

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik,
Klinik der
Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. M. Dieterich

**Auswirkungen chronischer Rückenschmerzen
auf die Okulomotorik –
Hinweise auf Störungen der Kleinhirnfunktion**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Antonia Fritz
aus München
2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Straube

Mitberichterstatter: PD Dr. Denise Vogt

Mitbetreuung durch die
promovierten

Mitarbeiter*innen: PD Dr. Ruth Ruscheweyh,
Dr. Thomas Eggert

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Zielsetzung.....	7
2. Hintergründe	8
2.1. Chronische Rückenschmerzen.....	8
2.2. Pathophysiologie der Chronifizierung	12
2.3. Okulomotorik	16
2.4. Veränderungen der Okulomotorik bei chronischen Schmerzpatienten.....	21
2.5. Cerebellum und Nozizeption	23
3. Methodik	26
3.1. Probanden	26
3.2. Aufbau und visuelle Stimuli	32
3.3. Paradigmen	35
3.4. Datenanalyse.....	39
4. Ergebnisse.....	45
4.1. Ergebnisse der deskriptiven Statistik.....	45
4.2. Ergebnisse der Einzelsakkadenaufgaben.....	47
4.3. Ergebnisse der sequence-Aufgabe	54
4.4. Ergebnisse der smooth pursuit-Aufgabe	56
5. Diskussion.....	63
5.1. Diskussion der Methodik.....	63
5.2. Diskussion der Ergebnisse	67
6. Zusammenfassung.....	81
7. Referenzen	83
8. Abbildungsverzeichnis	90
9. Tabellenverzeichnis	91
10. Anhang	92

10.1.	Allgemeiner Anamnesebogen	92
10.2.	Fragebogen Allgemeine Depressionsskala (ADS)	94
10.3.	Mini Mental Status Test (MMST-Fragebogen)	95
11.	Danksagung	97

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressions Skala
Ca ²⁺	Calcium
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
DFRS	Deutscher Forschungsbund Rückenschmerz
DNIC	diffuse noxious inhibitory control
FEF	Frontales Augenfeld
GABA	γ-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
IQR	Interquartilenabstand
LBP	Low back pain
LGN	Lateraler Nucleus geniculatum
LIP	Lateraler intraparietaler Kortex
Lob	Lobulus
MA	Massachussets
Mg ²⁺	Magnesium
MLF	Medialer longitudinaler Faszikulus
MMSE	Mini Mental State Examination
MST	Mittlere superiore temporale visuelle Region
MT	Mittlere temporale visuelle Region
Ncl	Nucleus
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NO	Stickstoffmonoxid
NOT	Kern des optischen Trakts
NRS	Numeric Rating Scale
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
PP	Posteriorer parietaler Kortex
PPRF	Paramediane pontine Formatio reticularis
SC	Colliculus superior
SD	Standardabweichung
SEF	Supplementäres Augenfeld

SPSS

Statistical Package for Social Sciences

TRPV1-Rezeptor

Transient Receptor Potential Vanilloid 1-Rezeptor

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in „Pain“ veröffentlicht (Ruscheweyh, Fritz et al. 2018).

1. Zielsetzung

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es, den Einfluss chronischer Rückenschmerzen auf kognitive Verarbeitungsprozesse, im Speziellen auf okulomotorische Prozesse, zu untersuchen und einzuordnen. Dieser Frage soll mit Hilfe von Augenbewegungsuntersuchungen nachgegangen werden. Die Untersuchungen konzentrieren sich vor allem auf vom Kleinhirn gesteuerte Augenbewegungen, die neben kortikalen Einflüssen auch zerebelläre Einflüsse haben. Die Untersuchung spezifischer Augenbewegungen lassen dann auch Rückschlüsse auf mögliche Störungen von zerebellären Regelkreisen, die an der Steuerung von Augenbewegungen beteiligt sind, zu.

Eine Arbeitsgruppe der Neurologischen Klinik und Poliklinik Großhadern fand heraus, dass Patienten mit einem Kleinhirnfarkt eine veränderte Schmerzwahrnehmung aufweisen (Ruscheweyh, Kühnel et al. 2014). Die Patienten zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit gegenüber Hitze und wiederholten mechanischen Reizen. Die endogene Schmerzhemmung der Patienten war, verglichen mit den Kontrollprobanden, ebenfalls reduziert.

Es konnte also gezeigt werden, dass das Kleinhirn eine Rolle spielt bei der Schmerzwahrnehmung und der Modulation von Schmerzen. Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate vorangegangener Tier- und funktioneller Bildgebungsstudien, die ebenfalls eine Beteiligung des Kleinhirns an der Schmerzverarbeitung vermuten ließen (Helmchen, Mohr et al. 2003, Moulton, Schmammann et al. 2010). Basierend auf diesen Erkenntnissen stellte sich die Frage, ob die Kleinhirnfunktion bei chronischen Schmerzpatienten verändert ist.

In der Tat konnten bereits mehrere Studien bei chronischen Schmerzpatienten zeigen, dass Veränderungen auf kortikaler und zerebellärer Ebene stattgefunden haben (siehe Kapitel 2.4 "Veränderungen der Okulomotorik bei chronischen Schmerzpatienten"). Doch bisher gibt es noch keine derartigen Untersuchungen für die große Gruppe der Rückenschmerzpatienten.

Die Studie soll untersuchen, ob chronische, anhaltende Rückenschmerzen mit Veränderungen zerebellärer Regelkreise einhergehen, also eine zerebelläre Funktionsstörung möglicherweise zu der Chronifizierung von Rückenschmerzen beiträgt.

Hierfür stellten wir die Hypothese auf, dass chronische Rückenschmerzen Auswirkungen auf die Okulomotorik haben, welche unter Umständen Hinweise liefern könnten auf Störungen der Kleinhirnfunktion.

Um dies zu zeigen, wurden 30, zum Teil langjährige, Rückenschmerzpatienten hinsichtlich subjektiver und objektiver Veränderungen durch ihre Erkrankung untersucht und mit gesunden Kontrollprobanden verglichen:

- Objektive Veränderungen wurden mittels Augenbewegungsmessungen erhoben und verglichen.
- Subjektive Veränderungen wurden mithilfe ausführlicher Anamnesegespräche und Fragebögen zur Einschätzung der eigenen psychischen Verfassung erhoben.

Augenbewegungen, sowohl sakkadische als auch glatte Folgebewegungen ("smooth pursuit"), dienen als motorische Funktion, die gemessen wurde, da hier gut validierte Protokolle vorliegen und relativ leicht reproduzierbare Messungen möglich sind. Des Weiteren existiert ein genaues Wissen über die zerebralen Strukturen, die an der Steuerung der Augenbewegungen beteiligt sind.

2. Hintergründe

2.1. Chronische Rückenschmerzen

Chronische Rückenschmerzen sind klassischerweise definiert als Schmerzen, die länger als 3 Monate andauern. Bei kürzer anhaltenden Beschwerden spricht man von akuten (< 6 Wochen anhaltend), bzw. von subakuten (> 6 Wochen, aber < 3 Monate anhaltenden) Rückenschmerzen (Volinn, Van Koeveering et al. 1991). Eine US-amerikanische Studie (Von Korff and Dunn 2008) zeigte jedoch, dass eine rein zeitliche Einteilung der Multidimensionalität des chronischen Schmerzes nicht gerecht werden kann. Daher schlugen sie vor, chronischen Schmerz zusätzlich über einen Risikoscore zu definieren, der gebildet wird aus Schmerzintensität, Aktivitätsbeeinträchtigung, Schmerztagen, zusätzliche Schmerzlokalisationen, sowie einem Depressions-Wert.

Man unterscheidet generell spezifische von unspezifischen Rückenschmerzen. Bei erstgenannten Rückenschmerzen kann eine spezifische Ursache der Beschwerden erhoben werden. Hierzu zählen beispielsweise entzündliche Prozesse, Spinalkanalstenosen, Bandscheibenvorfälle, neoplastische Veränderungen im Bereich der Wirbelsäule und viele weitere Erkrankungen. An der Entstehung der Schmerzen können zahlreiche anatomische Komponenten der Wirbelsäule beteiligt sein, wie etwa die Facettengelenke, Bandstrukturen, Faszien, Blutgefäße, die Spinalnerven und deren Nervenwurzeln oder die Nuclei pulposi (Deyo and Weinstein 2001),(van Roy, Barbaix et al. 2001). Jedoch gehören nur etwa 15% der Patienten mit Rückenschmerzen dieser Gruppe an (Göbel 2001). Bei der großen Mehrheit (80-90%) der Patienten, die mit anhaltenden Rückenschmerzen vorstellig werden, kann kein anatomisches oder neurologisches Korrelat als Ursache erhoben werden. Somit stützen sich hier die Diagnostik und das Verlaufsmonitoring vor allem auf die Berichte und Angaben der Betroffenen.

In westlichen Ländern sind 70-85% der Bevölkerung mindestens einmal im Leben von Rückenschmerzen betroffen, die Punktprävalenz liegt durchschnittlich bei 30% (Andersson 1999). Die Auswirkungen betreffen nicht nur private und gesundheitliche Aspekte, auch wirtschaftliche Folgen für die gesamte Gesellschaft eines Landes sind zu betrachten und wurden bereits in zahlreichen Studien erhoben.

Die „Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.“ gibt die Häufigkeit chronischer Schmerzen mit ungefähr 10-20% der Bevölkerung in Deutschland an, in absoluten Zahlen sind dies 8 bis 16 Millionen Menschen. Die häufigste Ursache hierfür seien chronische Rückenschmerzen. In einem Faktenblatt zum „Aktionstag gegen den Schmerz“ werden auch einige direkte Folgen der hohen Zahl an chronischen Schmerzpatienten genannt. Die Patienten müssen zum einen sehr lange auf eine definitive Diagnose warten, wodurch häufige Arztbesuche und eine hohe Unzufriedenheit bei den Patienten generiert werden. 50% der Patienten sind durch die Erkrankung in ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt, sie spüren die Auswirkungen auf ihr Beschäftigungsverhältnis und fast 40% geben Beeinträchtigungen im privaten Bereich an, bis hin zur gesellschaftlichen Isolierung. Auch Hausärzte wurden in Deutschland befragt, wie gut sie die Behandlung chronischer Schmerzpatienten beherrschen. 78% gaben an, weitere Unterweisungen und Richtlinien zu benötigen. Insgesamt schätzt die „Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.“, dass durch chronische Schmerzen pro Jahr Kosten in Höhe von 38 Milliarden Euro entstehen (siehe hierzu die Patienteninformation „Herausforderung Schmerz

auf der Website der Schmerzgesellschaft e.V., unter <https://www.schmerzgesellschaft.de/topnavi/patienteninformationen/schmerz>).

Im Jahr 2014 schätzte das US-amerikanische „Institute of Medicine“, dass ungefähr 100 Millionen Erwachsene in den USA von chronischen Schmerzen betroffen sind. Dies verursache Kosten in Höhe von 635 Milliarden US-Dollar durch medizinische Behandlungen, aber auch durch einen Rückgang der Produktivität aufgrund von Arbeitsausfällen (Deyo, Dworkin et al. 2014).

In Großbritannien beispielsweise verursachen Rückenschmerzen 12.5% der Krankheitstage pro Jahr. In Schweden sind es 13.5%, was 14.8 Millionen Arbeitstagen jährlich entspricht. Diese Angaben sind auf nahezu alle westlichen Länder übertragbar. Das deutsche Bundesministerium für Gesundheit gibt für das Jahr 2015 die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage mit 36.001.406 an (www.bundesgesundheitsministerium.de). Ebenfalls im Jahr 2015 war die ICD-10-Diagnose M54, Rückenschmerzen, für 4293 der insgesamt 172.921 Frühberentungen (2.5%) verantwortlich (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, www.gbe-bund.de).

„Die Deutsche Rückenschmerzstudie“ von 2003/2006 ermittelte, dass die Stichtagprävalenz von Rückenschmerzen in der deutschen Bevölkerung zwischen 32 und 49% liegt. Die Lebenszeitprävalenz, wenigstens einmal im Leben an Schmerzen im Rücken zu leiden, liegt sogar deutlich höher, zwischen 74 und 85%. Eine Telefonumfrage des Robert-Koch-Instituts der Jahre 2003 und 2009 zeigte einen nahezu linearen Anstieg der Häufigkeit chronischer Rückenschmerzen mit zunehmendem Alter. Eine postalische Umfrage durch den „Deutschen Forschungsverbund Rückenschmerz“ (DFRS) untersuchte außerdem den Einfluss der Zugehörigkeit zu einer bestimmten sozialen Schicht auf die Häufigkeit von Rückenschmerzen. Es konnte gezeigt werden, dass ein niedriges Bildungsniveau mit einer deutlich erhöhten Punktprävalenz für Rückenschmerzen einhergeht. Hingegen konnte kein Zusammenhang zwischen dem Einkommen oder der beruflichen Position und der Rückenschmerzhäufigkeit hergestellt werden (Schmidt, Moock et al. 2011).

Nicht nur der Arbeitsausfall verursacht hohe Kosten, auch häufige Arztbesuche führen zu einer enormen Belastung für das Gesundheitssystem. Shekelle untersuchte 1995 für den US-amerikanischen Raum die Kosten, die durch unterschiedliche ärztliche Behandlung von Rückenschmerzen verursacht werden. Über einen Beobachtungszeitraum von 3 bis 5 Jahren kam es bei 686 Probanden zu insgesamt 8825 Arztbesuchen, hierzu gehörten nach Häufigkeit

sortiert Chiropraktiker, Allgemeinmediziner, Orthopäden, Osteopathen, Internisten und andere. Weiterhin wurde unterschieden zwischen den Kosten der ambulanten und der stationären Behandlung. Für jeden Patienten wurden in Zusammenhang stehende Arztbesuche als eine Episode zusammengefasst. Die mittleren Kosten pro Episode waren je nach Behandler sehr unterschiedlich. Die Kosten bei ambulantem Besuch des Chiropraktikers lagen pro Episode im Mittel bei 281 US-Dollar, beim Allgemeinmediziner lagen sie bei 120 US-Dollar. Die mittleren Kosten für eine stationäre Behandlung variierten zwischen 1360 und 3906 US-Dollar (Shekelle, Markovich et al. 1995).

Für Deutschland konnten im Jahr 2000 Zahlen erhoben werden, die zeigten, dass von 900 Arztbesuchen in einer Facharztpraxis 36% davon aufgrund von Schmerzen erfolgen (Willweber-Strumpf, Zenz et al. 2000). In den Jahren 2005/2006 wurden dieselben Praxen erneut zur Teilnahme an einer Umfrage zur Schmerzprävalenz ausgewählt. Am Tag der Befragung gaben 42.5% der Patienten akute oder chronische Schmerzen ursächlich für den Arztbesuch an, deutlich am häufigsten wurden Rückenschmerzen als Schmerzlokalisierung angegeben. 14.3% der Befragten gaben an, aufgrund der Schmerzen zeitweise berufsunfähig zu sein. Insgesamt fand somit kein Rückgang der Prävalenz von Schmerzen in deutschen Arztpraxen zwischen 2000 und 2006 statt, vielmehr kam es zu einer leichten Zunahme der durch Schmerzen bedingten Arztbesuche (Friessem, Willweber-Strumpf et al. 2010).

Neuere Zahlen für Deutschland liefert eine 2019 veröffentlichte Studie von Claus und Kollegen, ausgewertet wurden hier die Angaben von 16.792 Mitarbeiter eines großen deutschen Chemiekonzerns. Hier wurde die Lebenszeitprävalenz Rückenschmerzen zu erleiden mit 72.5% angegeben. Viel erschreckender war jedoch das Ergebnis, dass 33.5% der Befragten in den vergangenen 12 Monaten Rückenschmerzen erlitten, die sie davon abhielten, ihre normalen Arbeitsaufgaben zu erledigen. Diese Prozentzahl teilte sich auf in 16.7%, die 1 bis 7 Tage ausfielen, 10.3% für 8 bis 30 Tage und 6.5% davon konnten sogar mehr als 30 Tage ihre Arbeit nicht wie gewohnt ausüben (Claus, Schuster et al. 2019).

Diese Zahlen für Deutschland und die Welt verdeutlichen, wie verbreitet Rückenschmerzen sind und mit welchen multifaktoriellen Herausforderungen unser Gesundheitssystem, die Wirtschaft und jede einzelne Privatperson konfrontiert werden.

2.2. Pathophysiologie der Chronifizierung

Dass Rückenschmerzen und insbesondere die chronische Form eine große Belastung für westliche Gesundheitssysteme sind, konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Im Folgenden soll erläutert werden, wie unspezifische Rückenschmerzen überhaupt entstehen können und wie es zur Chronifizierung kommt.

Schmerzempfindung beginnt peripher an den Nozizeptoren, wenn ein gewebeschädigender Reiz (Noxe), wie beispielsweise Kälte, Hitze, sowie chemische oder mechanische Reize, auf die sensorischen Nervenenden trifft. Es konnten bereits viele verschiedene Rezeptormoleküle erforscht werden, die spezifisch für die einzelnen Noxen sind. Von großer allgemeiner Bekanntheit ist zum Beispiel der TRPV1-Rezeptor („Capsaicin-Rezeptor“), der sowohl auf Hitze als auch auf den Stoff Capsaicin reagiert.

Der mechanische/chemische/thermische Reiz wird nun in ein Generatorpotenzial umgewandelt und über Nervenfasern vom A δ - oder C-Typ nach Erlanger/Gasser zum Rückenmark weitergeleitet (Erlanger, Gasser 1930). Hier angekommen, findet im Hinterhorn die erste Umschaltung auf das zweite Neuron statt. Auch eine hemmende oder verstärkende Modulation findet bereits auf dieser Ebene statt. Hemmung erfolgt über GABA, Glyzin, Cannabinoide und endogene Opiode, eine aktivierende Wirkung entfalten Glutamat, Substanz P oder Calcitonin gene-related peptide (CGRP).

Die afferenten Bahnen verlaufen topisch geordnet im Tractus spinothalamicus; von sakral und lumbal kommende Afferenzen verlaufen lateral, zervikale Afferenzen liegen medial im Vorderseitenstrang. Im Thalamus angekommen, erfolgt eine Umschaltung auf das dritte Neuron, um dann den Zielort, den primären und sekundären somatosensorischen Kortex, zu erreichen. Elektrophysiologische und bildgebende Studien konnten zeigen, dass eine Verarbeitung der noxischen Reize auch im Gyrus postcentralis, der Inselrinde und dem mittleren Anteil des Gyrus cinguli stattfindet.

Eine wichtige Rolle in der Schmerzverarbeitung spielen auch absteigende Bahnen, die über hemmende Einflüsse das Schmerzempfinden modulieren und regulieren können. Als wichtige Transmitter sind hier aus der Gruppe der endogenen Opiode Dynorphin, β -Endorphin und Enkephalin, sowie als weitere Neurotransmitter Serotonin oder Noradrenalin zu nennen.

Das akute Schmerzempfinden soll den Körper vor weiteren Gewebeschäden und Verletzungen bewahren. Im Gegensatz zu akuten Schmerzen, denen eine wichtige Warn- und Schutzfunktion zukommt, erfüllen chronische Schmerzen diesen Zweck nicht mehr.

Zur Chronifizierung beitragen kann eventuell ein lokaler Teufelskreis. Durch einen Schmerzreiz schütten die nozizeptiven peripheren Nervenenden bestimmte Neuropeptide aus, die vasodilatierend und permeabilitätssteigernd wirken. Daraus entsteht ein Ödem, es wird Bradykinin freigesetzt und dadurch wiederum steigert sich die Empfindlichkeit der Nozizeptoren (van Roy, Barbaix et al. 2001).

Auch im Rückenmark kommt es zu biochemischen Veränderungen. Exemplarisch soll hier die zentrale Sensibilisierung durch NMDA-Rezeptoren im Hinterhorn erläutert werden. Bei länger anhaltendem Schmerzreiz werden vermehrt Substanz P und erregende Aminosäuren (vor allem Glutamat) ausgeschüttet. Die Depolarisation durch die Wirkung von Glutamat am AMPA-Rezeptor verdrängt Magnesium (Mg^{2+}) aus dem Kanal des NMDA-Rezeptors, sodass Calcium (Ca^{2+}) in die Zelle einströmen kann. Dies wiederum führt zu einer vermehrten Freisetzung von Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid (NO), welche die Erregbarkeit der Rückenmarks-Neurone steigern. Dies bedingt im Endeffekt, dass mehr und stärkere Schmerzreize höhere Hirnzentren erreichen (Petrenko, Yamakura et al. 2003).

Aber auch eine rasch einsetzende zentrale Sensibilisierung bei länger anhaltendem Schmerzreiz trägt zur Chronifizierung bei. Manche Theorien gehen auch davon aus, dass eine pathologisch verminderte oder ausbleibende Hemmung durch absteigende Bahnen die Ursache chronischer Schmerzen ist. Yarnitsky et al. untersuchten in einer prospektiven Studie, in wie weit präoperative Unterschiede in der endogenen Schmerzhemmung mit dem postoperativen Auftreten chronischer Schmerzen korrelierten. Das schmerzhemmende System („diffuse noxious inhibitory control (DNIC)“) von 63 schmerzfreien Patienten, die sich einer Thorakotomie unterziehen mussten, wurde 1 bis 3 Tage vor der OP evaluiert. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer geringer ausgeprägten Fähigkeit zur endogenen Schmerzhemmung und dem häufigeren Auftreten von chronischen Schmerzen nach der Operation gezeigt werden. Es liegt also nahe, dass einige Menschen mit einer reduzierten Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung eine höhere Anfälligkeit bzw. eine Prädisposition für die Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome vorweisen (Yarnitsky, Crispel et al. 2008).

Borsook et al. entwickelten 2012 ein Modell für Migräne-Patienten, welches leicht auf Rückenschmerzpatienten übertragen werden kann. Es zeigt, wie die rezidivierenden Schmerzattacken als Stressoren auf das Gehirn wirken und zur Chronifizierung beitragen. Borsook konstatierte, dass wiederholter Stress (in Form der Schmerz-Attacken) zu strukturellen und biochemischen Veränderungen bzw. Schädigungen im Gehirn führt. Messbar ist hier zum Beispiel ein Anstieg der proinflammatorischen Zytokine Interleukin 1 oder 6. Das Gehirn antwortet auf den Stress nun fehlerhaft („maladaptiv“), was die Entwicklung und Unterhaltung des chronischen Schmerzes fördert (Borsook, Maleki et al. 2012).

Zu diesen Ergebnissen passend fanden Vachon-Preseau et al. heraus, dass bei chronischen Rückenschmerzpatienten die Cortisol-Basalraten, das „Stresshormon“ des Körpers, im Vergleich zu Probanden ohne dauerhafte Schmerzen signifikant erhöht sind (Vachon-Preseau, Roy et al. 2013).

Sowohl die Empfindung akuter Schmerzen, als auch die Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome ist inter-individuell sehr verschieden. Eine Erklärung könnte sein, dass die Fähigkeiten zur endogenen Schmerzhemmung unterschiedlich ausfallen. In Tier- als auch in Gen-Studien konnten einige genetische Polymorphismen detektiert werden, die mit einer höheren Schmerz-Empfindungs-Basalrate einhergehen. Eine prospektive Studie konnte zeigen, dass eben diese höhere Schmerz-Empfindungs-Basalrate mit einem höheren Risiko der Entwicklung späterer chronischer Schmerzen in Zusammenhang steht (Diatchenko, Slade et al. 2005). Staud sieht die Ursachen hierfür nicht nur in der stärker empfundenen Schmerzintensität, sondern auch in einer ineffizienteren endogenen und exogenen (durch Analgetika) Schmerzhemmung (Staud 2012). Auch Umwelteinflüsse und persönliche Erlebnisse haben Anteil an der Modellierung des zentralen Nervensystems und des Schmerz-Erlebens (Edwards 2005).

Die oben beschriebenen Mechanismen tragen alle zur Chronifizierung bei, letztlich kommt es aber immer auch zu strukturellen Veränderungen. Es kommt zu Haltungsänderungen, zu Bewegungseinschränkungen und zur Bildung neuer synaptischer Verbindungen, die die schmerzhaft empfundene Empfindung aufrechterhalten, sowie zu einem dauerhaften Funktionsverlust hemmender Neurone.

Doch auch nicht direkt messbare Faktoren nehmen Einfluss auf den Verlauf von Rückenschmerzen. Die Persönlichkeitsstruktur des Patienten, seine Fähigkeiten mit emotionalen Belastungen umzugehen, sowie seine Integration in ein soziales Umfeld bestimmen die Chronifizierung von Schmerzen mit (Göbel 2001).

Linton erhob in einer Übersichtsarbeit psychologische Risikofaktoren, die das Auftreten von Rücken- und Nackenschmerzen begünstigen und die mit einem gehäuften Übergang akuter Schmerzen in ein chronisches Stadium assoziiert sind. Im Gegensatz zu Göbel (siehe oben) fand er keine Hinweise, dass eine schmerz-anfällige Persönlichkeitsstruktur existiert, doch zahlreiche psychologische Variablen sind dennoch signifikant häufiger mit Schmerzen in Verbindung zu setzen. Zu den von Linton gefundenen Faktoren zählen Depression, Angst, psychische Belastungen und individuelle Eigenschaften mit Schmerz umzugehen. Abschließend spricht er diesen Risikofaktoren sogar eine größere Bedeutung zu, als beispielsweise biomedizinischen und biomechanischen Faktoren (Linton 2000).

2.3. Okulomotorik

Messungen der Augenbewegungen werden hauptsächlich zur Erforschung der Kleinhirn- und der Hirnstamm-Funktionen verwendet, da die Generierung von Sakkaden und der glatten Augenfolgebewegungen größtenteils dort stattfindet. Neuere okulomotorische Paradigmen erlauben aber auch Einsicht in die Funktion von parietalen und frontalen Hirnabschnitten. So werden zum Beispiel sogenannte Anti-Sakkaden, Sakkaden, die in Gegenrichtung zu einem plötzlich auftauchenden Sehziel gemacht werden, durch Läsionen des präfrontalen Kortex beeinträchtigt.

Das sakkadische System

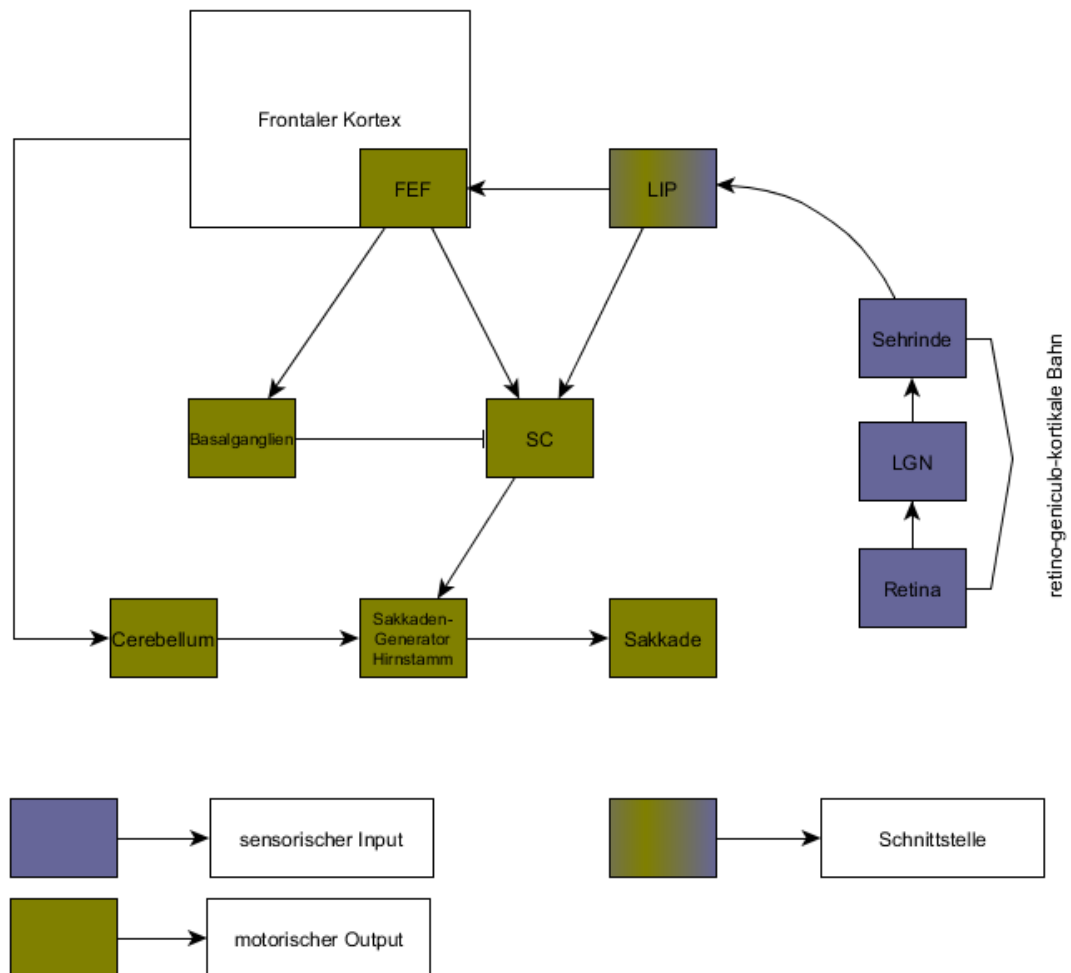
Sakkaden sind die schnellsten Augenbewegungen, die ein Mensch oder ein Tier ausführen kann. Sie dienen dem Zweck, ein Objekt am Ort des schärfsten Sehens, der Fovea zu halten. Es können reflexive Sakkaden, beispielsweise als Teil des Nystagmus, von willkürlichen Sakkaden, bei Auftreten eines neuen Reizes, unterschieden werden.

Einen groben Überblick über die Generierung von willkürlichen Sakkaden soll die folgende Zusammenfassung geben (Abb. 1):

Die visuelle Information erreicht über die retino-geniculo-kortikale Bahn die primäre Sehrinde und wird von dort aus in mehreren Schritten weiterverarbeitet, um eine motorische Aktion zu initiieren. Als Schaltstelle zwischen sensorischer und motorischer Verarbeitung fungiert der laterale intraparietale Kortex (LIP), dessen Projektionen sowohl den Colliculus superior (SC), als auch das frontale Augenfeld (FEF) erreichen. Das FEF hebt die Fixation auf und startet somit die willentliche Sakkade. Afferenzen ziehen dann entweder direkt zum Kleinhirn, zum SC oder nehmen einen Umweg über die Basalganglien. Die Projektionen des Kleinhirns und des SC ziehen zu Strukturen des Hirnstamms, die den prämotorischen Befehl zur Ausführung der Sakkade generieren. Hierzu zählen die paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF), Kerne des medialen longitudinalen Faszikulus (MLF), der Ncl. prepositus hypoglossi, die Reticulatio formatio im Mesenzephalon und einige weitere. Die hier liegenden exzitatorischen „burst Neurone“ projizieren auf die Kerne der Augenmuskeln und ihre „Feuerrate“ korreliert mit der Geschwindigkeit der Augenbewegung. Als Gegenspieler fungieren die „omnipause

Neurone“, die kontinuierlich entladen, um Sakkaden zu inhibieren und erst ein Sistieren der Aktivität dieser Zellen lässt das Sakkadensignal, die sogenannten "burst Neurone" aktiv werden [(Leigh and Zee 2006), (Munoz and Everling 2004)].

Abbildung 1: Blockdiagramm der hauptsächlich an der Sakkaden-Generierung beteiligten Strukturen



angelehnt an eine Darstellung von Munoz und Everling, 2004

Das smooth pursuit-System

Die glatten Folgebewegungen des Auges (ab sofort immer "smooth pursuit" genannt) erlauben es, einem sich bewegenden Objekt visuell konstant zu folgen (Abb. 2). Smooth pursuit Augenbewegungen kommen eigentlich nur bei Tieren mit frontal liegenden Augen vor.

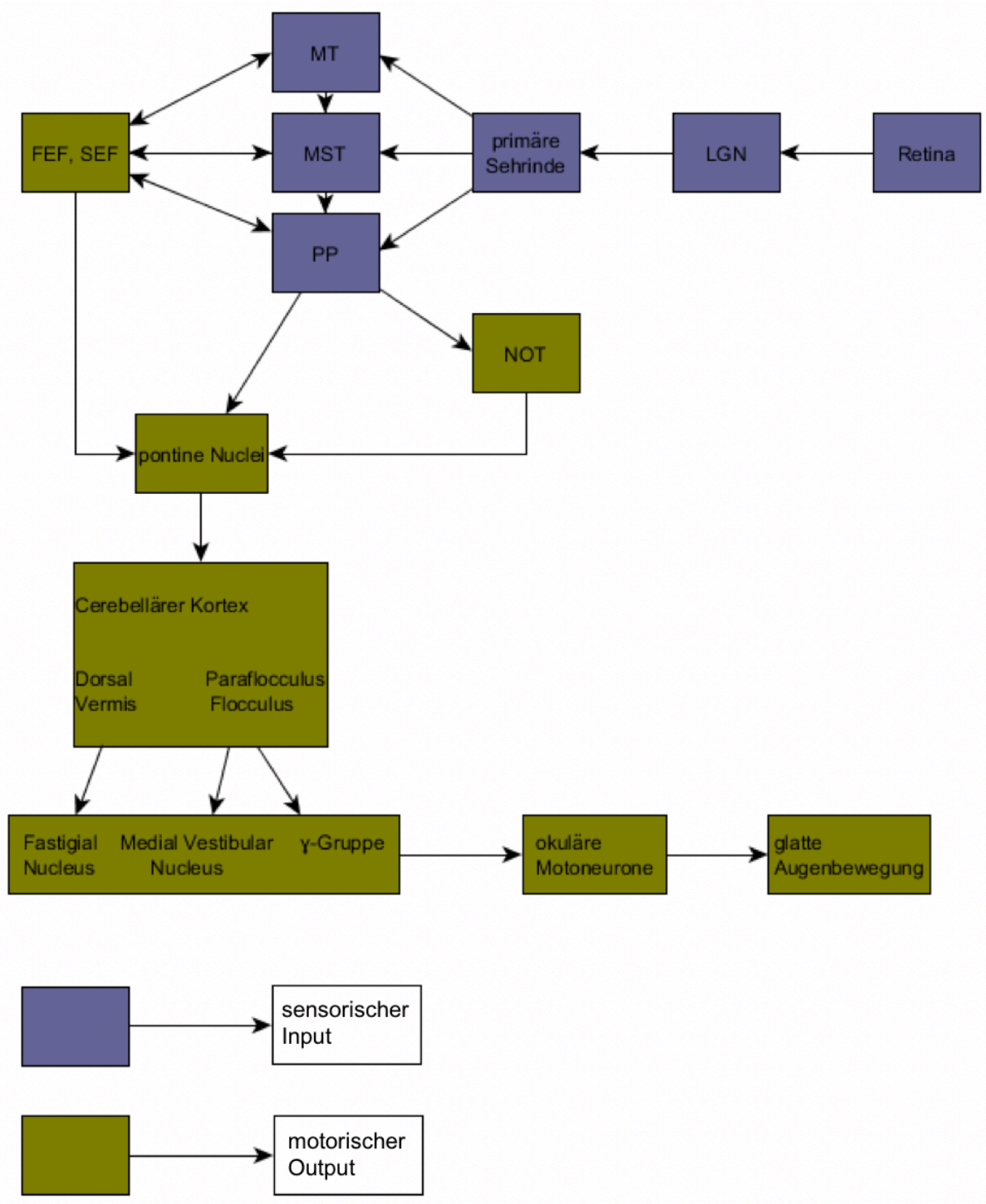
Der sich bewegende visuelle Stimulus erreicht über die Retina und das Corpus geniculatum laterale (LGN) die primäre visuelle Sehrinde. Retinotopisch angeordnete Projektionen ziehen zur mittleren temporalen visuellen Region (MT), deren Neuronen Geschwindigkeit und

Richtung des visuellen Stimulus entschlüsseln. Neuronen der medialen superioren temporalen visuellen Region (MST) berücksichtigen neben dem visuellen Stimulus auch die aktuelle Augenposition. Der posteriore parietale Kortex (PP) verarbeitet, um welche Art von visuellem Stimulus es sich handelt. Von diesen drei Regionen ziehen reziproke Projektionen zum frontalen und supplementären Augenfeld (FEF, SEF), die für die prädiktiven Aspekte des smooth pursuit wichtig sind. Absteigende Bahnen ziehen vom Frontalhirn, sowie von den extrastriatalen Anteilen zu pontinen Kernen, die sowohl Augenbewegungssignale, als auch visuelle Informationen weiterverarbeiten.

Der Kern des optischen Trakts (NOT) spielt unter Umständen eine Rolle bei der Initiierung des smooth pursuit und es ziehen Afferenzen von hier aus zu den pontinen Kernen, sowie zum Colliculus superior.

Das Kleinhirn hat verschiedene Funktionen bei der smooth pursuit Generierung. Vermis und Ncl. fastigii sind hauptsächlich für den Beginn des smooth pursuit zuständig, wohingegen Flocculus und Paraflocculus die smooth pursuit Antwort aufrechterhalten (Leigh and Zee 2006).

Abbildung 2: Blockdiagramm der hauptsächlich an der Generierung des smooth pursuit beteiligten Strukturen



angelehnt an eine Darstellung von Leigh und Zee, 2006

Anwendungsbereiche

Schon seit Jahrzehnten bedient sich die Neurophysiologie der Augenbewegungsmessung, um ein besseres Verständnis der Hirnfunktion zu erlangen (Gassel and Williams 1963).

Henriksson et al. untersuchten vier Patientengruppen mit verschiedenen neurologischen Störungen und konnten zeigen, dass die einzelnen Gruppen charakteristische Veränderungen der Okulomotorik aufwiesen (Henriksson, Hindfelt et al. 1981). Auch Wennmo et al. untersuchten schon 1983 Patienten mit Läsionen im Bereich des Kleinhirns und/oder des Hirnstamms und fanden zahlreiche signifikante Veränderungen der Augenbewegungen. Sie schlugen schon damals vor, dies für diagnostische Zwecke zu nutzen (Wennmo, Hindfelt et al. 1983).

Nicht nur Sakkadenaufgaben, sondern auch die Untersuchung des smooth pursuit liefert wichtige Hinweise auf Veränderungen der Hirnfunktionen. Straube et al. fanden heraus, dass bei Patienten mit einseitigen Kleinhirnläsionen der Beginn der glatten Augenbewegung verzögert stattfindet und auch die anfängliche Geschwindigkeit des smooth pursuit zur Läsionsseite hin war deutlich langsamer, als bei der Kontrollgruppe. Daraus folgerten sie, dass diverse Kerne im Kleinhirn eine Rolle bei der smooth pursuit-Initiierung spielen (Straube, Scheuerer et al. 1997).

Die Erforschung zerebraler Funktionen mittels okulomotorischer Messungen bei Patienten, bei denen man keine Veränderungen der okulomotorischen Fähigkeiten erwartet hätte, fand erste große Beachtung bereits im Jahre 1973. Holzmann et al. fanden signifikante Unterschiede des smooth pursuit zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen (Holzman, Levy et al. 1975).

Da bei der Generierung willkürlicher und unwillkürlicher Augenbewegungen zahlreiche verschiedene zerebrale und zerebelläre Areale involviert sind, sind Augenbewegungsmessungen ein objektives Mittel zur Beurteilung diverser Hirnfunktionen verschiedener Hirnabschnitte. Die in dieser Studie gemessenen Sakkaden und der smooth pursuit stellen verschiedene Bewegungen dar und entstehen in unterschiedlichen Regionen des Gehirns.

2.4. Veränderungen der Okulomotorik bei chronischen Schmerzpatienten

In der Vergangenheit wurden Studien zur Erforschung diverser Krankheitsbilder, die durch Schmerz geprägt sind, veröffentlicht, die als Messwert die Registrierung von Augenbewegungen benutzten.

Nicht nur Rückenschmerzpatienten sind jahrelangen chronischen Schmerzen ausgesetzt. Patienten, welche unter Nackenschmerzen litten, die durch ein Schleudertrauma verursacht wurden, zeigten 2 Jahre nach dem Unfall okulomotorische Auffälligkeiten, sowohl bei smooth pursuit als auch bei Sakkadenaufgaben. 62% der getesteten Patienten unterschieden sich in mindestens einer der gestellten Aufgaben deutlich von gesunden Probanden (Heikkilä and Wenngren 1998).

Eine dänische Arbeitsgruppe untersuchte, ob die Messung des smooth pursuit als diagnostisches und prognostisches Mittel bei chronischen Schleudertraumapatienten hilfreich sein könnte. Zwar gelang dies nicht, dennoch zeigten die Patienten mit persistierenden Nackenschmerzen signifikante Unterschiede bei der Ausführung glatter Folgebewegungen (Kongsted, Jorgensen et al. 2008).

Schwedische Forscher um Ulf Rosenhall haben sich 1996 den otoneurologischen, audiologischen und okulomotorischen Veränderungen bei Patienten mit unspezifischer Fibromyalgie gewidmet. Bei 58% der Patienten konnten pathologische Auffälligkeiten der glatten Augenbewegungen festgestellt werden. Immer war die mittlere Geschwindigkeit der Augenbewegung im Verhältnis zur Zielbewegung signifikant verringert, bei knapp einem Viertel der Patienten (24%) sogar hochgradig. Betroffen waren jedoch auch die Sakkaden, die Latenz zeigte sich hier bei den Patienten deutlich erhöht, die Geschwindigkeit war häufig verringert und die Genauigkeit nahm ab (Rosenhall, Johansson et al. 1996). Dies bestätigte, was Rosenhall bereits 1987 bei Patienten mit Fibromyalgie und Dysästhesie gezeigt hatte. Schon damals ergaben okulomotorische Tests, dass die Sakkadengeschwindigkeit herabgesetzt war und die Latenz anstieg. Rosenhall vermutete die Ursache der Veränderungen im Bereich des Hirnstamms und des Kleinhirns (Rosenhall, Johansson et al. 1987).

Okulomotorische Messungen können auch eingesetzt werden, um den Erfolg einer Therapie einzuschätzen oder um zwei Therapieformen zu vergleichen. Carlsson und Rosenhall

konnten so zeigen, dass Patienten mit Spannungskopfschmerzen sowohl von Physiotherapie, als auch von Akupunktur profitieren. Die Intensität der Kopfschmerzen nahm nach der Therapie ab und ihre Leistungen bei smooth pursuit- und Sakkadenmessungen verbesserten sich deutlich (Carlsson and Rosenhall 1990).

2.5. Cerebellum und Nozizeption

Dass das Kleinhirn eine wichtige Rolle in der Wahrnehmung und Weiterverarbeitung von nozizeptiven Reizen und insbesondere von Schmerzen spielt, ist in den vergangenen Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt.

Doch bereits im Jahre 1982 konnten Dey et al. zeigen, dass schon geringe Mengen Morphin, die in das anteriore Kleinhirn injiziert wurden, zu einer Analgesie bei Ratten führten. Ebenfalls konnte dieser Effekt mittels systemisch appliziertem Naloxon antagonisiert werden. Kein Effekt trat hingegen auf, wurde Morphin in die Region des posterioren Kleinhirns injiziert. Die Forscher folgerten daraus, dass das anteriore Kleinhirn die Nozizeption beeinflusst, indem schmerzunterdrückende Mechanismen im Hirnstamm aktiviert werden (Dey and Ray 1982).

Zahlreiche weitere Tierstudien untermauerten die Vermutung, dass das Kleinhirn nicht nur motorischen Input erhält, sondern dass auch sensorische und nozizeptive Informationen das Kleinhirn erreichen. So führte eine elektrische Stimulation des Nervus radialis bei Katzen über A β -, A δ - und C-Fasern zu einer Antwort der Kletterfasern im ipsilateralen Vorderlappen des Kleinhirns (Ekerot, Gustavsson et al. 1987). In einer nachfolgenden Studie testeten Ekerot und Kollegen die Auswirkungen verschiedener Rückenmarksläsionen bei Katzen auf die Reizleitung und die zerebelläre Aktivierung. So fanden sie heraus, dass die Informationen von kutanen C-Fasern über den ipsilateralen dorsalen Funiculus zu den zerebellären Kletterfasern gelangten (Ekerot, Garwicz et al. 1991).

Es existieren im Kleinhirn verschiedene Zonen, die sowohl Informationen über Berührung, als auch über Schmerz erhalten. Daneben konnten auch Zonen identifiziert werden, die keinerlei Berührungsinformation erhalten, sondern nur nozizeptiven Input. Diese modulieren eventuell über efferente Verbindungen zum Ncl. ruber die Aktivität spinaler aufsteigender nozizeptiver Bahnen (Garwicz, Ekerot et al. 1992).

Welche Wirkung das Kleinhirn in der Schmerzmodulation genau hat, wurde mittels zerebellärer kortikaler Stimulation an Ratten untersucht. Beobachtet wurde der Einfluss der Stimulation unterschiedlicher zerebellärer Regionen auf spinale nozizeptive Neurone, die selbst auf schmerzhafte viszerale oder somatische Stimuli reagierten. So konnte gezeigt werden, dass das anteriore Kleinhirn antinozizeptive Effekte aufweist, wohingegen das

posteriore Kleinhirn die spinale nozizeptive Antwort noch steigert ("pronozizeptiv") (Saab, Kawasaki et al. 2001).

Moderne technische Untersuchungsmethoden, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT), ermöglichen genauere Einblicke in die Funktion des Gehirns, nicht nur am Tiermodell, sondern auch am Menschen.

Casey et al. applizierten schmerzhaft und nichtschmerzhaft Hitzereize. Mittels PET-Analyse wurde dann die Änderung des zerebralen und zerebellären Blutflusses gemessen. Die schmerzhaften Stimuli führten unter anderem zu einer ipsilateralen Erhöhung der Durchblutung des zerebellären Vermis. Daraus wurde gefolgert, dass das Kleinhirn eine Komponente von neuronalen Mechanismen zur sensorischen und eventuell auch prämotorischen Modulation darstellt (Casey, Minoshima et al. 1994).

Auch bei der intradermalen Injektion von Capsaicin, was über C-Fasern einen ausgeprägten Schmerzreiz bewirkt, kam es zu einer Aktivierung des Vermis und des Vorderlappens im Kleinhirn. Bei leichter Berührung blieb eine Aktivierung des Vermis hingegen aus (Iadarola, Berman et al. 1998).

Nicht nur oberflächlicher Hitzeschmerz und Capsaicin rufen eine Blutflusszunahme im Kleinhirn hervor, sondern auch Muskelschmerzen, ausgelöst durch elektrische Stimulation. Das hervorgerufene Muster der Aktivierung von Hirnstrukturen entsprach in vielen Bereichen dem oberflächlicher thermischer Schmerzreizung (Svensson, Minoshima et al. 1997).

Eine detaillierte Darstellung der beteiligten Strukturen im Kleinhirn bei der Nozizeption gelang 2003 Helmchen und Kollegen. Unabhängig von der Schmerzhaftigkeit führte eine thermische Reizung zu einer Aktivierung der kontralateralen, kaudalen zerebellären Hemisphäre, v.a. von Lob. VI und Crus I. Nur bei schmerzhaften Reizen hingegen waren die paramediane anteriore Hemisphäre (Lob. III – V), der anteriore Vermis und die tiefen medialen zerebellären Kerne aktiv. Daraus wurde gefolgert, dass Vermis und die tiefen zerebellären Kerne eine wichtige Station in der zerebellären Schmerz-Modulierung sind (Helmchen, Mohr et al. 2003).

Bisher fehlte jedoch die klinisch-experimentelle Bestätigung einer Beteiligung des Kleinhirns an der Schmerzempfindung. Dieser Nachweis gelang Ruscheweyh et al. 2014, es wurden Patienten mit einem stattgehabten Kleinhirnfarkt hinsichtlich akuter Schmerzwahrnehmung und endogener Schmerzhemmung untersucht und mit gesunden Kontrollprobanden

verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass bei den Infarktpatienten eine signifikante Hyperalgesie bestand, insbesondere auf thermische Reize. Diese war ipsilateral etwas stärker ausgeprägt, als auf der kontralateralen Seite. Auch die endogene Schmerzhemmung der Kleinhirnfarkt-Patienten zeigte sich in dieser Studie deutlich beeinträchtigt im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden (Ruscheweyh, Kühnel et al. 2014). Dieser Befund ist vereinbar mit der Annahme einer reduzierten absteigenden Hemmung, wie sie auch für die Chronifizierung von Rückenschmerzen angenommen wird (siehe oben). Daher würde eine Störung von Augenbewegungen, die einer frontalen Kontrolle unterliegen, eine mögliche Erklärung für eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen sein.

3. Methodik

3.1. Probanden

Die Augenbewegungsmessungen fanden im Zeitraum von April 2014 bis November 2014 in der interdisziplinären Schmerzambulanz am Campus Großhadern statt.

Allgemeine Bedingungen

Die teilnehmenden Patienten und Kontrollen mussten mindestens 18 und durften maximal 75 Jahre alt sein.

Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigte die Studie und die Probanden unterschrieben vor der Messung eine Einverständniserklärung nach vorheriger mündlicher und schriftlicher Aufklärung. Eine Kopie des Aufklärungsbogens wurde den Probanden ausgehändigt.

Alle Probanden erreichten in einem zuvor durchgeführten Standardtest der Demenzdiagnostik („Mini-Mental-Status-Test“, MMST (Folstein, Folstein et al. 1975)) eine Mindestpunktzahl von 27. Der MMST ist weltweit eingeführt und dient der groben Abschätzung der Kognitionsleistung, indem 5 verschiedene Kategorien getestet werden. Hierzu gehören die Orientierung, die kurzfristige Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, die längerfristige Erinnerungsfähigkeit, sowie die Sprache (siehe Anhang). Die zu erreichende Gesamtsumme liegt zwischen 0 und 30 möglichen Punkten, wobei der Wert abhängig ist von Alter und Schulbildung des Probanden (Crum, Anthony et al. 1993). Werte unterhalb von 25 Punkten gelten als pathologisch und deuten auf eine kognitive Beeinträchtigung hin.

Alle getesteten Personen verfügten ebenfalls über mindestens 9 Jahre Schulbildung, sodass von einem gewissen gemeinsamen Grundlevel der kognitiven Fähigkeiten ausgegangen werden konnte.

Aus technischen Gründen konnte eine eigene Brille unter dem zur Messung verwendeten Videosystem nicht getragen werden. Um zu gewährleisten, dass das Fixationsziel von den Probanden scharf gesehen wurde, durfte eine Fehlsichtigkeit ohne Brille nicht mehr als ± 3.5

Dioptrien betragen. Kontaktlinsen waren hingegen in jeder Stärke erlaubt, da sie die Messung nicht beeinträchtigten.

Vor jeder Messung führte ich anhand eines immer gleich aufgebauten Fragebogens ein kurzes Anamnesegespräch durch, um sowohl die aktuelle Medikamenteneinnahme, sowie Schmerzlokalisierung, -dauer und -intensität zu erheben. Um die Schmerzintensität bei den Rückenschmerzpatienten besser einschätzen zu können, bewerteten die Patienten ihre Schmerzen mittels einer „Numeric Rating Scale“ (NRS (Jensen, Turner et al. 1994, Farrar, Troxel et al. 2008)) für die Woche vor der Messung (durchschnittlich und Maximum), sowie aktuell kurz vor der Messung. Bei der NRS legen die Patienten einen Wert zwischen 0 und 10 Punkten fest, der ihren subjektiv empfundenen Schmerzen entspricht. Der Wert 0 bedeutet, dass überhaupt keine Schmerzen bestehen, der Wert 10 entspricht den stärksten vorstellbaren Schmerzen.

Erfragt wurden auch der Bildungsgrad, Berufsausbildung, bzw. Studium, sowie die aktuelle Berufsausübung. Die Probanden füllten im Anschluss den Fragebogen der Allgemeinen Depressions Skala (ADS; (Hautzinger and Bailer 1993)) aus, um Hinweise auf das Vorliegen einer schweren Depression zu erhalten, die die kognitiven Fähigkeiten ebenfalls verändern kann (der allgemeine Fragebogen, der ADS-Fragebogen, sowie der MMST-Fragebogen können im Anhang eingesehen werden).

Ein gehäuftes Auftreten von Dysthymie und Depression bei chronischen Rückenschmerzpatienten im Gegensatz zur Normalbevölkerung wird in zahlreichen Studien beschrieben (Krishnan, France et al. 1985, Polatin, Kennedy et al. 1993, Rush, Polatin et al. 2000, Demyttenaere, Bruffaerts et al. 2007).

Die kritische Schwelle zur Depression wurde, angelehnt an Empfehlungen von Lehr et al. zum optimalen Cut-off (Lehr, Hillert et al. 2008), bei einem Wert von ≥ 18 Punkten festgelegt. Bei den Patienten hatten 10 von 30 Probanden Werte ≥ 18 . Bei jedem Einzelnen wurde daraufhin Rücksprache mit dem behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin gehalten, ob tatsächlich eine schwere Depression vorlag und ob im Rahmen dieser bereits eine kognitive Verlangsamung wahrscheinlich sei. Bei keinem der 10 Patienten war dies nach Einschätzung der zum Teil langjährigen Behandler der Fall und so konnten alle Patienten an der Studie teilnehmen.

Trotzdem wurde für die späteren Korrelationsberechnungen eben diese kritische Schwelle von ≥ 18 Punkten verwendet, um die Patienten in zwei Gruppen einzuteilen.

Die Sitzung pro Proband dauerte inklusive Anamnese und Messung circa 45 bis 60 Minuten.

Patientenkollektiv

30 Patienten, davon 20 Frauen und 10 Männer (mittleres Alter 51,67 Jahre, $SD = \pm 13,51$ Jahre) mit unspezifischen chronischen Rückenschmerzen, nahmen an diesem Experiment teil. Rekrutiert wurden sie aus dem Patientenkollektiv der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Großhadern unter der Leitung von Prof. Dr. Shahnaz Azad. Ursprünglich wurden 32 Patienten gemessen, jedoch wurde eine Patientin von der Studie ausgeschlossen, aufgrund von technischen Problemen. Die andere wurde ausgeschlossen, weil sie eine extrem hohe Anzahl an explorativen, nicht zielgerichteten Sakkaden ausführte, die für die Aufgabe nicht relevant waren.

Zu den Einschlusskriterien im Patientenkollektiv zählten chronische Rückenschmerzen, die seit mindestens 6 Monaten bestanden und deren Intensität auf der NRS für die Woche vor der Messung mit einem Wert von mindestens 3 angegeben wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Rückenschmerzen eine spezifische Ursache zu Grunde lag, wie z.B. Osteoporose, M. Scheuermann oder eine Spinalkanalstenose. Ausschlusskriterien waren außerdem andere neurologische oder schwere psychiatrische Erkrankungen, sowie eine Dosisänderung oder ein Neubeginn zentral-wirksamer Medikamente weniger als 2 Wochen vor der Messung, um einen Einfluss auf die Vigilanz und die Kognition ausschließen zu können.

Von den 30 Patienten hatten 5 Rückenschmerzen im Bereich der Halswirbelsäule, bei den restlichen 25 Patienten waren die Rückenschmerzen im unteren Lendenwirbelsäulenbereich lokalisiert. Unspezifische Rückenschmerzen der Brustwirbelsäule traten bei den 30 Patienten nicht auf. Von den 30 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, erhielten 17 (56,7%) eine Schmerzmedikation mit NSAIDs, also Nicht-Opioid-Analgetika, 5 Patienten (16,7%) nahmen schwache Opioide, 2 (6,7%) starke Opioide, 6 (20%) Co-Analgetika und nur 1 Person (3,3%) erhielt ein Adjuvans, in diesem Fall ein Lidocain-haltiges Pflaster.

Dem WHO-Stufenschema entsprechend gehören zur Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika Medikamente wie Ibuprofen, Paracetamol oder Metamizol. Schwache Opiode sind Tramadol oder Tilidin, starke Opiode sind Morphin, Fentanyl oder Sufentanil. Zu den Co-Analgetika gehören beispielsweise trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Triptane. Kombinationstherapien mit mehreren Medikamenten aus verschiedenen Gruppen sind möglich (siehe Tabelle 1).

Zum Ausschluss einer medikamentös-bedingten Beeinflussung der Ergebnisse wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten, die zentral-wirksame Medikamente (Opiode, Co-Analgetika) erhielten und Patienten ohne zentral-wirksame Medikamente (NSAIDs oder keine Medikation). Zur ersten Gruppe (mit zentral-wirksamen Medikamenten) gehörten 11 von 30 Patienten (37%, vergleiche Tabelle 1), die restlichen 19 Patienten gehörten dementsprechend in die zweite Gruppe (63%).

Tabelle 1 Übersicht der eingenommenen Medikamente in der Patientengruppe

Patient	Geschlecht/ Alter	Nicht- Opioide	Schwache Opioide	Starke Opioide	Adjuvantien	Co-Analgetika
01	W/46		•			•
02	M/57	•				
03	W/73	••	•			
04	M/58	•				
06	W/33					
07	M/49	•				
08	M/64					
09	M/60	•				•
10	W/76					•
11	M/49	•				
12	W/64	•	•		•	•••
13	M/39					
14	W/53			•		
15	W/45					•
16	M/70			•		
17	W/54					
18	W/40	•				
19	M/49	••				
20	W/39	•				
21	W/56	••				
22	W/62					
23	W/69	•				
25	W/55	•				
26	W/28					•
27	W/39	•	•			
28	M/24					
29	W/59	•	•			
30	W/51	•				
31	W/29					
32	W/60	•				
# von 30		17	5	2	1	6
%		56,7	16,7	6,7	3,3	20

W= weiblich, M= männlich, Alter angegeben in Jahren

Patienten Nr. 05 und 24 fehlen aufgrund des nachträglichen Ausschlusses

Kontrollkollektiv

Die 30 gesunden Kontrollprobanden, 23 Frauen und 7 Männer (mittleres Alter 49,17 Jahre, $SD=\pm 10,01$ Jahre), hatten weder chronische Rückenschmerzen, andere neurologische oder schwere psychiatrische Erkrankungen, noch akute Schmerzen während der Messung. Zum Untersuchungszeitpunkt nahm keiner der 30 Kontrollprobanden zentral-wirksame Medikamente ein.

Die gesunden Kontrollen stammten teilweise aus dem persönlichen Bekanntenkreis, zum anderen wurden sie über eine Ausschreibung im Internet und am schwarzen Brett des Klinikums Großhadern für die Studie rekrutiert. Bei der Auswahl wurde auf eine Alters- und Geschlechtsverteilung geachtet, die dem Patientenkollektiv ähnelte.

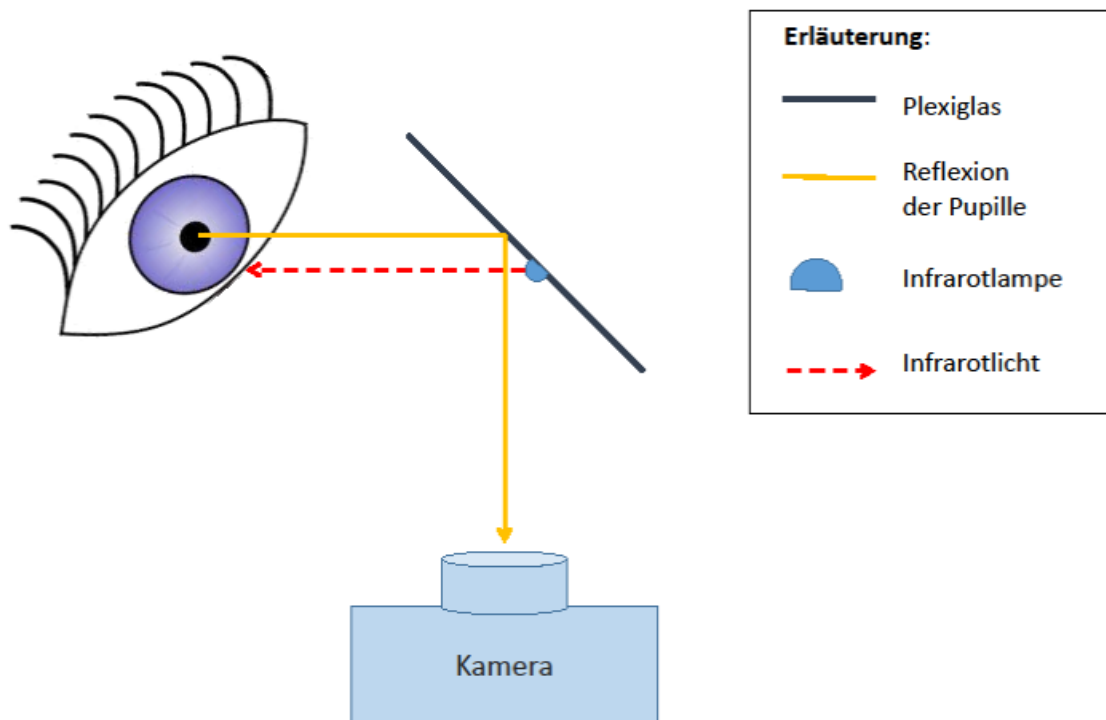
3.2. Aufbau und visuelle Stimuli

Die Aufzeichnung der Augenbewegungen wurde mit einem binokulären Videookulographiesystem (EyeSeeCam, (Dera, Boning et al. 2006)) durchgeführt, das auf einem separaten Laptop lief (siehe Abbildungen 3 und 5). Die Abtastfrequenz, mit der dieses System die Pupillenposition im Kamerabild auswertete, betrug 200 Hz. Die Steuerung der Graphik wurde ebenfalls von einem eigenen Rechner durchgeführt. Der für die Präsentation der Zielposition verwendete LCD-Monitor (ASUS VG278, Abbildung 5, Nummer 1) wurde mit einer Bildfrequenz von 75 Hz betrieben. Die Daten dieser beiden Systeme (Pupillenposition im Kamerabild, Zielposition auf dem Monitor) wurden online auf einem zentralen Messrechner zusammengeführt, dessen Datenaufnahmerate 1kHz betrug. Dadurch wurde die Synchronisation der Augenbewegungsdaten und den Daten der visuellen Stimulation gewährleistet. Dieser zentrale Messrechner steuerte auch den gesamten Versuchsablauf.

Abbildung 3: EyeSeeCam mit seitlich angebrachten Infrarotkameras, die über die Spiegel die Pupillen filmen



Abbildung 4: vereinfachte graphische Darstellung des Prinzips der Pupillendetektion



Das Infrarotlicht trifft auf die Pupille des Probanden und wird von dort reflektiert. Über das Plexiglas wird die Reflexion zur Kamera geleitet, die so die Augenbewegungen detektieren und aufzeichnen kann.

Der Proband saß mit einem Abstand von exakt 55 cm vor einem Monitor, der Kopf wurde mithilfe einer Kinnstütze stabilisiert. Der Raum wurde komplett abgedunkelt, einzige Lichtquelle war die Helligkeit des Monitors. Als visuelles Blickziel wurde auf dem Monitor ein symmetrisches weißes Kreuz mit einer Balkenbreite von 0,2 cm verwendet, dessen Höhe und Breite jeweils 0,6 cm betragen. Die Leuchtdichte des Kreuzes betrug 130cd/m^2 . Alle visuellen Stimuli wurden auf einem grauen Hintergrund mit einer Leuchtdichte von 20cd/m^2 dargeboten.

Abbildung 5: Aufbau des Messplatzes



- 1.) Graphikrechner (ASUS VG280) zur Präsentation des Blickziels
- 2.) Messrechner
- 3.) separater Rechner für das Videookulographiesystem
- 4.) Kinnstütze

3.3. Paradigmen

Die 6 Augenbewegungs-Paradigmen bestanden sowohl aus reflexiven (vorhersagbare und nicht-vorhersagbare Zielsprünge), als auch aus intentionalen (anti, memo) Sakkadenaufgaben. Zusätzlich musste der Proband eine sequentielle Sakkadenaufgabe (sequence) ausführen, indem er 4 Zielpositionen bei leerem Hintergrund reproduzierte, sowie eine glatte Augenbewegung (smooth pursuit).

Drei der Aufgaben wurden direkt im Anschluss an die mündliche Erklärung, ohne Probedurchläufe, ausgeführt (vorhersagbare/nicht-vorhersagbare Zielsprünge, smooth pursuit). Die restlichen drei Aufgaben (anti, memo, sequence) wurden zunächst mit dem Probanden maximal fünf Mal geübt, sodass sichergestellt war, dass der Proband die Aufgabe verstanden hatte.

Die Aufgaben wurden immer in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- 1.) vorhersagbare Zielsprünge
- 2.) nicht-vorhersagbare Zielsprünge
- 3.) anti (gefordert wird ein Blicksprung in Gegenrichtung)
- 4.) memo (gefordert wird ein Blicksprung zu einem erinnerten Zielpunkt)
- 5.) sequence (gefordert wird eine Folge von Blicksprüngen zu erinnerten Sehzielen)
- 6.) smooth pursuit

Vorhersagbare Zielsprünge (step predictable)

Im vorhersagbaren Zielsprung-Versuchsprotokoll wurde das Ziel für 1500 ms gezeigt und verschwand dann simultan mit dem Erscheinen des nächsten Ziels 5 ° links bzw. rechts vom ersten Zielpunkt. Die Richtung, in die das Kreuz „wanderte“, kehrte sich um, wenn das Kreuz 20 ° links bzw. rechts außen erreicht hatte (Abb. 6).

Nicht vorhersagbare Zielsprünge (step unpredictable)

Im nicht-vorhersagbaren Zielsprung-Versuchsprotokoll variierte die Zeit, für die das initiale Fixations-Ziel gezeigt wurde, zwischen 1000 ms und 2000 ms in Schritten von 125 ms. Zusätzlich konnte der Proband auch die Richtung des nächsten Ziels nicht vorhersehen. Der

Versuch startete an einer zufälligen Position bei $\pm 5^\circ$, $\pm 10^\circ$, $\pm 15^\circ$ oder $\pm 20^\circ$. Die nächste Position war immer 5° von der vorherigen entfernt (Abb. 6).

Bei den vorhersagbaren ebenso wie bei den nicht-vorhersagbaren Zielsprüngen wurden jeweils 48 Versuche durchgeführt.

Anti

Im anti-Versuchsprotokoll musste der Proband zunächst ein weißes Kreuz im Zentrum des Monitors fixieren (im Folgenden Fixationsziel genannt). 500 ms nachdem der Proband selbst einen Startknopf gedrückt hatte, um einen neuen Versuch zu initiieren, erschien das visuelle Ziel für 100 ms. Der Proband sollte daraufhin sofort eine Sakkade zur Gegenseite ausführen. Der Abstand zwischen Fixationsziel und dem anvisierten Punkt sollte etwa dem Abstand zwischen Fixationsziel und visuellem Ziel entsprechen (Abb. 6). Nach der Sakkade sollte das zentrale Fixationsziel wieder anvisiert werden bis zum nächsten Versuch.

Memo

Im memo-Versuchsprotokoll fixierte der Proband ein weißes Kreuz im Zentrum des Monitors. Analog zum anti-Protokoll initiierte ein Knopfdruck den neuen Versuch und nach 500 ms leuchtete das memory-Ziel für 100 ms auf. Nach zusätzlichen 1000 ms erlosch das Fixationsziel im Zentrum, was das Startsignal für den Probanden war, eine Sakkade zu der erinnerten Position des memory-Ziels auszuführen (Abb. 6).

Insgesamt wurden bei anti und memo jeweils 40 Durchgänge durchgeführt.

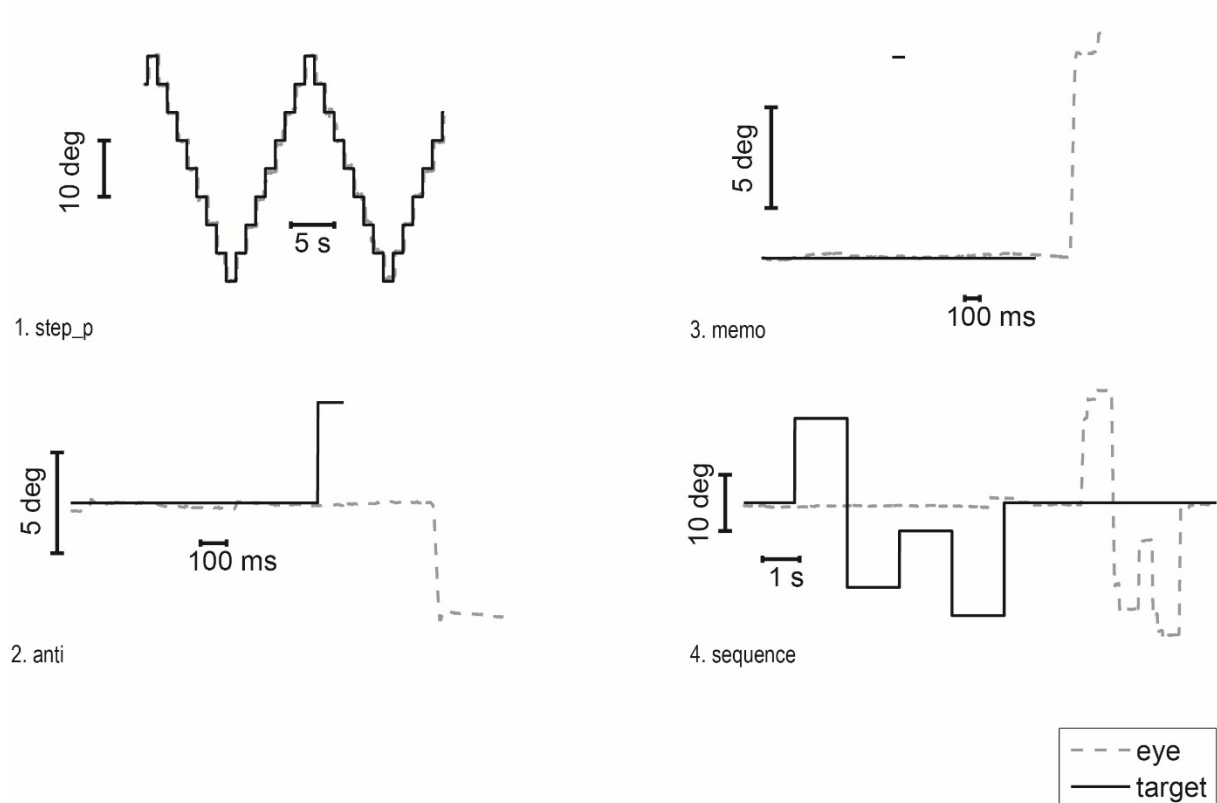
Sequence

Die einzelnen Durchläufe der sequence-Aufgabe bestanden aus einer Präsentationsphase und einer Reproduktionsphase. Die Aufgabe begann mit einem Knopfdruck, während das weiße Kreuz im Zentrum fixiert wurde. 1700 ms nach dem Knopfdruck erschienen nacheinander 4 periphere Ziele für jeweils 1500 ms (Präsentation). Ein „Zwinkern“ (kurzes Erlöschen und wieder Erscheinen) des Fixationsziels nach einer Pause von 1300 ms war das Signal für den Probanden, die 4 Ziele in der korrekten Reihenfolge zu reproduzieren (Abb. 6). Die Probanden

wurden instruiert, bei auftretenden Fehlern („omission errors“ oder „order errors“) dennoch weiterzumachen. Konnten sie sich jedoch an keine weitere Position erinnern, sollten sie den Versuch beenden, indem sie den Blick auf das Fixationsziel im Zentrum richteten und mittels Knopfdrucks den nächsten Versuch starteten.

Insgesamt gab es 20 Durchläufe. Für jeden einzelnen Durchlauf wurde eine zufällige Sequenz von 4 Zielen bestimmt, die in 5°-Abständen im Bereich von 20° nach links und 20° nach rechts gesetzt wurden.

Abbildung 6: graphische Darstellung der Sakkaden-Paradigmen (die grau-gestrichelt dargestellten Augenbewegungen stammen von einem zufällig ausgewählten Probanden)

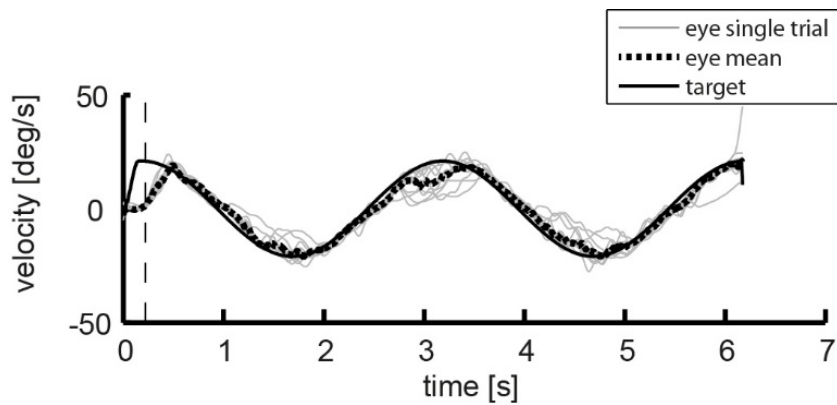


Smooth Pursuit

Während 14 Durchläufen sollte der Proband eine glatte Augenbewegung ausführen. Der Pursuit bestand aus einem „step-ramp“. Das Fixationsziel erschien beim Beginn eines jeden Durchlaufs 4 Grad rechts oder links vom Zentrum des Monitors („step“), bewegte sich dann sinusoidal mit einer Frequenz von 33 Hz und einer Spitzengeschwindigkeit von 21 Grad/s zur

Gegenseite („ramp“) (Carl and Gellman 1987) und kreuzte dabei das Zentrum. Beim Erreichen von $\pm 10^\circ$ kehrte sich die Bewegungsrichtung des Fixationsziels um. Eine Periode der sinusförmigen Zielbewegung dauerte 3000 ms, pro Trial erfolgten 2 dieser Perioden (Dauer insgesamt 6000 ms). Das Fixationsziel stoppte nach dieser Zeit im Zentrum und nach einer Fixationszeit von 2000 ms begann der nächste Trial.

Abbildung 7: graphische Darstellung des smooth pursuit (die grau, sowie die gestrichelt dargestellten Augenbewegungen stammen von einem zufällig ausgewählten Probanden)



3.4. Datenanalyse

Die Untersuchung der demographischen Verteilung der Studienpopulation, sowie weiterer anamnestisch erhobener Faktoren (siehe Tabelle 2), wurde mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 23, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Sämtliche weiteren Berechnungen wurden mithilfe von MATLAB® (Mathworks, Natick, MA USA) durchgeführt. Die Programme zur Generierung und Darstellung der Versuchsbedingungen wurden von Dr. Thomas Eggert geschrieben.

Kalibration

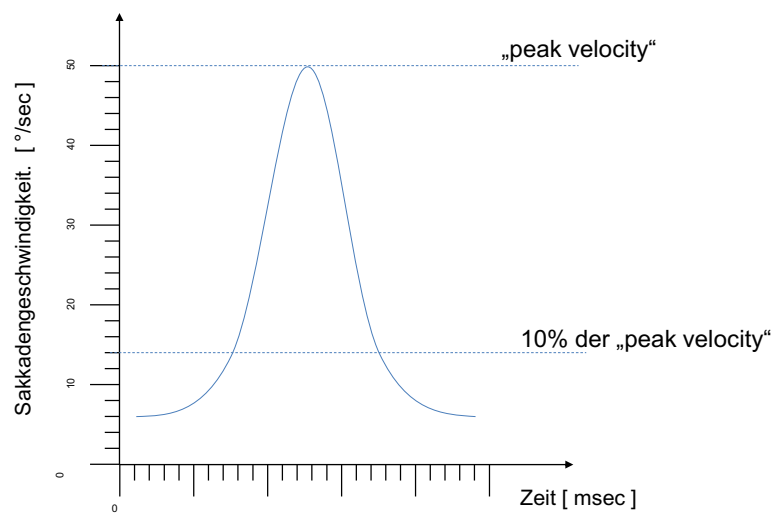
Nach der Messung wurden sowohl die Zielposition auf dem Monitor, als auch die gemessene Pupillenposition im Kamerabild in Sehwinkelgrad umgerechnet. Die Kalibration der Zielpositionen basiert auf elementarer Geometrie. Für die Kalibration der Augenposition wurden die Daten aus der Bedingung mit den präzifizierbaren Zielsprüngen verwendet. In den unkalibrierten Rohdaten (Pupillenposition) wurden zunächst sämtliche späte (nach Abschluss eventueller Korrektursakkaden) Fixationsperioden detektiert, die innerhalb eines Zeitraums zwischen 1 und 1,5 s nach jedem Zielsprung auftraten. Als Fixationszeitraum wurden diejenigen Abschnitte definiert, die länger als 200 ms waren und in denen sich die Pupillenposition um weniger als 30 (in unkalibrierten) Einheiten änderte. Die Fixationsschwelle entsprach in etwa einem Grad oder einer Schwellengeschwindigkeit von $1/0.2 \text{ Grad/s} = 5 \text{ Grad/s}$. An die so gefundenen Datenpaare (Zielposition [Grad]/Pupillenposition [Roheinheiten]) wurde mithilfe einer linearen Regression eine Gerade angepasst, deren Steigung den sogenannten Kalibrationsgain definiert. Mit diesem multipliziert konnten Differenzen von Pupillenpositionen in die entsprechende Differenz der Blickposition in Grad umgerechnet werden. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Abszisse bildet den sogenannten Offset, d.h. diejenige Pupillenposition, bei der der Blick geradeaus gerichtet ist. Dieser Offset wurde für jede weiterhin analysierte Messung eines Probanden in einem weiteren Verfahren (gleitende Offsetkalibration) korrigiert. Dabei wurde der Offset als Funktion der Zeit anhand einer stark tiefpassgefilterten Version des Fixationsfehlers korrigiert.

Zwar erfolgte die Messung der Augenbewegungen ursprünglich binokulär, zur Auswertung wurde jedoch nur die Datenspur des „besseren“, mit weniger Artefakten überlagerten Auges herangezogen.

Sakkadendetektion

Als Primärsakkade jedes Versuchs wurde die erste Sakkade definiert, deren Amplitude mindestens 50% der Zielamplitude betrug, die größer als 2° war und die eine Spitzengeschwindigkeit von mehr als $10^\circ/\text{s}$ hatte. Der Anfang oder das Ende einer Sakkade wurde definiert, als der Punkt, an dem die Geschwindigkeit der Sakkade 10% der Spitzengeschwindigkeit überstieg bzw. unterschritt. Alle anderen Sakkaden wurden als Sekundärsakkaden bezeichnet.

Abbildung 8: Prinzip der Detektion des Sakkadenanfangs und -endes



Die beiden Kreuzungsstellen, an denen die Sakkadengeschwindigkeit 10% der Spitzengeschwindigkeit betrug, markierten den Anfang und das Ende der Sakkade.

Als antizipatorische Sakkaden wurden alle Sakkaden gewertet, deren Latenz weniger als 80 ms betrug.

Bei explorativen Sakkaden war der initiale Fehler (=Differenz zwischen der Startposition der Sakkade und aktueller Zielposition 80 ms vor Beginn der Sakkade) absolut größer als der finale Fehler (=Differenz zwischen Endposition der Sakkade und aktueller Zielposition (direkt am Sakkadenende)). Diese waren also nicht Teil der Aufgabe, sondern der Proband führte sie fälschlicherweise aus, um die Umgebung zu erkunden.

Die Latenz der Sakkaden wurde definiert als der Zeitraum zwischen Erscheinen des Ziels und Beginn der Sakkade.

Abhängige Variablen in den Einzelsakkaden-Aufgaben

In den Einzelsakkaden-Aufgaben (präzifizierbare und nicht-präzifizierbare Zielsprünge, anti, memo) wurde der Gain für alle Primärsakkaden bestimmt. Der Gain beschreibt das Verhältnis zwischen Sakkadenamplitude und Zielamplitude, sodass ein $\text{Gain} > 1$ bedeutet, dass die Sakkade zu groß war, und umgekehrt ein $\text{Gain} < 1$, dass die Sakkade zu klein war. Ebenfalls wurde die Latenz für alle Primärsakkaden ausgewertet und für jeden Probanden ein Mittelwert gebildet.

Die Variablen Latenz und Gain wurden für die Einzelsakkaden-Aufgaben getrennt betrachtet für Sakkaden nach links bzw. nach rechts.

Für die anti-Aufgabe wurden zusätzlich Prosakkaden-Fehler bestimmt, definiert als Sakkaden zum aufleuchtenden Ziel hin, anstatt zur Gegenseite. Bei der memo-Aufgabe entspricht dies den Suppressionsfehlern, bei denen das Startsignal nicht abgewartet wurde, sondern zu früh eine Sakkade zum visuellen Ziel ausgeführt wurde. Als Suppressionsfehler wurden die Primärsakkaden gewertet, die 80 ms nach dem aufleuchtenden Ziel und bis 80 ms nach dem Startsignal getätigt werden. Für beide Variablen wurde die Häufigkeit der fehlerhaften Sakkaden bezogen auf die Gesamtheit aller Primärsakkaden berechnet.

Abhängige Variablen in der sequence-Aufgabe

Als Fixationen wurden alle Perioden erkannt, an denen die Geschwindigkeit der Augenbewegung $30^\circ/\text{s}$ für mehr als 150 ms nicht überschreitet. Diese Fixationen wurden den Zielen zugeordnet, indem ein Algorithmus verwendet wurde, der nicht nur die räumliche Nachbarschaft berücksichtigt, sondern auch die Reihenfolge der Reproduktion mit einberechnet, genannt „Spatial Neighborhood and order considering Assignment“ (Drever, Straube et al. 2011). Ausgewertet wurden 3 Variablen für jeden Trial. Die Anzahl der „order errors“ gibt an, wie viele paarweise Vertauschungen nötig waren, um die reproduzierte Sequenz als aufsteigende Liste zu sortieren. Durch die Anzahl der „omission errors“ wurden die nicht zugeordneten Ziele pro Versuch wiedergegeben. Als drittes gaben die „exploration errors“ die nicht zugeordneten Fixationen des Probanden pro Trial an. So ließ sich erkennen, ob der Proband beispielsweise durch eine Vielzahl an ausgeführten Sakkaden nur zufällig eine hohe Trefferquote und somit eine niedrige Anzahl an „order errors“ erzielt hatte.

Abhängige Variablen in der smooth-pursuit-Aufgabe

Zunächst wird die smooth pursuit „slowphase Geschwindigkeit“ bestimmt, indem alle Sakkaden eliminiert werden (Ladda, Eggert et al. 2007).

Die initiale Latenz des smooth pursuit wurde bestimmt, indem im Zeitraum zwischen 100 ms und 300 ms nach Einsetzen der Zielbewegung das Maximum des Jerks - also die dritte Ableitung der Position oder die Änderungsrate der Beschleunigung - detektiert wurde. Die Differenz zwischen diesem Punkt und dem Einsetzen der Zielbewegung ergab dann die initiale Latenz.

Um die konstante Pursuit-Antwort zu betrachten, wurde eine Sinusfunktion (0.33 Hz) an die „slowphase Geschwindigkeit“ in der zweiten Periode jedes Durchgangs angepasst. Zur Bestimmung der Spitzengeschwindigkeit und der Phasenverschiebung wurde die Methode der kleinsten Quadrate angewandt. Die Geschwindigkeit („slowphase Geschwindigkeit“) des smooth pursuit wurde näherungsweise bestimmt durch die Summe aus einem konstanten Wert und der Sinusfunktion mit der Frequenz der Zielbewegung. Die Variable „Geschwindigkeits-offset“ beschreibt diesen konstanten Wert.

Die Variable „harmonische Latenz“ bezeichnete die Phasenverschiebung zwischen der Sinusfunktion der Zielgeschwindigkeit und dem Sinus der gefitteten Augengeschwindigkeit, gemessen in Millisekunden. Positive Werte bedeuten, dass die Augenbewegung verzögert war gegen die Zielbewegung.

Bestimmt wurde auch das quadratische Mittel (root mean square) der Standardabweichung der „slowphase-Geschwindigkeit“ innerhalb eines Probanden, gemittelt über alle Zeitpunkte eines Durchgangs. Dieses Maß gab an, wie konsistent die Pursuitantwort der Versuchsperson über die Durchgänge hinweg war.

Die Anzahl der ausgeführten Sakkaden pro Sekunde gab wieder, wie häufig der Proband anstatt einer langsamen, eine schnelle Augenbewegung ausgeführt hatte. Diese so genannten „fast phases“ überschritten eine Spitzengeschwindigkeit von über 30 °/s.

„Geschwindigkeits-Gain“ bezeichnete das Verhältnis zwischen der Amplitude der an die Sakkadengeschwindigkeit gefitteten Sinusfunktion und der Amplitude der Zielgeschwindigkeit.

Der ermittelte Korrelationskoeffizient gibt den Zusammenhang zwischen Augengeschwindigkeit und ihrer Sinusapproximation wieder.

Abschließend wurde für die smooth pursuit-Aufgabe noch die mittlere Beschleunigung der Augenbewegungen für die Zeiträume zwischen dem Start und 50 ms, sowie zwischen 50 und 100 ms berechnet. Daraus könnten sich Hinweise für eine Initiierungsstörung des smooth pursuit ergeben.

Statistische Analyse

Für alle abhängigen Variablen, sowie für die deskriptiven Variablen (Alter, Schmerzdauer und Ergebnisse für NRS, MMSE und ADS) wurden der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Ausnahmen hiervon bildeten Variablen, die eine prozentuale Anzahl in Abhängigkeit von der Gesamtheit angaben, wie zum Beispiel die Prosakkaden-Fehler der anti-Aufgabe und die Suppressions-Fehler der memo-Aufgabe; hier wurde der Median und der Interquartilenabstand ermittelt.

Werte, die weiter als der dreifache innere Quartilenabstand (nach oben oder nach unten) vom Median entfernt waren, wurden als Ausreißer („Outlier“) gewertet und gingen nicht in die

Berechnung mit ein. In den nachfolgenden Graphiken (siehe „4. Ergebnisse“) sind die als Ausreißer gewerteten Daten mit roter Farbe markiert.

Um zu untersuchen, ob die Daten normalverteilt waren, wurde der Lilliefors-Test angewandt. Abhängig von dessen Ergebnis erfolgte die statistische Auswertung mittels t-Test für ungepaarte Stichproben, beziehungsweise bei nicht normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U-Test.

Um eine mögliche Korrelation zwischen diversen Variablen zu detektieren, wurden verschiedene Methoden angewandt. Eine Spearman-Rang-Korrelation wurde für ordinale Variablen (Schmerzintensität nach NRS, Schmerzdauer) berechnet. Für die dichotomen, abhängigen Variablen (ADS, Medikation) erfolgte ein Gruppenvergleich mittels ungepaartem t-Test.

Das Signifikanzniveau wurde festgelegt bei einem Wert $p < 0,05$.

4. Ergebnisse

In den Tabellen ist für die einzelnen Variablen immer der Mittelwert, die Standardabweichung, sowie in Klammern die Anzahl der gewerteten Versuchspersonen angegeben in folgender Form: [Mittelwert \pm Standardabweichung (Anzahl gewerteter Versuchspersonen)].

Ausnahmen hiervon bilden die Variablen:

- Anzahl Prosakkaden-Fehler
- Anzahl Suppressions-Fehler

Bei diesen beiden Variablen wurden stattdessen der Median, sowie der Interquartilenabstand ausgewertet und wie folgt angegeben: [Median, IQR (Anzahl gewerteter Versuchspersonen)].

4.1. Ergebnisse der deskriptiven Statistik

Der nachfolgenden Tabelle 2 können die Mittelwerte (\pm SD) für das Alter und die Ergebnisse des MMST, sowie des ADS-Fragebogens bei Patienten und Kontrollen entnommen werden. Für die Patienten wurden außerdem die Mittelwerte (\pm SD) für Schmerzdauer und Schmerzintensität (NRS) zu verschiedenen Zeitpunkten in Bezug auf die Messung aufgeführt. Bei den Kontrollen entfällt dieser Punkt.

Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse des Anamnesegesprächs

Variable	Patienten (n=30)	Kontrollen (n=30)	Statistik
Alter (Jahre)	51.7 ± 13.5	49.2 ± 10.0	p=0.311
Schmerzdauer (Jahre)	9.3 ± 10.5	-	
NRS (0-10)			
letzte Woche Durchschnitt	5.1 ± 1.5	-	
letzte Woche Maximum	7.4 ± 1.8	-	
aktuell	3.8 ± 2.3	-	
MMST (0-30)	29.8 ± 0.6	29.9 ± 0.2	p=0.083
ADS (0-60)	15.8 ± 9.8	4.2 ± 4.1	P<0.001
≥ 18 Punkten	n=11 (37%)	n=0 (0%)	

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters und der Ergebnisse des MMST. Da die Kontrollprobanden keine Schmerzgeschichte vorzuweisen haben, entfallen bei ihnen die Angaben zu Schmerzdauer und -stärke.

Signifikante Unterschiede finden sich bei der Auswertung des ADS-Fragebogens. Die Patienten erreichten im Mittel deutlich höhere Werte als die Kontrollen. In der gesunden Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 4,2 Punkten (SD=±4,11). Von den schmerzfreien Kontrollprobanden erreichte keiner einen Wert ≥18. Der Mittelwert der Rückenschmerzpatienten lag erwartungsgemäß höher, bei 15,8 Punkten (SD=±9,79). Bei den Rückenschmerzpatienten hatten 37%, also 11 von 30 Patienten, die kritische Schwelle ≥18 überschritten, ohne jedoch - gemäß der ärztlichen Beurteilung - an einer klinisch manifesten schweren Depression zu leiden.

Als Auffälligkeit zeigte sich nebenbefundlich, dass die Patienten die Schmerzintensität in der Woche vor ihrem Besuch in der Schmerzambulanz mit durchschnittlich 5.1 Punkten deutlich höher einschätzten als am Tag des Arztbesuchs. Kurz vor der Messung, also kurze Zeit nach dem Gespräch mit dem behandelnden Arzt der Schmerzambulanz oder nach der Behandlung, lagen die Werte auf der NRS bei durchschnittlich nur noch 3.8 Punkten.

4.2. Ergebnisse der Einzelsakkadenaufgaben

Vorhersagbare Zielsprünge

Tabelle 3: Ergebnisse für die vorhersagbare Zielsprung-Aufgabe

Prädizierbare Zielsprünge	Kontrollen	Patienten	Statistik
Gain	0.89± 0.08 (N=30)	0.88± 0.09 (N=28)	T(56)= 0.11; p=0.92
Gain rechts	0.86± 0.07(N=30)	0.87± 0.08 (N=26)	T(54)= 0.47; p=0.64
Gain links	0.93± 0.07 (N=27)	0.89± 0.08 (N=24)	T(49)= 1.82; p=0.07
Latenz [ms]	158 ± 19 (N=29)	162± 21(N=27)	T(54)= -0.82; p=0.42
Latenz rechts	152± 12 (N=25)	161± 20 (N=26)	T(49)= -2.10; p=0.04
Latenz links	153± 18 (N=26)	164± 22 (N=25)	T(49)= -2.01; p=0.05

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Gains nach rechts, also der Treffgenauigkeit der Sakkaden zur rechten Seite hin (T= 0.47, P= 0.64). Die Patientengruppe wies jedoch einen tendenziell, wenn auch nicht signifikant, kleineren Gain nach links auf (Patienten: 0.89 ± 0.08 vs. Kontrollen: 0.93 ± 0.07, T= 1.82, P=0.07).

Signifikante Unterschiede fanden sich bei den Latenzen der vorhersagbaren Zielsprünge, zumindest in der seitengetrennten Betrachtung. Sowohl nach rechts, als auch nach links benötigten die Patienten signifikant länger. Bei den Sakkaden nach links war die Latenz durchschnittlich um 9 ms verlängert (T=-2.10, P=0.04), nach rechts benötigten die Patienten im Schnitt 11 ms länger als die Kontrollprobanden (T=-2.01, P=0.05). Für die Gesamt-Latenz konnte kein Unterschied gezeigt werden. Dies kam zustande, da in der Kontrollgruppe mehrere Probanden in der seitengetrennten Betrachtung der Latenzen Werte erreichten, die gemäß unserer Definition als Ausreißer keinen Eingang in die Berechnungen fanden. Für die Gesamt-Latenzen war dies jedoch bei nur 1 Kontrollperson der Fall.

Da sich nur bei den Latenzen signifikante Ergebnisse zeigten, führten wir für diese zusätzlich Korrelationsberechnungen durch. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den

Latenzen insgesamt, sowie nach links oder rechts mit den Schmerzstärken NRS 1-3, der Schmerzdauer oder dem ADS-Wert festgestellt werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen für die Latenzen der vorhersagbaren Zielsprünge

Vorhersagbare Zielsprünge	NRS 1	NRS 2	NRS 3	Schmerzdauer	ADS
Latenz [ms]	cc=-0.02 p =0.94	cc=-0.15 p =0.47	cc=-0.02 p =0.91	cc=-0.30 p =0.12	cc=0.02 p =0.92
Latenz rechts	cc=-0.17 p =0.40	cc=-0.05 p =0.80	cc=-0.09 p =0.67	cc=0.18 p =0.37	cc=0.04 p =0.86
Latenz links	cc=0.07 p =0.75	cc=-0.15 p =0.47	cc=0.09 p =0.67	cc=-0.37 p =0.07	cc=0.01 p =0.99

cc = Korrelationskoeffizient, p = p-Wert

NRS 1: Angabe zur Schmerzstärke in der letzten Woche durchschnittlich

NRS 2: Angabe zur Schmerzstärke in der letzten Woche, Maximum

NRS 3: Angabe zur Schmerzstärke im Moment der Messung

Nicht-vorhersagbare Zielsprünge

Tabelle 5: Ergebnisse für die nicht-vorhersagbare Zielsprung-Aufgabe

nicht-vorhersagbare Zielsprünge	Kontrollen	Patienten	Statistik
Gain	0.97± 0.05 (N=23)	0.99± 0.07 (N=28)	T(49)= -1.08; p=0.29
Gain rechts	0.96± 0.06 (N=26)	0.98± 0.09 (N=29)	T(53)= -0.91; p=0.37
Gain links	1.03± 0.07 (N=28)	0.98± 0.06 (N=27)	T(53)= 3.02; p=0.004
Latenz [ms]	179± 18 (N=30)	182± 21 (N=27)	T(55)= -0.45; p=0.66
Latenz rechts	175± 18 (N=30)	181± 15 (N=23)	T(51)= -1.36; p=0.18
Latenz links	185± 26 (N=30)	188± 28 (N=29)	T(57)= -0.35; p=0.73

Bei den nicht-vorhersagbaren Zielsprüngen fanden sich, im Gegensatz zu oben beschriebenen vorhersagbaren Sakkaden, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Latenz.

Der Gain der Patienten betrug sowohl nach links als auch nach rechts 0.98. Die Kontrollen führten jedoch nach rechts hypo- (0.96), nach links hypermetrische (1.03) Sakkaden durch. So kam es zu einem hoch-signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen im Gain nach links (T=3.02, P=0.004).

Auch hier fand sich in den Korrelationsberechnungen kein Zusammenhang zwischen dem Gain und den bereits oben genannten Variablen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Korrelationsberechnungen für den Gain der nicht-vorhersagbaren Zielsprünge

nicht-vorhersagbare Zielsprünge	NRS 1	NRS 2	NRS 3	Schmerzdauer	ADS
Gain	cc=0.01 p =0.99	cc=-0.21 p =0.28	cc=0.12 p =0.53	cc=-0.12 p =0.55	cc=0.02 p =0.92
Gain rechts	cc=-0.12 p =0.54	cc=0.34 p =0.07	cc=0.24 p =0.21	cc=-0.02 p =0.91	cc=0.07 p =0.72
Gain links	cc=-0.09 p =0.67	cc=-0.05 p =0.80	cc=0.12 p =0.55	cc=-0.26 p =0.18	cc=-0.11 p =0.58

Anti

Tabelle 7: Ergebnisse für die anti-Aufgabe

anti	Kontrollen	Patienten	Statistik
Gain	0.95± 0.18 (N=30)	1.03± 0.24 (N=27)	T(55)= -1.46; p=0.15
Gain rechts	0.91± 0.11 (N=26)	1.01± 0.26 (N=27)	T(51)= -1.88; p=0.07
Gain links	0.96± 0.22 (N=28)	1.06± 0.28 (N=25)	T(51)= -1.45; p=0.15
Latenz [ms]	318 ± 47 (N=30)	300 ± 76 (N=27)	T(55)= 1.08; p=0.29
Latenz rechts	323 ± 51(N=30)	303 ± 71 (N=27)	T(55)= 1.25; p=0.22
Latenz links	324 ± 60 (N=29)	272 ± 56 (N=24)	T(51)= 3.27; p=0.002
Prosakkaden-Fehler	0.13, 0.16 (N=30)	0.15, 0.19 (N=29)	p= 0.59

In der anti-Aufgabe waren die Sakkaden der Kontrollprobanden eher hypometrisch (Gain nach rechts: 0.91, Gain nach links:0.96), wohingegen die Patienten hypermetrische Sakkaden ausführten (Gain nach rechts: 1.01, Gain nach links 1.06). Insbesondere der Gain zur rechten Seite verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau (Gain nach rechts: T= -1.88, P= 0.07).

Entgegen der Ergebnisse bei den vorhersagbaren Zielsprüngen wiesen die Kontrollprobanden höhere Latenzen auf, sowohl nach rechts (Kontrollen 323 ms vs. Patienten 303 ms) als auch nach links (Kontrollen 324 ms vs. Patienten 272 ms). Nach rechts benötigten die Kontrollen circa 20 ms mehr Zeit bis zum Start der Sakkade, nach links sogar 52 ms. Das Signifikanzniveau wurde jedoch nur für die Latenzen der Antisakkaden nach links erreicht.

Die Anzahl der Prosakkaden-Fehler, welche Hinweise liefert über Aufmerksamkeit und kognitive Verarbeitungsprozesse, war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (P=0.59), was auch aus der Abbildung 9 unten ersichtlich wird. In anderen Studien erreichen gesunde Probanden bei der anti-Aufgabe eine Fehlerrate von 20% (Hutton 2008). Sowohl Patienten (15%), als auch Kontrollen (13%) lagen darunter.

Die Korrelationsberechnungen ergaben für die Latenzzeiten der Patienten eine signifikante, positive Korrelation mit der Schmerzdauer. Sowohl nach links, nach rechts, als auch insgesamt, gingen längere Latenzzeiten mit einer länger bestehenden Schmerzdauer einher (s. Tab. 8).

Abbildung 9: Anzahl der Prosakkaden-Fehler bezogen auf die Anzahl aller Primärsakkaden (P=0.59)

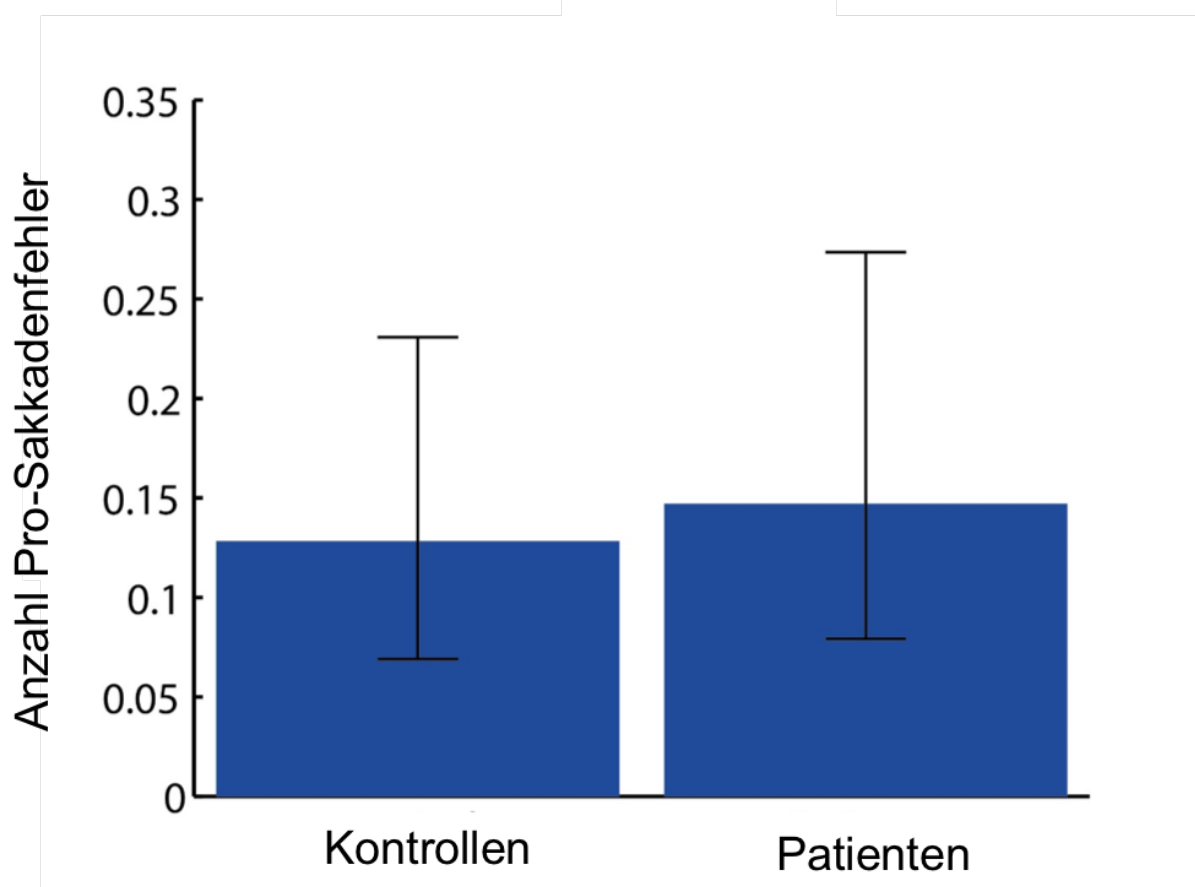


Tabelle 8: Korrelationsberechnungen für die Latenzen der anti-Aufgabe

anti	NRS 1	NRS 2	NRS 3	Schmerzdauer	ADS
Latenz [ms]	cc=0.25 p =0.20	cc=-0.02 p =0.91	cc=0.09 p =0.65	cc=0.40 p =0.04	cc=0.19 p =0.34
Latenz rechts	cc=0.19 p =0.33	cc=0.03 p =0.88	cc=0.02 p =0.91	cc=0.47 p =0.01	cc=0.07 p =0.73
Latenz links	cc=0.23 p =0.28	cc=-0.07 p =0.72	cc=0.15 p =0.47	cc=0.49 p =0.02	cc=-0.02 p =0.93

memo

Tabelle 9: Ergebnisse für die memo-Aufgabe

memo	Kontrollen	Patienten	Statistik
Gain	0.92± 0.07 (N=27)	0.93± 0.07 (N=27)	T(52)= -0.84; p=0.41
Gain rechts	0.88± 0.08 (N=29)	0.93± 0.08 (N=27)	T(54)= -2.18; p=0.03
Gain links	0.90± 0.08 (N=26)	0.92± 0.07 (N=27)	T(51)= -1.03; p=0.31
Latenz [ms]	253± 47 (N=28)	266± 60 (N=28)	T(54)= -0.88; p=0.38
Latenz rechts	245± 41 (N=27)	254± 48 (N=24)	T(49)= -0.66; p=0.52
Latenz links	249± 41 (N=26)	245± 30 (N=24)	T(48)= 0.39; p=0.70
Suppressions-Fehler	0.13± 0.23 (N=30)	0.17± 0.19 (N=28)	p= 0.21

Auch in der memo-Aufgabe fanden sich kaum signifikante Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und Patienten. Nur beim Gain der Memosakkaden nach rechts wurde das Signifikanzniveau erreicht. Beide Gruppen führten eher hypometrische Sakkaden aus, die Kontrollprobanden wiesen mit 0.88 jedoch einen deutlich hypometrischeren Gain auf als die Patienten (P=0.03). Die Anzahl der Suppressionsfehler war ebenfalls eher geringer in der Kontrollgruppe, wenn auch nicht signifikant (Anzahl Suppressionsfehler: P= 0.21, siehe Abb. 7).

Für den Gain der Memosakkaden konnte keine Korrelation mit den bereits genannten Variablen (Schmerzstärke NRS 1-3, Schmerzdauer, Ergebnis ADS) gezeigt werden (siehe Tabelle 10).

Abbildung 10: Anzahl der Suppressions-Fehler bezogen auf die Anzahl aller Primärsakkaden (P=0.21)

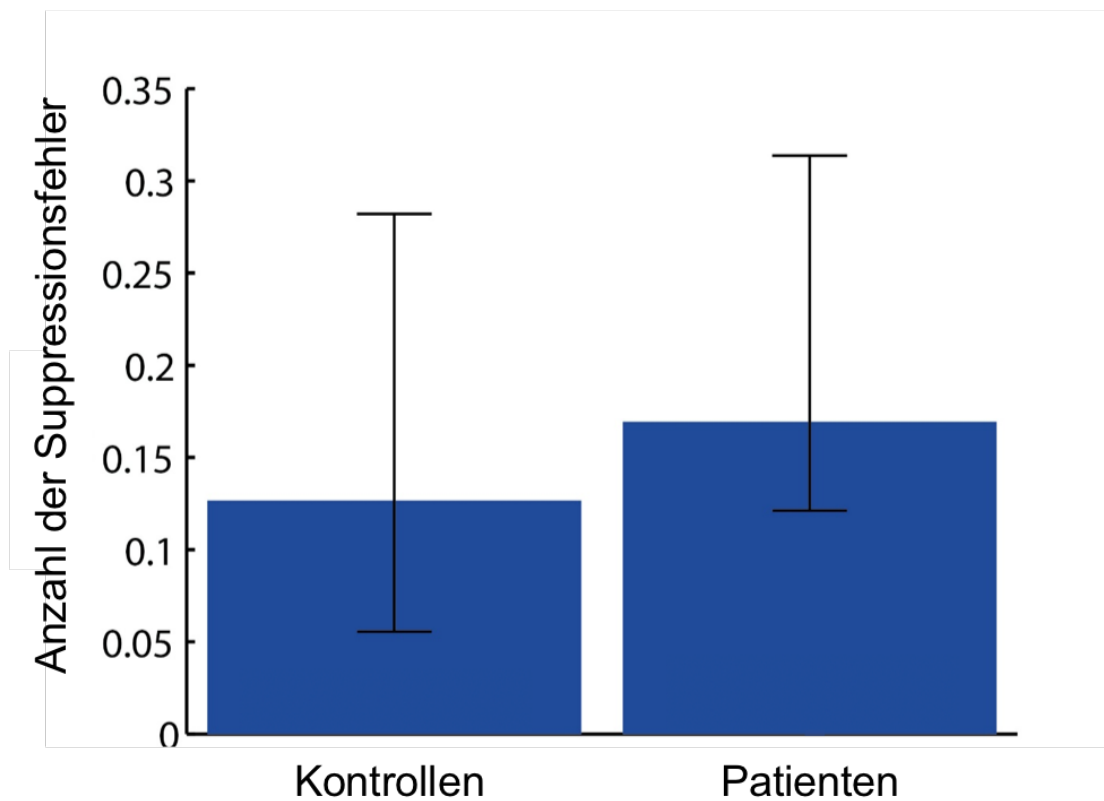


Tabelle 10: Korrelationsberechnungen für den Gain der memo-Aufgabe

memo	NRS 1	NRS 2	NRS 3	Schmerzdauer	ADS
Gain	cc=-0.16 p =0.42	cc=-0.02 p =0.94	cc=0.01 p =0.99	cc=-0.27 p =0.17	cc=-0.24 p =0.23
Gain rechts	cc=0.05 p =0.82	cc=0.13 p =0.51	cc=0.10 p =0.62	cc=-0.05 p =0.82	cc=-0.23 p =0.25
Gain links	cc=-0.09 p =0.65	cc=-0.06 p =0.77	cc=-0.16 p =0.43	cc=-0.22 p =0.26	cc=0.02 p =0.94

4.3. Ergebnisse der sequence-Aufgabe

Tabelle 11: Ergebnisse für die sequence-Aufgabe

sequence	Kontrollen	Patienten	Statistik
order errors	0.16± 0.13 (N=29)	0.21± 0.13 (N=28)	T(55)= -1.47; p=0.15
omission errors	0.21± 0.14 (N=26)	0.16± 0.12 (N=27)	T(51)= 1.39; p=0.17
exploration errors	3.21± 0.90 (N=24)	3.20± 1.47 (N=29)	T(51)= 0.02; p=0.98

Die Ergebnisse der sequence-Aufgabe lieferten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen (siehe Abbildungen 11-13). Daher wurden auch keine Korrelationsberechnungen durchgeführt.

Abbildung 11: Anzahl der "order errors" (P=0.15)

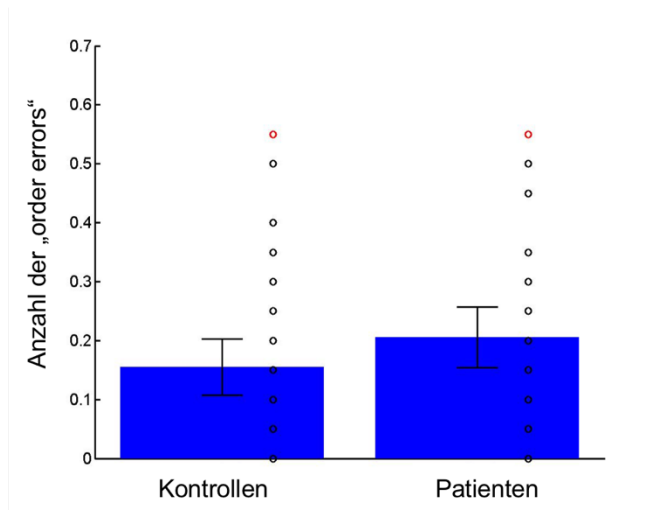


Abbildung 12: Anzahl "omission errors" (P=0.17)

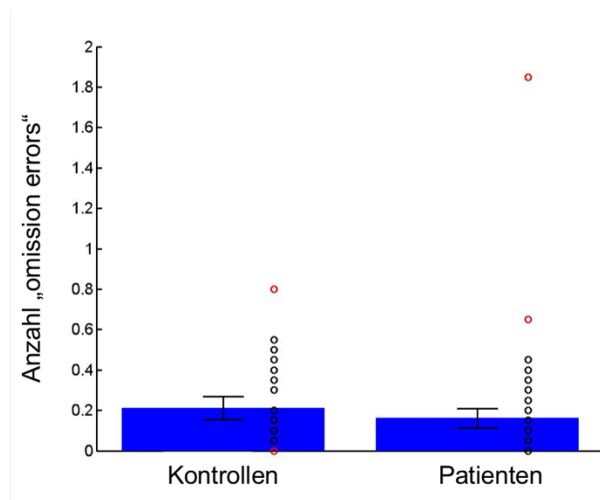
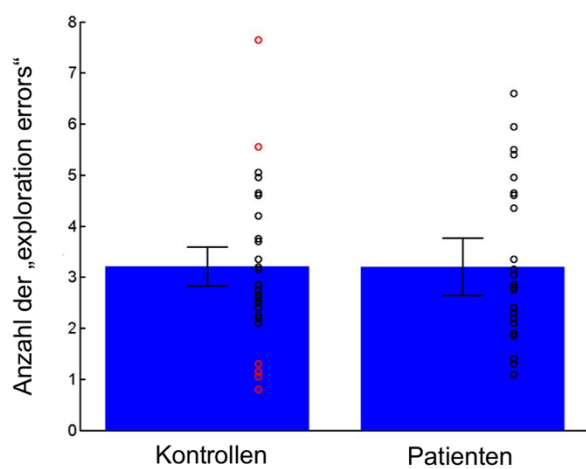


Abbildung 13: Anzahl der "exploration errors" (P=0.98)



Die Kreise zeigen die Ergebnisse eines einzelnen Probanden an, rot markiert sind diejenigen Ergebnisse, die als Ausreißer nicht in die Berechnung eingeschlossen wurden.

4.4. Ergebnisse der smooth pursuit-Aufgabe

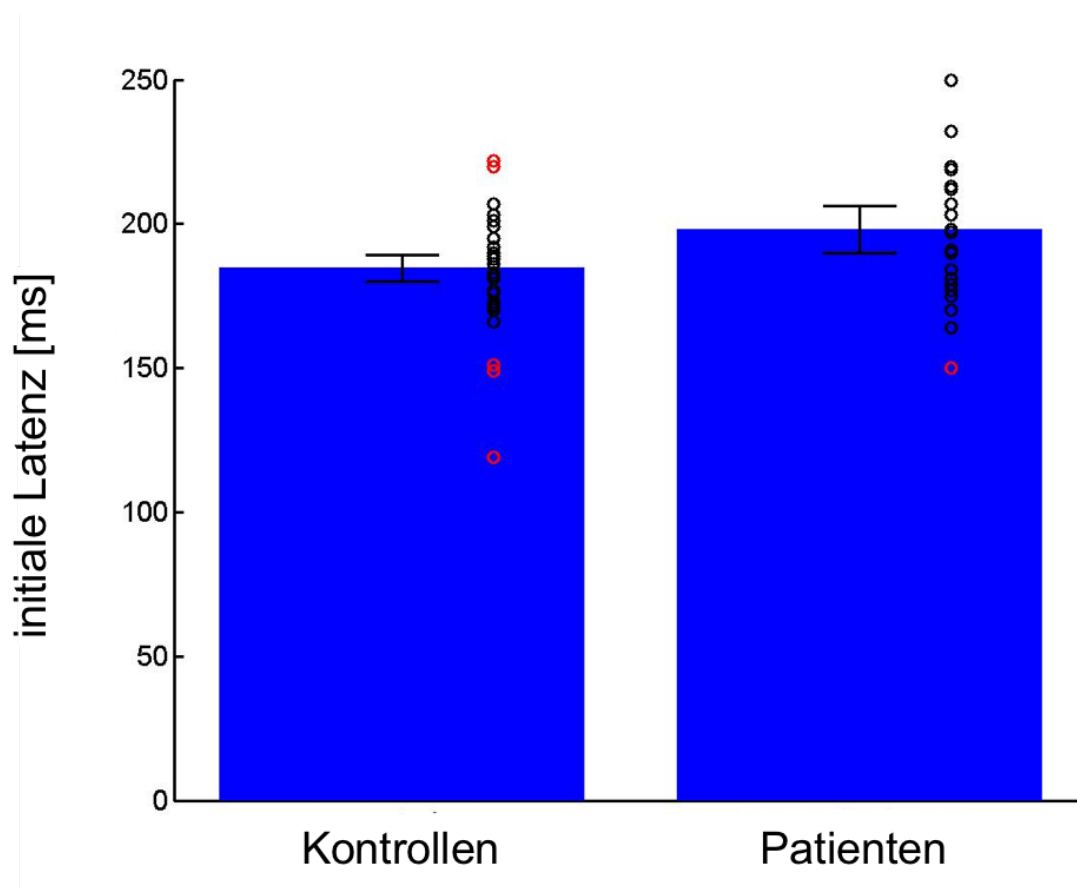
Tabelle 12: Ergebnisse der smooth pursuit-Aufgabe

smooth pursuit	Kontrollen	Patienten	Statistik
Initiale Latenz [ms]	185 ± 11 (N=24)	198 ± 20 (N=27)	T(49)= -2.9; p=0.006
slowphase_std [deg/s]	2.70 ± 0.83 (N=28)	3.31 ± 1.02 (N=27)	T(53)= -2.4; p=0.02
Anzahl Sakkaden /Sek.	1.9 ± 0.4 (N=27)	1.7 ± 0.5 (N=29)	T(54)= 2.1; p=0.04
Geschwindigkeits-Offset	0.21 ± 0.16 (N=26)	0.09 ± 0.21 (N=27)	T(51)= 2.3; p=0.03
Geschwindigkeits-Gain	<i>0.92 ± 0.05 (N=27)</i>	<i>0.88 ± 0.09 (N=27)</i>	<i>T(52)= 1.8; p=0.07</i>
Harmonische Latenz [ms]	29 ± 12 (N=28)	35 ± 15 (N=25)	T(51)= -1.6; p=0.12
Korrelationskoeffizient	1.00 ± 0.00 (N=23)	1.00 ± 0.00 (N=25)	T(46)= 1.4; p=0.16
Beschleunigung zw. 0 und 50 ms [deg/s ²]	56 ± 13 (N=29)	53 ± 19 (N=29)	T(56)= 0.7; p=0.52
Beschleunigung zw. 50 und 100 ms [deg/s ²]	68 ± 15 (N=28)	64 ± 22 (N=28)	T(54)= 0.9; p=0.39

Fett gedruckte Werte weisen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf (P < 0.05)
kursiv gedruckte Werte lassen eine Tendenz erkennen, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen

Bei der Ausführung der glatten Augenbewegungen benötigten die Patienten hochsignifikant länger, durchschnittlich 13 ms mehr, um diese zu initiieren (initiale Latenz: T= -2.9, P= 0.006, siehe Abb. 14).

Abbildung 14: Initiale Latenz des smooth pursuit ($P=0.006$)



Das Signifikanzniveau erreichend, waren die durchgeführten glatten Augenbewegungen der Kontrollprobanden über die 14 Trials hinweg beständiger (slowphase std.: $T= -2.4$, $P= 0.02$, siehe Abbildung 15), jedoch führten die gesunden Kontrollen auch signifikant mehr Sakkaden pro Sekunde (1.9 Sakkaden/Sekunde) anstatt einer glatten Augenbewegung durch. Die Patienten kamen auf durchschnittlich 1.7 Sakkaden/Sekunde (Anzahl Sakkaden: $T= 2.1$, $P= 0.04$, siehe Abbildung 16).

Sowohl bei den gesunden Kontrollprobanden, als auch bei den Patienten wies die Phasenverschiebung zur Zielbewegung („harmonische Latenz“) positive Werte auf, die Augenbewegungen der Probanden blieben also hinter der Zielbewegung zurück. Bei den gesunden Probanden fiel diese Phasenverschiebung jedoch geringer aus, ohne dass die statistische Signifikanz erreicht werden konnte (harmonische Latenz: $T= -1.6$, $P= 0.12$).

Abbildung 15: "slowphase"-Standardabweichung ($P=0.02$)

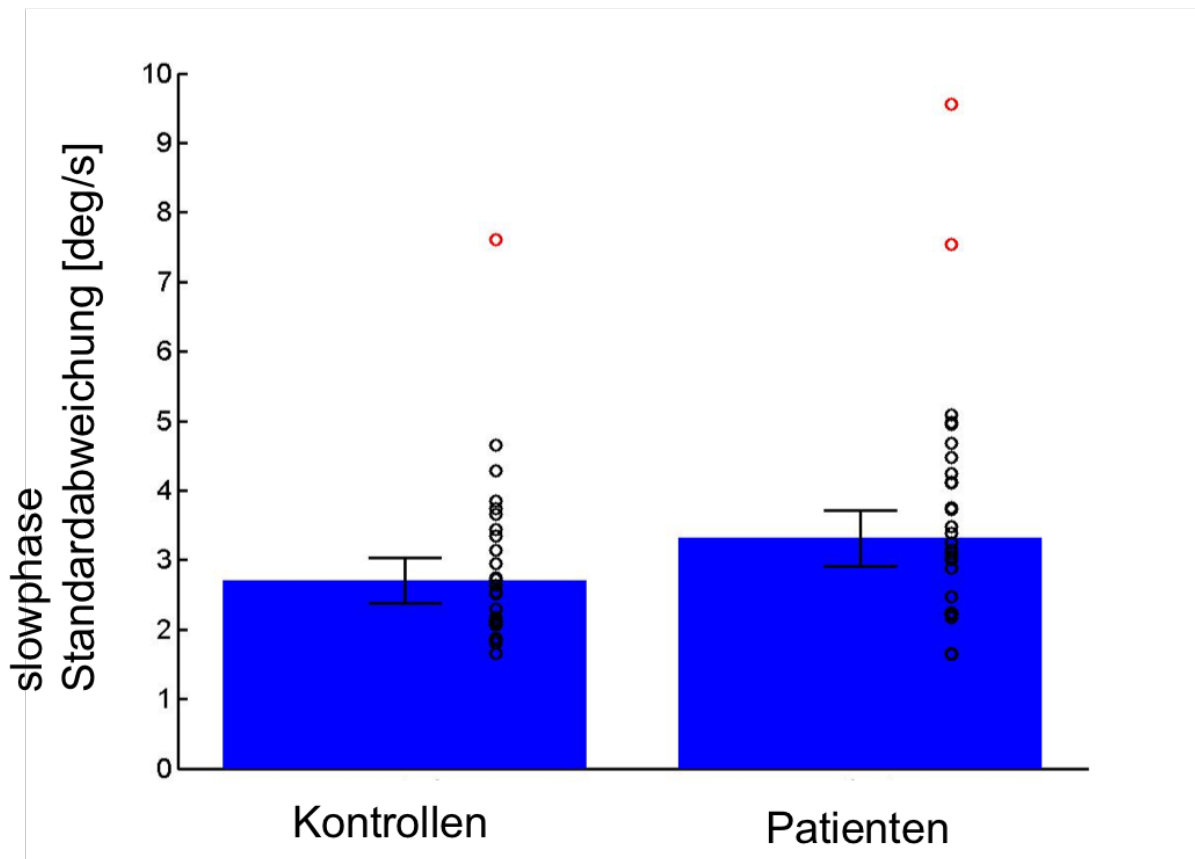
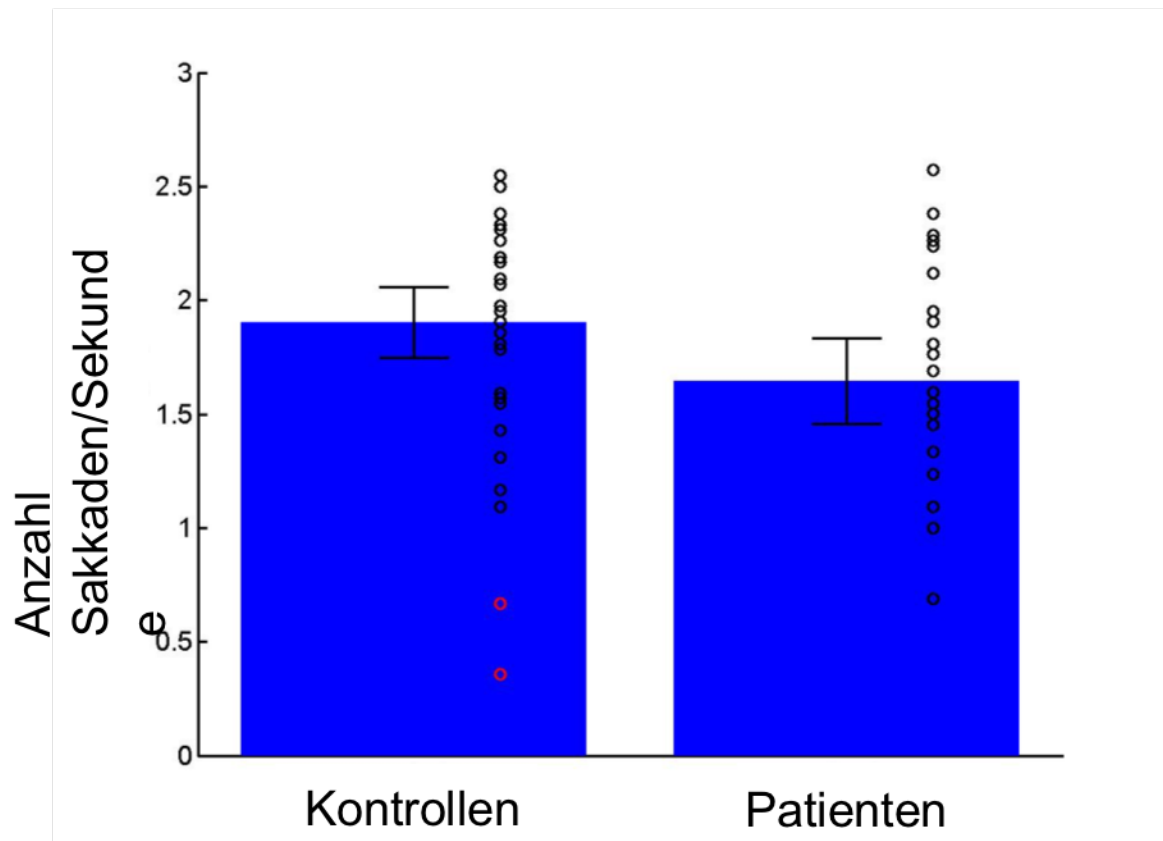
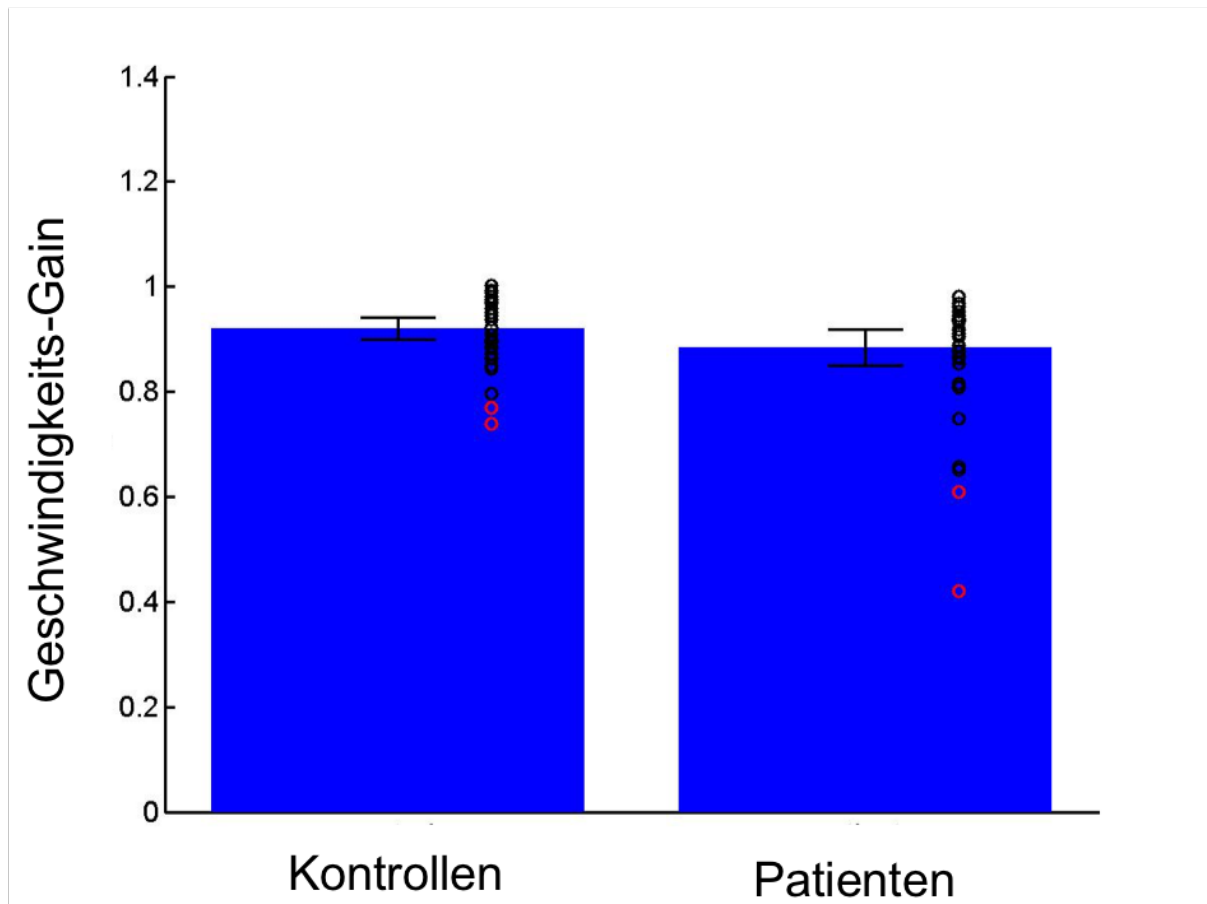


Abbildung 16: Anzahl der zusätzlich ausgeführten Sakkaden pro Sekunde ($P=0.04$)



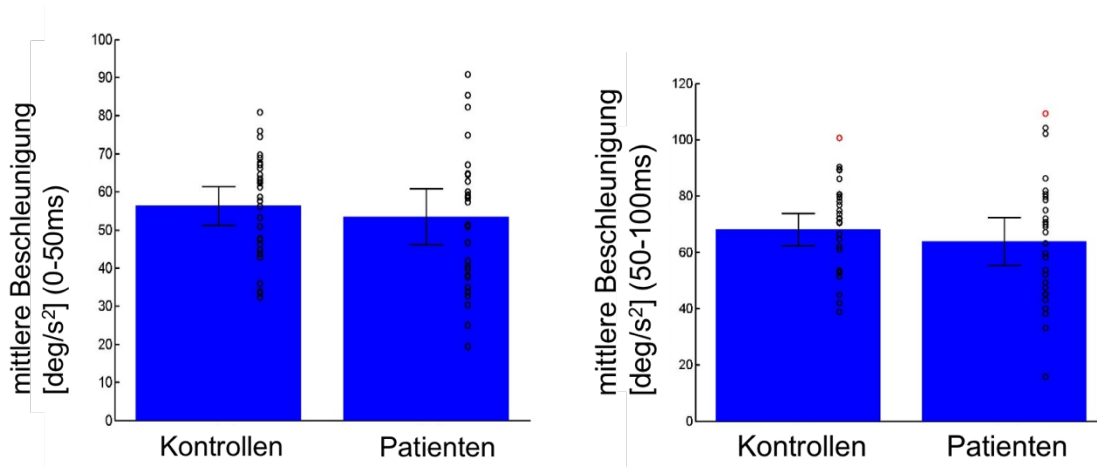
Eine deutliche Tendenz erkennen ließ sich bei der Variable „Geschwindigkeits-Gain“. Die Kontrollprobanden erreichten einen höheren Gain von 0.92 als die Patienten, die mit einem Gain von 0.88 zurücklagen (Geschwindigkeits-Gain: $T= 1.82$, $P= 0.07$, siehe Abb. 17).

Abbildung 17: Geschwindigkeits-Gain ($P=0.07$)



Obwohl die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde, so wiesen die Patienten dennoch eine geringfügig langsamere Beschleunigung in den ersten 100 ms des smooth pursuit auf, als die Kontrollen. Diese Tendenz zeigte sich sowohl in den ersten 50 ms als auch in der Zeit zwischen 50 und 100 ms (siehe Abbildung 18).

Abbildung 18: mittlere Beschleunigung innerhalb der ersten 50ms (links, $p=0.52$) und zwischen 50 und 100ms (rechts, $p=0.39$)



Um zu testen, ob andere Faktoren das signifikant schlechtere Ergebnis der Patienten beim smooth pursuit beeinflussen, erfolgten auch hier Korrelationsberechnungen für die Patientengruppe. Die Ergebnisse (Korrelationskoeffizienten, p-Werte) dieser Berechnungen sind in den nachfolgenden Tabellen 13 und 14 zusammengefasst.

Tabelle 13: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen nach Spearman

smooth pursuit	NRS 1	NRS 2	NRS 3	Schmerzdauer
Initiale Latenz	cc=0.12 p=0.62	cc=-0.03 p=0.90	cc=0.16 p=0.48	cc=-0.05 p=0.81
Slowphase_std	cc=-0.16 p=0.48	cc=-0.02 p=0.93	cc=-0.20 p=0.38	cc=0.21 p=0.37
Anzahl Sakkaden /Sek.	cc=-0.11 p=0.62	cc=0.06 p=0.79	cc=0.11 p=0.64	cc=0.12 p=0.60
Geschwindigkeits-Offset	cc=0.33 p=0.15	cc=0.23 p=0.31	cc=0.12 p=0.60	cc=-0.07 p=0.77
Geschwindigkeits-Gain	cc=0.13 p=0.56	cc=-0.03 p=0.88	cc=0.11 p=0.62	cc=-0.05 p=0.82
Beschleunigung zw. 0 und 50 ms	cc=-0.21 p=0.37	cc=-0.12 p=0.61	cc=-0.16 p=0.49	cc=-0.20 p=0.38
Beschleunigung zw. 50 und 100 ms	cc=-0.18 p=0.45	cc=-0.19 p=0.41	cc=-0.15 p=0.52	cc=-0.14 p=0.53

cc = Korrelationskoeffizient, p = p-Wert

NRS 1: Angabe zur Schmerzstärke in der letzten Woche durchschnittlich

NRS 2: Angabe zur Schmerzstärke in der letzten Woche, Maximum

NRS 3: Angabe zur Schmerzstärke im Moment der Messung

Weder zwischen der Schmerzintensität, noch zwischen der Dauer der chronischen Schmerzen und dem Ergebnis der smooth pursuit Aufgabe bestand ein Zusammenhang.

Die höheren Werte im ADS-Fragebogen korrelierten ebenfalls nicht mit den Ergebnissen der initialen Latenz oder der Variabilität der „slow phase“-Geschwindigkeit („slow phase_std“). Auch der tendenziell niedrigere Gain des smooth pursuit wurde nicht beeinflusst durch die Höhe der ADS-Punktzahl. Eine signifikante Abhängigkeit fand sich hingegen zwischen dem höheren ADS-Ergebnis der einen Patientengruppe und der geringer ausfallenden Anzahl an durchgeführten Sakkaden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Gruppenvergleich zum Ergebnis beim ADS-Fragebogen

smooth pursuit	Patienten mit ADS < 18 (N=12)	Patienten mit ADS ≥ 18 (N=9)	Statistik
Initiale Latenz [ms]	198 ± 22	200 ± 20	T(19)= 0.22; p= 0.83
slowphase_std [deg/s]	3.17 ±1.05	3.10 ± 0.88	T(19)= 0.16; p= 0.87
Anzahl Sakkaden /Sek.	1.8 ± 0.5	1.4 ± 0.4	T(19)= 2.17; p= 0.04
Geschwindigkeits-Offset	0.02 ±0.19	0.21 ± 0.14	T(19)= 2.44; p= 0.02
Geschwindigkeits-Gain	0.89 ±0.09	0.89 ± 0.09	T(19)= 0.05; p= 0.96
Beschleunigung zw. 0 und 50 ms [deg/s ²]	57 ± 21	50 ± 21	T(19)= 0.81; p= 0.43
Beschleunigung zw. 50 und 100 ms [deg/s ²]	70 ± 22	60 ± 26	T(19)= 0.93; p= 0.36

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methodik

Diskussion der Messtechnik und mögliche Einflussfaktoren

Motivation

Die Aufzeichnung der Augenbewegungen wurde bei jedem einzelnen Probanden mit größter Sorgfalt und unter bestmöglichen Umgebungsbedingungen durchgeführt. Da bekannt ist, dass auch die Art, wie die Instruktionen erteilt werden, einen Einfluss auf die Ausführung der Augenbewegungen haben (Yarbus 1967, DeAngelus and Pelz 2009), war gewährleistet, dass bei allen 60 Probanden immer dieselbe Person die Anweisungen auf dieselbe Art und Weise erteilte.

Auch Müdigkeit oder Schlafmangel und dadurch bedingte Unaufmerksamkeit beeinflussen die Qualität der Messungen. Brezinova et al. zeigten, dass gesunde Probanden, die müde oder gelangweilt waren, bei einer smooth pursuit Aufgabe ähnliche Unregelmäßigkeiten aufwiesen wie an Schizophrenie leidende Patienten (Brezinova and Kendell 1977). Es wurde versucht, die Probanden bestmöglich zu motivieren und die einzelnen Aufgaben, sowie die Untersuchung insgesamt so kurz wie möglich, aber so lang wie nötig, zu halten.

Medikamentöser Einfluss

Obwohl die Dauermedikation der Probanden seit mindestens zwei Wochen unverändert bestehen musste, kann ein Einfluss der zentral-wirksamen Medikamente auf die Ausführung der Augenbewegungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zu den Medikamenten mit zentral-nervöser Wirkung zählen schwache und starke Opioide, sowie verschiedene Co-Analgetika (Antidepressiva und Antikonvulsiva).

Indirekt erfolgt durch diese Medikamente eine Beeinflussung der Augenbewegungen durch die sedierende Nebenwirkung und die dadurch herabgesetzte Aufmerksamkeit. Doch auch direkte Veränderungen der Okulomotorik konnten beobachtet werden. Besonders der Einfluss von Benzodiazepinen und Opioiden auf die Augenbewegungen ist gut untersucht worden.

Bereits 1968 untersuchte Aschoff den Einfluss von Diazepam auf die Ausführung von Sakkaden. Er fand heraus, dass Diazepam die maximale Blickgeschwindigkeit herabsetzte und die Korrekturlatenzen darunter zunahm, was er auf die sedative Wirkung des Medikaments zurückführte. Ähnlich wie bei einer Kleinhirnrindenatrophie hingegen, kam es unter Diazepam-Einfluss auch zu einer Hypometrie der Blickbewegung (Aschoff 1968). Bestätigt werden konnten diese Ergebnisse durch Rothenberg et al., die als Ursache für die zunehmende Sakkadendauer und die herabgesetzte Sakkadengeschwindigkeit eine Unterbrechung der aufsteigenden Moosfasern zum Kleinhirn annahm. Diazepam bzw. Benzodiazepine im Allgemeinen weisen eine vergleichbare Wirkung auf sakkadische Augenbewegungen auf, wie Alkohol oder eine olivopontozerebelläre Atrophie (Rothenberg and Selkoe 1981).

Rothenberg et al. untersuchten im selben Jahr ebenfalls den Einfluss von Benzodiazepinen auf den smooth pursuit. Dosisabhängig kam es hier zu einer Reduktion des Gains, sowie vor allem bei Dosierungen von 10 mg Diazepam zu einer signifikanten Reduktion der Amplitude des smooth pursuit und einer gesteigerten Anzahl von Korrektursakkaden (Rothenberg and Selkoe 1981).

Bittencourt et al. konnten sogar zeigen, dass die Geschwindigkeit des smooth pursuit eine lineare negative Korrelation zur Serumkonzentration von Diazepam aufweist (Bittencourt, Wade et al. 1983). Ähnliche Korrelationen fanden sie für die Spitzengeschwindigkeit von Sakkaden, die mit höheren Diazepam-Konzentrationen linear abnahm (Bittencourt, Wade et al. 1981).

Auch die Auswirkungen von Opioiden in Form von Methadon, sowohl auf Sakkaden, als auch auf den smooth pursuit, wurden durch Rothenberg untersucht. Die Genauigkeit der Sakkaden nahm signifikant ab. Je größer die Zielamplitude wurde, desto größer wurde auch der „Undershoot“ der ausgeführten Augenbewegungen. Diese Effekte führte Rothenberg auf Methadon-Wirkungen auf die sensorische Komponente und weniger auf motorische Komponenten der Sakkaden-Antwort zurück. Bei Läsionen der oberen Schicht des Colliculus superior traten ganz ähnliche Effekte auf. Die initiale Latenz nahm unter Opioid-Einfluss ebenfalls zu, was als Folge der Miosis unter Opioiden gesehen wurde, sodass weniger Licht die Retina erreichte (Rothenberg, Schottenfeld et al. 1980).

Unter Methadoneinnahme zeigte sich der Gain des smooth pursuit reduziert, ohne dass es zu einer Phasenverschiebung kam. Das Auge konnte dem Ziel also nicht mehr bis zur maximalen Auslenkung folgen (Rothenberg, Schottenfeld et al. 1980).

Doch alle diese Studien untersuchen ausschließlich die akuten Veränderungen der Augenbewegungen, hervorgerufen durch die oben genannten Medikamente. Die Auswirkungen der langfristigen Einnahme sind nicht in ähnlich ausführlicher Weise erforscht worden. Zwar gibt es einige Studien, die beispielsweise den Einfluss der Langzeit-Einnahme von Benzodiazepinen auf die kognitive Leistungsfähigkeit getestet haben, doch die getesteten Variablen waren am häufigsten das verbale Gedächtnis, das Arbeitsgedächtnis oder die Aufmerksamkeit. Die Auswirkungen auf die Augenbewegungen wurden hierbei nicht getestet. Zahlreiche dieser Studien wurden von Barker et al. in einer Meta-Analyse zusammengefasst und verglichen - sie kamen zu dem Schluss, dass Benzodiazepine, über viele Jahre eingenommen, zu einer kognitiven Beeinträchtigung führen (Barker, Greenwood et al. 2004).

Aus ethischen Gründen wurde jedoch darauf verzichtet, die Schmerzmedikation im Vorfeld der Messung abzusetzen. Es wurde lediglich gefordert, dass die Einnahme seit mindestens zwei Wochen unverändert und stabil war.

Depression und Okulomotorik

Zahlreiche Studien untersuchten, welche Veränderungen der Okulomotorik durch affektive Störungen, insbesondere durch Depressionen hervorgerufen werden können.

Der überwiegende Teil der Studien konnte zeigen, dass Patienten, die von einer uni- oder bipolaren affektiven Störung betroffen sind, auch einen veränderten smooth pursuit boten. Insbesondere der Gain war bei den depressiven Patienten niedriger im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. An Depression leidende Patienten zeigten oft einen ähnlich niedrigen Gain wie schizophrene Patienten (Flechtner, Steinacher et al. 1997, Kathmann, Hochrein et al. 2003, Lencer, Trillenberget al. 2004).

Abel und Kollegen fanden 1991 im Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden und depressiven Patienten jedoch keinen Unterschied im smooth pursuit Gain. Die depressiven Patienten führten sogar signifikant weniger Catch-up-Sakkaden durch (Abel, Friedman et al. 1991).

Die Korrelation zwischen höheren Werten im ADS-Fragebogen und einer geringeren Anzahl an Sakkaden bestätigen die oben genannten Resultate von Abel und Kollegen.

Keiner der Patienten, die in die aktuelle Studie aufgenommen wurden, litt, laut Einschätzung der behandelnden Ärzte, an einer schweren Depression. Dennoch ergab die Auswertung der ADS-Fragebögen signifikant höhere Werte bei den Schmerzpatienten. Ein Einfluss der depressiven Symptomatik könnte somit vorhanden sein. Allerdings ergab die Berechnung des Korrelationskoeffizienten keinen direkten Zusammenhang zwischen der erreichten Punktzahl im ADS und den signifikant veränderten Ergebnissen.

Auswahl der Teilversuche

Die Auswahl der Teilversuche wurde so getroffen, dass möglichst viele Hirnregionen abgebildet werden konnten. So können bei Auffälligkeiten genauere Rückschlüsse auf die Lokalisation der Störung im sakkadischen oder im smooth pursuit System gezogen werden.

Reflexive Sakkaden (vorhersagbare und nicht-vorhersagbare Zielsprünge) werden als unwillkürliche Antwort auf einen neu aufgetretenen Stimulus produziert. Deren Generierung hängt hauptsächlich von direkten Projektionen vom visuellen, sowie vom parietalen Cortex zum Colliculus superior ab.

Das für die willentlichen Sakkaden verantwortliche höhere Zentrum ist der frontale Cortex, dessen Projektionen den Colliculus superior direkt oder indirekt über die Basalganglien erreichen. Die Schwierigkeit der anti-Aufgabe besteht darin, eine reflexive Sakkade zu unterdrücken und zeitgleich eine willentliche zur Gegenseite durchzuführen. Bei der memo-, sowie der sequence-Aufgabe ist es erforderlich, zunächst ebenfalls reflexive Sakkaden zu unterdrücken und anschließend die vorher gezeigte(n) Position(en) zu erinnern.

An der motorischen Generierung des smooth pursuit ist neben frontalem und supplementärem Augenfeld auch das Kleinhirn maßgeblich beteiligt.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

Zusammenfassend kann man über die Ergebnisse der okulomotorischen Testung bei chronischen Rückenschmerzen sagen, dass die Sakkadenaufgaben anti, memo und sequence keine schlüssigen Auffälligkeiten der Rückenschmerzpatienten im Vergleich zu schmerzfreien Kontrollen offenbarten. Die beiden Sakkadenaufgaben zu vorhersagbaren und nicht-vorhersagbaren Zielsprüngen, sowie der smooth pursuit hingegen waren bei chronischen Schmerzen verändert. Als Ursache hierfür kommen aufgrund der bekannten neuronalen Pfade mehrere Strukturen als Läsionsort in Betracht.

Dass ein Kleinhirnfarkt die Schmerzwahrnehmung und auch die endogene Schmerzhemmung messbar beeinflusst, konnte durch Ruscheweyh und Kollegen bereits gezeigt werden (Ruscheweyh, Kühnel et al. 2014). Nun sollte untersucht werden, ob auch umgekehrt die chronischen Einwirkungen von Schmerzen Veränderungen der Kleinhirnfunktion hervorrufen. Um diese Frage zu beantworten, möchte ich nun vergleichen, welche Veränderungen der Augenbewegungen bei Schmerzpatienten und bei Kleinhirnfarktpatienten, sowohl in Bezug auf Sakkaden als auch auf den smooth pursuit beobachtet werden konnten. Dies ermöglicht die Eingrenzung der eventuell betroffenen Strukturen, die zu den in dieser Studie veränderten Augenbewegungen bei chronischen Rückenschmerzpatienten führen.

Reflexive Sakkadenaufgaben: Vorhersagbare und nicht-vorhersagbare Zielsprünge

Gain

In dieser Studie konnte kein Unterschied bezüglich des Gains zwischen den chronischen Rückenschmerzpatienten und den gesunden Kontrollen gefunden werden. Nur bei den nicht vorhersagbaren Zielsprüngen nach links fand sich ein signifikanter Unterschied. Dieser kam jedoch auch zustande, da die Kontrollprobanden nach links hypermetrische Sakkaden durchführten, nicht jedoch die Patienten. Dies steht im Gegensatz zu den meisten Ergebnissen anderer Studien.

Die bisher durchgeführten Augenbewegungs-Studien bei diversen Schmerzpatienten kamen größtenteils zu dem Ergebnis, dass die Patienten im Vergleich zu den gesunden

Kontrollprobanden einen reduzierten Gain vorweisen (Rosenhall, Johansson et al. 1987, Hildingsson, Wenngren et al. 1989, Johansson, Risberg et al. 1995).

Bei einer von Rosenhall und Kollegen im Jahr 1996 durchgeführten Testung fand sich zwar kein signifikanter Unterschied, aber immerhin bei 16% der getesteten Patienten ein hypometrischer Gain (Rosenhall, Johansson et al. 1996). Ein lediglich als „dysfunktional“ beschriebener Gain ohne genauere Richtungsangabe fand sich bei den Patienten mit Nackenschmerzen nach Autounfall von Heikkilä et al. (Heikkilä and Wenngren 1998).

Im komplexen Schaltkreis der Sakkaden-Generierung werden für die Genauigkeit der ausgeführten Sakkaden, also den korrekten Gain, zerebelläre Strukturen verantwortlich gemacht. Die meisten Läsions- und bildgebenden Studien, sowohl an Affen als auch an Menschen, kommen zu dem Schluss, dass dies im Einzelnen der zerebelläre Vermis sowie der Ncl. fastigii sind (Bötzel, Rottach et al. 1993, Vahedi, Rivaud et al. 1995, McDowell, Dyckman et al. 2008).

Schon 1976 zeigte Ritchie an 3 Rhesusaffen, bei denen eine bilaterale Ablation bestimmter Regionen im Kleinhirn durchgeführt wurde, dass diese Läsionen zu einer Dysmetrie in der Sakkaden-Ausführung führten. Abhängig von der Startposition des Auges im Raum, kam es nach Entfernung der Lobuli V, VI und VII des Vermis, sowie der Lobuli simplex und ansiformis in den Kleinhirnhemisphären sowohl zu hypometrischen als auch zu hypermetrischen Sakkaden (Ritchie 1976).

Dass der Vermis des Kleinhirns an der Kontrolle von Augenbewegungen beteiligt ist, konnten Vahedi et al. 1995 bestätigen. Bei einem Vergleich der Augenbewegungen von Patienten nach Kleinhirnfarkt mit und ohne Vermis-Beteiligung, zeigten die Patienten aus der Gruppe mit Vermis-Beteiligung deutlich hypometrische Sakkaden, bei zentrifugalen Sakkaden lag der Gain bei 0.82, bei zentripetalen Sakkaden bei 0.89. Die Patienten ohne Vermis-Beteiligung unterschieden sich hingegen nicht von gesunden Kontrollen (Vahedi, Rivaud et al. 1995). Dies deckt sich mit den Ergebnissen meiner Studie, da die Patienten in den Einzelsakkadenaufgaben auch eher zu hypometrischen Augenbewegungen neigten, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Die vorhersagbaren Zielsprünge sind am ehesten mit der bei Vahedi et al. gestellten Aufgabe zu vergleichen. Hier erreichten die Patienten mit chronischen Rückenschmerzen einen Gain von 0.88.

Der Vermis konnte ebenfalls als Ursache für eine Hypometrie der schnellen Augenbewegungen bei Barash et al. identifiziert werden. Iatrogen erzeugte Läsionen des Vermis führten bei zwei Affen zu initial hypometrischen Sakkaden in horizontaler Richtung (Barash, Melikyan et al. 1999).

Der Großteil der Studien, die die Ausführung von Zielsprüngen bei Infarkt-Patienten untersuchten, kam zu dem Ergebnis, dass der Gain bei den Patienten reduziert war. Straube et al. fanden für 7° Sakkaden keinen Unterschied zu gesunden Kontrollen, sondern erst tendenziell bei 24° großen Sakkaden (Straube, Scheuerer et al. 1997).

Beim Wallenberg-Syndrom, einem Infarkt der lateralen Medulla, ausgelöst durch einen Verschluss der Arteria cerebelli inferior posterior (PICA), beobachteten Helmchen et al. hypermetrische Sakkaden zur Läsionsseite hin, sowie hypometrische Sakkaden zur kontralateralen Seite. Zurückgeführt wurde dies auf eine infarkt-bedingte Unterbrechung der aufsteigenden olivo-vermalen Fasern und somit einer funktionellen Hemmung der tiefen zerebellären Fasern (Helmchen, Straube et al. 1994). Bei Patienten mit unspezifischen chronischen Rückenschmerzen findet sich meist keine Lateralisierung der Schmerzen zu einer bestimmten Seite hin. Um Aussagen darüber treffen zu können, ob zerebelläre Veränderungen bei diesen Patienten uni- oder bilateral auftreten, bedarf es weiterführender PET- oder fMRT-Studien.

Dass nicht nur der Vermis und der Ncl. fastigii Einfluss auf die Sakkaden-Genauigkeit nehmen, sondern auch die Kleinhirn-Hemisphären eine Rolle für den Gain spielen, konnten Choi und Kollegen 2008 zeigen. Der Gain war vor allem bei den Patienten reduziert, die eine Läsion der zerebellären Hemisphären vorwiesen ohne Beteiligung von Vermis und Ncl. fastigii (Choi, Kim et al. 2008).

Nicht bestätigt werden konnte dies jedoch für unilaterale Läsionen der zerebellären Hemisphären bei Affen. Ohki et al. fanden hier keine Veränderung des Gains bei willentlichen 5° Sakkaden, die unilaterale Hemisphärenläsion führte weder zu Hypo- noch zu Hypermetrie (Ohki, Kitazawa et al. 2009).

Doch nicht nur das Kleinhirn kommt als Ursache für hypometrische Sakkaden in Betracht. Bei Dahlen und Kollegen wurden Patienten untersucht, die aufgrund von Läsionen oder Atrophie im frontalen Kortex an einer Sprachdyspraxie litten. Die Untersuchung ergab, dass diese bei

okulomotorischen Tests deutlich mehr ungenaue, hypometrische Sakkaden, bei normaler Geschwindigkeit, ausführten (Dahlen, Fex et al. 1980).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für hypometrische Sakkaden in den meisten Studien der zerebelläre Vermis verantwortlich gemacht wird, aber auch die Kleinhirnhemisphären oder der frontale Kortex hierfür in Frage kommen.

Die vorliegende Untersuchung konnte jedoch nicht zeigen, dass bei den chronischen Rückenschmerzen hier eine Funktionseinschränkung vorliegt. Die Patienten waren bei den Zielsprungaufgaben in der Lage die Sakkaden mit korrektem Gain auszuführen.

Reflexive Sakkadenaufgaben: Vorhersagbare und nicht-vorhersagbare Zielsprünge

Latenz

Die chronischen Rückenschmerzpatienten wiesen in dieser Studie signifikant verlängerte Latenzen nach rechts und links im vorhersagbaren Zielsprung-Teilversuch auf. Betrachtet man die Gesamtlatenz, konnte kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden. Wie bereits weiter vorne beschrieben, kommt dieser Umstand dadurch zustande, dass für die Gesamtlatenz Ergebnisse von Kontrollprobanden einberechnet wurden, die in den seitengetrenten Betrachtungen als Ausreißer keinen Eingang in die Berechnungen fanden. Für die nicht vorhersagbaren Zielsprünge ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Latenz.

Bei den meisten okulomotorischen Studien an Schmerzpatienten war die Latenzzeit bis zum Beginn der Sakkade signifikant verlängert (Rosenhall, Johansson et al. 1987, Hildingsson, Wenngren et al. 1989, Rosenhall, Johansson et al. 1996, Heikkilä and Wenngren 1998). Dies konnte durch die Studie an Rückenschmerzpatienten zumindest für die prädzierbaren Zielsprüngen nach links und nach rechts bestätigt werden. Doch für einen exakten Vergleich fehlen bei oben genannten Studien genauere methodische Angaben über die Art der durchzuführenden Sakkaden, ob es sich um prädzierbare oder nicht-prädizierbare Sakkaden handelte.

Heikkilä und Kollegen, die okulomotorische Auffälligkeiten bei Patienten nach Schleudertrauma fanden, führten dies zurück auf Hirnstammläsionen, die durch das Trauma direkt verursacht wurden.

Auch die Forschungsgruppe um Ulf Rosenhall interpretierte die verlängerten Latenzzeiten bei Fibromyalgie-Patienten als dysfunktionale Propriozeption im Nackenbereich. Diese führte dann zu fehlerhaften Signalen, welche ihrerseits die okulomotorischen Regulationsmechanismen stören könnten.

Beide Erklärungsansätze basieren auf der direkten Nachbarschaft der zugrundeliegenden Erkrankung und der daraus folgenden Augenbewegungsstörungen. 25 von 30 getesteten Patienten in der vorliegenden Studie klagten über Schmerzen im Bereich der unteren Lendenwirbelsäule ohne direkte Beziehung oder Ausstrahlung in den Nackenbereich. Dass die oben genannte Begründung auch für die chronischen Rückenschmerzpatienten aus dieser Studie zutrifft, scheint daher nicht plausibel.

Die Verantwortlichkeit für die Sakkaden-Initiierung und somit für die messbaren Latenzzeiten wird im allgemeinen sowohl Strukturen des parietalen Kortex, als auch dem FEF zugeschrieben (McDowell, Dyckman et al. 2008). Während das FEF vor allem die Initiierung von intentionalen Sakkaden (also Antisakkaden, Memosakkaden, etc.) kontrolliert, werden reflexive Sakkaden durch Areale des posterioren parietalen Kortex getriggert.

Schon 1987 beobachteten Pierrot-Deseilligny und Kollegen, dass Patienten mit einer unilateralen Läsion des posterioren parietalen Kortex einen Latenzanstieg bei visuell-geführten, reflexiven Sakkaden vorwiesen. Zu diesen verlängerten Latenzen kam es sowohl bei Sakkaden in ipsilateraler, als auch in kontralateraler Richtung. Zurückgeführt wurde dieses Ergebnis auf die exzitatorische Funktion des parietalen Kortex bei der Sakkaden-Triggerung (Pierrot-Deseilligny, Rivaud et al. 1987). Auch spätere Studien dieser und anderer Arbeitsgruppen konnten oben genannte Hypothese bestätigen (Braun, Weber et al. 1992, Pierrot-Deseilligny 1994, Heide and Kompf 1998, Gaymard, Lynch et al. 2003, Pierrot-Deseilligny, Milea et al. 2004).

Es ist also denkbar, dass Veränderungen im Bereich des posterioren parietalen Kortex bei den chronischen Rückenschmerzpatienten zu den verlängerten Latenzen bei den präzifizierbaren, reflexiven Zielsprüngen geführt haben.

Doch neben dem posterioren parietalen Kortex kam in zahlreichen anderen Läsions-Studien auch das Kleinhirn als Ursache für Latenzverlängerungen bei reflexiven Sakkaden in Betracht.

Die Latenzen visuell-geführter Sakkaden waren in einer Studie aus dem Jahre 2005 bei Patienten mit fokalen zerebellären Läsionen ohne kortikale Beteiligung höher, als bei gesunden Kontrollprobanden. Machner et al. sahen darin ihre Hypothese bestätigt, dass das Kleinhirn beteiligt ist an der Planung einer Bewegung und an der Sakkaden-Initiierung (Machner, Sprenger et al. 2005).

Die existierenden Verbindungen zwischen dem FEF und den zerebellären Hemisphären (Lob. VII) ließen Ohki und Kollegen vermuten, dass das Kleinhirn bei der Kontrolle von Augenbewegungen eine Rolle spielt. Um diese Vermutung zu überprüfen, setzten sie bei zwei Japanmakaken gezielt unilaterale Läsionen in diesem Bereich. Untersucht wurden sowohl smooth pursuit, als auch die Ausführung von Sakkaden vor und nach chirurgischer Intervention. Der Gain blieb dadurch unverändert, die Latenzen der untersuchten 5 und 10 Grad Sakkaden nahmen jedoch signifikant zu. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass das Kleinhirn nicht nur den Zweck motorischer Kontrolle erfüllt, sondern dass ihm auch wichtige kognitive Funktionen zukommen, wie beispielsweise die Kontrolle der richtigen zeitlichen Koordinierung (Ohki, Kitazawa et al. 2009).

Patienten, die einen Infarkt in Regionen des Kleinhirns erlitten, neigten in einer 2013 veröffentlichten Studie zu hypermetrischen Sakkaden und Latenzverlängerungen. Ebenfalls kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu deutlich gehäuften Suppressionsfehlern und zu Fehlern bei der Wiedergabe kurzer Sakkadenabfolgen (Filippoulos, Eggert et al. 2013). Die Autoren schlussfolgerten, dass das Kleinhirn in kortikale Prozesse der Sakkadenkontrolle, wie zum Beispiel die Auswahl des Blickziels, eingreife.

Patienten mit einer Kleinhirnatrophie wiesen bei den prädictierbaren Zielsprüngen denselben Gain wie gesunde Probanden auf, jedoch erfolgten die Sakkaden mit einer längeren Latenzzeit (Filippoulos, Eggert et al. 2013).

Die Untersuchungsergebnisse dieser beiden Gruppen, Patienten mit Infarkt oder Atrophie des Kleinhirns, konnten also ebenfalls die Vermutung bestätigen, dass das Kleinhirn Einfluss nimmt auf die Latenzzeiten von Sakkaden.

Neben dem posterioren parietalen Kortex kommt also auch das Kleinhirn, insbesondere dessen Hemisphären, als potentieller Läsionsort bei den chronischen Rückenschmerzpatienten in Betracht.

Intentionale Sakkadenaufgaben (anti, memo, sequence)

Betrachtet man die Ergebnisse der Rückenschmerzpatienten bei den intentionalen Sakkadenaufgaben, so finden sich einige signifikante Unterschiede zu den gesunden Kontrollen. Diese kommen jedoch am ehesten dadurch zustande, dass die Gruppe der Rückenschmerzpatienten eine große Variabilität, sowohl beim Gain als auch bei den Latenzen vorweist. So sind die Sakkaden bei der anti-Aufgabe deutlich hypermetrisch, bei der memo-Aufgabe hingegen hypometrisch. Die Latenzzeiten nach links bei der anti-Aufgabe sind um 30 ms kürzer als nach rechts, wohingegen die Kontrollprobanden stets konstante Zeiten für beide Richtungen vorweisen.

Für die Ausführung der intentionalen Sakkadenaufgaben müssen zusätzliche kognitive Zentren aktiviert werden. Zum einen ändert sich im sogenannten „Basis-Schaltkreis“ die neuronale Aktivität, zum anderen müssen weitere neuronale Regionen, wie beispielsweise der präfrontale Kortex oder der anteriore cinguläre Kortex rekrutiert werden (McDowell, Dyckman et al. 2008).

Verschiedene Zentren konnten über Läsions- und bildgebende Studien identifiziert werden, die an der Vorbereitung und Durchführung dieser willentlichen Sakkaden beteiligt sind.

Während der Präsentation der Ziele müssen reflexive Sakkaden willentlich unterdrückt werden. Die Zuständigkeit hierfür fällt dem dorsolateralen präfrontalen Kortex zu (Pierrot-Deseilligny 1994, Gaymard, Ploner et al. 1998, Pierrot-Deseilligny, Muri et al. 2005, Sweeney, Luna et al. 2007).

Die Motivation und Vorbereitung zur Durchführung ebendieser Sakkaden erhöhen die Aktivität im anterioren cingulären Kortex, der bei reflexiven Sakkaden keine Rolle zu spielen scheint (Gaymard, Ploner et al. 1998, Pierrot-Deseilligny, Muri et al. 2003). Ebenfalls für Vorbereitung und Triggerung zuständig ist das FEF (Braun, Weber et al. 1992, Pierrot-Deseilligny 1994, Gaymard, Lynch et al. 2003, Pierrot-Deseilligny, Milea et al. 2004). Es konnten hier Neurone identifiziert werden, die nur bei den intentionalen Sakkaden aktiv sind, nicht hingegen bei reflexiven (Gaymard, Lynch et al. 2003).

Die Position und bei Sequenzen auch die zeitliche Abfolge müssen bei dieser Art von Aufgabe erinnert werden, daher wird die Aktivierung eines Kurzzeitgedächtnisses benötigt. Für den räumlichen Aspekt ist hier erneut der dorsolaterale präfrontale Kortex zuständig (Pierrot-

Deseilligny 1994, Gaymard, Ploner et al. 1998, Heide and Kompf 1998), die zeitliche Kontrolle der Sequenzen wird durch das SEF gesteuert (Pierrot-Deseilligny 1994, Gaymard, Ploner et al. 1998).

Bei der anti-Aufgabe ist es zusätzlich notwendig den Vektor des präsentierten Zieles in einen Sakkadenvektor zu invertieren. Studien an Affen und auch bildgebende Studien am Menschen legen nahe, dass dies durch den lateralen intraparietalen Sulcus (LIP) geschieht. Auch das FEF nimmt höchstwahrscheinlich an diesem Prozess teil (Munoz and Everling 2004).

Die Aktivität im anterioren cingulären Kortex, die sich bei reflexiven Sakkaden nicht beobachten lässt, ist am höchsten bei fehlerhaften Sakkaden. Diesem kommt also die Aufgabe der Fehler-Überwachung zu (Sweeney, Luna et al. 2007, McDowell, Dyckman et al. 2008).

Läsionsstudien legen nahe, dass auch das Kleinhirn eine wichtige Rolle spielt bei der Verarbeitung und Durchführung der willentlich-ausgeführten Sakkaden. Die bereits erwähnten Studien von Filippopoulos et al. an Patienten mit Kleinhirnfarkt und -atrophie bestätigen dies. Sowohl bei der anti- als auch der memo-Aufgabe zeigten beide Patientengruppen signifikant längere Latenzen, deutlich mehr Suppressionsfehler bei der memo-Aufgabe und eine signifikant höhere Anzahl an „order errors“ bei der Sakkadensequenz. Bei den Kleinhirnfarktpatienten ebenfalls auffällig war ein größerer Gain (anti- und memo-Aufgabe) im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden, Patienten mit Kleinhirnatrophie zeigten gehäuft Prosakkaden-Fehler in der anti-Aufgabe. Die Autoren schlussfolgerten, dass das Kleinhirn beteiligt ist an der Hemmung der reflexiven Sakkaden, sowie an der Wiedergabe von kurzen Sakkadenabfolgen (Filippopoulos, Eggert et al. 2013).

Meine Studie liefert insgesamt keine direkten Hinweise, dass höhere kortikale Zentren, die für die Bewältigung der komplexen intentionalen Sakkadenaufgaben benötigt werden, durch chronische Schmerzen beeinträchtigt werden. Dazu passen auch die Ergebnisse der sequence-Aufgabe. Hier fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden.

Auffällig waren dennoch die Korrelationsberechnungen für die Latenzzeiten der Patientengruppe bei der anti-Aufgabe. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen längeren Latenzen und der Dauer der Schmerzerkrankung gezeigt werden. Möglicherweise ist dies ein Hinweis, dass die chronischen Schmerzpatienten mit zunehmender Schmerzdauer eine beeinträchtigte Informationsverarbeitung vorweisen. Grigsby und Kollegen untersuchten 1995 mehrere chronische Schmerzpatienten und deren kognitiven Leistungen (Grigsby,

Rosenberg et al. 1995). Sie schlussfolgerten, dass chronischer Schmerz die kognitive Leistung und insbesondere Bereiche der Informationsverarbeitung stören könne. Allerdings finden sich bisher noch keine Studien, die diese gestörte kognitive Leistung in Bezug zur Dauer der chronischen Schmerzen untersuchten.

Für die übrigen intentionalen Sakkadenaufgaben memo und sequence konnte dieser Zusammenhang zwischen Latenz und Schmerzdauer nicht gezeigt werden.

smooth pursuit-Aufgabe

Bisherige okulomotorische Studien an Schmerzpatienten untersuchten den smooth pursuit von Patienten mit Fibromyalgie, persistierenden Nackenschmerzen nach Schleudertrauma, Halswirbelsäulen-Verletzungen oder Spannungskopfschmerzen. Nach unserem Wissen existieren bisher keine Studien zu Veränderungen der glatten Augenbewegungen an chronischen Rückenschmerzpatienten.

Latenz und initiale Beschleunigung

Dass die initiale Latenz durch einen Infarkt des Kleinhirns erhöht ist, konnte durch viele Studien gezeigt werden (Hartje, Steinhäuser et al. 1978, Straube, Scheuerer et al. 1997, Baumann, Ziemus et al. 2007, Sander, Sprenger et al. 2009). So konnten Hirnregionen, die für das Einsetzen des smooth pursuit verantwortlich sind, identifiziert werden. Hierzu gehören unter anderem der kaudale Ncl. fastigii und auch Gebiete im Neocerebellum (Fuchs, Robinson et al. 1994, Straube, Scheuerer et al. 1997). Auch die initiale Beschleunigung, bzw. die initiale Geschwindigkeit des smooth pursuit waren in vielen Studien reduziert (Straube, Scheuerer et al. 1997, Kikuchi and Yamasoba 2007, Sander, Sprenger et al. 2009).

Um zu beurteilen, welche Hirnregionen verantwortlich sein könnten für die deutlich höheren initialen Latenzzeiten und die tendenziell geringere Beschleunigung in den ersten 100 ms bei den chronischen Rückenschmerzpatienten, ist vor allem ein Vergleich mit Läsionsstudien hilfreich.

Schon 1978 stellten Hartje und Kollegen bei diffus-hirngeschädigten Patienten fest, dass die okulomotorische Reaktionszeit beim smooth pursuit im Vergleich zu Gesunden verlängert ist.

Aufgrund der diffusen Hirnschädigung ist es jedoch nicht möglich, aus dieser Studie die verantwortlichen Strukturen näher zu identifizieren (Hartje, Steinhäuser et al. 1978).

Das Zusammenwirken verschiedener Strukturen führt zur Triggerung des smooth pursuit, die dadurch die initiale Latenzzeit bestimmen. Hierzu gehören sowohl das FEF, als auch MT und MST (Pierrot-Deseilligny 1994, Gaymard and Pierrot-Deseilligny 1999). Die beiden letztgenannten Regionen sind spezialisiert auf die Verarbeitung räumlicher Informationen, MT ist für die Bewegungswahrnehmung zuständig, MST überträgt die Bewegungsinformationen in Bewegungskommandos (Mustari, Ono et al. 2009). Das FEF löst dann letztlich die Initiierung des smooth pursuit aus (Pierrot-Deseilligny, Milea et al. 2004).

Rambold und Kollegen konnten jedoch auch zeigen, dass bei Affen, die einer Ablation des Flocculus und Paraflocculus unterzogen wurden, eine deutlich erhöhte initiale Latenz zu beobachten und die anfängliche Beschleunigung herabgesetzt ist (Rambold, Churchland et al. 2002). So wird auch diesen Regionen eine gewisse Rolle bei der Initiierung des smooth pursuit zugesprochen.

In den vergangenen Jahren mehren sich die Nachweise, dass auch die Kleinhirn-Hemisphären Einfluss auf die Kontrolle von Augenbewegungen und speziell die Initiierung des smooth pursuit nehmen.

Bereits 1997 konnten Straube und Kollegen dies an Patienten zeigen, die einen unilateralen zerebellären Infarkt erlitten hatten, der sich bei allen Probanden auf die Kleinhirn-Hemisphären begrenzte. Es konnte beobachtet werden, dass der smooth pursuit bei den Patienten mit einer durchschnittlichen höheren Latenz einsetzte, auch wenn das Signifikanzniveau hier nicht erreicht wurde, und dass die Geschwindigkeit der zu Beginn ausgeführten Augenbewegungen signifikant langsamer war bei den Infarktpatienten. Das Kleinhirn ist also wesentlich beteiligt an der initialen Phase des smooth pursuit (Straube, Scheuerer et al. 1997).

Bestätigt werden konnten diese Ergebnisse durch eine fMRT-Studie an Patienten mit einem Infarkt in der Hemisphären-Region des Kleinhirns. Höhere Latenzzeiten und geringere BOLD-Kontraste („blood oxygenation level dependent“), also eine geringere Aktivierung der für die Augenbewegungen verantwortlichen Regionen, führten zu der Schlussfolgerung, dass die Kleinhirn-Hemisphären eine wichtige, aktivierende Rolle spielen bei der smooth pursuit Kontrolle (Baumann, Ziemus et al. 2007).

Ähnlich wie die chronischen Rückenschmerzpatienten, zeigten auch die Patienten aus der Untersuchung von Sander et al., die an einem akuten Infarkt des Kleinhirns litten, eine initial erhöhte Latenz, sowie geringere Beschleunigungswerte bei den glatten Augenbewegungen. Diese Ergebnisse waren, im Gegensatz zum in derselben Studie untersuchten Gain, unabhängig davon, ob der Vermis beteiligt war oder nicht (Sander, Sprenger et al. 2009).

Die schon weiter oben beschriebene Untersuchung an Affen von Ohki et al. ergab nach der unilateralen Läsion einer Kleinhirn-Hemisphäre verlängerte Latenzen des smooth pursuit und in ipsilateraler Richtung fiel die Beschleunigung der Augenbewegung kleiner aus (Ohki, Kitazawa et al. 2009).

Es ist also durchaus denkbar und plausibel, dass neben den kortikalen Zentren (MT, MST, FEF) auch das Kleinhirn und dort insbesondere die Hemisphären ursächlich sind für die signifikant spätere Initiierung des smooth pursuit bei den chronischen Rückenschmerzpatienten.

Gain

Obwohl die Testung der glatten Augenbewegungen auf sehr unterschiedliche Art und Weise erfolgte, kamen nahezu alle Studien zu demselben Ergebnis. Immer war der Geschwindigkeitsgain (Geschwindigkeit der Augen im Verhältnis zur Zielgeschwindigkeit) bei den Schmerzpatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden (meist signifikant) verringert.

Auch die chronischen Rückenschmerzpatienten meiner Studie weisen einen reduzierten Gain auf, auch wenn hier der Unterschied das Signifikanzniveau knapp nicht erreichen konnte.

Vergleiche zwischen gesunden Kontrollen und Patienten, die durch einen Autounfall einen Weichgewebeschaden, jedoch keine direkte Kopfverletzung erlitten, ergaben signifikante Unterschiede im smooth pursuit. Nur bei den chronischen, symptomatischen Patienten, nicht jedoch bei den asymptomatischen, kam es zu einem reduzierten Gain. Hildingsson und Kollegen führten dies auf eine gestörte Propriozeption des Nackens zurück (Hildingsson, Wenngren et al. 1989).

Rosenhall und Kollegen untersuchten mehrfach die Augenbewegungen von Fibromyalgie-Patienten. Schon 1987 beschrieben sie einen reduzierten Geschwindigkeitsgain bei 89% der getesteten Patienten (Rosenhall, Johansson et al. 1987). Im Jahr 1996 zeigten an Fibromyalgie

leidende Patienten ebenfalls einen signifikant verringerten Gain und bei 24% der Patienten lag dieser sogar unter 0.5 (Rosenhall, Johansson et al. 1996). Die Ergebnisse seien vereinbar mit ZNS-Dysfunktionen auf Hirnstamm-Ebene.

Ebenfalls einen reduzierten Gain beobachten konnte man bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen. Dieser verbesserte sich signifikant bei erneuter Testung nach Akupunktur-Therapie bzw. physiotherapeutischer Behandlung (Carlsson and Rosenhall 1988, Carlsson and Rosenhall 1990).

Untersucht wurden in zahlreichen Läsionsstudien auch die Auswirkungen von Infarkten auf den Gain der glatten Augenbewegung, um so die beteiligten Hirnstrukturen ausfindig zu machen. War dieser reduziert, so lag meistens eine Läsion im Bereich des Vermis vor (Vahedi, Rivaud et al. 1995, Baier, Stoeter et al. 2009, Sander, Sprenger et al. 2009). Baier und Kollegen untersuchten die Lokalisation bei gestörtem smooth pursuit sogar noch detaillierter. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Kleinhirninfrakt und Auffälligkeiten beim smooth pursuit, häufiger Uvula (Lob. IX des Vermis) und Pyramide (Lob. VIII des Vermis) vom Infarkt betroffen sind.

Es ist bekannt, dass vom Vermis inhibitorische Projektionen zum Ncl. fastigii ziehen und dass eine bilaterale, chemische Inaktivierung zu einer bilateralen Reduzierung des smooth pursuit Gains führen kann (Gaymard and Pierrot-Deseilligny 1999). Dies wurde durch neuere bildgebende Studien bestätigt. Agarwal und Kollegen beschreiben bei einseitigen Läsionen des oben genannten Kerns eine kontralaterale Beeinträchtigung des smooth pursuit (Agarwal, Ulmer et al. 2016).

Eine andere Region, die bei der Kontrolle des smooth pursuit und insbesondere dessen Gain Einfluss nimmt, wird durch Tanaka et al. beschrieben. Die im Sulcus arcuatus des Frontallappens befindliche „Frontal Pursuit Area“ (Tanaka and Lisberger 2001) zeigt während des smooth pursuit eine hohe Entladungsrate. Isolierte Läsionen an dieser Stelle führen zu einem niedrigeren Gain.

Es kommen also erneut sowohl Kleinhirn- als auch Großhirnstrukturen in Betracht, den tendenziell niedrigeren Gain bei den chronischen Rückenschmerzpatienten zu verursachen. Es ist denkbar, dass durch den über Monate und Jahre einwirkenden Schmerzreiz strukturelle Veränderungen auf Kleinhirnebene im Vermis und im Ncl. fastigii stattfinden. Aber auch die

von Tanaka beschriebene „Frontal Pursuit Area“ kann eine Rolle spielen und durch chronische Schmerzen in ihrer Funktion gestört werden.

Anzahl an Sakkaden

Bei den meisten Schmerzpatienten anderer Studien konnte eine erhöhte Anzahl an Sakkaden während des smooth pursuit festgestellt werden (Rosenhall, Johansson et al. 1987, Carlsson and Rosenhall 1988, Hildingsson, Wenngren et al. 1989). Dies konnte bei den Rückenschmerzpatienten nicht bestätigt werden, die sogar deutlich weniger Sakkaden durchführten, verglichen mit den Kontrollen. Dieses Ergebnis ist durchaus bemerkenswert, da man bei höheren Latenzzeiten und geringerer initialer Beschleunigung, wie sie die Patienten vorwiesen, eine höhere Anzahl an Sakkaden erwarten würde, um so den Rückstand der eigenen Augenbewegung gegenüber der Zielbewegung auszugleichen.

Kikuchi et al. und auch Hartje et al. fanden sowohl bei Patienten mit sehr kleinen zerebellären Infarkten (Kikuchi and Yamasoba 2007) als auch bei diffuser Hirnschädigung (Hartje, Steinhäuser et al. 1978) eine erhöhte Anzahl an Sakkaden. Hier liegt also eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Kleinhirnininfarkt- und den Rückenschmerzpatienten vor.

Möglicherweise kommt es zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen aufgrund unterschiedlicher Fehlertoleranzen zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Der von den Probanden tolerierte Fehler, ab wann eine Sakkade erfolgt, um das Ziel wieder zentral auf der Fovea zu fixieren, fällt bei den Rückenschmerzpatienten eventuell größer aus. Möglicherweise zeigt dies aber auch eine höhere Fixationsstabilität bei den Patienten. Ähnliche, scheinbar unstimulierende Ergebnisse fanden auch Flechtner und Kollegen bei depressiven Patienten. Im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen, wiesen die depressiven Probanden nicht mehr Catch-up Sakkaden auf, trotz geringerem Gain (Flechtner, Steinacher et al. 1997). Dies konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die Patienten mit höheren Werten im ADS-Fragebogen (≥ 18) führten signifikant weniger Sakkaden beim smooth pursuit durch (siehe Tabelle 11, S. 62).

Mustari und Kollegen untersuchten, wie Kerne des Hirnstamms auf verschiedene Stimuli reagieren und konnten so zeigen, dass beim Kern des optischen Trakts (Ncl. of the optic tract, NOT) eine hohe Entladungsaktivität nachweisbar ist, solange der retinale Fehler hoch ist

(Mustari, Ono et al. 2009). Eine mögliche Erklärung für die geringere Anzahl an Sakkaden, trotz höherer initialer Latenz und tendenziell niedrigerer initialer Beschleunigung, sowie geringerem Gain, könnte also eine herabgesetzte Aktivität des NOT sein.

6. Zusammenfassung

Es konnte durch die vorliegenden Untersuchungen gezeigt werden, dass bei chronischen Rückenschmerzpatienten eine Beeinträchtigung sowohl bei der Sakkadenausführung als auch der Ausführung des smooth pursuit vorliegt.

Entgegen der lange vorherrschenden Meinung, das Kleinhirn sei rein an motorischen Prozessen beteiligt, konnten zahlreiche Studien der Vergangenheit zeigen, dass auch die Schmerzverarbeitung zu den zerebellären Aufgaben zählt.

Tierstudien und fMRT-Studien ermöglichten die Lokalisation verschiedener Kleinhirn-Strukturen, die eine Rolle spielen bei der Schmerzwahrnehmung, sowie der Schmerzmodulation. Eine klinische Studie konnte zudem zeigen, dass Patienten mit Kleinhirnläsionen Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung vorweisen. Daraufhin stellte sich nun im Umkehrschluss die Frage, ob es bei chronischen Rückenschmerzpatienten zu einer Beeinträchtigung von Kleinhirnfunktionen kommt. Hierfür wurden sowohl die Sakkadenausführung als auch die Durchführung einer glatten Augenbewegung, smooth pursuit, ausgewertet und mit 30 gesunden Kontrollen verglichen.

Die erhöhten Latenzzeiten nach rechts und nach links bei den reflexiven Zielsprüngen könnten auf Veränderungen im posterioren parietalen Kortex oder aber im Kleinhirn hinweisen.

Bei den intentionalen Sakkadenaufgaben (anti, memo, sequence) kam es zwar zu signifikanten Unterschieden zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Jedoch kam dies bei genauerer Betrachtung am ehesten durch inkonsistente Resultate der Kontrollprobanden zustande.

Bei der Ausführung des smooth pursuit fanden sich einige signifikante Ergebnisse. Die initiale Latenz war bei den Patienten signifikant erhöht, was auf eine Beeinträchtigung des frontalen Augenfelds (FEF), des MT und des MST hindeuten kann. Ebenso kann hier aber auch eine Beeinträchtigung der Kleinhirnfunktion vorliegen. In anderen Studien konnte eine erhöhte initiale Latenz bei Beeinträchtigungen des Flocculus, Paraflocculus oder der Kleinhirnhemisphären nachgewiesen werden.

Die Patienten wiesen in dieser Studie ebenfalls einen erniedrigten Gain auf, auch wenn hier das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Ursächlich hierfür können Störungen im Bereich des Frontallappens, wie z.B. der Frontal Pursuit Area sein. Erneut kann dies jedoch auch auf

Störungen der Kleinhirnfunktion hindeuten. Durch Vergleiche mit Läsionsstudien kommt hier vor allem der Vermis (Lob. VIII und IX) in Betracht.

Die Anzahl der durchgeführten Sakkaden innerhalb des smooth pursuit war bei den Patienten signifikant geringer, was man bei einer höheren initialen Latenz und einem geringeren Gain nicht erwarten würde. Dies konnte auch bei depressiven Patienten nachgewiesen werden und deckt sich mit den signifikant höheren ADS-Ergebnissen der chronischen Rückenschmerzpatienten. Andere Studien weisen darauf hin, dass eine geringere Anzahl an Sakkaden mit einer herabgesetzten Aktivität des Kerns des optischen Trakts (NOT) einhergeht.

Erschwert wird die Interpretation der Daten aber auch durch die Medikation, die die Patienten hatten, so dass die Ergebnisse nur erste Hinweise auf möglich gestörte Funktionskreise geben können.

Durch genaue Kenntnis der beteiligten Regionen, sowohl auf kortikaler als auch auf zerebellärer Ebene, ist es möglich, die strukturell veränderten Areale bei den chronischen Rückenschmerzpatienten näher einzugrenzen. Jedoch lässt sich durch die vorliegende Untersuchung nicht abschließend beweisen, ob die gefundenen Unterschiede durch zerebelläre Veränderungen bedingt sind oder doch auf höhere kortikale Strukturen, wie z.B. dem FEF, zurückzuführen sind. Hierfür benötigt es weiterführende Studien, beispielsweise fMRT-Untersuchungen, sowie auch Studien an Patienten ohne Medikation.

7. Referenzen

- Abel, L. A., L. Friedman, J. Jesberger, A. Malki and H. Meltzer (1991). "Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders." Biological psychiatry **29**(11): 1063-1072.
- Agarwal, M., J. L. Ulmer, T. Chandra, A. P. Klein, L. P. Mark and S. Mohan (2016). "Imaging correlates of neural control of ocular movements." Eur Radiol **26**(7): 2193-2205.
- Andersson, G. B. (1999). "Epidemiological features of chronic low-back pain." Lancet **354**(9178): 581-585.
- Aschoff, J. C. (1968). "[The effect of diazepam (Valium) on the saccadic eye movements in man]." Arch Psychiatr Nervenkr (1970) **211**(4): 325-332.
- Baier, B., P. Stoeter and M. Dieterich (2009). "Anatomical correlates of ocular motor deficits in cerebellar lesions." Brain **132**(Pt 8): 2114-2124.
- Barash, S., A. Melikyan, A. Sivakov, M. Zhang, M. Glickstein and P. Thier (1999). "Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex." J Neurosci **19**(24): 10931-10939.
- Barker, M. J., K. M. Greenwood, M. Jackson and S. F. Crowe (2004). "Cognitive effects of long-term benzodiazepine use." CNS drugs **18**(1): 37-48.
- Baumann, O., B. Ziemus, R. Luerding, G. Schuierer, U. Bogdahn and M. W. Greenlee (2007). "Differences in cortical activation during smooth pursuit and saccadic eye movements following cerebellar lesions." Exp Brain Res **181**(2): 237-247.
- Bittencourt, P., P. Wade, A. Smith and A. Richens (1981). "The relationship between peak velocity of saccadic eye movements and serum benzodiazepine concentration." British journal of clinical pharmacology **12**(4): 523-533.
- Bittencourt, P., P. Wade, A. Smith and A. Richens (1983). "Benzodiazepines impair smooth pursuit eye movements." British journal of clinical pharmacology **15**(2): 259-262.
- Borsook, D., N. Maleki, L. Becerra and B. McEwen (2012). "Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load." Neuron **73**(2): 219-234.
- Bötzel, K., K. Rottach and U. Büttner (1993). "Normal and pathological saccadic dysmetria." Brain **116** (Pt 2): 337-353.
- Braun, D., H. Weber, T. Mergner and J. Schulte-Monting (1992). "Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions." Brain **115** (Pt 5): 1359-1386.
- Brezinov, V. and R. Kendell (1977). "Smooth pursuit eye movements of schizophrenics and normal people under stress." The British Journal of Psychiatry **130**(1): 59-63.
- Carl, J. R. and R. S. Gellman (1987). "Human smooth pursuit: stimulus-dependent responses." J Neurophysiol **57**(5): 1446-1463.
- Carlsson, J. and U. Rosenhall (1988). "Oculomotor disturbances in patients with tension headache." Acta oto-laryngologica **106**(5-6): 354-360.

Carlsson, J. and U. Rosenhall (1990). "Oculomotor disturbances in patients with tension headache treated with acupuncture or physiotherapy." Cephalalgia **10**(3): 123-129.

Casey, K. L., S. Minoshima, K. L. Berger, R. A. Koeppe, T. J. Morrow and K. A. Frey (1994). "Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli." J Neurophysiol **71**(2): 802-807.

Choi, K. D., H. J. Kim, B. M. Cho and J. S. Kim (2008). "Saccadic adaptation in lateral medullary and cerebellar infarction." Exp Brain Res **188**(3): 475-482.

Claus, M., M. Schuster, S. Webendorfer, D. A. Groneberg, J. Jahner and D. Schiffmann (2019). "Prevalence of back pain in employees of a German chemical company: results of a large cross-sectional study." J Occup Med Toxicol **14**: 16.

Crum, R. M., J. C. Anthony, S. S. Bassett and M. F. Folstein (1993). "Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level." JAMA **269**(18): 2386-2391.

Dahlen, A. I., S. Fex, N. G. Henriksson, I. Pyykko and C. Wennmo (1980). "Dyspraxia of speech and of eye motility." Acta Otolaryngol **89**(1-2): 144-151.

DeAngelus, M. and J. B. Pelz (2009). "Top-down control of eye movements: Yarbus revisited." Visual Cognition **17**(6-7): 790-811.

Demyttenaere, K., R. Bruffaerts, S. Lee, J. Posada-Villa, V. Kovess, M. C. Angermeyer, D. Levinson, G. de Girolamo, H. Nakane and Z. Mneimneh (2007). "Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys." Pain **129**(3): 332-342.

Dera, T., G. Boning, S. Bardins and E. Schneider (2006). Low-latency video tracking of horizontal, vertical, and torsional eye movements as a basis for 3dof realtime motion control of a head-mounted camera. Systems, Man and Cybernetics, 2006. SMC'06. IEEE International Conference on, IEEE.

Dey, P. K. and A. K. Ray (1982). "Anterior cerebellum as a site for morphine analgesia and post-stimulation analgesia." Indian J Physiol Pharmacol **26**(1): 3-12.

Deyo, R. A., S. F. Dworkin, D. Amtmann, G. Andersson, D. Borenstein, E. Carragee, J. Carrino, R. Chou, K. Cook, A. DeLitto, C. Goertz, P. Khalsa, J. Loeser, S. Mackey, J. Panagis, J. Rainville, T. Tosteson, D. Turk, M. V. Korff and D. K. Weiner (2014). "Report of the NIH Task Force on research standards for chronic low back pain." Pain Med **15**(8): 1249-1267.

Deyo, R. A. and J. N. Weinstein (2001). "Low back pain." N Engl J Med **344**(5): 363-370.

Diatchenko, L., G. D. Slade, A. G. Nackley, K. Bhalang, A. Sigurdsson, I. Belfer, D. Goldman, K. Xu, S. A. Shabalina, D. Shagin, M. B. Max, S. S. Makarov and W. Maixner (2005). "Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition." Hum Mol Genet **14**(1): 135-143.

Drever, J., A. Straube and T. Eggert (2011). "A new method to evaluate order and accuracy of inaccurately and incompletely reproduced movement sequences." Behav Res Methods **43**(1): 269-277.

Edwards, R. R. (2005). "Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain." Neurology **65**(3): 437-443.

- Ekerot, C. F., M. Garwicz and J. Schouenborg (1991). "Topography and nociceptive receptive fields of climbing fibres projecting to the cerebellar anterior lobe in the cat." J Physiol **441**: 257-274.
- Ekerot, C. F., P. Gustavsson, O. Oscarsson and J. Schouenborg (1987). "Climbing fibres projecting to cat cerebellar anterior lobe activated by cutaneous A and C fibres." J Physiol **386**: 529-538.
- Farrar, J. T., A. B. Troxel, C. Stott, P. Duncombe and M. P. Jensen (2008). "Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0–10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Clinical therapeutics **30**(5): 974-985.
- Filippopoulos, F., T. Eggert and A. Straube (2013). "Effects of cerebellar infarcts on cortical processing of saccades." J Neurol **260**(3): 805-814.
- Flechtner, K.-M., B. Steinacher, R. Sauer and A. Mackert (1997). "Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder." Psychological medicine **27**(06): 1411-1419.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.
- Friessem, C. H., A. Willweber-Strumpf and M. W. Zenz (2010). "[Chronic pain in German medical practices. Current demands placed on the primary health care system due to pain prevalence]." Schmerz **24**(5): 501-507.
- Fuchs, A. F., F. R. Robinson and A. Straube (1994). "Participation of the caudal fastigial nucleus in smooth-pursuit eye movements. I. Neuronal activity." Journal of Neurophysiology **72**(6): 2714-2728.
- Garwicz, M., C. F. Ekerot and J. Schouenborg (1992). "Distribution of Cutaneous Nociceptive and Tactile Climbing Fibre Input to Sagittal Zones in Cat Cerebellar Anterior Lobe." Eur J Neurosci **4**(4): 289-295.
- Gassel, M. M. and D. Williams (1963). "Visual function in patients with homonymous hemianopia II. Oculomotor mechanisms." Brain **86**: 1-36.
- Gaymard, B., J. Lynch, C. J. Ploner, C. Condy and S. Rivaud-Pechoux (2003). "The parieto-collicular pathway: anatomical location and contribution to saccade generation." Eur J Neurosci **17**(7): 1518-1526.
- Gaymard, B. and C. Pierrot-Deseilligny (1999). "Neurology of saccades and smooth pursuit." Curr Opin Neurol **12**(1): 13-19.
- Gaymard, B., C. J. Ploner, S. Rivaud, A. I. Vermersch and C. Pierrot-Deseilligny (1998). "Cortical control of saccades." Exp Brain Res **123**(1-2): 159-163.
- Göbel, H. (2001). "[Epidemiology and costs of chronic pain syndromes exemplified by specific and unspecific low back pain]." Schmerz **15**(2): 92-98.
- Grigsby, J., N. L. Rosenberg and D. Busenbark (1995). "Chronic pain is associated with deficits in information processing." Percept Mot Skills **81**(2): 403-410.
- Hartje, W., D. Steinhäuser and M. Kerschensteiner (1978). "Diagnostic value of saccadic pursuit eye movement in screening for organic cerebral dysfunction." Journal of neurology **217**(4): 253-260.
- Hautzinger, M. and M. Bailer (1993). ADS: Allgemeine Depressions Skala, Beltz Test.

Heide, W. and D. Kompf (1998). "Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions." Exp Brain Res **123**(1-2): 164-171.

Heikkilä, H. V. and B. I. Wenngren (1998). "Cervicocephalic kinesthetic sensibility, active range of cervical motion, and oculomotor function in patients with whiplash injury." Arch Phys Med Rehabil **79**(9): 1089-1094.

Helmchen, C., C. Mohr, C. Erdmann, D. Petersen and M. F. Nitschke (2003). "Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study." Neurosci Lett **335**(3): 202-206.

Helmchen, C., A. Straube and U. Büttner (1994). "Saccadic lateropulsion in Wallenberg's syndrome may be caused by a functional lesion of the fastigial nucleus." J Neurol **241**(7): 421-426.

Henriksson, N. G., B. Hindfelt, I. Pyykko and L. Schalen (1981). "Rapid eye movements reflecting neurological disorders." Clin Otolaryngol Allied Sci **6**(2): 111-119.

Hildingsson, C., B. I. Wenngren, G. Bring and G. Toolanen (1989). "Oculomotor problems after cervical spine injury." Acta Orthop Scand **60**(5): 513-516.

Holzman, P. S., D. L. Levy, E. H. Uhlenhuth, L. R. Proctor and D. X. Freedman (1975). "Smooth-pursuit eye movements, and diazepam, CPZ, and secobarbital." Psychopharmacologia **44**(2): 112-115.

Hutton, S. (2008). "Cognitive control of saccadic eye movements." Brain and cognition **68**(3): 327-340.

Iadarola, M. J., K. F. Berman, T. A. Zeffiro, M. G. Byas-Smith, R. H. Gracely, M. B. Max and G. J. Bennett (1998). "Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET." Brain **121** (Pt 5): 931-947.

Jensen, M. P., J. A. Turner and J. M. Romano (1994). "What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement?" Pain **58**(3): 387-392.

Johansson, G., J. Risberg, U. Rosenhall, G. Orndahl, L. Svennerholm and S. Nystrom (1995). "Cerebral dysfunction in fibromyalgia: evidence from regional cerebral blood flow measurements, otoneurological tests and cerebrospinal fluid analysis." Acta Psychiatr Scand **91**(2): 86-94.

Kathmann, N., A. Hochrein, R. Uwer and B. Bondy (2003). "Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives." American Journal of Psychiatry.

Kikuchi, S. and T. Yamasoba (2007). "Neuro-otological findings in patients with very small (border zone) cerebellar infarcts." Acta Otolaryngol Suppl(559): 56-60.

Kongsted, A., L. V. Jorgensen, C. Leboeuf-Yde, E. Qerama, L. Korsholm and T. Bendix (2008). "Are altered smooth pursuit eye movements related to chronic pain and disability following whiplash injuries? A prospective trial with one-year follow-up." Clin Rehabil **22**(5): 469-479.

Krishnan, K. R. R., R. D. France, S. Pelton, U. D. McCann, J. Davidson and B. J. Urban (1985). "Chronic pain and depression. I. Classification of depression in chronic low back pain patients." Pain **22**(3): 279-287.

Ladda, J., T. Eggert, S. Glasauer and A. Straube (2007). "Velocity scaling of cue-induced smooth pursuit acceleration obeys constraints of natural motion." Exp Brain Res **182**(3): 343-356.

- Lehr, D., A. Hillert, E. Schmitz and N. Sosnowsky (2008). "Screening depressiver Störungen mittels Allgemeiner Depressions-Skala (ADS-K) und State-Trait Depressions Scales (STDS-T) Eine vergleichende Evaluation von Cut-off-Werten." Diagnostica **54**(2): 61-70.
- Leigh, R. J. and D. S. Zee (2006). The Neurology of Eye Movements, Oxford University Press.
- Lencer, R., P. Trillenber, K. Trillenber-Krecker, K. Junghanns, A. Kordon, A. Broocks, F. Hohagen, W. Heide and V. Arolt (2004). "Smooth pursuit deficits in schizophrenia, affective disorder and obsessive-compulsive disorder." Psychological medicine **34**(03): 451-460.
- Linton, S. J. (2000). "A review of psychological risk factors in back and neck pain." Spine (Phila Pa 1976) **25**(9): 1148-1156.
- Machner, B., A. Sprenger, D. Kompf and W. Heide (2005). "Cerebellar infarction affects visual search." Neuroreport **16**(13): 1507-1511.
- McDowell, J. E., K. A. Dyckman, B. P. Austin and B. A. Clementz (2008). "Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans." Brain Cogn **68**(3): 255-270.
- Moulton, E. A., J. D. Schmahmann, L. Becerra and D. Borsook (2010). "The cerebellum and pain: passive integrator or active participator?" Brain Res Rev **65**(1): 14-27.
- Munoz, D. P. and S. Everling (2004). "Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement." Nat Rev Neurosci **5**(3): 218-228.
- Mustari, M. J., S. Ono and V. E. Das (2009). "Signal processing and distribution in cortical-brainstem pathways for smooth pursuit eye movements." Ann N Y Acad Sci **1164**: 147-154.
- Ohki, M., H. Kitazawa, T. Hiramatsu, K. Kaga, T. Kitamura, J. Yamada and S. Nagao (2009). "Role of primate cerebellar hemisphere in voluntary eye movement control revealed by lesion effects." Journal of neurophysiology **101**(2): 934-947.
- Petrenko, A. B., T. Yamakura, H. Baba and K. Shimoji (2003). "The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review." Anesth Analg **97**(4): 1108-1116.
- Pierrot-Deseilligny, C. (1994). "Saccade and smooth-pursuit impairment after cerebral hemispheric lesions." Eur Neurol **34**(3): 121-134.
- Pierrot-Deseilligny, C., D. Milea and R. M. Muri (2004). "Eye movement control by the cerebral cortex." Curr Opin Neurol **17**(1): 17-25.
- Pierrot-Deseilligny, C., R. M. Muri, T. Nyffeler and D. Milea (2005). "The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior." Ann N Y Acad Sci **1039**: 239-251.
- Pierrot-Deseilligny, C., R. M. Muri, C. J. Ploner, B. Gaymard and S. Rivaud-Pechoux (2003). "Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity." Prog Brain Res **142**: 3-17.
- Pierrot-Deseilligny, C., S. Rivaud, C. Penet and M. H. Rigolet (1987). "Latencies of visually guided saccades in unilateral hemispheric cerebral lesions." Ann Neurol **21**(2): 138-148.
- Polatin, P. B., R. K. Kennedy, R. J. Gatchel, E. Lillo and T. G. Mayer (1993). "Psychiatric Illness and Chronic Low-Back Pain: The Mind and the Spine-Which Goes First?" Spine **18**(1): 66-71.

- Rambold, H., A. Churchland, Y. Selig, L. Jasmin and S. G. Lisberger (2002). "Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR." J Neurophysiol **87**(2): 912-924.
- Ritchie, L. (1976). "Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements." J Neurophysiol **39**(6): 1246-1256.
- Rosenhall, U., G. Johansson and G. Orndahl (1987). "Eye motility dysfunction in chronic primary fibromyalgia with dysesthesia." Scand J Rehabil Med **19**(4): 139-145.
- Rosenhall, U., G. Johansson and G. Orndahl (1996). "Otoneurologic and audiologic findings in fibromyalgia." Scand J Rehabil Med **28**(4): 225-232.
- Rothenberg, S., S. Schottenfeld, K. Gross and D. Selkoe (1980). "Specific oculomotor deficit after acute methadone. I. Saccadic eye movements." Psychopharmacology (Berl) **67**(3): 221-227.
- Rothenberg, S., S. Schottenfeld, D. Selkoe and K. Gross (1980). "Specific oculomotor deficit after acute methadone. II. Smooth pursuit eye movements." Psychopharmacology (Berl) **67**(3): 229-234.
- Rothenberg, S. J. and D. Selkoe (1981). "Specific oculomotor deficit after diazepam. I. Saccadic eye movements." Psychopharmacology (Berl) **74**(3): 232-236.
- Rothenberg, S. J. and D. Selkoe (1981). "Specific oculomotor deficit after diazepam. II. Smooth pursuit eye movements." Psychopharmacology (Berl) **74**(3): 237-240.
- Ruscheweyh, R., A. Fritz, T. Eggert, S. C. Azad and A. Straube (2018). "Oculomotor Disturbances in Patients with Chronic Nonspecific Spinal Pain." Pain Med **19**(10): 2031-2038.
- Ruscheweyh, R., M. Kühnel, F. Filippoulos, B. Blum, T. Eggert and A. Straube (2014). "Altered experimental pain perception after cerebellar infarction." Pain **155**(7): 1303-1312.
- Rush, A. J., P. Polatin and R. J. Gatchel (2000). "Depression and chronic low back pain: establishing priorities in treatment." Spine **25**(20): 2566-2571.
- Saab, C. Y., M. Kawasaki, E. D. Al-Chaer and W. D. Willis (2001). "Cerebellar cortical stimulation increases spinal visceral nociceptive responses." J Neurophysiol **85**(6): 2359-2363.
- Sander, T., A. Sprenger, G. Neumann, B. Machner, S. Gottschalk, H. Rambold and C. Helmchen (2009). "Vergence deficits in patients with cerebellar lesions." Brain **132**(Pt 1): 103-115.
- Schmidt, C. O., J. Moock, R. A. Fahland, Y. Y. Feng and T. Kohlmann (2011). "[Back pain and social status among the working population: what is the association? Results from a German general population survey]." Schmerz **25**(3): 306-314.
- Shekelle, P. G., M. Markovich and R. Louie (1995). "Comparing the costs between provider types of episodes of back pain care." Spine (Phila Pa 1976) **20**(2): 221-226; discussion 227.
- Staud, R. (2012). "Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions." Expert Rev Neurother **12**(5): 577-585.
- Straube, A., W. Scheuerer and T. Eggert (1997). "Unilateral cerebellar lesions affect initiation of ipsilateral smooth pursuit eye movements in humans." Ann Neurol **42**(6): 891-898.

- Svensson, P., S. Minoshima, A. Beydoun, T. J. Morrow and K. L. Casey (1997). "Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans." J Neurophysiol **78**(1): 450-460.
- Sweeney, J. A., B. Luna, S. K. Keedy, J. E. McDowell and B. A. Clementz (2007). "fMRI studies of eye movement control: investigating the interaction of cognitive and sensorimotor brain systems." Neuroimage **36 Suppl 2**: T54-60.
- Tanaka, M. and S. G. Lisberger (2001). "Regulation of the gain of visually guided smooth-pursuit eye movements by frontal cortex." Nature **409**(6817): 191-194.
- Vachon-Preseau, E., M. Roy, M. O. Martel, E. Caron, M. F. Marin, J. Chen, G. Albouy, I. Plante, M. J. Sullivan, S. J. Lupien and P. Rainville (2013). "The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans." Brain **136**(Pt 3): 815-827.
- Vahedi, K., S. Rivaud, P. Amarenco and C. Pierrot-Deseilligny (1995). "Horizontal eye movement disorders after posterior vermis infarctions." J Neurol Neurosurg Psychiatry **58**(1): 91-94.
- van Roy, P., E. Barbaix, J. P. Clarijs and S. Mense (2001). "[Anatomical background of low back pain: variability and degeneration of the lumbar spinal canal and intervertebral disc]." Schmerz **15**(6): 418-424.
- Volinn, E., D. Van Koeveering and J. D. Loeser (1991). "Back sprain in industry. The role of socioeconomic factors in chronicity." Spine (Phila Pa 1976) **16**(5): 542-548.
- Von Korff, M. and K. M. Dunn (2008). "Chronic pain reconsidered." Pain **138**(2): 267-276.
- Wennmo, C., B. Hindfelt and I. Pyykko (1983). "Eye movements in cerebellar and combined cerebellobrainstem diseases." Ann Otol Rhinol Laryngol **92**(2 Pt 1): 165-171.
- Willweber-Strumpf, A., M. Zenz and D. Bartz (2000). "[Epidemiology of chronic pain - an investigation in 5 medical practices]." Schmerz **14**(2): 84-91.
- Yarbus, A. L. (1967). Eye movements during perception of complex objects, Springer.
- Yarnitsky, D., Y. Crispel, E. Eisenberg, Y. Granovsky, A. Ben-Nun, E. Sprecher, L. A. Best and M. Granot (2008). "Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk." Pain **138**(1): 22-28.

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Blockdiagramm der hauptsächlich an der Sakkaden-Generierung beteiligten Strukturen</i>	17
<i>Abbildung 2: Blockdiagramm der hauptsächlich an der Generierung des smooth pursuit beteiligten Strukturen</i>	19
<i>Abbildung 3: EyeSeeCam mit seitlich angebrachten Infrarotkameras</i>	32
<i>Abbildung 4: vereinfachte graphische Darstellung des Prinzips der Pupillendetektion</i>	33
<i>Abbildung 5: Aufbau des Messplatzes</i>	34
<i>Abbildung 6: graphische Darstellung der Sakkaden-Paradigmen (die grau-gestrichelt dargestellten Augenbewegungen stammen von einem zufällig ausgewählten Probanden)</i>	37
<i>Abbildung 7: graphische Darstellung des smooth pursuit (die grau, sowie die gestrichelt dargestellten Augenbewegungen stammen von einem zufällig ausgewählten Probanden)</i>	38
<i>Abbildung 8: Prinzip der Detektion des Sakkadenanfangs und -endes</i>	40
<i>Abbildung 9: Anzahl der Prosakkaden-Fehler bezogen auf die Anzahl aller Primärsakkaden (P=0.59)</i>	51
<i>Abbildung 10: Anzahl der Suppressions-Fehler bezogen auf die Anzahl aller Primärsakkaden (P=0.21)</i>	53
<i>Abbildung 11: Anzahl der "order errors" (P=0.15)</i>	55
<i>Abbildung 12: Anzahl "omission errors" (P=0.17)</i>	55
<i>Abbildung 13: Anzahl der "exploration errors" (P=0.98)</i>	55
<i>Abbildung 14:Initiale Latenz des smooth pursuit (P=0.006)</i>	57
<i>Abbildung 15: "slowphase"-Standardabweichung (P=0.02)</i>	58
<i>Abbildung 16: Anzahl der zusätzlich ausgeführten Sakkaden pro Sekunde (P=0.04)</i>	58
<i>Abbildung 17: Geschwindigkeits-Gain (P=0.07)</i>	59
<i>Abbildung 18: mittlere Beschleunigung innerhalb der ersten 50ms (links, p=0.52) und zwischen 50 und 100ms (rechts, p=0.39)</i>	60

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der eingenommenen Medikamente in der Patientengruppe.....	30
Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse des Anamnesegesprächs	46
Tabelle 3: Ergebnisse für die vorhersagbare Zielsprung-Aufgabe	47
Tabelle 4: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen für die Latenzen der vorhersagbaren Zielsprünge.....	48
Tabelle 5: Ergebnisse für die nicht-vorhersagbare Zielsprung-Aufgabe	48
Tabelle 6: Korrelationsberechnungen für den Gain der nicht-vorhersagbaren Zielsprünge	49
Tabelle 7: Ergebnisse für die anti-Aufgabe	50
Tabelle 8: Korrelationsberechnungen für die Latenzen der anti-Aufgabe	51
Tabelle 9: Ergebnisse für die memo-Aufgabe	52
Tabelle 10: Korrelationsberechnungen für den Gain der memo-Aufgabe	53
Tabelle 11: Ergebnisse für die sequence-Aufgabe	54
Tabelle 12: Ergebnisse der smooth pursuit-Aufgabe.....	56
Tabelle 13: Ergebnisse der Korrelationsberechnungen nach Spearman.....	61
Tabelle 14: Gruppenvergleich zum Ergebnis beim ADS-Fragebogen	62

10. Anhang

10.1. Allgemeiner Anamnesebogen

Anamnesebogen

Probanden-Kürzel:

Geschlecht:

Geburtsjahr:

Wo befindet sich Ihre Hauptschmerzlokalisierung?

Gibt es daneben noch weitere Schmerzlokalisierungen?

Wie lange hält der Rückenschmerz schon an (Jahre, Monate)?

Beschreiben Sie die Schmerzstärke auf einer Skala von 0 – 10:

- Letzte Woche im Durchschnitt:
- Letzte Woche, Maximum
- Aktuell

Welche Medikamente nehmen Sie ein?

Name	Dosierung	Letzte Änderung

Welchen Beruf üben Sie zurzeit aus?

Welche Schulbildung haben Sie (höchster Schulabschluss)?

Haben Sie noch weitere Begleiterkrankungen? Wenn ja, welche?

Testergebnisse:

- **MMST:**
- **ADS:**

10.2. Fragebogen Allgemeine Depressionsskala (ADS)

A = selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag) B = manchmal (1 bis 2 Tage lang) C = öfters (3 bis 4 Tage lang) D = meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)	A	B	C	D
Während der letzten Woche...				
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	0	1	2	3
2. hatte ich kaum Appetit.	0	1	2	3
3. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten, aufzumuntern	0	1	2	3
4. kam ich mir genau so gut vor wie andere.	3	2	1	0
5. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.	0	1	2	3
6. war ich deprimiert/niedergeschlagen.	0	1	2	3
7. war alles anstrengend für mich.	0	1	2	3
8. dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft.	3	2	1	0
9. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.	0	1	2	3
10. hatte ich Angst.	0	1	2	3
11. habe ich schlecht geschlafen.	0	1	2	3
12. war ich fröhlich gestimmt.	3	2	1	0
13. habe ich weniger als sonst geredet.	0	1	2	3
14. fühlte ich mich einsam.	0	1	2	3
15. waren die Leute unfreundlich zu mir.	0	1	2	3
16. habe ich das Leben genossen.	3	2	1	0
17. musste ich weinen.	0	1	2	3
18. war ich traurig.	0	1	2	3
19. hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können.	0	1	2	3
20. konnte ich mich zu nichts aufraffen.	0	1	2	3
SUMME				

10.3. Mini Mental Status Test (MMST-Fragebogen)

Mini-Mental Status Test (MMST)

Name _____ Datum _____ Score _____

A. Orientierung

Zeit
(z.B. Welchen Tag haben wir heute?)

- 1. Jahr
- 2. Jahreszeit
- 3. Datum
- 4. Wochentag
- 5. Monat
- 6. Land/Staat
- 7. Bundesland
- 8. Stadt/Ortschaft
- 9. Klinik/Praxis
- 10. Stockwerk

Ort
(z.B. Wo sind wir?)

Σ _____

B. Merkfähigkeit

Der Untersucher nennt folgende 3 Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort) Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (max. 6 Wiederholungen).

- 1. Auto
 - 2. Blume
 - 3. Kerze
- Σ _____

C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit

Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse verschoben sind, so wird nur ein Fehler gegeben.

- 1. 93
- 2. 86
- 3. 79
- 4. 72
- 5. 65

ODER

Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, "RADIO" rückwärts buchstabieren lassen:

- 1. O
 - 2. I
 - 3. D
 - 4. A
 - 5. R
- Σ _____

D. Erinnerungsfähigkeit

Der Untersucher fragt nach den 3 zuvor genannten Wörtern.

- 1. Auto
 - 2. Blume
 - 3. Kerze
- Σ _____

E. Sprache

Der Untersucher zeigt 2 Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen.
Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen
Der Untersucher lässt den Patienten folgendes Kommando befolgen.

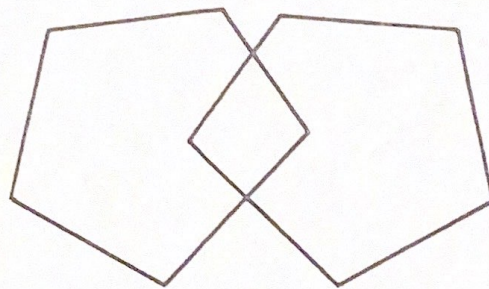
- 1. Armbanduhr
- 2. Bleistift
- 3. Sie leiht ihm kein Geld mehr
- 4. Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand
- 5. Falten Sie es in der Mitte
- 6. Legen Sie es auf den Boden
- 7. die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen
- 8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite)
- 9. Nachzeichnen (Rückseite)

Der Untersucher bitte den Patienten,

Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,
Der Untersucher lässt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen

Σ _____

Bitte schließen Sie die Augen!



11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, ohne deren Unterstützung diese Doktorarbeit nicht zustande gekommen wäre.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Straube für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie die Betreuung dieser Arbeit danken.

Meiner Betreuerin Ruth Ruscheweyh, sowie Thomas Eggert gilt der größte Dank. Vielen Dank an euch beide für die jahrelange Unterstützung, dass ihr für mich jederzeit ein offenes Ohr hattet und mir mit Rat und Tat zur Seite standet.

Von Herzen möchte ich auch allen Probanden danken – ohne deren Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Dies gilt ebenso für Frau Prof. Dr. med. Shahnaz Azad und alle Mitarbeiter der Schmerzambulanz Großhadern, die mich in ihr Team so herzlich aufgenommen haben und mir ermöglicht haben, die Untersuchungen in ihren Räumlichkeiten durchzuführen.

Danke an alle meine Kollegen und Freunde, die durch ihre unermüdliche Unterstützung und Durchhalteparolen, sowie leichten Druck, überhaupt erst dazu beigetragen haben, dass ich meine Dissertation nun abschließen konnte (Tobi – du weißt, dass du vor allem gemeint bist, vielen Dank dafür!)

Andreas – danke für jedes einzelne Komma.

An meine Familie – Mama, Papa, Marius, Opa – Danke für alles. Ihr seid das Wichtigste für mich und ohne eure Liebe, Vertrauen und Unterstützung, wäre ich niemals da angekommen, wo ich heute bin.



Eidesstattliche Versicherung

Fritz, Antonia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Auswirkungen chronischer Rückenschmerzen auf die Okulomotorik -
Hinweise auf Störungen der Kleinhirnfunktion

.....

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.01.2023

Antonia Fritz

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand