtung	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Streuung
Geschwindigkeit [°/sec]	10° oben	124,97	391,25	267,48	50,55	2555,11
	10° unten	-575,30	-133,66	-305,29	61,78	3816,66
	20° oben	172,19	570,06	383,25	77,70	6037,74
	20° unten	-681,67	-165,13	-385,89	77,26	5969,15
	15° rechts	247,31	618,15	354,71	58,55	3428,62
	15° links	-571,60	-243,66	-382,02	58,07	3372,34
	30° rechts	292,89	691,45	481,05	84,44	7130,32
	30° links	-681,88	-313,59	-467,48	77,33	5979,73
Latenz [sec]	10° oben	0,10	0,42	0,21	0,05	0,00
	10° unten	0,13	0,47	0,23	0,06	0,00
	20° oben	0,06	0,39	0,20	0,05	0,00
	20° unten	0,10	0,65	0,22	0,08	0,01
	15° rechts	0,10	0,70	0,22	0,09	0,01
	15° links	0,07	1,35	0,23	0,13	0,02
	30° rechts	0,09	0,53	0,20	0,06	0,00
	30° links	0,08	0,96	0,19	0,10	0,01
Amplitude [°]	10° oben	5,34	13,74	9,43	1,32	1,75
	10° unten	-19,05	-5,48	-10,92	2,12	4,49
	20° oben	7,99	26,55	18,33	2,64	6,99

	20° unten	-29,24	-12,20	-19,62	2,82	7,94
	15° rechts	11,13	23,89	14,38	1,79	3,20
	15° links	-24,27	-10,58	-15,68	1,83	3,33
	30° rechts	16,08	45,32	29,01	3,34	11,12
	30° links	-46,83	-20,37	-29,00	3,38	11,45
Dauer [sec]	10° oben	0,05	0,35	0,16	0,07	0,00
	10° unten	0,06	0,38	0,13	0,05	0,00
	20° oben	0,08	0,46	0,22	0,09	0,01
	20° unten	0,09	0,41	0,18	0,07	0,01
	15° rechts	0,08	0,44	0,17	0,08	0,01
	15° links	0,07	0,44	0,18	0,09	0,01
	30° rechts	0,09	0,68	0,25	0,11	0,01
	30° links	0,10	0,51	0,25	0,10	0,01

Tabelle 2: Dargestellt sind der kleinste und größte Wert, Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Streuung der Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer von Reflexsakkaden (horizontal und vertikal).

Tabelle 3: Messergebnisse der vertikalen und horizontalen Willkür- Sakkaden

	Richtung	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Geschwindigkeit [°/sec]	20° oben	149,57	504,28	336,15	80,16
	20° unten	-545,72	-123,25	-348,46	80,19
	30° rechts	220,60	641,66	433,18	93,54
	30° links	-624,90	271,78	-411,75	113,88
Latenz [sec]	20° oben	0,68	2,99	1,15	0,44
	20° unten	0,59	3,68	1,39	0,60
	30° rechts	0,70	6,24	1,48	0,84
	30° links	0,73	3,01	1,38	0,52
Amplitude [°]	20° oben	4,96	25,57	15,10	3,70
	20° unten	-28,02	-6,80	-17,95	3,89
	30° rechts	10,19	34,19	25,16	4,77
	30° links	-36,31	-10,85	-24,98	5,05
Dauer [sec]	20° oben	0,08	0,25	0,12	0,03
	20° unten	0,08	0,25	0,13	0,03
	30° rechts	0,10	0,36	0,14	0,04
	30° links	0,05	0,21	0,13	0,02

Tabelle 3: Dargestellt sind der kleinste und größte Wert, Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer von Willkürsakkaden (horizontal und vertikal).

4.3 Langsame Blickfolgebewegung und Blickhaltefunktion

Die Blickfolgebewegung zeigte vertikal einen niedrigeren Gain als horizontal (0,57 im Mittel und 0,81).

Für die Blickhaltefunktion wurden vertikal im Mittel eine SPV von 0,1 °/s und horizontal 0,0 °/s gemessen. Es zeigte sich, dass der Blick horizontal etwas stabiler gehalten werden konnte, als vertikal. Insgesamt waren die Werte jedoch sehr breit verteilt.

Tabelle 4: (Gain) Regressionskoeffizient der langsamen Blickfolge

	Richtung	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Regressionskoeffizient = Gain	vertikal zentral	0,05	0,95	0,57	0,19
	vertikal oben	0,03	0,97	0,56	0,21
	vertikal unten	0,07	0,96	0,57	0,20
	horizontal zentral	0,12	1,14	0,81	0,18
	horizontal rechts	0,21	1,17	0,82	0,19
	horizontal links	0,04	1,23	0,81	0,18

Tabelle 5: Messergebnisse der Blickhaltefunktion

	Richtung	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Blickhaltefunktion SPV bei Ziel im Zentrum [°/sec]	Vertikal	0,74	0,35	0,06	0,17
	Horizontal	0,54	0,36	0,00	0,16
SPV bei Ziel bei ausserhalb Zentrums [°/sec]	Vertikal rechts	-0,87	0,99	0,00	0,22
	Horizontal rechts	-0,67	0,38	-0,08	0,17
	Vertikal links	-1,09	1,33	0,01	0,28
	Horizontal rechts	-0,38	0,83	0,07	0,16
	Vertikal unten	-1,21	1,02	-0,04	0,27
	Horizontal unten	-0,65	0,89	0,01	0,20

Tabelle 4 und 5: Dargestellt sind der kleinste und größte Wert, Mittelwert, Standardabweichung (SD) jeweils von Gain und SPV von Blickfolge und Blickhaltefunktion.

4.4 Alterseinfluss auf die gemessenen Parameter

Im nächsten Schritt wurden die Patienten in 9 Altersgruppen (jede Dekade = eine Altersgruppe) aufgeteilt und die Parameter für jede Altersgruppe genauer betrachtet und miteinander verglichen.

4.4.1 Alterseinfluss auf Reflex- und Willkürsakkaden

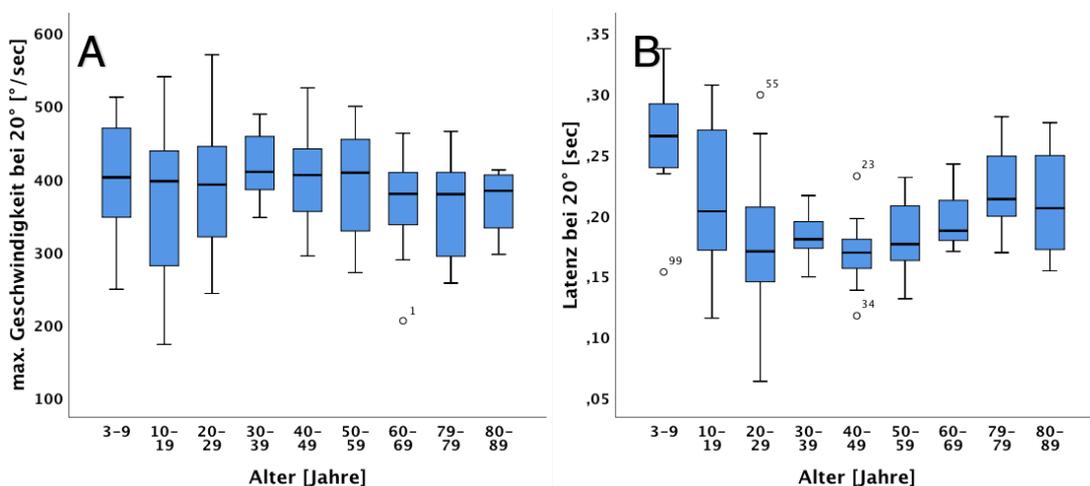
Es zeigte sich insgesamt ein unterschiedlich stark ausgeprägter Alterseinfluss auf die betrachteten Parameter (siehe Tabelle 6-9, Abb. 12- 15). Die maximale Geschwindigkeit der Reflexsakkaden zeigte sich über die gesamte Alterspanne der Probanden hinweg relativ stabil. Bereits im Kindesalter zeigten sich ähnliche Geschwindigkeiten wie bei den Erwachsenen. Im Alter wurde die Geschwindigkeit dann geringer. Die maximale Geschwindigkeit der Reflexsakkaden bei 10° unten zeigte bei den 3-9-, 20-29- und 80-89- Jährigen folgende Werte: 304, 278 und 332 °/s, $p= 0,02$. Signifikant war auch, dass die Probanden unter 10 Jahren nur sehr geringe Geschwindigkeiten bei der Ausführung von Willkürsakkaden, im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen, erreichten. Bei den über 70- Jährigen zeigten sich dann auch wieder geringere Geschwindigkeiten (20° Zielposition: 290, 375 und 295 ms, $p= 0,01$, siehe Abb. 12-15 A). Die oben bereits aufgeführte Beobachtung, dass je exzentrischer die Zielposition, desto größer die maximalen Geschwindigkeiten der Sakkaden, traf auf alle Altersgruppen zu (siehe Abb. 16).

Die Latenz zeigte in Bezug auf das Alter fast durchgehend signifikante Ergebnisse ($p= 0,04$ bei Reflexsakkaden mit Zielposition von 30° rechts und 0,00 und 0,05 bei Zielposition 15 und 30° links; $p= 0,01$ bei Willkürsakkaden mit 20° Zielposition). Bei sowohl Reflex- als auch Willkürsakkaden zeigte sich dasselbe Muster: Kinder und auch Jugendliche wiesen deutlich längere Reaktionszeiten auf, bis diese bei ca. 20 Jahren ein Plateau erreichten, welches erst im Alter (über 60 J. ca.) wieder anstieg (3-9, 10- 19, 40-49 und über 80 Jahre: 280, 215, 190 und 250 ms). Die Latenz fiel in den ersten 20 Lebensjahren stark ab, d.h. die Reaktionszeit verbesserte sich enorm. Vom 3. Bis zum 20. Lebensjahr erfuhr diese bei den Willkürsakkaden eine Verbesserung um ungefähr 40 % (Reflex: 30 %). Die erneute Verschlechterung der Reaktionszeit im Alter gestaltete sich

langsamer über viele Jahre hinweg. Insgesamt war der Einfluss vom Alter in dieser Studie am stärksten auf die Latenz ausgeprägt (siehe Abb. 12-15 B).

Auch hatte das Alter einen Einfluss auf die Amplitude: Kinder bis 10 Jahre und die Probanden über 70 Jahre führten die Sakkaden ungenauer aus (18,0 und 18,5° bei Zielposition 20°, $p=0,01$). Sie machten eher hypometrische Sakkaden (Präzision bei 0,9), konnten die Zielposition nicht so gut einschätzen wie die dazwischenliegenden Altersgruppen (30-39 Jahre: 20,4° bei 20° Zielposition). Bei den vertikalen Reflexsakkaden mit Zielpositionen von 10° war $p < 0,01$, bei den horizontalen Reflexsakkaden mit 15 und 30° rechts war $p=0,02$ und $0,03$. Es zeigte sich auch durchgehend, dass die vertikalen Sakkaden nach unten leicht hypermetrisch (1,1), und jene nach oben eher leicht hypometrisch waren (0,9). Alle Altersgruppen hatten Probleme bei den Willkürsakkaden die Zielposition komplett zu erreichen, führten also eher hypometrische Sakkaden aus. (Bei 30° Zielposition lag Amplitude im Mittel bei 25°). Ihre Präzision lag bei horizontalen und vertikalen Sakkaden im Mittel immer unter 0,9. Dieser Effekt war bei den Reflexsakkaden nicht so stark zu beobachten. Hypermetrische Sakkaden wurden wenig beobachtet. Insgesamt waren die meisten Sakkaden isometrisch (0,9-1,1, siehe Abb. 12-15 C).

Für die Dauer von Sakkaden zeigte sich in unseren Ergebnissen, dass sie bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen war. Sie blieb lange weitestgehend auf einem konstanten Niveau und wurde erst im Alter länger (Zielposition 15°: 3-9; 30-39 und 70-79 Jahre: 160, 170 und 240 ms bei Reflexsakkaden). Auch hier gab es signifikante Ergebnisse mit $p=0,00$ bei den Reflexsakkaden mit 10 und 20° nach oben und $p=0,03$ bei horizontalen Reflexsakkaden von 30° rechts (siehe Abb. 12-15 D).



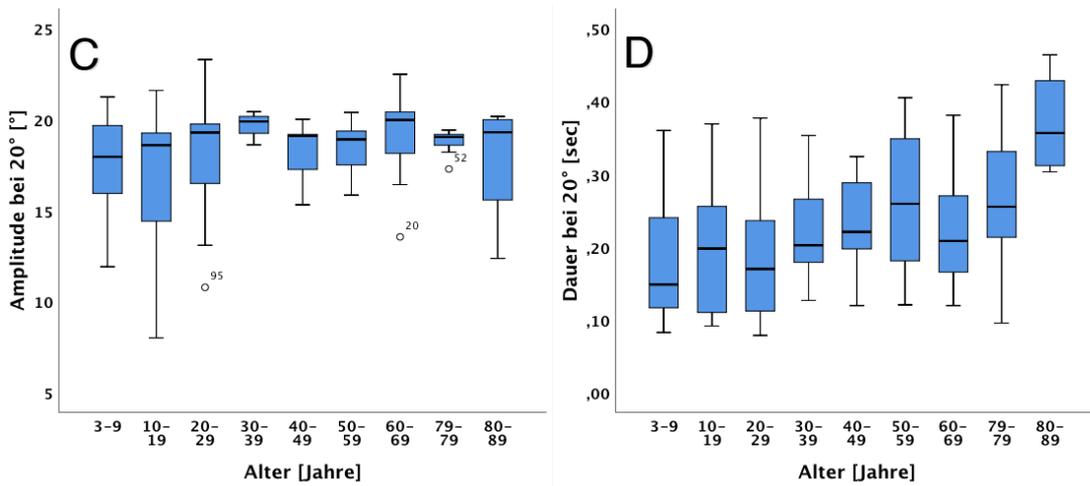


Abbildung 12 A-D: Boxplots der vertikalen Reflexsakkaden bei Zielposition 20° oben. Betrachtete Variablen: maximale Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer der Sakkaden.

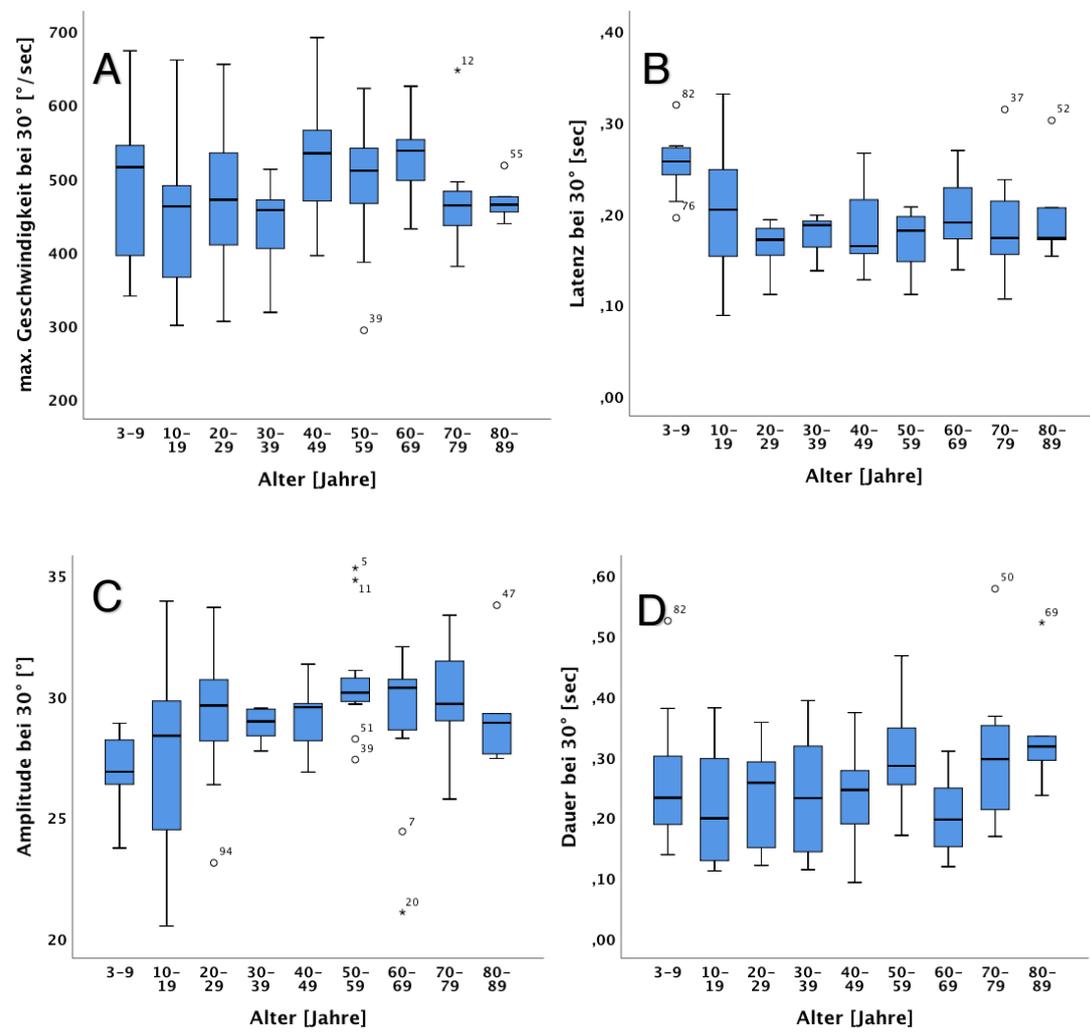


Abbildung 13 A-D: Boxplots der horizontalen Reflexsakkaden bei Zielpositionen von 30° rechts.

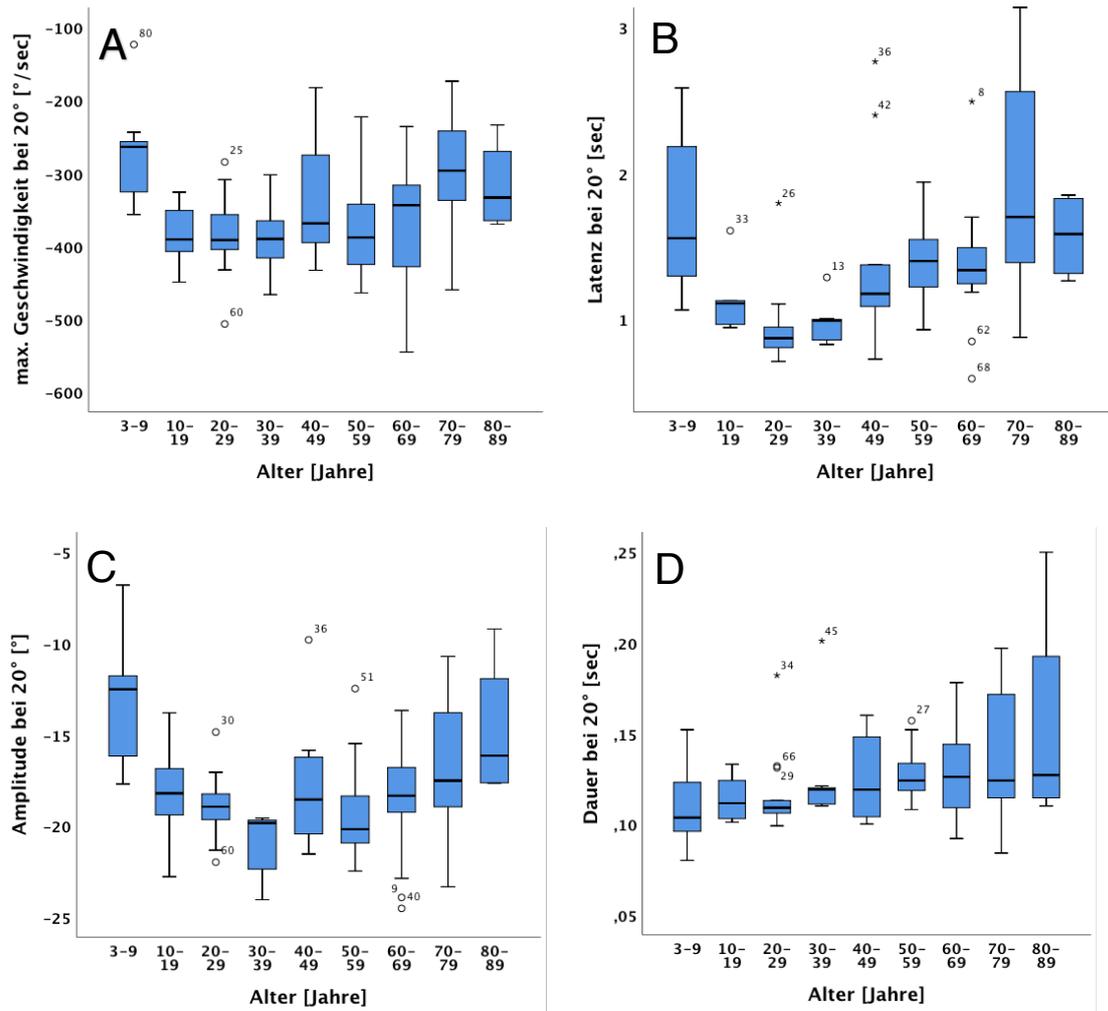


Abbildung 14 A-D-: Boxplots der vertikalen Willkürsakkaden bei Zielpositionen von 20° unten.

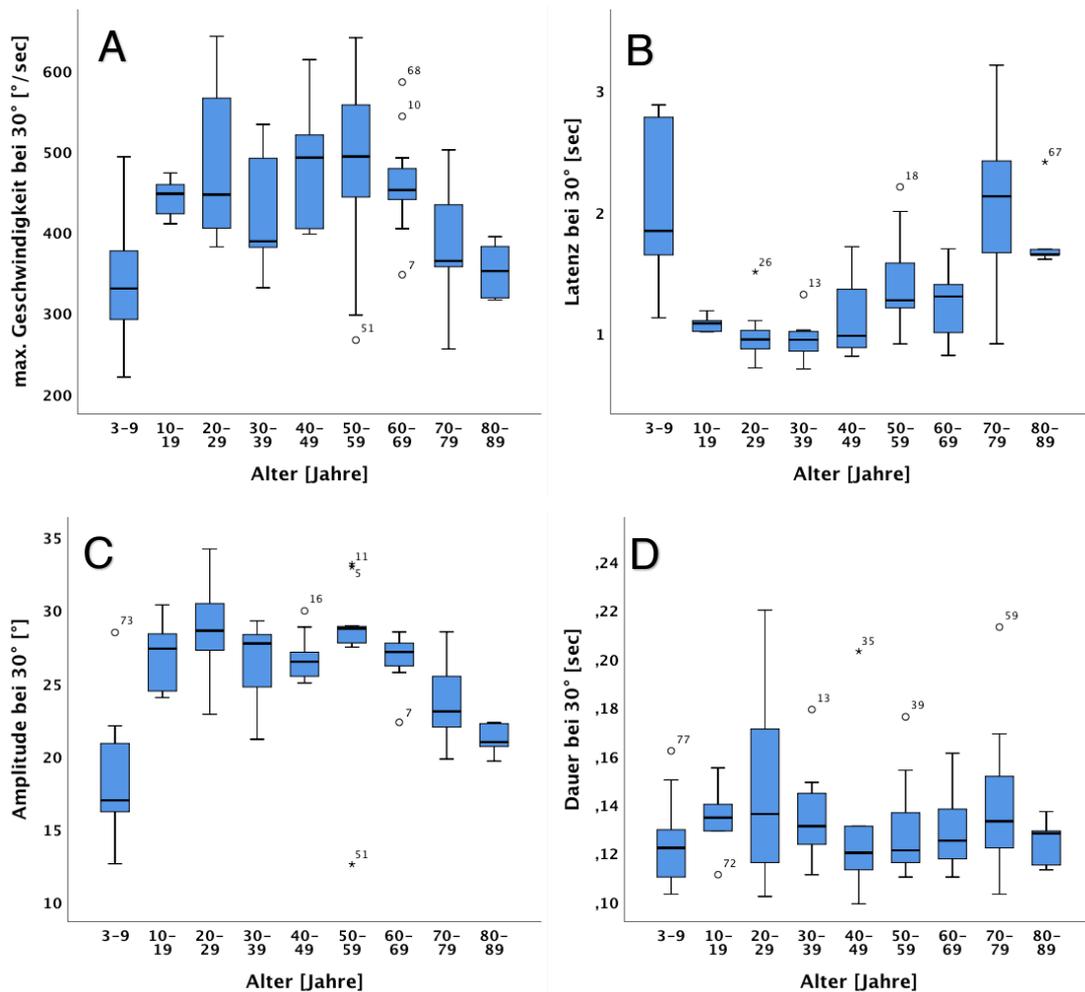


Abbildung 15 A-D Boxplots der horizontalen Willkürsakkaden bei Zielpositionen von 30° rechts.

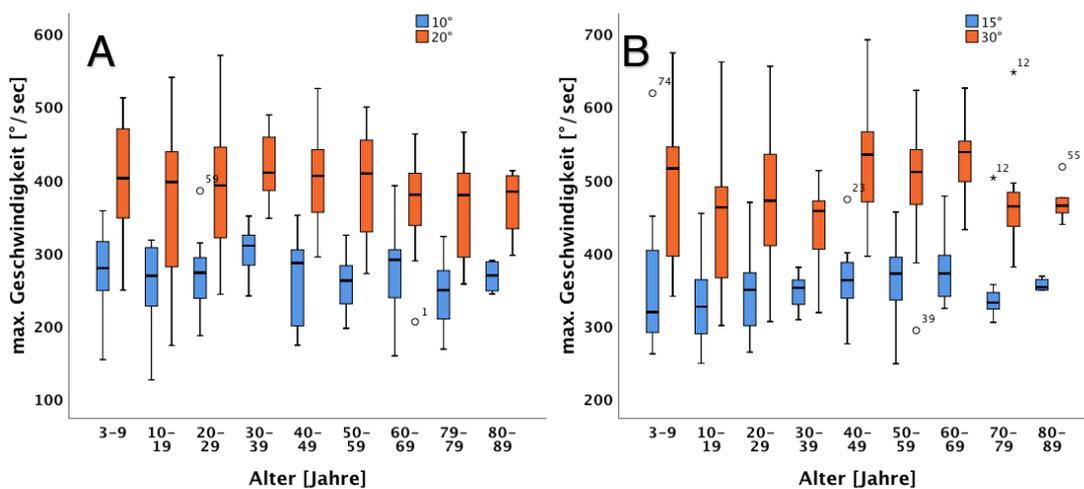


Abbildung 16 A, B: Vergleich der maximalen Geschwindigkeiten der vertikalen (A) und horizontalen (B) Sakkaden bei verschiedenen Zielpositionen. Je größer die Zielposition, desto höhere Geschwindigkeiten werden erreicht.

Tabelle 6: Vertikale Reflex-Sakkaden nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	10° vert oben Geschw. [°/s]		20° vert oben Geschw. [°/s]		10° vert unten Geschw. [°/s]		20° vert unten Geschw. [°/s]		10° vert oben Latenz [s]		20° vert oben Latenz		10° vert unten Latenz		20° vert unten Latenz	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
3-9	274,65	55,75	399,45	79,78	303,77	65,95	387,62	88,73	0,26	0,06	0,27	0,04	0,31	0,08	0,34	0,13
10-19	258,61	58,08	359,53	114,45	286,42	42,28	368,15	74,17	0,20	0,04	0,21	0,06	0,23	0,06	0,20	0,04
20-29	266,19	44,18	384,12	77,04	277,94	47,51	350,69	66,79	0,18	0,03	0,17	0,05	0,20	0,03	0,17	0,02
30-39	301,45	37,19	418,41	51,06	310,11	16,86	376,10	22,14	0,18	0,02	0,18	0,02	0,19	0,03	0,17	0,03
40-49	268,71	59,94	400,98	70,24	304,65	53,65	391,01	83,34	0,20	0,06	0,17	0,03	0,19	0,05	0,18	0,05
50-59	258,12	36,42	391,01	78,01	314,05	43,04	402,20	60,99	0,20	0,04	0,18	0,03	0,22	0,02	0,19	0,02
60-69	280,66	62,36	369,56	69,02	374,40	90,56	459,44	93,02	0,21	0,03	0,20	0,02	0,23	0,03	0,21	0,03
70-79	241,48	48,15	358,25	70,82	292,08	57,58	384,40	54,84	0,23	0,05	0,23	0,06	0,27	0,05	0,25	0,05
80-89	267,03	23,39	368,59	51,74	332,33	25,044	363,96	66,41	0,24	0,02	0,21	0,05	0,27	0,02	0,25	0,06
Alter [Jahre]	10° vert oben Ampl. [°]		20° vert oben Ampl.		10° vert unten Ampl.		20° vert unten Ampl.		10° vert oben Dauer [s]		20° vert oben Dauer		10° vert unten Dauer		20° vert unten Dauer	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
3-9	9,54	1,70	17,73	3,55	10,33	2,17	18,43	3,16	0,13	0,05	0,18	0,08	0,12	0,05	0,18	0,06
10-19	8,63	1,30	16,95	3,89	9,46	1,41	18,16	3,52	0,12	0,06	0,20	0,09	0,16	0,05	0,16	0,06
20-29	9,07	1,35	18,24	2,78	10,09	1,80	19,00	2,92	0,12	0,06	0,18	0,09	0,13	0,04	0,18	0,07
30-39	9,53	0,38	19,68	0,69	11,00	0,60	20,68	1,23	0,12	0,05	0,22	0,08	0,14	0,05	0,18	0,03
40-49	9,11	0,99	18,45	1,47	11,16	1,23	19,81	1,76	0,21	0,09	0,23	0,07	0,17	0,06	0,20	0,09
50-59	9,51	0,82	18,46	1,55	11,24	1,09	20,05	1,36	0,19	0,06	0,26	0,10	0,12	0,02	0,18	0,07
60-69	10,28	1,30	19,32	2,40	12,81	2,68	21,72	2,94	0,17	0,06	0,23	0,08	0,10	0,03	0,15	0,05
70-79	10,05	1,41	18,78	0,62	11,44	1,76	20,01	2,45	0,21	0,07	0,27	0,10	0,16	0,10	0,20	0,07
80-89	9,55	0,89	17,78	3,66	13,85	3,52	19,27	2,43	0,21	0,09	0,37	0,07	0,15	0,06	0,27	0,13

Tabelle 6: Dargestellt sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) jeweils von Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer von vertikalen Reflexsakkaden nach Altersgruppen aufgeteilt.

Tabelle 7: Horizontale Reflex- Sakkaden nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	15°horRe Geschw. [°/s]		30°horRe Geschw. [°/s]		15°horLi Geschw. [°/s]		30°horLi Geschw. [°/s]		15°horRe Latenz [s]		30°horRe Latenz		15°horLi Latenz		30°horLi Latenz	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
3-9	360,84	104,48	483,58	104,14	388,09	89,12	482,86	107,44	0,26	0,05	0,28	0,09	0,26	0,09	0,33	0,22
10-19	337,11	56,44	442,77	101,07	376,33	40,72	468,19	81,75	0,20	0,05	0,21	0,07	0,18	0,05	0,20	0,07
20-29	347,52	60,91	477,39	88,92	381,39	53,24	466,00	77,02	0,19	0,03	0,17	0,02	0,18	0,03	0,16	0,06
30-39	346,26	24,02	436,48	59,91	363,42	17,03	431,50	34,55	0,18	0,04	0,18	0,02	0,16	0,02	0,16	0,03
40-49	364,03	55,53	525,89	87,14	414,01	69,65	503,07	85,60	0,20	0,09	0,19	0,05	0,20	0,06	0,17	0,04
50-59	364,15	56,69	494,76	94,05	372,51	72,16	453,50	84,88	0,20	0,03	0,17	0,03	0,19	0,04	0,15	0,03
60-69	376,14	44,72	521,78	55,21	392,20	40,42	472,86	60,82	0,27	0,12	0,20	0,04	0,26	0,09	0,19	0,03
70-79	346,85	53,54	469,45	67,29	369,28	73,41	463,70	89,12	0,28	0,15	0,19	0,06	0,27	0,08	0,20	0,04
80-89	355,60	8,76	469,61	29,83	375,43	28,23	457,76	35,92	0,29	0,06	0,20	0,06	0,48	0,51	0,20	0,05
Alter [Jahre]	15°horRe Ampl. [°]		30°horRe Ampl.		15°horLI Ampl.		30°horLi Ampl.		15°horRe Dauer [s]		30°horRe Dauer		15°horLi Dauer		30°horLi Dauer	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
3-9	14,63	3,21	28,39	5,83	15,96	3,71	28,39	6,77	0,16	0,05	0,26	0,11	0,16	0,04	0,26	0,09
10-19	13,54	1,35	27,10	4,88	15,00	1,19	28,62	2,49	0,14	0,06	0,23	0,10	0,18	0,12	0,19	0,08
20-29	14,09	1,49	29,30	2,32	15,23	1,99	29,02	3,07	0,17	0,08	0,23	0,78	0,16	0,08	0,24	0,09
30-39	13,96	0,53	28,85	0,68	14,97	0,40	29,19	0,65	0,17	0,09	0,24	0,11	0,21	0,10	0,24	0,11
40-49	13,92	0,72	29,08	1,36	15,76	1,21	29,01	2,04	0,23	0,12	0,23	0,09	0,19	0,10	0,25	0,09
50-59	15,16	1,56	30,65	2,41	16,35	1,35	29,66	3,63	0,16	0,06	0,30	0,08	0,20	0,05	0,28	0,09
60-69	15,07	2,11	29,11	3,10	16,60	0,97	29,04	3,57	0,12	0,03	0,20	0,06	0,15	0,04	0,23	0,09
70-79	14,79	1,65	29,96	2,38	15,60	1,64	29,61	3,07	0,24	0,12	0,33	0,06	0,18	0,11	0,31	0,11
80-89	14,96	0,99	29,40	2,57	15,97	1,19	28,40	1,54	0,21	0,07	0,34	0,11	0,25	0,10	0,35	0,10

Tabelle 7: Dargestellt sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) jeweils von Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer von horizontalen Reflexsakkaden nach Altersgruppen aufgeteilt.

Tabelle 8: Vertikale Willkürsakkaden nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	20° oben Geschw.[°/s]		20° oben Latenz [s]		20° oben Ampl. [°]		20° oben Dauer [s]		20° unten Geschw.[°/s]		20° unten Latenz [s]		20° unten Ampl. [°]		20° unten Dauer [s]	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
3-9	301,36	74,07	1,42	0,33	11,66	4,11	0,11	0,02	276,56	68,57	1,82	0,80	13,11	3,18	0,11	0,02
10-19	391,94	52,03	0,94	0,07	16,67	1,69	0,10	0,01	386,11	43,40	1,14	0,24	18,22	3,18	0,11	0,01
20-29	391,38	81,44	0,78	0,08	16,91	3,80	0,11	0,02	385,85	56,54	0,93	0,28	19,54	2,92	0,12	0,02
30-39	392,15	43,26	0,83	0,06	18,60	3,49	0,12	0,04	389,08	54,96	0,97	0,16	21,66	3,22	0,13	0,03
40-49	344,85	96,03	1,01	0,22	14,74	3,40	0,11	0,02	334,73	93,06	1,41	0,70	17,92	3,63	0,13	0,02
50-59	294,56	66,88	1,19	0,63	14,09	3,07	0,13	0,05	375,88	72,02	1,40	0,27	19,25	2,98	0,13	0,02
60-69	345,89	43,30	1,19	0,41	16,42	1,46	0,12	0,04	368,94	83,49	1,37	0,44	18,95	3,14	0,13	0,03
70-79	279,03	77,19	1,54	0,41	13,91	3,29	0,12	0,03	294,01	81,96	1,92	0,75	16,68	3,78	0,14	0,04
80-89	282,11	77,80	1,52	0,54	11,95	4,21	0,11	0,02	317,66	62,55	1,57	0,30	14,79	3,98	0,15	0,07

Tabelle 9: Horizontale Willkürsakkaden nach Altersgruppen

Alter [Jahre]	30°re Geschw.[°/s]		30°re Latenz [s]		30°re Ampl. [°]		30°re Dauer [s]		30°li Geschw.[°/s]		30°li Latenz [s]		30°li Ampl. [°]		30°li Dauer [s]	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
3-9	337,09	79,42	2,55	1,63	18,49	4,53	0,12	0,02	345,60	66,24	1,92	0,61	19,40	3,61	0,14	0,03
10-19	443,01	23,22	1,08	0,06	26,98	2,44	0,13	0,14	453,78	21,05	1,01	0,09	27,44	3,49	0,13	0,01
20-29	484,18	95,07	0,97	0,20	28,43	3,12	0,15	0,05	484,22	82,86	0,98	0,21	29,01	3,09	0,13	0,02
30-39	427,99	75,97	0,96	0,19	26,31	2,93	0,14	0,02	425,85	55,46	1,22	0,68	27,14	1,52	0,12	0,01
40-49	483,70	79,35	1,14	0,34	26,78	1,66	0,13	0,03	440,24	102,72	1,12	0,41	24,93	4,39	0,12	0,02
50-59	478,14	115,36	1,43	0,39	27,76	5,41	0,13	0,02	443,71	79,51	1,38	0,37	26,95	4,11	0,13	0,02
60-69	461,93	63,53	1,23	0,29	26,69	1,71	0,13	0,02	416,16	39,29	1,20	0,27	26,80	2,18	0,13	0,03
70-79	387,84	66,69	2,07	0,67	23,79	2,61	0,14	0,03	395,46	102,88	1,80	0,39	23,18	5,49	0,13	0,02
80-89	352,42	35,75	1,80	0,34	21,13	1,11	0,12	0,01	317,62	55,77	1,81	0,38	18,82	3,00	0,12	0,03

Tabelle 8 und 9: Dargestellt sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) jeweils von Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer von vertikalen und horizontalen Willkürsakkaden nach Altersgruppen aufgeteilt.

4.4.2 Alterseinfluss auf Blickfolgebewegungen und Blickhaltefunktion

Bei der Blickfolge zeigte sich, alle Altersgruppen betreffend, eine große Wertestreuung, besonders ausgeprägt bei den Kindern. Insgesamt zeigte sich aber kein großer Einfluss vom Alter auf die Blickfolgefunktion. Die 20- 69- Jährigen zeigten weitestgehend Werte nahe am idealen Gain von 1,0, konnten also dem Ziel am genauesten folgen. Für die vertikale Blickfolge zeigte sich in allen Altersgruppen eine sehr breite Streuung der Werte. Der Mittelwert für den Gain erreichte bei diesen Sakkaden nur 0,57, war also sehr niedrig (siehe Abb. 17). Dies ließ sich am ehesten darauf zurückführen, dass bei den Kindern eine große Wertestreuung auftrat und die Kinder und älteren Probanden generell schlechtere Werte aufwiesen. Schloss man diese von der Berechnung des Gains aus erhielt man einen korrigierten Mittelwert von ungefähr 0,76. Die Blickfolge der horizontalen Sakkaden wies eine geringere Streubreite auf mit insgesamt besseren Werten (Gain = 0,81).

Für die Blickhaltefunktion zeigte sich insgesamt eine breite Streuung, vor allem die mittleren bis älteren Altersstufen betreffend (> 30 Jahren). Es fiel auf, dass vor allem die Gruppe der 30- 39- Jährigen eine sehr ausgeprägte Streuung der Werte zeigte. Bei den unter 30 - Jährigen und den über 80- Jährigen war die Streuung im Vergleich dazu sehr gering. Die Parameter der Blickhaltefunktion zeigten im Hinblick auf das Alter zudem signifikante Unterschiede (vertikal: $p=0,043$, horizontal $p=0,014$, siehe Abb. 18).

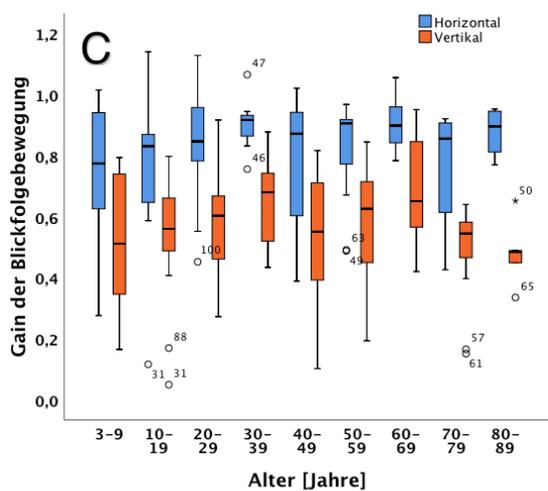
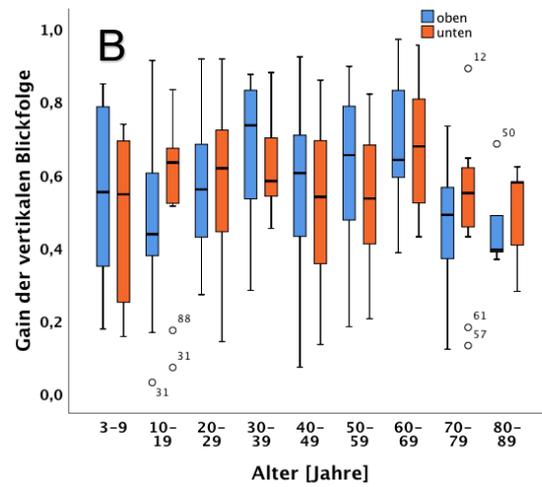
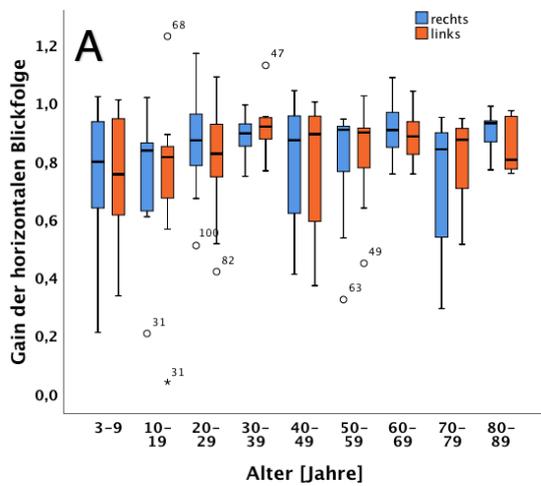


Abbildung 17 A-C: Boxplots: Alterseinfluss auf die vertikalen und horizontalen Blickfolgebewegungen. Gain sollte so nah wie möglich bei 1,0 liegen.

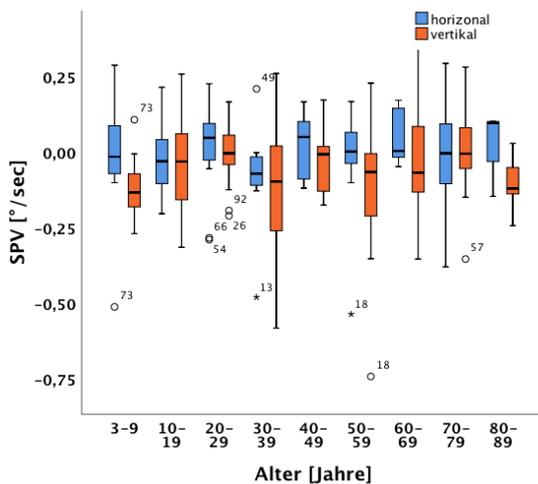


Abbildung 18: Boxplots der Blickhaltefunktion bei Zielposition zentral. Slow-phase-velocity SPV sollte annähernd bei 0,00 °/sec liegen.

4.5 Lineare Zusammenhänge

Größere Korrelationen (Pearson Korrelation $r > 0,20$) zeigten sich in Bezug auf das Alter der Probanden im Zusammenhang mit folgenden Parametern (siehe Tabelle 10-11, Abb. 19 und 20): Für die maximale Geschwindigkeit der Reflexsakkaden und Alter zeigten sich Korrelationen (10° unten: $r = 0,23$). Die Latenz zeigte einen leicht positiven linearen Zusammenhang zwischen horizontalen Reflexsakkaden bei 15° und Alter (rechts und links: $r = 0,25$ und $0,29$) und einen leicht negativen Zusammenhang bei jenen bei 30° rechts und links ($r = -0,21$ und $-0,20$). Die Amplitude zeigte bei 10 und 20° unten einen Zusammenhang mit dem Alter ($r = 0,43$, $0,32$, siehe Abb. 19 A und C). Die stärksten positiven Korrelationen zeigten sich zwischen Dauer der Reflexsakkaden und Alter der Probanden (bei 10 und 20° oben: $r = 0,45$, $0,40$, siehe Abb. 19 B und D).

Die Geschwindigkeit der Willkür- Sakkaden korrelierte deutlich mit Alter (bei 20° unten und 30° : $r = 0,40$). Die Latenz korrelierte hier nur leicht bei den Willkürsakkaden um 20° nach oben mit $r = 0,29$. Im Hinblick auf die Amplitude zeigten sich keine deutlichen linearen Zusammenhänge. Die Dauer der vertikalen Willkürsakkaden bei 20° unten korrelierte wiederum mit dem Alter ($r = 0,35$). Die Parameter der Blickfolgefunktion zeigten keine nennenswerte Korrelation mit dem Alter der Probanden. Es zeigte sich eine Korrelation des Alters der Probanden mit den Variablen der Blickhaltefunktion: Bei Zielposition rechts und links vertikal ($r = 0,20$; $0,32$) und links horizontal ($r = 0,25$). Zuletzt zeigte sich ein deutlicher linearer

Zusammenhang zwischen Größe der Zielposition und maximaler Geschwindigkeit mit $r=0,81$ bei 10 und 20° nach oben (siehe Abb. 21).

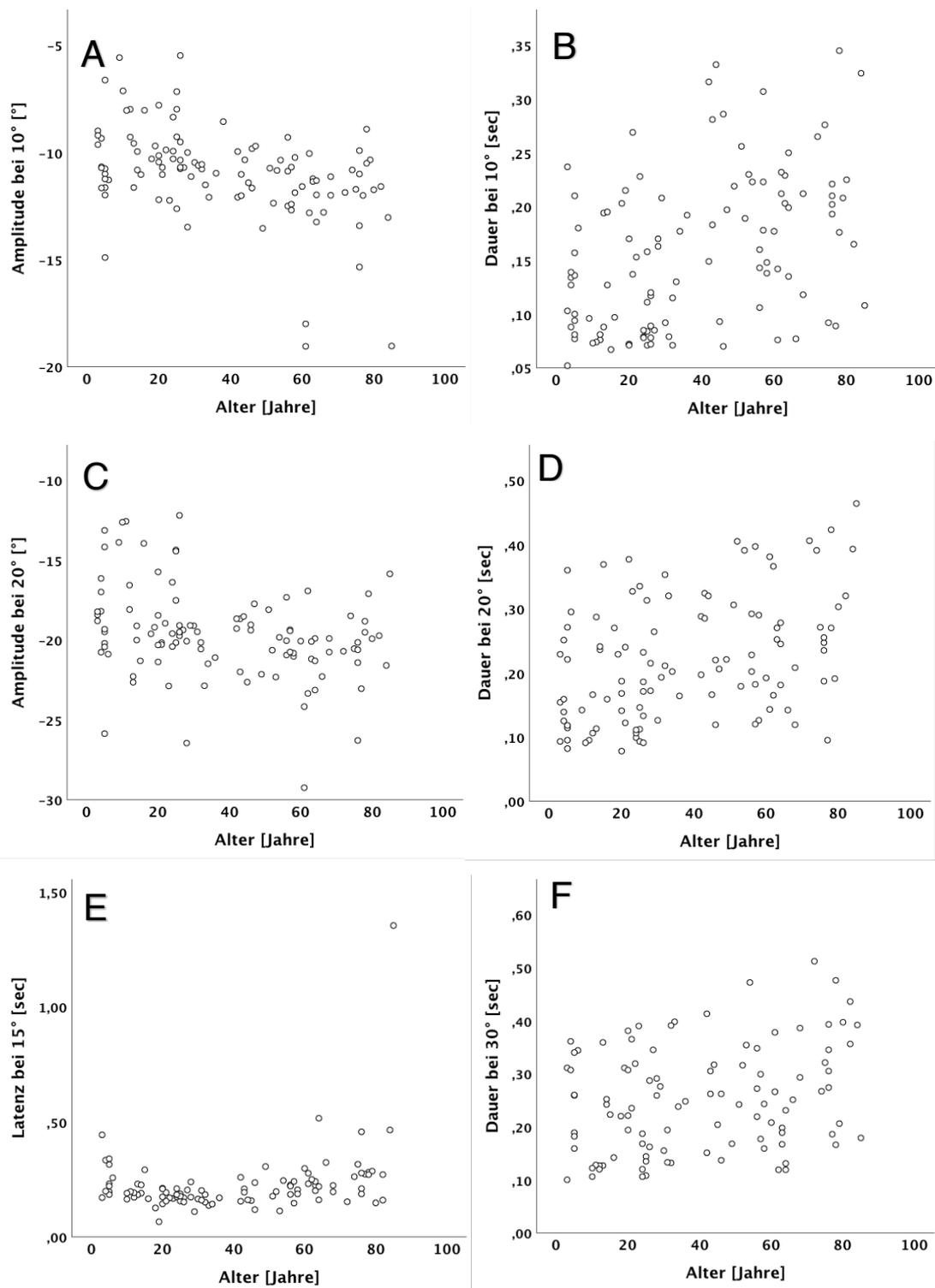


Abbildung 19 A-F: Korrelation zwischen Alter und Reflexsakkaden. **A** zeigt Korrelation der Amplitude der vertikalen Sakkaden bei 10° unten und **B** Dauer bei 10° oben mit dem Alter ($r=-0,43$, $r=0,45$). **C** zeigt die Korrelation der Amplitude bei 20° unten mit dem Alter ($-0,32$). **D** zeigt Korrelation der Dauer bei 20° oben mit Alter ($r=0,40$). **E** und **F** zeigen Korrelation der Latenz und Dauer der horizontalen Sakkaden bei 15° rechts bzw. 30° links mit dem Alter der Probanden ($r=0,25$, $r=0,27$).

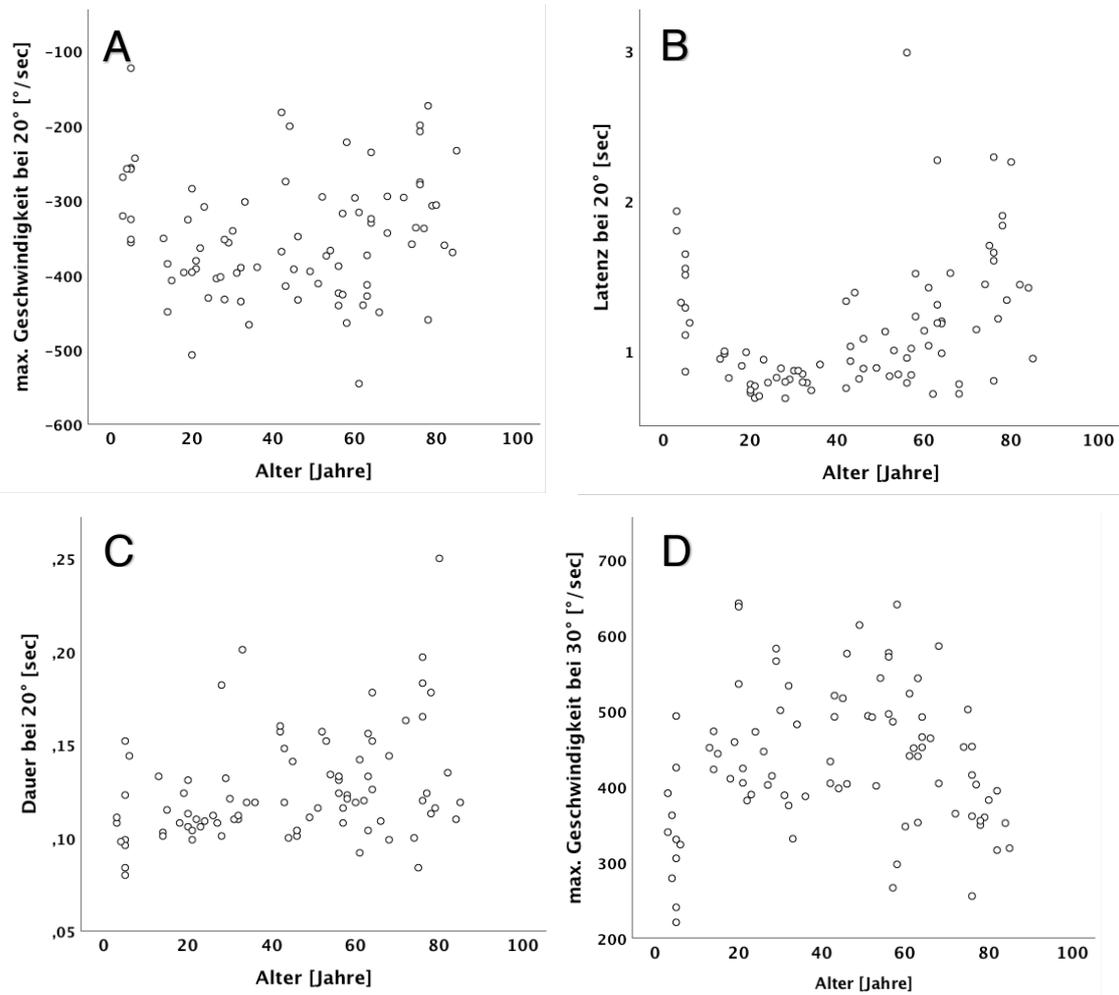


Abbildung 20 A-D: Korrelation zwischen Alter und Wilkkürsakkaden.

A-C zeigen Korrelation der vertikalen Sakkaden mit Alter ($r=0,40$, $r=0,29$, $r=35$). D zeigt die Korrelation der maximalen Geschwindigkeit der horizontalen Sakkaden mit dem Alter ($r= 0,40$).

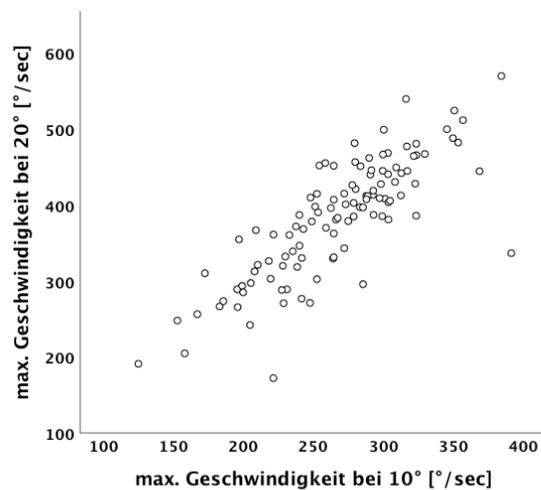


Abbildung 21: Korrelation zwischen maximaler Geschwindigkeit der vertikalen Reflexsakkaden bei 10 und 20° Zielposition ($r=0,81$).

Tabelle 10: Korrelation und Signifikanz Reflextakkaden und Alter

Sakkaden		Pearson- Korrelation, r	Signifikanz, p
Vertikal 10° oben	Geschwindigkeit	-0,08	0,42
	Latenz	-0,02	0,84
	Amplitude	0,24	0,01
	Dauer	0,45	0,00
Vertikal 20° oben	Geschwindigkeit	0,08	0,49
	Latenz	-0,14	0,16
	Amplitude	0,17	0,07
	Dauer	0,40	0,00
Vertikal 10° unten	Geschwindigkeit	-0,23	0,02
	Latenz	-0,10	0,29
	Amplitude	-0,43	0,00
	Dauer	0,13	0,17
Vertikal 20° unten	Geschwindigkeit	-0,18	0,06
	Latenz	-0,14	0,12
	Amplitude	-0,32	0,01
	Dauer	0,10	0,32
Horizontal 15° re	Geschwindigkeit	0,08	0,38
	Latenz	0,25	0,13
	Amplitude	0,23	0,02
	Dauer	0,18	0,08
Horizontal 30° re	Geschwindigkeit	0,12	0,22
	Latenz	-0,21	0,04
	Amplitude	0,21	0,03
	Dauer	0,21	0,03
Horizontal 15° li	Geschwindigkeit	0,02	0,86
	Latenz	0,29	0,00
	Amplitude	-0,12	0,10
	Dauer	0,12	0,24
Horizontal 30° li	Geschwindigkeit	0,03	0,78

	Latenz	-0,20	0,05
	Amplitude	-0,08	0,42
	Dauer	0,27	0,06

Tabelle 11: Korrelation und Signifikanz Willkürsakkaden und Alter

Sakkaden		Pearson- Korrelation, r	Signifikanz, p
Vertikal 20° oben	Geschwindigkeit	-0,28	0,01
	Latenz	0,29	0,01
	Amplitude	-0,05	0,68
	Dauer	0,17	0,12
Vertikal 20° unten	Geschwindigkeit	0,40	0,72
	Latenz	0,19	0,08
	Amplitude	-0,08	0,47
	Dauer	0,35	0,00
Horizontal 30° re	Geschwindigkeit	0,40	0,72
	Latenz	-0,02	0,88
	Amplitude	0,11	0,31
	Dauer	-0,03	0,79
Horizontal 30° li	Geschwindigkeit	0,01	0,39
	Latenz	0,11	0,31
	Amplitude	0,04	0,73
	Dauer	-0,22	0,06

Tabelle 10 und 11: Dargestellt sind Pearson- Korrelation r und Signifikanz p von Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer von Reflex- und Willkürsakkaden und Alter.

5. Diskussion

5.1 Alterseinfluss auf Sakkaden

Insgesamt zeigte sich ein unterschiedlich stark ausgeprägter Einfluss von Alter der Probanden auf die die gemessenen Parameter. Maximale Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer von Sakkaden, wiesen in den beobachteten Altersgruppen unterschiedliche Entwicklungen auf.

Die Geschwindigkeit erreichte im jungen bis mittleres Erwachsenenalter ihr Maximum, um dann im höheren Alter allmählich wieder zu sinken. Dieser Effekt war bei den Willkürsakkaden stärker ausgeprägt, als bei den Reflexsakkaden. Die Zielposition zeigte auch einen nicht geringen Einfluss auf die Geschwindigkeit. Je größer diese war, desto größere Winkelgeschwindigkeiten wurden von den Probanden erreicht. Die Latenz zeigte weitestgehend signifikante Werte in Bezug auf das Alter. Es zeigte sich eine sehr große Verbesserung der Reaktionszeit, in den ersten 10 Lebensjahren besonders stark ausgeprägt, bis ins junge Erwachsenenalter. Hier entwickelte sie ein Plateau, welches lange stabil blieb und erst im Alter allmählich wieder schlechter wurde. Es zeigten die Probanden bei Reflexsakkaden insgesamt deutlich kürzere Reaktionszeiten, als für Willkürsakkaden. Die meisten der gemessenen Sakkaden waren hypo- bis isometrisch. Vor allem Kinder zeigten hypometrische Sakkaden, am stärksten ausgeprägt bei den Willkürsakkaden. Aber auch die älteren Probanden führten alle Sakkaden meist hypometrisch aus. Die Willkürsakkaden zeigten sich insgesamt in allen Altersgruppen eher hypometrisch. Hypermetrische Sakkaden fanden sich kaum. Kinder wiesen bereits eine Dauer auf, die denen der Erwachsenen entsprach. Sie wurde erst im Alter allmählich länger.

Die untersuchten Variablen zeigen folglich unterschiedliche Entwicklungsmuster. Geschwindigkeit, Amplitude und Dauer scheinen früher ausgereift zu sein als die Latenz. Diese Beobachtungen stimmen mit der Literatur dazu überein, dass die verschiedenen Prozesse von unterschiedlichen Hirnarealen gesteuert werden: Die Geschwindigkeit wird auf Hirnstammebene kontrolliert und die Latenz auf kortikaler Ebene. Schließlich zeigt sich die Geschwindigkeit früher erwachsenenähnlich. Kortikale Regionen weisen einen viel längeren, bis ins junge Erwachsenenalter andauernden Reifungsprozess auf, als der Hirnstamm (Leigh und Zee, 1999).

Insgesamt zeigten die erhobenen Daten große Übereinstimmungen mit der bisher vorhandenen Literatur zu dieser Thematik. Vor allem der Zusammenhang von Latenz und Alter wurde bisher sehr viel nachgewiesen und untersucht.

Die Gruppe um Alahyane hatte Reflexsakkaden (Alahyane et al., 2016), von Kindern unter 5 Jahren, mit 10° Zielposition untersucht, mit Augenmerk auf Latenz und Amplitude. Hier zeigte sich eine Latenz von 160- 320 ms und Amplituden von 5,5- 8,0°. Im Vergleich dazu maßen wir bei den 3- 9-Jährigen bei dieser Zielposition eine Latenz von ungefähr 230- 290 ms und eine Amplitude von 8,6 – 10,4 °. Auch sie sahen eine starke Abhängigkeit von Alter und Latenz. Und sie beschrieben eine große Streuung der Werte von Kindern. Zudem zeigte sich auch bei ihnen, dass bei wiederholten Messungen die Sakkaden korrekter ausgeführt wurden. Dieser Lerneffekt von Sakkaden muss also schon sehr früh in Kindern vorhanden sein.

Unsere Beobachtungen stimmten auch mit denen von Irving et al. überein, die 2006 horizontale Reflexsakkaden mit einer Zielposition von 1-60°, auf Geschwindigkeit, Latenz und Amplitude, in Bezug auf das Alter, untersuchten. Die Geschwindigkeit von Kindern lag hier bei 446 °/sec (zum Vgl. im Mittel 428°/sec in unserer Studie), bei Jugendlichen bei 610°/sec (455°/sec) und bei über 80-Jährigen bei 345°/sec (414°/sec). Die Latenz lag bei den Kindern bei 440 ms (300 ms), bei Jugendlichen bei 172 ms (190 ms) und bei den älteren Probanden bei 264 ms (290 ms). Gemeinsam mit unseren Entdeckungen war auch, dass die Genauigkeit der Ausführung von Sakkaden bei Erwachsenen besser wurde. Auch wir konnten beobachten, dass Kinder bei kleinen Zielen eher überschießende und bei großen Zielen eher hypometrische Sakkaden machten (overshootig vs. undershooting targets). Auch hier konnte insgesamt ein starker Einfluss von Alter auf die Sakkadenparameter gezeigt werden. Wie auch in unserer Studie zeigte sich bei Kindern zunächst eine große Latenz, die sich dann über die Jahre schnell verringerte und im Erwachsenenalter ein Plateau erreichte. Erst im Alter nahm sie dann wieder zu. Diese Beobachtung traf auch teilweise auf die Geschwindigkeit zu. Auch sie sprachen letztendlich der Entwicklung der jeweils zuständigen übergeordneten Gehirnareale eine entscheidende Rolle zu.

Zuletzt wurde auch der Einfluss von Alter auf Geschwindigkeit, Latenz und Amplitude von Reflexsakkaden untersucht. Die gemessenen Werte für Geschwindigkeit stimmten mit unserer Studie überein. Bei Zielpositionen von 10, 20, 15 und 30°: 303 (286 in unseren Messungen), 391 (384), 352 (368) und 455 °/s (474°/s). Genau wie zuvor zeigte sich auch hier dasselbe Muster für die Entwicklung der Latenz von Sakkaden. Auch sie beobachteten: je größer die Zielposition, desto höher die Winkelgeschwindigkeiten. Sie unterstützten zudem unsere Beobachtung, dass nach unten gerichtete Sakkaden eher hypermetrisch ausgeführt wurden.

5.2 Stärken und Schwächen der aktuellen Studie

Diese Studie zeichnet sich besonders durch die weite Altersspanne der Probanden, von insgesamt 3 bis 86 Jahren, aus. Vor allem die Altersstufen der 3- 10- Jährigen sind bei uns sehr stark vertreten. Bisher gibt es eine sehr begrenzte Anzahl an Studien die auch 3 und 4- Jährige miteinschließen. Zudem wurden weitaus mehr Augenbewegungen und Sakkaden Parameter untersucht, als in anderen Studien zu dieser Thematik. Bisher wurden meist nur die Reflexsakkaden in Studien aufgenommen. Hinzu kommt, dass die Probanden alle mittels eines standardisierten Testverfahrens untersucht werden konnten. Nur wenige Studien haben sich bisher mit der VOG- Methode befasst, um Sakkaden genauer zu untersuchen. Weiterhin gab es mehrere Kontroll- und Korrektur Stationen. angefangen bei der optimalen Einstellung der Instrumente durch den Untersucher, über die eigenständige Markierung und Überprüfung der Sakkaden durch das Programm selbst, bis zu der manuellen Korrektur und Filterung der Daten durch den Untersucher. Die Form der Registrierung von Augenbewegungen, ist im Vergleich zu anderen Methoden sehr einfach, benutzerfreundlich und vor allem gut reproduzierbar. Des Weiteren ist sie auch durch angeleitetes, nicht- ärztliches Personal oder durch nicht- Fachpersonal durchzuführen und zudem nicht- invasiv.

Als Kritikpunkt ist in jedem Fall die ungleichmäßige Anzahl an Probanden, innerhalb der einzelnen Altersgruppen zu nennen. Die Altersgruppen, in denen sich viele Probanden befinden, liefern dementsprechend validere Daten, als jene, mit nur geringer Probandenzahl. Die Testverfahren sind durch einen routinierten Untersucher prinzipiell leicht durchzuführen, jedoch gestaltet sich dies schwieriger bei Kindern und älteren Menschen. Hier gilt es die geringe Aufmerksamkeitsspanne, sowie das erschwerte Befolgen von Kommandos, gegeben durch den Untersucher zu berücksichtigen.

Zu beachten gilt auch das dichotome Verhalten von Sakkaden: Die Ausführung der Sakkaden ist nicht nur abhängig vom Entwicklungsstadium, d.h. vom Alter, sondern auch von der visuellen Erfahrung der Probanden. Bei Fehlmessungen kann es sein, dass die Messungen bei einigen Probanden wiederholt werden müssen. Dies hat jedoch zur Folge, dass bereits ein Lernprozess (Okulomotorisches Lernen) stattfinden kann. Die Sakkaden werden bei mehrmaliger Ausführung der Übungen durch denselben Probanden immer akkurater. Somit sind diese gewonnenen Daten dann nicht mehr ganz so valide, wie jene, die durch einmaliges Messen erhoben werden konnten (Pélisson, et al., 2010; Alahyane et al., 2016).

5.3 Schlussfolgerungen

Es existieren bereits viele Studien, die sich mit Sakkadenaufzeichnung beschäftigt haben. Jedoch gibt es bisher nur sehr wenige, die mit der VOG Methode gearbeitet haben. Aus den in dieser Studie gemachten Erfahrungen lässt sich festhalten, dass die VOG eine anwenderfreundliche, einfache und gut reproduzierbare Methode darstellt, um Augenbewegungen zu erfassen und zu objektivieren.

Die mittels der VOG erhobenen Daten und daraus gewonnenen Ergebnisse der Studie, entstammen einer repräsentativen alterstratifizierten Referenzkohorte. Insgesamt zeichnet sich diese Kohorte durch eine sehr breit gefächerte Altersverteilung aus.

Die hier gemessenen okulomotorischen Funktionen zeigen sich schon in frühen Phasen der NPC- Erkrankung verändert und können deshalb als Biomarker zur Diagnosestellung, aber auch zur Verlaufsbeobachtung herangezogen werden. Vor allem konnten wir in unserer Studie auch eine große Zahl an Kindern verschiedener Altersstufen untersuchen. Dies ist besonders wichtig, da NPC bereits bei Kindern als infantile Form früh auftreten kann.

Heutzutage existieren bereits einige therapeutische Möglichkeiten für die NPC- Erkrankung. Daher ist es von großer Bedeutung, die Erkrankung so früh wie möglich zu diagnostizieren, um in den häufig sehr schnell voranschreitenden Prozess eingreifen zu können und ihn zu verlangsamen und damit die Lebenserwartung der Patienten zu verlängern.

Schließlich konnten wir qualitativ hochwertige Daten einer repräsentativen Normalpopulation gewinnen, welche in Zukunft als diagnostisches Werkzeug für die NPC-Erkrankung herangezogen werden können.

6. Zusammenfassung

Ziel der Studie. Ziel dieser Studie war es eine repräsentative Referenzkohorte aufzubauen, um die Videookulographie als Screening Methode und Verlaufskontrolle z.B. zur Diagnose der Niemann-Pick-Typ C Erkrankung, die durch eine Sakkaden-/Blickparese gekennzeichnet ist, sowie anderen neurodegenerativen Krankheiten zu etablieren und den Schweregrad der Erkrankung somit zu quantifizieren und so frühzeitig eine geeignete Therapie einzuleiten.

Methodik. Insgesamt wurden bei 110 Probanden im Alter: $38,1 \pm 24,7$ Jahren (Kollektiv von 3 bis 86 Jahren) bestimmte Augenbewegungen, mittels Videookulographie, untersucht. Hierzu zählten maximale Geschwindigkeit, Latenz, Amplitude und Dauer von vertikalen und horizontalen Reflex- und Willkürsakkaden, bei Zielpositionen von 10, 15, 20 und 30°. Zudem wurden Blickhaltefunktion und Blickfolgebewegungen untersucht. Die Untersuchungen erfolgten anhand des EyeSeeCam- Programms. Im Anschluss wurden die Daten statistisch, mittels IBM SPSS (Version 23.0), ausgewertet und vornehmlich der Alterseinfluss auf die erhobenen Daten genauer betrachtet.

Ergebnisse. Es zeigte sich ein relevanter Einfluss des Alters der Probanden auf die gemessenen Parameter. Die maximale Geschwindigkeit war im mittleren Lebensalter am höchsten (vertikale Reflexsakkaden bei 10°: $301,45 \pm 37,19^\circ/s$). Signifikante Ergebnisse zeigte die Latenz. Diese war bei Kindern noch sehr hoch ($0,26 \pm 0,06$ s), erreichte dann in der späten Jugend ein Minimum ($0,18 \pm 0,03$ s) und blieb bis ins Alter stabil ($0,20 \pm 0,04$ s), wo sie dann wieder zunahm ($0,24 \pm 0,02$ s). Kinder und Alte führten die Sakkaden hypometrisch und damit ungenauer aus ($8,63 \pm 1,30^\circ$). Die Dauer der Sakkaden wurde erst im Alter länger ($0,21 \pm 0,09$ s). Insgesamt wurden die Reflexsakkaden genauer ($18,33 \pm 2,64^\circ$ vs. $15,10 \pm 3,20^\circ$), mit geringerer Reaktionszeit ausgeführt ($0,20 \pm 0,05$ s vs. $1,15 \pm 0,44$ s) und erreichten höhere Geschwindigkeiten als die Willkürsakkaden ($383,25 \pm 77,70^\circ/s$ vs. $336,15 \pm 80,16^\circ/s$). Horizontale Blickfolgebewegungen wurden zielgenauer durchgeführt als vertikale ($0,81 \pm 0,18$ vs. $0,57 \pm 0,20$). Insgesamt zeigten sich für die einzelnen Parameter unterschiedliche Entwicklungsmuster in Bezug auf das Alter.

Schlussfolgerungen. Wir konnten valide, qualitativ hochwertige und gut reproduzierbare Daten mittels der VOG gewinnen. Diese können in Zukunft in Forschung und Praxis als Referenzkohorte dienen. Sie können als Screening-Tool für NPC und andere neurodegenerative Erkrankungen Anwendung finden.

7. Abkürzungsverzeichnis

AG: Altersgruppe

DOF: Depth of field (Tiefenschärfe)

INC: Nucleus interstitialis Cajal

M: Mittelwert

NPC: Niemann- Pick Typ C

NPH: Nucleus praepositus hypoglossi

PPRF: paramediane pontine formatio reticularis

riMLF: Nucleus interstitialis rostralis des Fasciculus longitudinalis medialis

RMS: Root mean square

SD: Standardabweichung

SPV: Slow- phase- velocity

vHIT: Video head impuls test

VOG: Videookulographie

VOR: Vestibulookulärer- Reflex

VSGP: Vertical supranuclear gaze palsy

VSSP: Vertical supranuclear saccade palsy

USB: Universal serial bus

8. Literaturverzeichnis

Abel, L.A., Bowman, E.A., Velakoulis, D., Fahey, M.C., Desmond, P., Macfarlane, M.D., Leong Looi, J.C., Adamson, C.L. & Walterfang, M (2012). Saccadic eye movement characteristics in adult Niemann-Pick Type C disease: relationships with disease severity and brain structural measures. *PLoS ONE* 7 (11): e50947.

Alahyane, N., Lemoine- Lardennois, C., Tailhefer, C., Collins, T., Fagard, J. & Doré- Mazars, K. (2016). Development and learning of saccadic eye Movements in 7- to 42-month- old children. *Journal of Vision*, 16 (1): 6, 1-12.

Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S. und Wurzinger, L. (2006). *Duale Reihe Anatomie* (1. Auflage). Thieme: Stuttgart.

Bargary, G., Bosten, J. M., Goodbourn, P. T., Lawrance-Owen, A. J., Hogg, E. H. & Mollon, J., D. (2017). Individual differences in human eye movements: An oculomotor signature? *Vision Research*, 141, 157-69.

Behrends, J.C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., Wagner, C. & Wischmeyer, E. (2016). *Duale Reihe Physiologie* (3. Auflage). Thieme: Stuttgart.

Boghen, D., Troost, B.T., Daroff, L., Dell'Osso, L.F. & Birkett, J.E. (1974). Velocity characteristic of normal human saccades. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 13, 619-23.

Bremova, T., Malinova, V., Amraoui, Y., Mengel, E., Reinke, J., Kolnikova, M., Strupp, M. (2015). Acetyl-di-leucine in Niemann-pick type C: A case series. *Neurology* 2015 Oct 20;85(16): 1368-75.

Bremova, T. (2016). *Niemann- Pick type C disease: Effects of a therapy with acetyl-DL-leucine and vestibular function*. Dissertation der Graduate School of Systemic Neurosciences, Ludwig- Maximilians- Universität München.

Bremova-Ertl, T. et al., Bardins, S., Abel, L., Walterfang, M., Amraoui, Y., Mengel, E., Tavasoli, A., Ashrafi, M.R., Salsano, E., Malinová, V., Kolníková, M., Dinopoulos, A., Torres Martin, J.V., Insua, J.L., Kolb, S.A., Brecht, A., Strupp, M. (2020). Defining ocular motor biomarkers in Niemann-Pick disease type C: results from a systematic multi-continental study in 56 patients, submitted (Personal Communication).

Burggraf, M. (2016). *Augenärztliche Begutachtung* (1.Auflage). Thieme Stuttgart.

Cortina-Borja, M., Te Vruchte, D., Mengel, E., Amraoui, Y., Imrie, J., Jones, S.A., Platt, F.M. (2018). Annual severity increment score as a tool for stratifying patients with Niemann-Pick disease type C and for recruitment to clinical trials. *Orphanet journal of Rare Diseases*, 13, Article: 143.

Collins, T. (2014). Trade-off between spatiotopy and saccadic plasticity. *Journal of Vision*, 14(12): 28, 1-14.

Dodge, R., & Cline, T. (1901). *The angle velocity of eye movements*. Psychological Review, 8, 145–157.

Erdmann, B., & Dodge, R. (1898). *Psychologische Untersuchungen über das Lesen: Auf experimenteller Grundlage*. Halle a.S.: Max Niemeyer.

Eye Tracking Kompetenzzentrum der Schweiz, Eye tracking Lexikon (2014). *Sakkaden*. Verfügbar unter: <https://eyetracking.ch/glossar-sakkade/> [27.07.2018].

Eye Tracking Kompetenzzentrum der Schweiz, Eye tracking Lexikon (2013). *Eye Tracking*. Verfügbar unter: <https://eyetracking.ch/glossar-eye-tracking/> [26.07.2018].

Garver, W.S., Francis, G.A., Jelinek, D., Shepherd, G., Flynn, J., Castro, G., Walsh Vockley, C., Coppock, D.L., Pettit, K.M., Heidenreich, R.A. & Meaney, F.J. (2007). The National Niemann- Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *American Journal of Medical Genetics- Part A*, 143, 1204–1211.

Geberhiwot, T., Moro, A., Dardis, A., Ramaswami, U., Sirrs, S., Pindea Marfa, M., Vanier, M.T., Walterfang, M., Bolton, S., Dawson, C., Heron, B., Stampfer, M., Imrie, J., Hendriksz, C., Gissen, P., Crushell, E., Coll, M.J., Nadjar, Y., Klünemann, H., Mengel, E., Hrebicek, M., Jones, S.A., Ory, D., Bembi, B., Patterson, M. (2018). Consensus clinical management guidelines for Niemann Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13:50.

Grau, A.J. (2004). Lysosomale Speicherkrankheiten. In Hoffmann, G.F. & Grau, A.J. (Hrsg). *Stoffwechselerkrankungen in der Neurologie (49-54)*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Hartridge, H. & Thompson, L. C. (1948). Methods of Investigating Eye Movements. *Vision British Journal of Ophthalmology*, 32 (9), 581-591.

- Herman, J.P., Blangero, A., Madelain, L., Khan, A. & Harwood, M.R. (2013). Saccade adaption as a model of flexible and general motor learning. *Experimental Eye Research*, 114, 6-15.
- Higgins, C. C. & Stultz, K. F. (1953). Frequency and amplitude of ocular tremor. *Journal of Optical Society of America*, 43:1136.
- Irving, E.L., Steinbach, M.J., Lillakas, L., Babu, R.J. & Hutchings, N. (2006). Horizontal Saccade Dynamics across the Human Life Span. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47 (6), 2478-2484.
- Jiang, X. & Ory, D.S. (2016) Towards a New Diagnostic Standard for Niemann- Pick C Disease. *EBioMedicine* 4, 18-19.
- Leigh, R.J. & Zee, D.S. (1999). The Neurology of Eye Movements. *Oxford University press*, 3th edition.
- Leigh, R.J., Kennard, C. (2004). Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain*, 127, 460–77.
- Leigh, R.J. & Zee, D.S., (2006). The Neurology of Eye Movements. *Oxford University press*, 4th edition.
- Luna, B., Velanova, K. & Geier, C.F. (2009). Development of eye-movement control. *Brain and Cognition*, 68 (3), 293-308.
- Lyseng- Williamson, K.A. (2014). Miglustat: a review of its use in Niemann- Pick disease type C. *Drugs*, 74 (1), 61-74.
- Mattle, H. & Mumenthaler, M. (2015) *Kurzlehrbuch Neurologie* (4. Auflage). Thieme Stuttgart.
- Nij Bijvank, J.A., Petzold, A., Balk, L.J., Tan, H.S., Uitdehaag, B.M.J., Theodorou, M. & Rijn, L.J. (2018). A standardized protocol for quantification of saccadic eye movements: DEMoNS. *PLoS ONE* 13 (7), e0200695.

Pape, H., Kurtz, A. & Silbernagl, S. (2019). *Physiologie*. (9.Auflage). Thieme Stuttgart.

Patterson, M.C., Vecchio, D., Prady, H., Abel, L. & Wraith, J.E. (2007). Miglustat for treatment of Niemann- Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurology*, 6 (9), 765-772.

Patterson, M.C., Hendriksz, C.J., Walterfang, M., Sedel, F., Vanier, M.T & Wijburg, F. (2012). Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick diseases type C: an update. *Molecular Genetics and Metabolism*,. 106 (3), 330-344.

Patterson, M.C., Mengel, E., Wijburg, F.A., Muller, A., Schwierin, B., Drevon, H., Vanier, M.T. & Pineva, M. (2013). Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2013; 8, 12.

Patterson, M.C., Mengel, E., Vanier, M.T., Schwierin, B., Muller, A., Cornelisse, P. & Pineda, M. (2015). Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 65.

Pineda, M., Walterfang, M., Patterson, M.C. (2018). Miglustat in Niemann-Pick disease type C patient: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13:140.

Prometheus Lernatlas der Anatomie, Kopf-, Hals- und Neuroanatomie (2015). *Äußere Augenmuskeln*. Verfügbar unter https://eref.thieme.de/ebooks/1224001#/ebook_1224001_SL52768615 [15.08.2018].

Santos-Lozano, A., Garcia, D.V., Sanchis- Gomar, F., Fiuza-Luces, C., Pareja-Galeano, H., Garatachea, N., Gadea, G.N. & Lucia, A. (2015). Niemann- Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Annals of Translational Medicine*, 3 (22), 360.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher & U. (2009). *Prometheus Lernatlas der Anatomie* (2. Auflage). Thieme Stuttgart.

Straube, A. & Büttner, U. (2007). Vestibulo- Ocular Reflex. Neuronal control of eye movements. *Neuro- Ophthalmology. Developments in Ophthalmology, Basel, Karger, 40*, 35-51.

Strupp, M., Hübner, K., Sandmann, R., Zwergal, A., Dieterich, M., Jahn, K. & Brandt, T. (2011). Central oculomotor disturbances and nystagmus: a window into the brainstem and cerebellum. *Deutsches Ärzteblatt International, 108 (12)*, 197- 204.

Strupp, M., Kremmyda, O., Adamczyk, C., Böttcher, N., Muth, C., Yip., C.W. & Bremova, B. (2014). Central oculomotor disorders, including gaze palsy and nystagmus. *Journal of Neurology, 261 (Suppl 2)*, 542- 558.

Thömke, F. (2008). *Augenbewegungsstörungen (2. Auflage)*. Thieme Stuttgart.

Urban, P. (2016). *Klinisch- neurologische Untersuchungstechniken (2. Auflage)*. Thieme Stuttgart.

Vanier, M.T. (2010). Niemann- Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 5*: 16.

Vanier, M.T. (2013). Niemann-Pick diseases. *Handbook of Clinical Neurology, 113 (17)*, 17–1721.

Wade, N., & Tatler, B. (2005). *The Moving Tablet of the Eye: The Origins of Modern Eye Movement Research*. Oxford: University Press.

9. Anhang

9.1 Formular Einverständniserklärung der Probanden

Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum – Großhadern,
Marchioninstr. 15, 81377 München

Prof. Dr. med. Michael Strupp, FANA, FEAN
Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum und
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

**Deutsches Schwindel- und
Gleichgewichtszentrum**

Sprecher: Prof. Dr. T. Brandt

Vertreter: Prof. Dr. M. Dieterich
Prof. Dr. S. Glasauer

Tel.: +49 89 7095 - 6676

Fax: +49 89 7095 - 8855

www.deutsches-schwindelzentrum.de

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, 09.10.2021

PROBANDENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG für Eltern (gesetzliche Betreuer) gesunder minderjähriger Kontrollpersonen

Sehr geehrte Damen und Herren,
mit diesem Aufklärungsbogen möchten wir Sie über den Ablauf und die Hintergründe der Studie

„Systematische und standardisierte Untersuchung des vestibulären und okulomotorischen Systems bei Patienten mit lysosomalen Speichererkrankungen sowie in klinischen Verdachtsgruppen“

informieren.

Die Untersuchung wird von der Neurologischen Klinik und dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum durchgeführt.

Bitte lesen Sie diese Aufklärung sorgfältig durch. Die enthaltene Information beschreibt die Voraussetzungen, um an der Studie teilzunehmen. Fragen im Verlauf der Studie richten Sie bitte an Frau Dr. T. Bremova, Tatiana.Bremova@med.uni-muenchen.de, Tel. 089-4400-74836.

Ziele der Studie

Ziel dieser Studie ist es, bei gesunden Kindern unterschiedlichen Alters verschiedene Augenbewegungen und das Gleichgewichtssystem zu untersuchen. Diese können dann mit den Augenbewegungen von Kindern mit bestimmten Erkrankungen des Stoffwechsels verglichen werden, um bei diesen Kindern die Diagnose schneller und einfacher stellen zu können. Es ist eine einfache Untersuchung mit einer Kamera, die

die Augenbewegungen und Kopfbewegungen aufzeichnet, geplant. Diese Kamera (sog. EyeSeeCam) ist an einer Brille befestigt, die dem Kind aufgesetzt wird. Dieses System wird bereits seit mehr als 10 Jahren für die routinemäßige Untersuchung von Patienten eingesetzt.

Die „EyeSeeCam“ Kamera besitzt eine sehr hohe Genauigkeit für die Messung von Augenbewegungen, so dass ihr Einsatz das Vorliegen der Augenbewegungsstörungen nachgewiesen werden kann und dadurch wichtige klinische Zeichen (z.B. Unfähigkeit schnell nach oben und unten zu schauen) wesentlich leichter und früher erkannt werden können. Im Rahmen dieser Studie wird ebenfalls das Gleichgewichtssystem und die Verschaltung mit den Augenbewegungen, der sog. vestibulo-okuläre Reflex, untersucht. Dieser Reflex wird durch das Drehen des Kopfes, während der Fixierung eines auf dem Monitor dargestellten Punktes, getestet.

Sie werden angesprochen, an dieser Studie teilzunehmen, da bei Ihrem Kind keine Störungen der Augenbewegungen und des Gleichgewichtssystem bekannt sind. Dadurch erfüllt Ihr Kind die Kriterien für die Teilnahme an unserer Studie als „gesunde Kontrollperson“. Der Termin „Kontrollperson“ zieht sich auf die gesunde „Kontrolle“ zur Patienten zurück, die in unserer Studie eingeschlossen werden.

Die Ergebnisse der Kontrollpersonen werden dann mit denen von Patienten oder möglichen Patienten desselben Alters verglichen.

Durchführung der sog. videookulographischen Untersuchung (VOG):

Die Augenbewegungen und Kopfbewegungen werden mit einer in einer Brille befestigten Kamera aufgenommen. Für diese Studie wird das System „EyeSeeCam“ (www.eyeseecam.com) benutzt. Ihr Kind wird aufgefordert, ein bewegtes Bild (Smileys, bunte Punkte unterschiedlicher Form) mit den Augen zu verfolgen, während es die Brille trägt (s. Abbildung 1). Dann wird sein Kopf vom Untersucher 10 Mal nach rechts und 10 Mal nach links gedreht, während es einen Punkt, der auf dem Monitor aufgezeichnet ist, fixiert. Der Zeitaufwand dieser Untersuchung beträgt insgesamt 20 Minuten.



Abbildung 1: Der Aufbau der sog. video-okulografischen Methode. Das Kind beobachtet die bewegenden Smileys, die auf dem Monitor präsentiert werden. Die Informationen über die Augenbewegungen werden im Program „EyeSeeCam“ im Notebook abgespeichert und nachträglich pseudonymisiert ausgewertet.

Risiken und Nebenwirkungen:

Das verwendete Untersuchungsverfahren wird seit mehr als 10 Jahren routinemäßig in vielen Kliniken weltweit eingesetzt. Da es sich um eine nicht invasive Untersuchung handelt, sind die Risiken minimal. Sollten alle Sicherheitshinweise, die im Systemmanual aufgeführt sind, angehalten werden, besteht kein gesundheitliches Risiko für die getesteten Personen.

Vertraulichkeit der Daten und Widerruf der Einwilligung zur Teilnahme:

Bei dieser Studie werden die gesetzlichen Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Ihrem Kind erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder sein Name noch seine Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben. Im Falle des Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Prof. Dr. med. M. Strupp, FANA, FEAN, Dr. T. Bremova.

Die Unterlagen werden im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (IFB^{LMU}), Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, Marchioninistraße 15, 81377 München für 4 Jahre aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es die eigene Sicherheit Ihres Kindes erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der

wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.“

Versicherung:

Für diese Studie besteht keine gesetzliche Versicherungspflicht, da es sich um eine Verfahrensstudie handelt, und die Verfahren bereits in der klinischen Routine angewendet werden. Es wird eine verschuldensunabhängige Personenschadensversicherung abgeschlossen. Es besteht keine Wege-, sowie Unfallversicherung.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität auf ethischen und rechtlichen Aspekte überprüft.

Einwilligungserklärung:

Ich, _____, geb.

Name und Geburtsdatum eines Elternteils (Mutter, Vater oder anderer gesetzlicher Betreuer)

von _____, geb.

Name und Geburtsdatum Ihres Kindes

wurde über den Inhalt, Ablauf und mögliche Risiken der oben genannten Studie informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, um den Aufklärungsbogen zu lesen und den Inhalt zu verstehen. Alle, die von mir gestellten Fragen, wurden beantwortet. Ich behalte mir das Recht vor, die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie zurückzuziehen. Ich habe verstanden, dass die von mir erhobenen medizinischen Daten in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht werden können und dass die Studienärzte gesetzlich verpflichtet sind, im Rahmen des Datenschutzgesetzes, diese Daten zu anonymisieren und streng vertraulich zu behandeln.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe dieser Patienteninformati on einverstanden.

Hiermit willige ich in die Teilnahme an der Studie ein:

— Ort Datum Unterschrift Mutter
(ggf. anderer gesetzlicher Betreuer)

— Ort Datum Unterschrift Vater
(ggf. anderer gesetzlicher Betreuer)

Unterschrift des aufklärenden Arztes

9.2 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp, für das Überlassen des Themas und die Unterstützung. Ganz großes Lob auch an meine Betreuerin Frau Dr. med. Tatiana Brémova für die tatkräftige Unterstützung, Hilfe und Geduld, die sie mir entgegengebracht hat. Zudem bedanke ich mich bei Herrn Stanislavs Bardins für die technische Anleitung und Unterstützung bei der Datenanalyse.

Ich bedanke mich auch bei der Hausarztpraxis Dr. med. Matthias Ihßen in Kyllburg für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Unterstützung. Vielen Dank auch an den St. Laurentius Kindergarten in Seffern und die KiTa in Wißmannsdorf für die gute Zusammenarbeit.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinem Partner, die mir ununterbrochen und geduldig zur Seite standen.

9.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich diese Dissertation mit dem Titel:

**Erarbeitung von Referenzwerten
der Videookulographie bei gesunden Probanden**

selbstständig angefertigt habe und außer der hier angegebenen Hilfsmittel keine weiteren verwendet habe und alle Erkenntnisse, die ich aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen habe, als solche kenntlich gemacht und ihre Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle jeweils nachgewiesen habe.

Sarah Hoffmann

Sefferweich, den 10.10.2021

Unterschrift