Räumliche Organisation der linearen und angulären vestibulo-okulären Reflexe beim Grasfrosch (Rana temporaria)

Dissertation der Fakultät für Biologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

eingereicht zur Beurteilung am 27. Juni 2001
von Martin Rohregger
aus Bozen / Italien

München 2001

1. Gutachter: PD Dr. Hans Straka

2. Gutachter: Prof. Dr. Gerd Schuller

Betreuer der Dissertation: Prof. Dr. Norbert Dieringer

Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 2001

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung _____ 1

2. Material und Methoden _____ 7

2.1. Versuchstiere und deren Präparation 7

2.2. Versuchsaufbau 8

2.3. Koordinatensysteme und Winkelkonventionen 11

2.4. Stimulation 12

2.4.1. Horizontale, vertikale und rampenförmige Translation 12

2.4.2. Sinusförmige Rotation - Kanalebenen und Nullpunkte 13

2.5. Signalverarbeitung 16

2.5.1. Datenaufnahme und -verarbeitung 16

2.6. Auswertung der Meßdaten 17

2.6.1. Auswertung einer Einzelmessung 17

2.6.2. Auswertung einer Experimentserie 19

2.7. Nullpunkttechnik 19

3. Ergebnisse _____ 22

3.1. Motorische Signale des LVOR 24

3.1.1. Antworten in den Augenmuskelnerven bei horizontaler linearer Translation 24

3.1.2. Antworten in den Augenmuskelnerven bei vertikaler linearer Translation 28

3.2. Motorische Signale des AVOR 31

3.2.1. Stimulation in den Ebenen funktioneller Bogengangspaare 32

3.2.2. Nullpunktanalyse der Antworten des IO-Augenmuskelnerven 34

3.3. Vergleich zwischen den Richtungen der Bestantworten bei Translationen und Rotationen 38

4. Diskussion 41
4.1. Fächerförmige Sektoren auf dem Utrikel 41
4.2. Makulo-okuläre Reflexe sind utrikuläre Reflexe 45
4.3. Vestibulo-okuläre Haupt- und Nebenverbindungen 47
4.3.1. Nebenverbindungen zwischen den Bogengängen und den Augenmuskelnerven 48
4.4. Zusammenhang zwischen dem LVOR und dem AVOR 50
5. Zusammenfassung 52
6. Anhang 54
6.1. Theoretische Grundlagen 54
6.2. Berechnung der Richtung der maximalen Aktivation im kopffesten Koordinatensystem 55
6.3. Transformation des Vektors der maximalen Antworten vom kopffesten Koordinatensystem in vestibuläre Bogengangskoordinaten 56
6.4. Positionierung des Tieres für die Oszillation in den Ebenen der Bogengänge 57
7. Literatur 59

1. Einleitung

Vom Eintreffen visueller Information auf die Netzhaut bis zur Verarbeitung dieser Information im Gehirn wird eine Zeit von etwa 200 ms Sekunden benötigt. Damit während dieses Vorganges keine Bewegungsunschärfe auftritt, muß das Abbild der Umwelt auf der Retina weitgehend stabil gehalten werden. Bei passiven Bewegungen des Kopfes, z. B. bei der Fortbewegung, ist dies nur dann gewährleistet, wenn die Augen kompensatorisch zu den Kopfbewegungen geführt werden. Daher verfügen Vertebraten über zwei Reflexe, die zusammen kooperieren und die passiven Kopfbewegungen kompensieren. Der optokinetische Reflex, der von bewegungsempfindlichen Neuronen der Netzhaut ausgeht, registriert den Schlupf des Bildes auf der Retina. Der vestibuläre Reflex, der vom Gleichgewichtsorgan ausgeht, erkennt die Dreh- und Linearbeschleunigungen, denen der Kopf ausgesetzt ist. Beide Reflexe ergänzen sich im Frequenz- und Zeitbereich und sorgen u. a. durch kompensatorische Ausgleichsbewegungen der Augen für ein stabiles Bild der Umwelt auf der Retina.

Das Gleichgewichtsorgan besteht aus drei Bogengängen (horizontaler, vertikaler anteriorer und vertikaler posteriorer Bogengang) und bei Amphibien aus drei Makulaorganen. Der adäquate Reiz für einen Bogengang ist dabei eine Drehbeschleunigung in seiner Ebene. Die drei Bogengänge auf einer Körperseite sind in etwa senkrecht zueinander angeordnet. Jeweils zwei gegenüberliegende Bogengänge sind in etwa in einer Ebene angelegt und bilden dadurch ein funktionelles Bogengangspaar (Abbildung 1). Bei Rotationen in der Ebene eines funktionellen Bogengangspaares werden die Sinneszellen in den beiden Bogengängen antagonistisch gereizt.

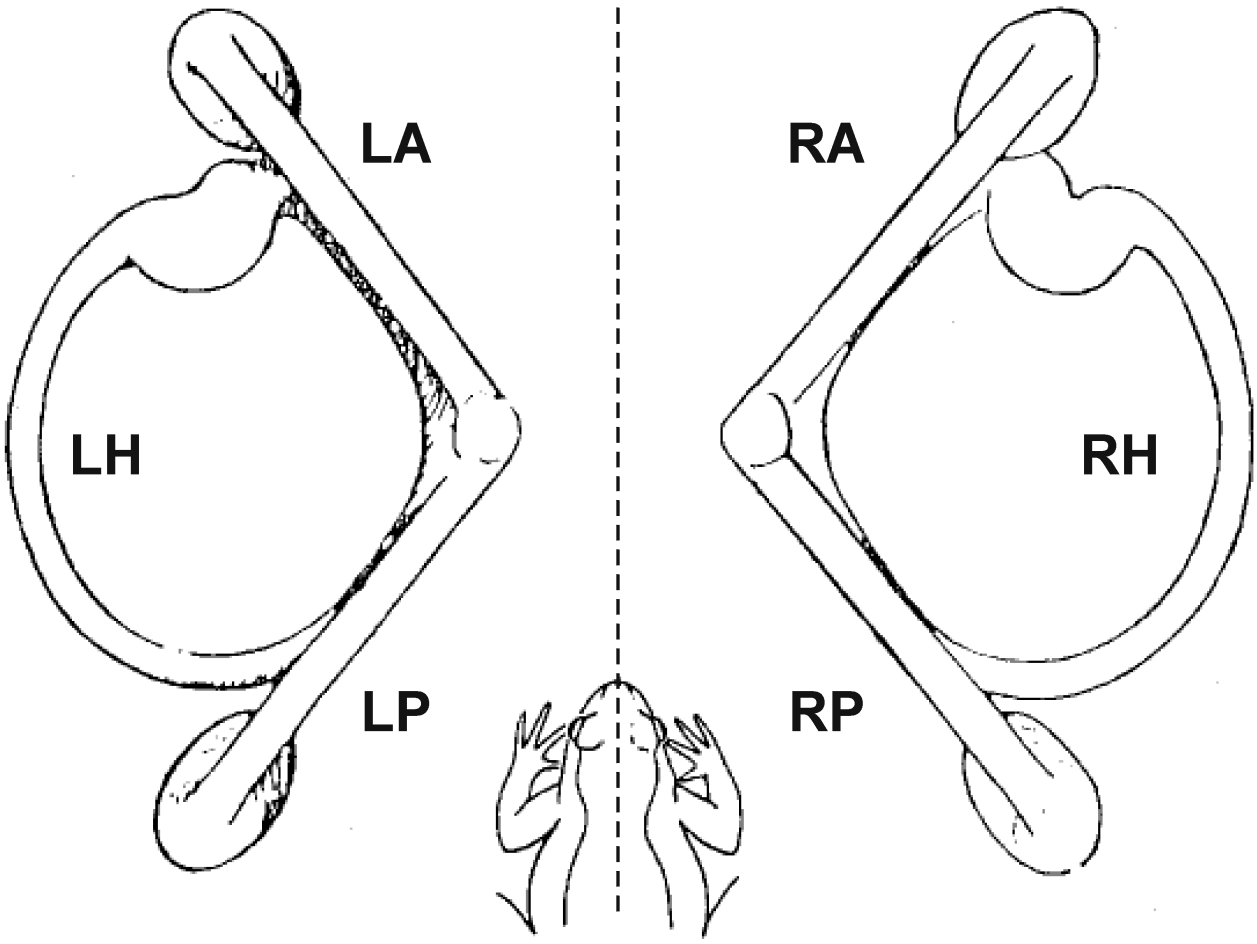

Abbildung 1: Orientierung der Bogengänge im Kopf des Frosches beim Blick von dorsal. Die Ebenen des linken und rechten horizontalen Bogenganges (LH-RH), des linken anterioren und rechten posterioren Bogenganges (LA-RP), bzw. des rechten anterioren und linken posterioren Bogenganges (RA-LP) liegen jeweils etwa in einer Ebene. Die gestrichelte Linie stellt die Sagittalebene dar. Zeichnung modifiziert nach Werner, 1960.

Durch die drei etwa senkrecht zueinander stehenden Bogengangspaare können Drehbeschleunigungen in allen drei Raumrichtungen kodiert werden. Die Makulaorgane des Frosches bestehen aus Utrikel, Lagena und Sakkulus. Der adäquate Reiz für den Utrikel ist aufgrund seiner Lage im Kopf des Frosches eine horizontale Translationsbeschleunigung. Die Lagena des Frosches reagiert hauptsächlich auf vertikale Linearbeschleunigungen (Caston et al. 1977), während der Sakkulus des Frosches ein vibrationssensitives Organ zu sein scheint, das hauptsächlich auf Bodenschall reagiert (Ashcroft und Hallpike 1934). Beschleunigungen werden von den Sinneszellen des Gleichgewichtsorgans, der Haarzelle, erkannt. Aufgrund der treppenförmigen Anordnung ihrer Stereovilli und ihres randständigen Kinoziliums weist die

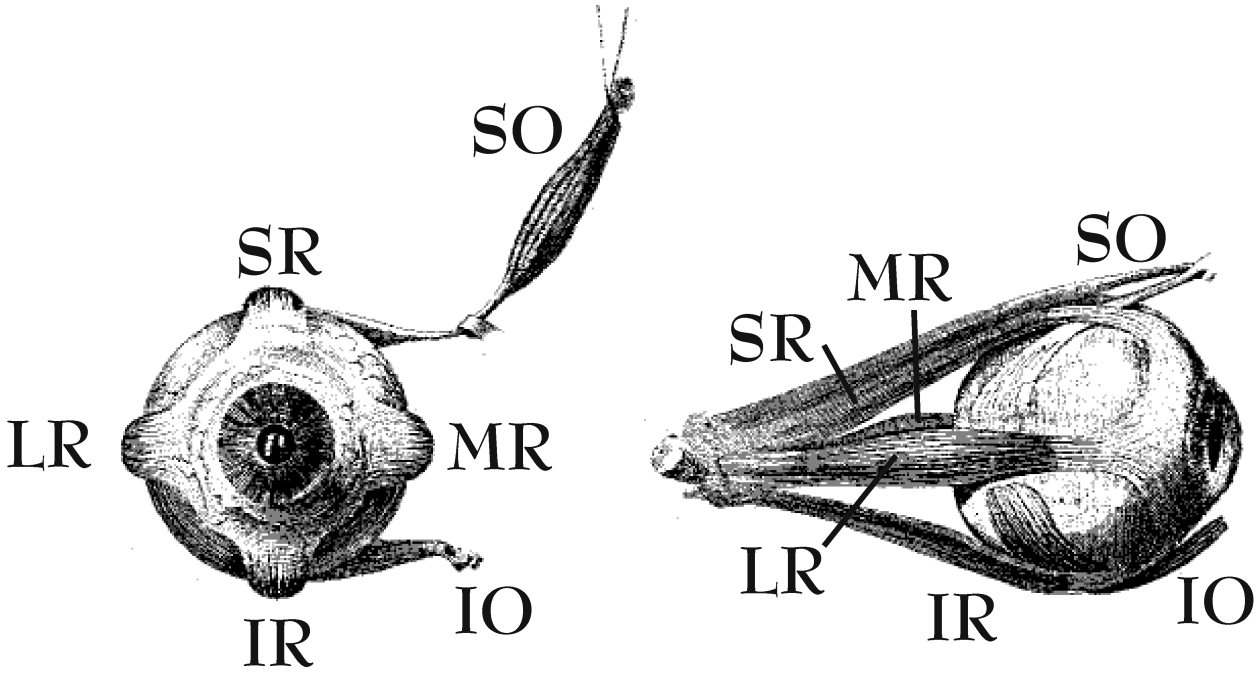

Abbildung 2: Anordnung und Lage der sechs extraokulären Augenmuskeln beim Menschen. Die beiden horizontalen Augenmuskeln M. lateralis rectus (LR) und M. medialis rectus (MR), die beiden vertikalen Augenmuskeln M. inferior rectus (IR) und M. superior rectus (SR), sowie die beiden schrägen Augenmuskeln M. inferior obliquus (IO) und M. superior obliquus (SO) sind dargestellt. Zeichnungen von Bell, 1823.

Haarzelle eine morphologische Polarisationsrichtung auf. Durch einen Beschleunigungsreiz in (gegen) diese Richtung wird das Kinozilium von den Stereovilli weg (zu den Stereovilli hin) ausgelenkt. Dies führt zu einer Depolarisation (Hyperpolarisation) der Haarzelle, zu einer veränderten Freisetzungsrate des Transmitters und zu einer erhöhten (erniedrigten) Entladungsrate in der zugehörigen Afferenz. Beschleunigungen senkrecht zu der Polarisationsrichtung bzw. Kompression ändert das Ruhemembranpotential der Zelle nicht (Shotwell et al. 1981). Dadurch ist die Richtung festgelegt, in die eine Beschleunigung erfolgen muß, damit eine Reaktion der Haarzelle ausgelöst wird (physiologische Polarisationsrichtung).

Alle Haarzellen in der Cupula eines Bogenganges weisen dieselbe physiologische Polarisationsrichtung auf. Dadurch kann ein Bogengang nur Drehbeschleunigungen kodieren, die in seiner Ebene liegen. Die Haarzellen des Utrikels weisen ein Spektrum von 360° an Polarisationsrichtungen auf (Abbildung 13). Dadurch werden alle linearen Beschleunigungen, die in der horizontalen Ebene ausgeführt werden, kodiert. Die Haarzellen der Lagena bzw. des

Sakkulus sind ähnlich wie beim Utrikel angeordnet, aber beide Organe sind vertikal im Kopf angeordnet.

Beim angulären vestibulo-okulären Reflex (AVOR) ziehen Afferenzen aus den Bogengängen zu zentralen vestibulären Kernneuronen im Hirnstamm. Diese wiederum innervieren - teils direkt, teils über Interneurone - die Motoneurone der Augenmuskeln. Der AVOR weist eine “push-pull” Organisation auf. Das bedeutet, daß ein Augenmuskel von den zwei Bogengängen eines funktionellen Paares jeweils einen erregenden bzw. einen hemmenden Eingang bekommt. Da ein Bogengangspaar immer antagonistisch erregt wird, treten der erregende und der hemmende Eingang jeweils phasenversetzt zueinander auf und verstärken sich. Beim linearen vestibulo-okulären Reflex (LVOR) werden die Motoneurone von Signalen aus den Makulaorganen gesteuert.

Jedes Auges wird von sechs extraokulären Augenmuskeln (Abbildung 2) bewegt. Jeweils zwei Augenmuskeln drehen das Auge antagonistisch in einer Ebene (Robinson 1982; Ezure und Graf 1984a; Baker und Peterson 1991). Diese Ebenen stehen in etwa senkrecht zueinander und ermöglichen Augenbewegungen in allen drei Richtungen des Raumes (horizontal, vertikal und torsional). Damit die Augenbewegungen exakt kompensatorisch zu einer Kopfbewegung ausgeführt werden, müssen die Verbindungen zwischen den Bogengängen bzw. den Makulaorganen und den Augenmuskeln räumlich aufeinander abgestimmt sein. Die Grundlagen für diese Abstimmung sind in drei-neuronalen Reflexbögen gelegt (Lorente de Nó 1933; Szentágothai 1943; Szentágothai 1950). Bei Drehbeschleunigungen projizieren die Signale eines Bogengangs dabei über zentrale vestibuläre Neurone zu den Motoneuronen von dem Augenmuskel, dessen Drehebene am besten der Ebene dieses Bogengangs entspricht. Dieser Teil des Reflexbogens wird als Hauptverbindung bezeichnet (Lorente de Nó 1933; Szentágothai 1943; Szentágothai 1950). Die Hauptverbindungen scheinen bei allen Vertebraten gleich zu sein, also unabhängig von der Augenstellung (frontal oder lateral, Simpson und Graf 1981). Die genaue Lage der Bogengänge und der Augenmuskeln variiert bei verschiedenen Vertebraten, wobei die Stellung der Augenmuskeln aufgrund der unterschiedlichen Orientierung der optischen Achse stärker variiert als die der Bogengänge. Dadurch entstehen spezies-spezifische Abweichungen von der Parallelität zwischen einer Bogengangsebene und der Drehebene eines zugehörigen Augenmuskelpaares. Wären nur die Hauptverbindungen am VOR beteiligt, würden so Fehler bei der Erzeugung der kompensatorischen Augenbewegungen entstehen. Die Hauptverbindung muß

folglich durch Signale ergänzt werden, die aus nichtkorrespondierenden Bogengängen stammen. Dies wurde in theoretischen Studien gefordert (Robinson 1982; Ezure und Graf 1984b; Pellionisz 1985) und konnte durch experimentelle Studien mit natürlicher Reizung der Bogengänge (Baker und Peterson 1991; Graf et al. 1993; Pantle und Dieringer 1998) belegt werden. Am Beispiel des M. lateralis rectus beim Gras- und Wasserfrosch konnte gezeigt werden, daß dieser Augenmuskel einen konvergenten Eingang vom horizontalen und vertikalen anterioren Bogengang bekommt. Der Anteil des vertikalen Bogengangs ist umso größer, je mehr die Zugrichtung des Muskels aus der Ebene der horizontalen Bogengänge nach vertikal abweicht (Pantle und Dieringer 1998). Für die anderen Augenmuskeln kann ein ähnliches Prinzip angenommen werden: Der Haupteingang kommt jeweils von demjenigen Bogengang, der am besten mit der Zugrichtung des Augenmuskels übereinstimmt; die Nebeneingänge dienen dazu, die sensorischen Signale der Bogengänge den motorischen Koordinaten anzugleichen.

Bisher gesagte Prinzipien gelten für den AVOR. Weitgehend unbekannt ist, inwiefern der LVOR parallel zum AVOR organisiert ist bzw. bei welchen Aspekten er sich von ihm unterscheidet. Ungeklärt ist ebenfalls die räumliche Organisation des LVOR. Der Utrikel kann zwar Linearbeschleunigungen über einen Winkelbereich von 360° detektieren; es wird aber vermutet, daß ein Augenmuskel Eingänge nur von jenem Teilbereich des Utrikels bekommt, dessen Orientierung mit der Zugrichtung des Augenmuskels korreliert. Beim Grasfrosch wurde bereits für den lateralis rectus Muskel gezeigt, daß dieser Muskel Signale von einem fächerförmigen Abschnitt des kontralateralen Utrikels bekommt (Wadan und Dieringer 1994). Für vertikale Augenmuskeln wurden aus theoretischen Gründen fächerartige Sektoren gefordert, die in Richtung der korrespondierenden vertikalen Bogengänge zeigen (Szentágothai 1952; Hess und Dieringer 1991). Ebenfalls ungeklärt ist die Frage, ob Signale aus horizontalen bzw. vertikalen Makulaorganen auf einen Augenmuskel in ähnlicher Weise konvergieren, wie es für vertikale und horizontale Bogengangssignale gezeigt wurde. Zur neuronalen Verschaltung des LVOR liegen wenige Kenntnisse vor. So ist unbekannt, ob der LVOR eine ähnliche „push-pull“ Organisation wie der AVOR aufweist, d. h. ob hemmende Verbindungen existieren, die aufgrund ihrer Verschaltung erregende Verbindungen unterstützen. Es ist auch nicht geklärt, ob Bogengangs- und makuläre Signale über gemeinsame oder über getrennte Bahnen zu den Augenmuskeln ziehen.

Während natürlicher Kopfbewegungen werden beide Reflexe in der Regel gemeinsam aktiviert. Im dynamischen Bereich konnte bereits gezeigt werden, daß sich diese beiden Reflexe unterstützen (Tomko et al. 1988; Brettler et al. 2000). Damit dies möglich ist, wird vermutet, daß beide Reflexe auch räumlich aufeinander abgestimmt sind. Um diese Fragen einer Lösung näherzubringen, wurden in der vorliegenden Arbeit Antworten von drei verschiedenen Augenmuskeln des Grasfrosches (M. lateralis rectus, M. inferior rectus und M. inferior obliquus) untersucht. Dieses Präparat war für die Bestimmung des räumlichen Antwortverhaltens besonders geeignet, da durch sehr stabile Ableitbedingungen Messungen über lange Zeiträume (mehrere Stunden) und bei beliebigen Positionierungen des Tieres (über 360°) möglich waren.

Der LVOR und der AVOR wurden getrennt untersucht. Der LVOR wurde durch lineare Reizung in vertikale, horizontale und schräge, d.h. „rampenförmige“ sinusförmige Beschleunigungen ausgelöst. Der AVOR wurde durch Rotationen um eine erdvertikale Achse ausgelöst. Dadurch war gewährleistet, daß Bogengangssignale alleine ohne dynamische Beteiligung der Makulaorgane ausgelöst wurden. Bei jedem Augenmuskel wurde für lineare bzw. anguläre Reizung die Richtung gesucht, die Bestantworten auslöste (maximal activation direction - MAD). Das war diejenige Richtung, in die der Frosch beschleunigt werden mußte (lineare MAD) bzw. um die der Frosch gedreht werden mußte (anguläre MAD), damit ein gegebener Augenmuskelnerv maximal aktiviert wurde.

Diese Bestimmung erfolgte mit Hilfe der Nullpunkttechnik, die erstmals von Estes et al. (1975) eingeführt wurde. Bei der Nullpunkttechnik werden die Antworten von Neuronen bzw. Muskeln in Abhängigkeit von der Orientierung des Stimulus relativ zum Kopf untersucht. Diejenigen Richtungen, die minimale Antworten (Nullpunkte) auslösen, lassen sich räumlich genau bestimmen. Da die Größe von vestibulär ausgelösten Antworten cosinusförmig von der Stimulusorientierung abhängt, können die MAD-Vektoren aus den Nullpunktsrichtungen errechnet werden. Nachdem auch die Koordinaten der Bogengänge des Grasfrosches bekannt sind (Blanks und Precht 1976), bestand die Möglichkeit, die Koordinaten dieser Vektoren in Bogengangskoordinaten auszudrücken.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits in Abstract-Form vorgestellt (Rohregger und Dieringer 1999a, b); ein Teil dieser Arbeit wurde zur Publikation in einer wissenschaftlichen Zeitschrift eingereicht.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere und deren Präparation

Die Durchführung der Experimente erfolgte an 25 Grasfröschen (Rana temporaria). Unter Vollnarkose (0,1% MS-222, 3-Aminobenzoesäureaethylester in Leitungswasser gelöst) wurde ein bis zwei Tage vor dem Versuch das Vorderhirn und Teile des Dienzephalons mittels Elektrokoagulation vom Rest des Hirns abgetrennt. Hierzu wurde eine Öffnung in den Gaumenknochen (Os palatinum) gebohrt. Durch dieses Loch wurden die Spitzen einer Pinzette zur Koagulation eingeführt. Danach wurde das Os palatinum über den Abduzensnerven eröffnet sowie zwei Bohrlöcher für Knochenschrauben angelegt. Am Versuchstag wurde das dezerebrierte Tier durch eine intralymphatische Injektion von Tubocurarine (ca. 0,03 mg) immobilisiert. In verschiedenen Experimenten wurden multiple Aktionspotentiale von jeweils einem von drei Augenmuskelnerven abgeleitet. Als Nerven wurden ausgewählt: N. abducens, der den M. lateralis rectus (LR) innerviert, sowie Nervenästen des N. oculomotorius, die den M. inferior rectus (IR) bzw. den M. inferior obliquus (IO) innervieren. Dazu wurden die Nerven bzw. Nervenäste möglichst distal abgetrennt und um das entisolierte Ende eines Elektrodendrahtes (Teflon-isolierter Stahl, 36 µm Ø) gewickelt. Das Ende des Nervenstranges ließ man an den Draht leicht antrocknen. Die Kontaktstelle zwischen Nerv und Draht wurde in eine Vaseline-Silikon-Mischung eingebettet, um einem Kurzschluß über Körperflüssigkeit vorzubeugen und um den Draht gegen die Umgebung zu isolieren. Sowohl die Meßelektrode als auch die

Referenzelektrode wurden mit Zahnzement an zwei sich im Gaumenknochen befindlichen Knochenschrauben fixiert. Auf diese Weise wurde eine Stabilisierung der Elektroden erreicht, die über die gesamte Dauer des Versuches von mehreren Stunden und wegen der vielen Lageänderungen des Tieres (über 360°) notwendig war. Am Ende des Versuches wurde das Tier mit einer Überdosis MS-222 eingeschläfert. Die Operationen wurden von Prof. N. Dieringer durchgeführt. Für diese Versuche lag eine Genehmigung der Regierung von Oberbayern mit der Nr. 211-2531-31/95 bzw. Nr. 211-2531-98/99 vor.

2.2. Versuchsaufbau

Der Frosch wurde in eine Plastikwanne gelegt, sodaß seine Maxilla parallel zum Boden der Wanne verlief. Um ein Austrocknen zu verhindern und um Lichteinfall auf die Augen auszuschließen, wurde er in feuchte Tücher gewickelt. Die Wanne war in einem Gestell befestigt (Abbildung 3A). Drehungen um die Schwenkachse der Wanne bzw. des Rahmens erlaubten, den Frosch getrennt um zwei Achsen (Nick- und Rollachse) zu drehen.

Für Translationsexperimente wurde das zweiachsige Gestell auf die drehbare Plattform eines Schlittens zur linearen Beschleunigung (TÖNNIES, Deutschland, siehe Abbildung 4) montiert. Der Kopf des Tieres wurde in eine Position gebracht, in der die Maxilla um 15° nach oben zeigte. Diese sog. Standardposition brachte die horizontalen Bogengänge parallel zur Erdhorizontalen (Blanks und Precht 1976). Eine entsprechende Standardposition des Frosches wurde auch in früheren Versuchen (Wadan und Dieringer 1994; Pantle et al. 1995) gewählt, sodaß die jeweiligen Ergebnisse vergleichbar sind. Die Platte mit dem Gestell wurde vor jeder Linearbeschleunigung um 10°-15° gedreht (Abbildung 4A, siehe 2.3 Stimulation).

Für Rotationsexperimente wurde das Gestell auf eine zweiachsige Drehplatte (ACUTRONIC, USA) zur Drehbeschleunigung montiert (Abbildung 3B). Die Kopfposition war diesmal mit der Maxilla um 20° nach oben ausgerichtet. Damit wurde eine Übereinstimmung zur Referenzposition von Pantle und Dieringer (1998) erzielt und die Bogengangskoordinaten von Blanks und Precht (1976) konnten direkt zur Auswertung übernommen werden.

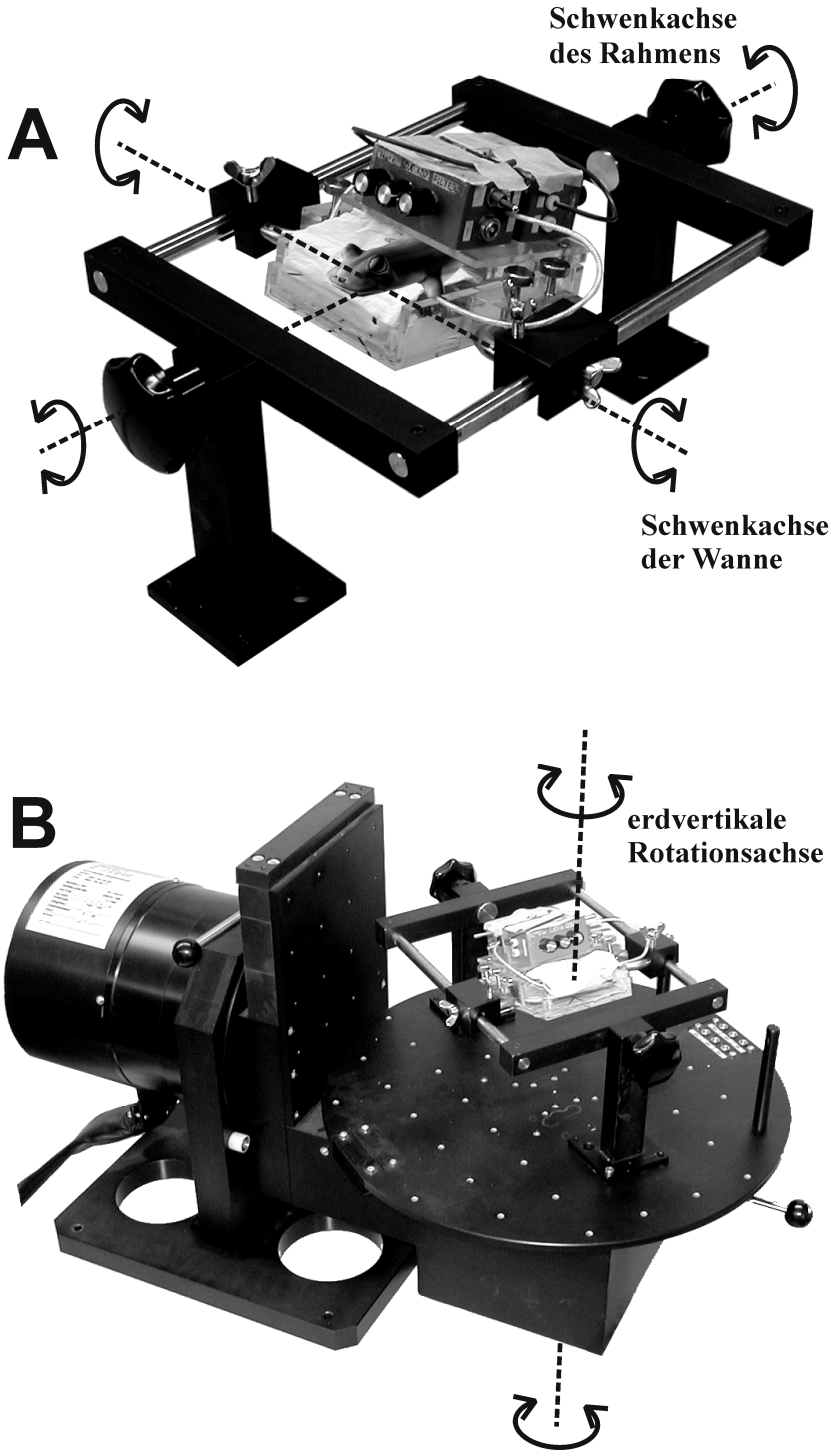

Abbildung 3: Zweiachsiges Gestell und zweiachsige Drehplatte zur Positionierung des Kopfes und zur angulären Stimulation des Frosches. A: Zweiachsiges Gestell mit der Wanne, in der sich der Frosch befindet. Die Schwenkachse des Rahmens bzw. die Schwenkachse des Wanne entsprachen der x-Achse bzw. der y-Achse im Koordinatensystem des Frosches in der Standardposition. B: Das Gestell wurde auf die Drehplatte montiert, um erdvertikale Rotationsbeschleunigungen erzeugen zu können. Die Rotationsachse entsprach der z-Achse des Tieres in der Standardposition.

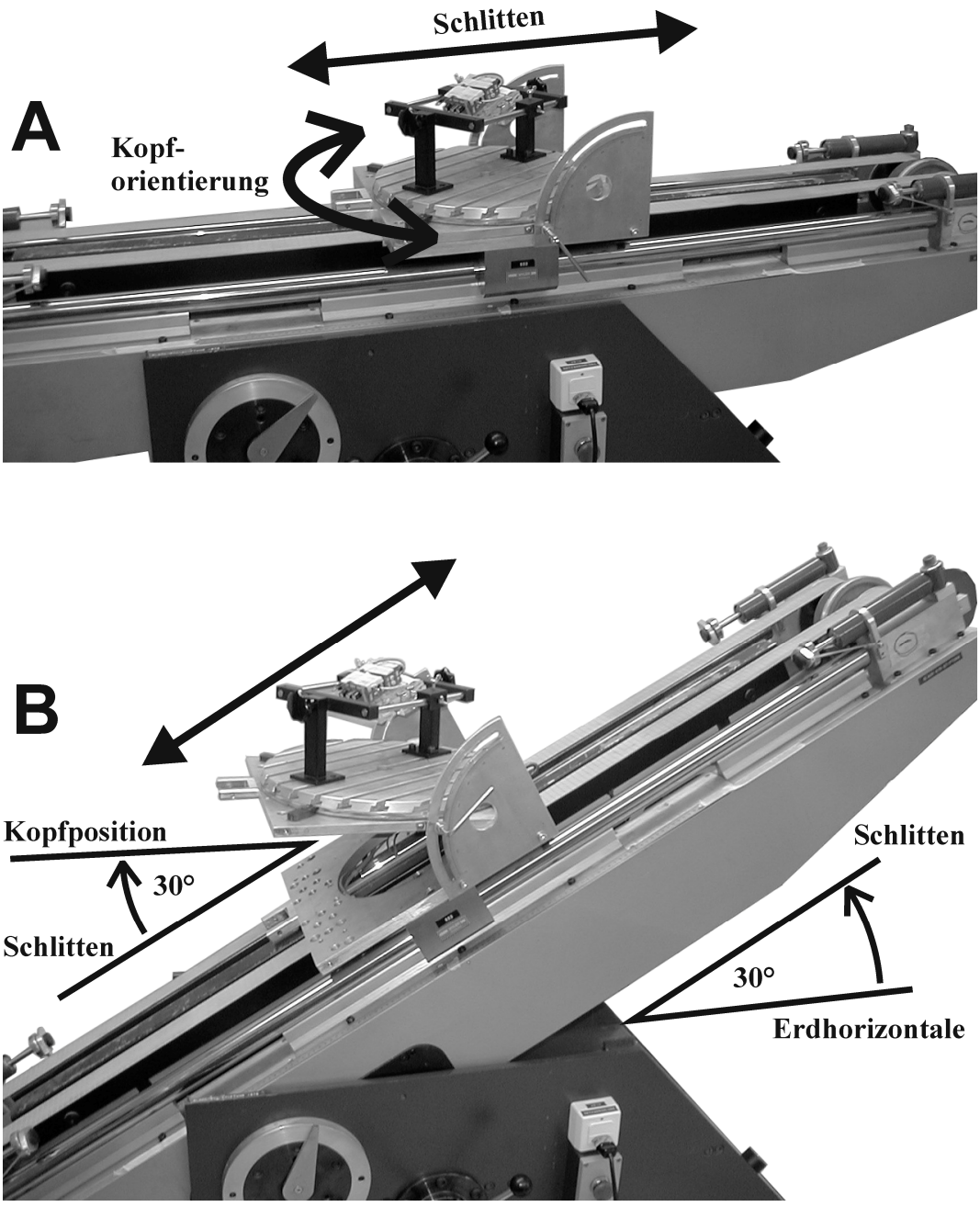

Abbildung 4: Schlitten zur Linearbeschleunigung des Frosches in horizontaler oder vertikaler Richtung. A: Das Gestell wurde auf einen Schlitten montiert und das Tier wurde sinusförmigen Translationsbeschleunigungen ausgesetzt. Die statische Orientierung des Kopfes bezüglich der Linearbeschleunigung konnte durch Drehung der Platte auf dem Schlitten verändert werden (gekrümmter Doppelpfeil). B: Der Steigungswinkel der Beschleunigung konnte zwischen 0° und 90° stufenlos eingestellt werden. Die Standardposition des Kopfes wurde dadurch beibehalten, daß die Neigung der Platte gegenüber dem Schlitten kompensatorisch verändert wurde.

2.3. Koordinatensysteme und Winkelkonventionen

Das in dieser Studie verwendete Koordinatensystem entsprach dem kopffesten Koordinatensystem von Blanks und Precht (1976). Wenn sich das Tier in Standardposition befand (Maxilla zeigte um 20° nach oben), war das Koordinatensystem wie folgt definiert:

Die x-Achse (Rollachse) lag in der Sagittalebene erdhorizontal, und die positive Richtung zeigte nach vorne. Die y-Achse (Nickachse) entsprach der intraauralen Achse, die positive Richtung zeigte nach links. Die z-Achse (Gierachse) entsprach der Erdvertikalen, die positive Richtung zeigte nach oben (Abbildung 5A). Dadurch war ein Koordinatensystem definiert, das der Rechten-Hand-Regel entsprach.

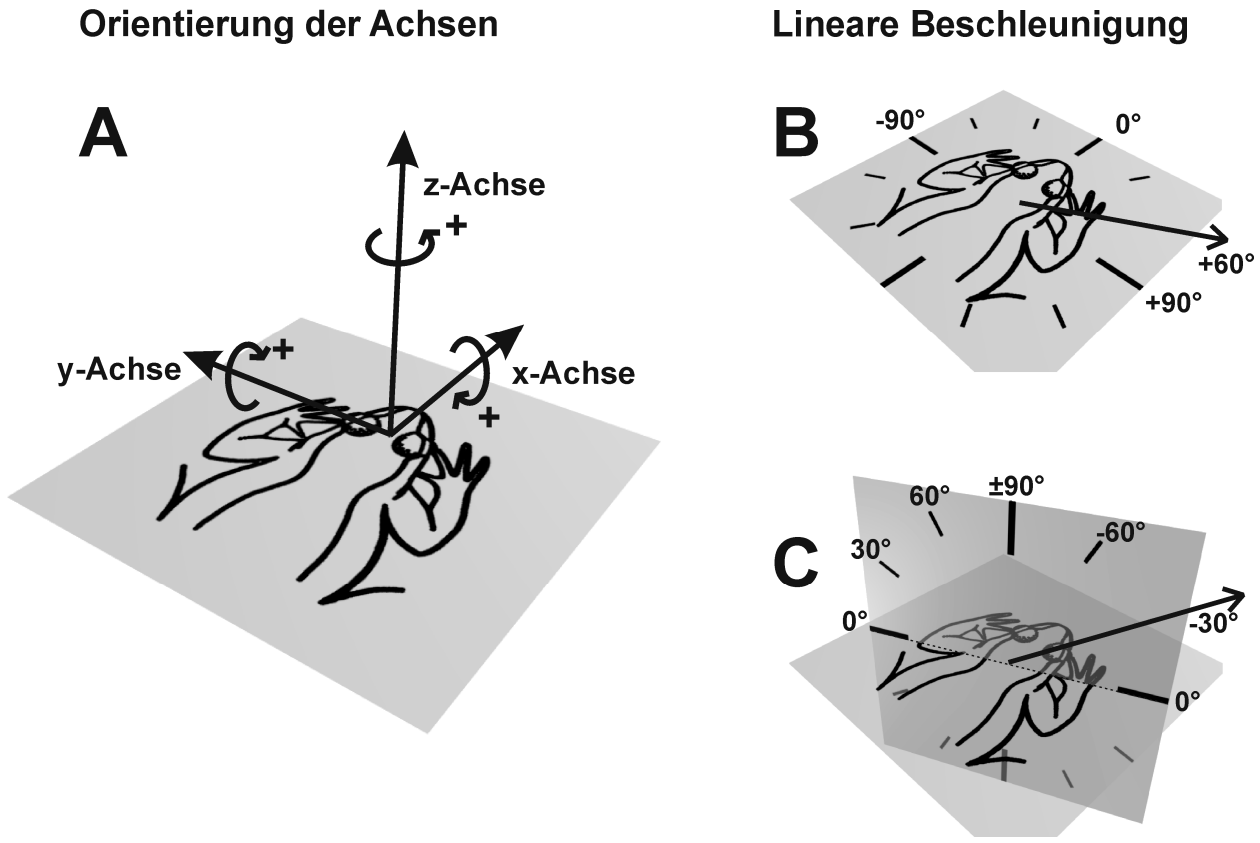

Abbildung 5: Koordinatensystem des Frosches und Winkelkonventionen bei linearer Beschleunigung. A: Die Pfeile der Achsen zeigen in die positive Richtung. Die mit „+“ gekennzeichneten Pfeile geben entsprechend der Rechtsschraubregel die positive Drehrichtung um die jeweilige Achse an. B: Horizontale Translationsbeschleunigung wurden entlang der Körperlängsachse (0°), der interauralen Achse (-90° bzw. +90°) und in schräger Richtung (z. B. +60°, Pfeil) ausgeführt. C: Die Steigung bei rampenförmiger Beschleunigung wurde von 0° (horizontal) bis ±90° (vertikal) eingestellt. Beschleunigungen nach rechts oben wurden negativ (z. B. -30°, Pfeil) gewertet.

Bei den verschiedenen Experimenten wurde das Tier um die verschiedenen Achsen repositioniert. Dabei wurden die Gier-, Roll- bzw. Nickwinkel positiv (negativ) gewertet, wenn man das Tier im Drehsinn (gegen den Drehsinn) der jeweiligen Achse nach der Rechtsschraubregel drehen mußte, um es in die jeweilige Position zu bringen (Abbildung 5A, B).

Beim Stimulusprotokoll, bei dem der Frosch entlang einer schiefen Rampe beschleunigt wurde, wurde der Klarheit halber eine andere Winkelkonvention verwendet (Abbildung 5C). Die beiden extremen Beschleunigungsrichtungen, die horizontale Beschleunigung bzw. die erdvertikale Beschleunigung wurden durch einen Winkel von 0° bzw. ±90° gekennzeichnet. Beschleunigungen entlang der schiefen Ebene wurde mit positiven (negativen) Winkeln versehen, wenn der Frosch bei einer Bewegung zur Seite des abgeleiteten Nerven hin gleichzeitig nach oben (nach unten) gefahren wurde (Abbildung 5C).

Bei den meisten Tieren wurden die Nerven der linken Körperhälfte untersucht. Bei den Tieren, bei denen die rechten Nerven untersucht wurden, wurden die Ergebnisse derart gespiegelt, sodaß sie mit den Ergebnissen der linken Nerven vergleichbar waren.

2.4. Stimulation

2.4.1. Horizontale, vertikale und rampenförmige Translation

Bei diesen Experimenten wurde der Frosch sinusförmig linear beschleunigt. Zu Beginn der Experimente wurde diejenige Stimulusintensität ermittelt, die eine starke aber ungesättigte Antwort erzeugte. Es wurden meist Frequenzen von 0,33 Hz bzw. 0,5 Hz und Amplituden zwischen 6,6 und 12,3 cm verwendet; das entsprach Beschleunigungsamplituden zwischen 0,0029 g und 0,123 g.

In einer ersten Experimentserie erfolgte die Bewegung in der Horizontalebene. Der Kopf war in Standardposition ausgerichtet und die Bewegungsrichtung wurde vor jeder Messung um 10° bzw. 15° über einen Winkelbereich von 180° verändert. D.h. der Frosch wurde vorwärts/rückwärts, seitwärts bzw. schräg seitlich beschleunigt (Abbildung 4A, 5B und 9A, kleine Abbildungen der Frösche). Nach einer Veränderung der Kopfposition wurde so lange gewartet, bis die Ruheaktivität im Nerven wieder etwa gleich groß war wie vor der

Positionsänderung. In der Regel war dies nach einer Minute der Fall. In der Nähe der Orientierung mit minimalen Nervenantworten wurde die Schrittweite auf 5° verkleinert (Abbildung 9A). Die Beschleunigungsrichtung, bei der minimale Antworten auftraten, wurde off-line bestimmt. Dennoch konnte eine Approximation dieser Richtung während des laufenden Experimentes bis auf ca. 15° genau ermittelt werden. Daraus konnte man die Richtung abschätzen, die maximale Antworten auslöste (MAD - maximal activation direction). Die Kenntnis der MAD wurde für die Optimierung nachfolgender Experimente genutzt.

In einer zweiten Experimentserie wurde der Frosch vertikal sinusförmig beschleunigt. Vor jeder Messung wurde die Kopfposition aus der Standardposition (0°) heraus in 10° Schritten verändert. Dabei wurde der Frosch so orientiert, daß die zuvor bestimmte MAD in bzw. gegen Gravitationsrichtung gekippt wurde. Die statischen Kopfpositionen reichten von -90° (MAD zeigt nach oben) bis zu +90° (MAD zeigt nach unten).

In einer dritten Experimentserie wurde der Frosch zunächst erdhorizontal in Richtung der horizontalen MAD beschleunigt. Daraufhin wurde in 10° Schritten die Neigung der Bewegungsrichtung des Schlittens gegenüber der Erdhorizontalen geändert, d.h. von horizontaler bis zu vertikaler Bewegung (Abbildung 4B, 5C). Die Position des Kopfes wurde jeweils so kompensiert, daß der Kopf bei allen Neigungen des Schlittens in Standardposition blieb. Als Konsequenz ergab sich daraus, daß zwischen den letzten beiden Stimulusprotokollen die relative Orientierung zwischen Kopf und Beschleunigung gleich blieb. Die dynamische Stimulation der Makulaorgane war während beider Experimentserien die gleiche. Bei rampenförmiger Beschleunigung (dritte Serie) wurden die Makulaorgane nur dynamisch stimuliert. Bei vertikaler Stimulation (zweite Serie) hingegen wurden die Makulaorgane statisch und dynamisch stimuliert.

2.4.2. Sinusförmige Rotation - Kanalebenen und Nullpunkte

Bei diesen Experimenten wurde der Frosch rotatorischen Beschleunigungen auf einer zweiachsigen Drehplatte (Abbildung 3B) ausgesetzt. Diese wurden stets um eine erdvertikale Achse mit achsenzentraler Positionierung des Kopfes ausgeführt. Dadurch konnte eine dynamische Reizung der Makulaorgane (Lagena, Sakkulus, Utrikel) ausgeschlossen werden. Zu Beginn der Experimente wurde auch hier diejenige Stimulusintensität ermittelt, die eine starke aber ungesättigte Antwort erzeugte. Es wurden Amplituden zwischen ±4°/sec und ±12°/sec bei

einer Frequenz von 0,2 Hz verwendet (dies entsprach einer Geschwindigkeitsamplitude zwischen ±5°/sec und ±15°/sec).

Eine mögliche Konvergenz von Signalen aus mehreren Bogengängen wurde zunächst qualitativ untersucht. Hierzu wurde der Frosch in den drei Ebenen funktioneller Bogengangspaare stimuliert. Die Stimulation der horizontalen Bogengänge erfolgte in Standardposition, die Stimulation in der Ebene eines vertikalen Bogengangspaares erfolgte jeweils in zwei Kopfpositionen, die sich um einen Kippwinkel von 180° unterschieden und in denen die Nase des Tieres schräg nach oben bzw. nach unten zeigte. So wurde z. B. der linke anteriore und der rechte posteriore vertikale Bogengang (LA-RP-Ebene) in einer Kopfposition stimuliert, in der die Nase schräg nach oben und das linke Ohr schräg nach unten zeigte, bzw. in der die Nase schräg nach unten und das linke Ohr schräg nach oben zeigte.

In einer weiteren Analyse wurden die Kopfpositionen in der Nickebene bestimmt, bei denen minimale Antworten auftraten. Dazu wurde das Tier von der Standardposition ausgehend in 10° bzw. 15° Schritten um die Nickachse repositioniert bis hin zu einer maximalen Kippung von ±90°, sodaß ein Winkelbereich von 180° abgedeckt war (Abbildung 6A, B). Wie bei Translationsexperimenten wurde nach jeder Veränderung der Kopfposition ungefähr eine Minute gewartet, bevor mit der Messung begonnen wurde. Bei bestimmten Kopfpositionen traten minimale Antworten auf (sog. Nullpunkte). In diesem Bereich wurde die Schrittweite auf 5° verkleinert, um diesen Bereich genauer auszumessen. Mit derselben Nullpunkttechnik wurden auch die Kopfpositionen für minimale Antworten in der Rollebene bestimmt (Abbildung 6B, C).

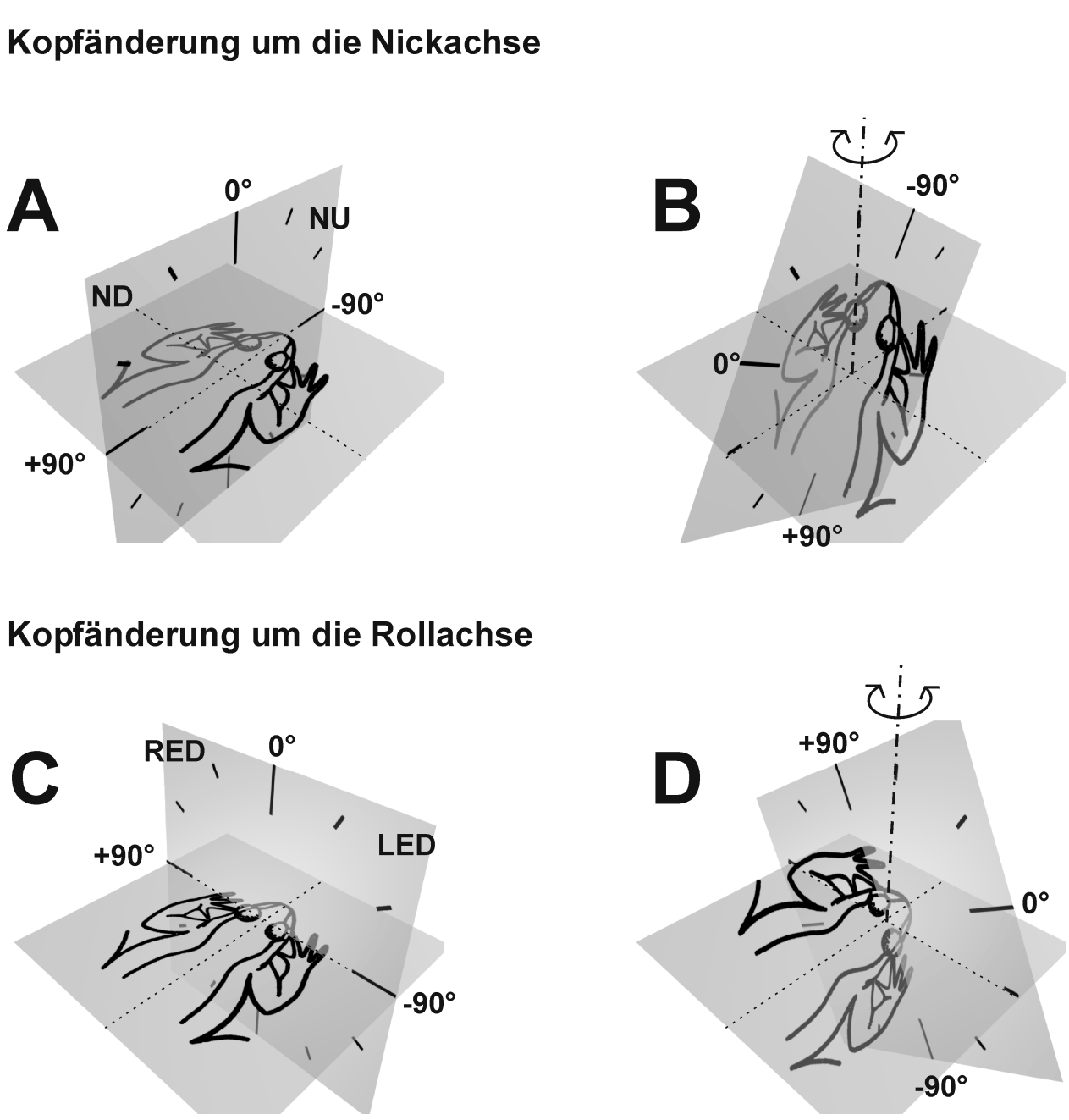

Abbildung 6: Winkelkonventionen bei Rotationsexperimenten um eine erdvertikale Achse. A, B: Die Winkelkonventionen bei einer Änderung der statischen Kopfposition um die Nickachse. NU für „nose up“, ND für „nose down“. In B wird z. B. die Kopfposition bei einer Oszillation um die -60°- Richtung (NU) gezeigt. C, D: Die Winkelkonventionen bei einer Änderung der statischen Kopfposition um die Rollachse. RED für „right ear down“, LED für „left ear down“. In D wird z. B. die Kopfposition bei einer Oszillation um die +60°- Richtung (RED) gezeigt.

2.5. Signalverarbeitung

2.5.1. Datenaufnahme und -verarbeitung

Die Aktionspotentiale im registrierten Nerven wurden zunächst 10-fach verstärkt und weitergeleitet. Nach einem Spannungsabgleich und einer weiteren 50 bzw. 100-fachen Verstärkung wurde das Signal durch einen Bandfilter (300-1500 Hz, KROHN HITE 3550; Abbildung 7B) gesandt. Dadurch konnten einerseits die 50 Hz Netzeinstreuung und andererseits hochfrequente Störungen unterdrückt werden, während Aktionspotentiale eine Dauer in der Größenordnung von 1 msec hatten und weitgehend unverändert durchgelassen wurden. Nach Rektifizierung der Signale (Abbildung 7C) wurde ein Spike-Amplituden-Diskriminator (MENTOR N750 SPIKE ANALYSER, Minneapolis, Minn., USA) eingesetzt, um Aktionspotentiale in genormte digitale TTL-Pulse (Transistor Transistor Logic) von 0,5 ms Dauer umzuwandeln. Dazu wurde das eingehende Spannungssignal zusammen mit zwei Schwellenwerten auf einem Oszilloskop dargestellt. Der untere Schwellenwert wurde unter Sichtkontrolle oberhalb des Hintergrundrauschens gesetzt; der obere Schwellenwert wurde so hoch wie möglich eingestellt. Spannungsausschläge, deren Spitze in dieses Fenster fielen, wurden als Aktionspotential identifiziert und in TTL-Pulse umgewandelt (Abbildung 7D). Diese wurden auf dem Computer mit Hilfe von kommerziell erhältlicher Software (SPIKE 2, Cambridge Electronic Design Limited) und Hardware (CED 1401 PLUS, Cambridge Electronic Design Limited) aufgezeichnet. Zu den TTL-Pulsen wurde auch die Position des Schlittens bzw. der Drehplatte in Form eines Spannungssignales aufgezeichnet (Abbildung 7A), um die Aktivität im abgeleiteten Nerven zur Bewegung des Tieres in Beziehung setzen zu können. Bei einer Messung wurden je nach Güte der Antwort 8 bis 20 aufeinanderfolgende Zyklen aufgezeichnet.

Die weitere Auswertung der Daten erfolgte off-line mit selbstgeschriebenen Skript-Programmen kommerziell erhältlicher Software (SPIKE 2, Cambridge Electronic Design Limited und ORIGIN 4.0, Microcal) und Programmen in der Programmiersprache Java. Aus den aufgezeichneten TTL-Pulsen wurde die instantane Entladungsrate mittels reziproker Interspikeabstände berechnet. Diese Kurve wurde mit einer normierten Rechteckfunktion (Breite 0,3 sec) geglättet. Dadurch wurden Frequenzen oberhalb von 1,66 Hz stark gedämpft, während Frequenzen unterhalb von 1,66 Hz weitgehend unverändert durchgelassen wurden (Abbildung

7E). Störsignale (z. B. hochfrequente salvenartige Entladungen im Abduzensnerven) wurden vor einer weiteren Datenverarbeitung elektronisch entfernt.

2.6. Auswertung der Meßdaten

2.6.1. Auswertung einer Einzelmessung

Um eine Einzelmessung auszuwerten wurde aus den modulierten Antwortkurven eine gemittelte Antwort berechnet. Dazu wurden zunächst äquidistante Triggerpunkte bestimmt, die sich aus den Nulldurchgängen des Positionssignals des Schlittens bzw. des Drehtisches ergaben. Die Triggerpunkte teilten die Entladungsrate in 5 bis 20 Zyklen, aus denen eine gemittelte Entladungsrate berechnet wurde; dabei wurde über alle zu einer bestimmten Tischposition gehörigen Aktivitätswerte gemittelt (Abbildung 7F).

An die gemittelte Entladungsrate wurde eine Sinuskurve nach der Methode der kleinsten Quadrate angepaßt. Da die Ruheentladungsrate in den Augenmuskelnerven gering war, war die gemittelte Entladungsrate oft nur in einem Teil des Zyklus moduliert. In diesem Fall wurde der Sinus nur an den modulierten Teil angepaßt (siehe Abbildung 7F); falls zwei Maxima in der Antwort auftraten, wurde die Antwort in zwei Hälften aufgeteilt, sodaß sich in jeder Hälfte ein Maximum befand, und der Sinus wurde an beide Maxima getrennt angepaßt.

In letzterem Fall wurde je nach Art des Experimentes in der Auswertung unterschiedlich verfahren, um eine vergleichbare Auswertung mit früheren Experimenten zu erzielen und die hier gewonnen Daten mit den vorhandenen vergleichen zu können: Bei Translationsexperimenten wurden die beiden Maxima getrennt untersucht, und die zwei Amplituden und Phasen wurden weiterhin getrennt behandelt (Wadan und Dieringer 1994). Bei Rotationsexperimenten wurde die Differenz der beiden Amplituden gebildet, und als Phase wurde die Phase der größeren Antwort genommen (Pantle und Dieringer 1998).

Die Amplitude des Sinus war das Maß für die Modulationstiefe der Antwort, die Phasenlage der Antwort wurde in Beziehung zum Stimulus (Translationsbeschleunigung bzw.

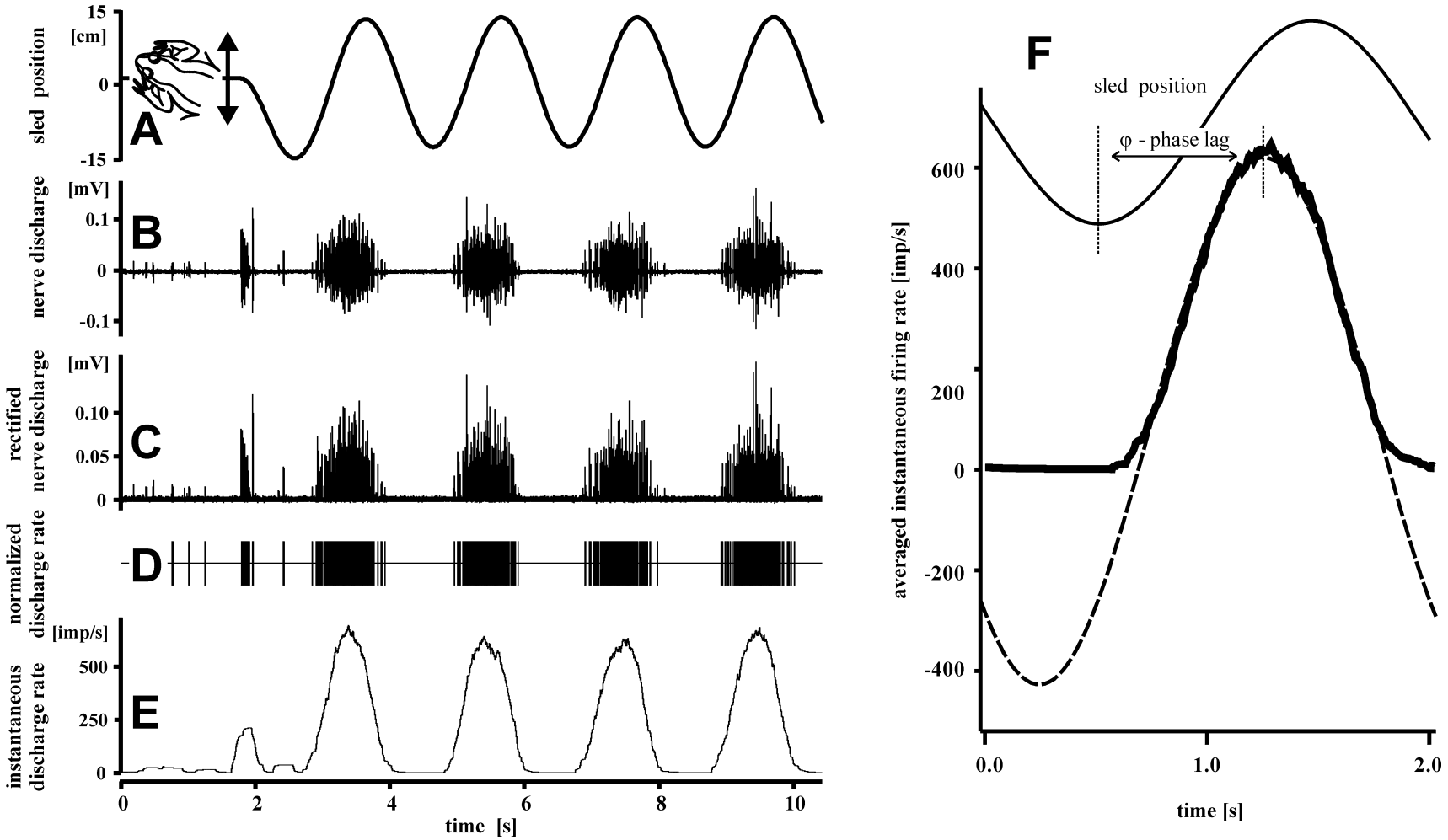

Abbildung 7: Summenaktionspotentiale im linken IO-Augenmuskelnerven während sinusförmiger horizontaler Linearbeschleunigung bei 0.5 Hz. A: Orientierung des Frosches auf dem Schlitten und Positionssignal des Schlittens. B-D: Aktionspotentiale vor (B) und nach Rektifizierung (C) und nach Umwandlung in genormte TTL-Pulse (D). E: Geglättete instantane Entladungsrate. F: Gemittelte Entladungsrate (7 Zyklen) mit angepaßter Sinuskurve (gestrichelte Linie) und ihre Beziehung zur Position des Schlittens („sled position"). Die Phasenverzögerung der Antwort bezüglich der Linearbeschleunigung ist dargestellt.

Rotationsbeschleunigung) gesetzt: ein positiver Wert gibt ein Nacheilen der Phase der Antwort an, ein negativer Wert ein Vorauseilen.

2.6.2. Auswertung einer Experimentserie

Bei der Auswertung der Daten eines einzelnen Tieres wurden die Modulationstiefe und die Phasenlage gegen die Kopfposition, die der Frosch während der Stimulation hatte, aufgetragen. Bei gleicher Kopfposition und Stimulation waren die Modulationstiefen von Tier zu Tier verschieden groß. Dies lag hauptsächlich daran, daß die Modulationstiefe jeweils von der Anzahl der abgeleiteten Axone in einem Augenmuskelnerven abhängig war, deren Zahl zwischen den verschiedenen Versuchstieren nicht konstant war. Um dennoch die Antworten mehrerer Tiere miteinander vergleichen zu können, wurde die größte Antwort einer Meßreihe als 100%-Referenz genommen und die anderen Antworten der Meßreihe dementsprechend normiert. Dadurch konnten die Antworten mehrerer Tiere miteinander verglichen und Mittelwerte (mit Standardabweichung) berechnet werden. Falls nicht anders vermerkt sind Mittelwert und Standardabweichung in den Diagrammen als Fehlerbalken eingetragen (z. B. Abbildung 10, 11, 12 und 15).

2.7. Nullpunkttechnik

Die Nullpunkttechnik wurde erstmals von Estes et al. (1975) eingeführt und wurde hier verwendet, um die Richtungen der Bestantworten (MAD) bei Translationsbeschleunigungen und bei Rotationsbeschleunigungen für die jeweiligen Augenmuskelnerven zu bestimmen. Zuerst werden dabei diejenigen Beschleunigungsrichtungen bzw. Kopfpositionen bestimmt, bei denen minimale Antworten auftraten (Nullpunkte). Aus den Nullpunktsrichtungen wurden die MAD bestimmt. Für die unterschiedlichen Stimulationsarten wurde dabei leicht unterschiedlich verfahren.

Bei der horizontalen Translationsbeschleunigung wurde die Nullpunktsrichtung als diejenige Richtung bestimmt, bei der zwei Maxima pro Antwortzyklus auftraten, die eine gleich große Modulationstiefe hatten. Die horizontale MAD wurde als diejenige Stimulusorientierung genommen, die senkrecht zur Nullpunktsrichtung stand.

Bei der rampenförmigen Translationsbeschleunigung war ein sinusförmiger Zusammenhang zwischen Modulationstiefe im Augenmuskelnerven und Neigung des Schlittens gegeben (Abbildung 11, 12). Der Nullpunkt konnte daher bestimmt werden, indem eine Sinuskurve der Form $y = a \cdot |sin(x-b)|$ [a ... Amplitude, b ... Nulldurchgang des Sinus] nach der Methode der kleinsten Quadrate an die Meßdaten gelegt wurde. Der Wert des Nulldurchgangs b kennzeichnete die Beschleunigungsrichtung, bei der minimale Antworten auftraten, und wurde als Nullpunkt genommen.

Bei Rotationsbeschleunigungen zeigte sich ebenfalls ein sinusförmiger Zusammenhang zwischen der Modulationstiefe im Augenmuskelnerven und der Kopfposition in der Nick- bzw. Rollebene (Abbildung 15A, C). Auch hier wurde eine Sinuskurve der Form $y = a \cdot |sin(x-b)|$ [a ... Amplitude, b ... Nulldurchgang] an die Meßdaten gelegt.

Die Nullpunktsrichtung wurde durch den Wert b beschrieben und wurde als Vektor im kopffesten Koordinatensystem angegeben (Details im Anhang). Die MAD der Rotationsbeschleunigungen steht senkrecht zu einer Nullpunktsrichtung. Daher kann die MAD mittels Kreuzprodukt eindeutig aus zwei bekannten Nullpunktsrichtungen errechnet werden (Pantle und Dieringer 1998). Diese Berechnung wurde zuerst im kopffesten Koordinatensystem des Frosches gemacht. Die Koordinaten der Bogengänge im kopffesten Koordinatensystem sind bekannt (Blanks und Precht 1976). Mithilfe von Matrizenrechnung konnte die MAD in Bogengangskoordinaten umgerechnet werden. Die Details zur Berechnung der MAD in Bogengangs- und kopffesten Koordinatensystemen finden sich im Anhang. Die Komponenten der MAD im Koordinatensystem der Bogengänge geben zugleich die Gewichtungen der Bogengänge an, die auf den gegebenen Augenmuskelnerven konvergieren.

Bei den Experimenten wurde darauf geachtet, daß die Voraussetzungen für die Nullpunkttechnik erfüllt waren. Zum einen wurde die Stimulusintensität derart gewählt, daß die Antworten im Augenmuskelnerven möglichst groß waren aber keine Sättigung zeigten. Zum anderen wurde bei den Rotationsexperimenten darauf geachtet, daß nur die Bogengangsorgane und nicht die Makulaorgane dynamisch gereizt wurden. Dies war durch die erdvertikale Orientierung der Rotationsachse gewährleistet. Die zyklisch auftretenden Zentrifugalkräfte waren wegen der geringen Spitzengeschwindigkeit (30°/sec) und der zentralen Positionierung des

Frosches vernachlässigbar klein. An der Modulation der Ruheaktivität in einem Augenmuskelnerven waren somit nur die Signale aus Bogengangsorganen beteiligt.

3. Ergebnisse

Die Ruheentladungsrate in den Augenmuskelnerven variierte bei verschiedenen Versuchstieren und betrug üblicherweise zwischen 40 und 100 Impulsen/sec. Bei einigen Versuchstieren (n=6) war die Ruheentladungsrate unter 20 Impulsen/sec. In den meisten Experimenten blieb die Ruheentladungsrate über mehrere Stunden stabil; dies entsprach den Ergebnissen früherer Experimente (Agosti et al. 1986; Wadan und Dieringer 1994; Pantle et al. 1995; Pantle und Dieringer 1998). Zwischen den verschiedenen Augenmuskelnerven konnten Unterschiede in den Ruheentladungsraten festgestellt werden (N. abducens: 73±31 Imp/sec, n=3; N. musc. inferior obliqui: 48±34 Imp/sec, n=9; N. musc. inferior recti: 25±21 Imp/sec, n=5); allerdings waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney Test).

Gelegentlich traten im Abduzensnerven kurze Salven von Aktionspotentialen mit einer hochfrequenten Entladungsrate auf. Übereinstimmend mit Verhaltensbeobachtungen und früheren Experimenten (Agosti et al. 1986; Dieringer und Precht 1986; Wadan und Dieringer 1994; Pantle et al. 1995; Pantle und Dieringer 1998) wurden diese Aktivitätsausschläge als Aktivitäten der Retraktor-Bulbi-Motoneurone gedeutet, die ein Zurückziehen der Augen in den Kopf auslösten. Diese hochfrequenten Abschnitte wurden markiert und bei einer weiteren Verarbeitung der Daten ausgeschlossen.

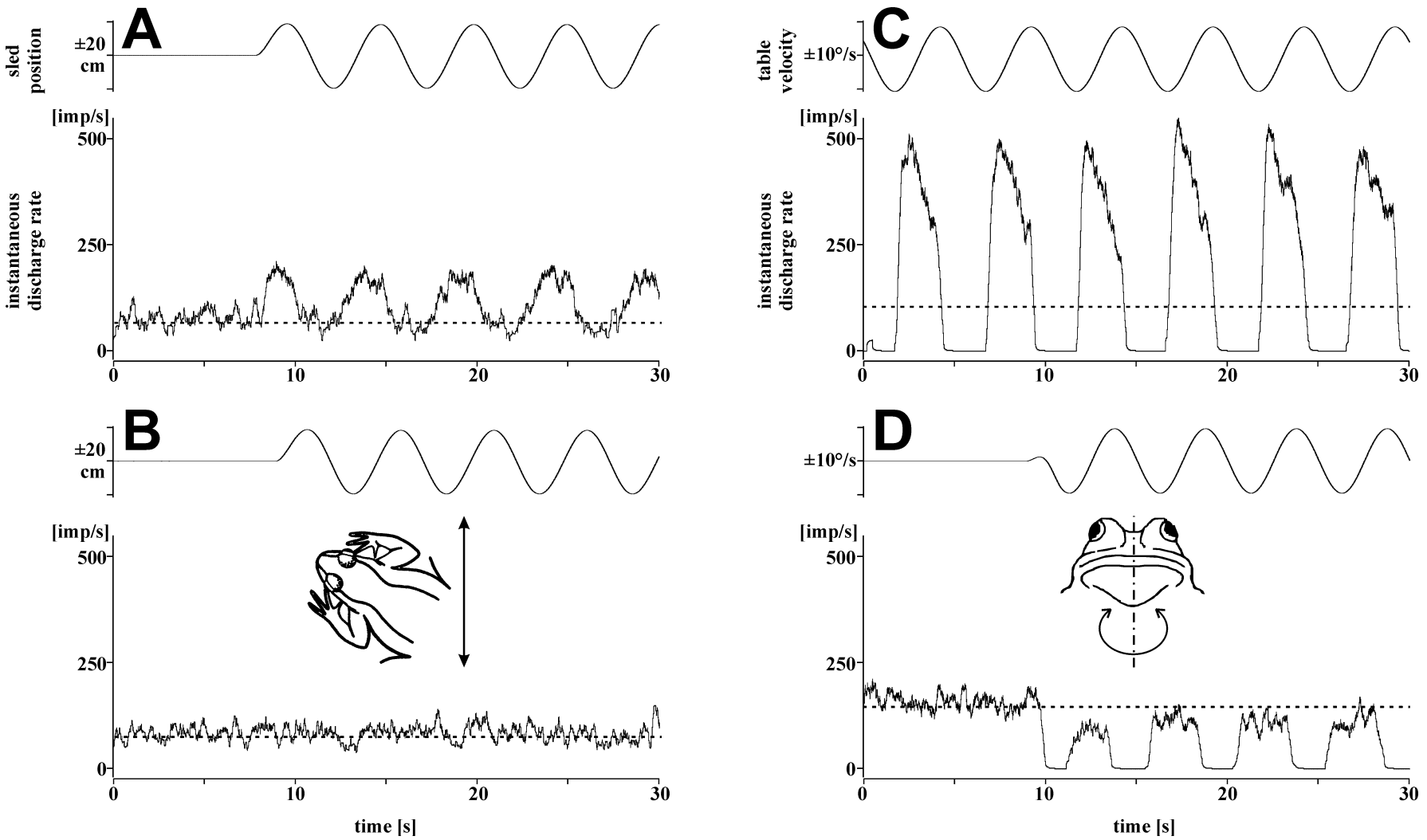

Abbildung 8: Vergleich der Antworten im linken Abduzensnerven bei Translations- bzw. Drehbeschleunigung vor und akut nach Läsion des kontralateralen Ramus anterior des VIIIten Hirnnerven. A, B: Antworten bei sinusförmiger Translationsbeschleunigung (0,2 Hz ± 20 cm) vor (A) und nach (B) der Läsion. C; D: Antworten auf sinusförmige Drehbeschleunigung (0,2 Hz ± 10°/s) vor (C) und nach (D) der Läsion beim gleichen Tier. Die gestrichelten Linien zeigen die jeweilige mittlere Ruheaktivität im Nerven vor der Reizung an.

3.1. Motorische Signale des LVOR

3.1.1. Antworten in den Augenmuskelnerven bei horizontaler linearer Translation

Horizontale lineare sinusförmige Beschleunigung des Tieres in der Ebene seiner horizontalen Bogengänge (15° Nase nach oben, Standardposition) modulierte die Entladungsrate des abgeleiteten Augenmuskelnerven zyklisch (Abbildung 7). Die Antwort bestand aus einer Erregung, die während eines Halbzyklus auftrat. Bei Tieren mit einer höheren Ruheentladungsrate als in Abbildung 7 konnte nur eine sehr schwache Disfazilitierung der Ruheaktivität während des anderen Halbzyklus in der Antwort des Abduzensnerven beobachtet werden (Abbildung 8A). Bei sinusförmiger horizontaler Drehbeschleunigung wurde im gleichen Nerven regelmäßig sowohl eine starke Erregung als auch eine starke Hemmung der Ruheaktivität gesehen (Abbildung 8C). Um eine mögliche Hemmung bei horizontaler linearer Beschleunigung deutlicher erkennen zu können, wurde der Ramus anterior des kontralateralen VIIIten Hirnnerven nach Registrierung der in Abbildung 8A und C gezeigten Signale durchtrennt. Damit wurden die Signale aus dem horizontalen, dem vertikalen anterioren Bogengang und dem Utrikel eliminiert. Bei linearer Stimulation waren danach weder erregende noch hemmende Komponenten im Augenmuskelnerven auslösbar (Abbildung 8B). Die hemmende Komponente bei horizontalen Drehbeschleunigungen war jedoch nach wie vor beobachtbar (Abbildung 8D), während die erregende Komponente erwartungsgemäß fehlte. Dies bedeutet, daß der LVOR im Gegensatz zum AVOR keine „push-pull“ Organisation von erregenden und hemmenden Eingangssignalen aufweist.

Bei horizontaler sinusförmiger Translationsbeschleunigung änderte sich die Modulationstiefe, die Phasenlage und das Antwortmuster in Abhängigkeit von der Orientierung des Kopfes (Abbildung 9A). Die Entladungsrate im Nerven des M. inferior obliquus (IO) war deutlich moduliert bei Beschleunigungen entlang der Körperlängsachse (0° in Abbildung 9A). Nach einer schrittweisen Änderung der Kopfposition um die Gierachse gegen den Uhrzeigersinn nahm die Modulationstiefe zu (z. B. 30° in Abbildung 9A). Nach einer Änderung im Uhrzeigersinn traten in einem Reizzyklus zwei Maxima auf, die gegeneinander um ca. 180° phasenversetzt waren (Abbildung 9C). Durch weitere schrittweise Veränderung der Kopfposition

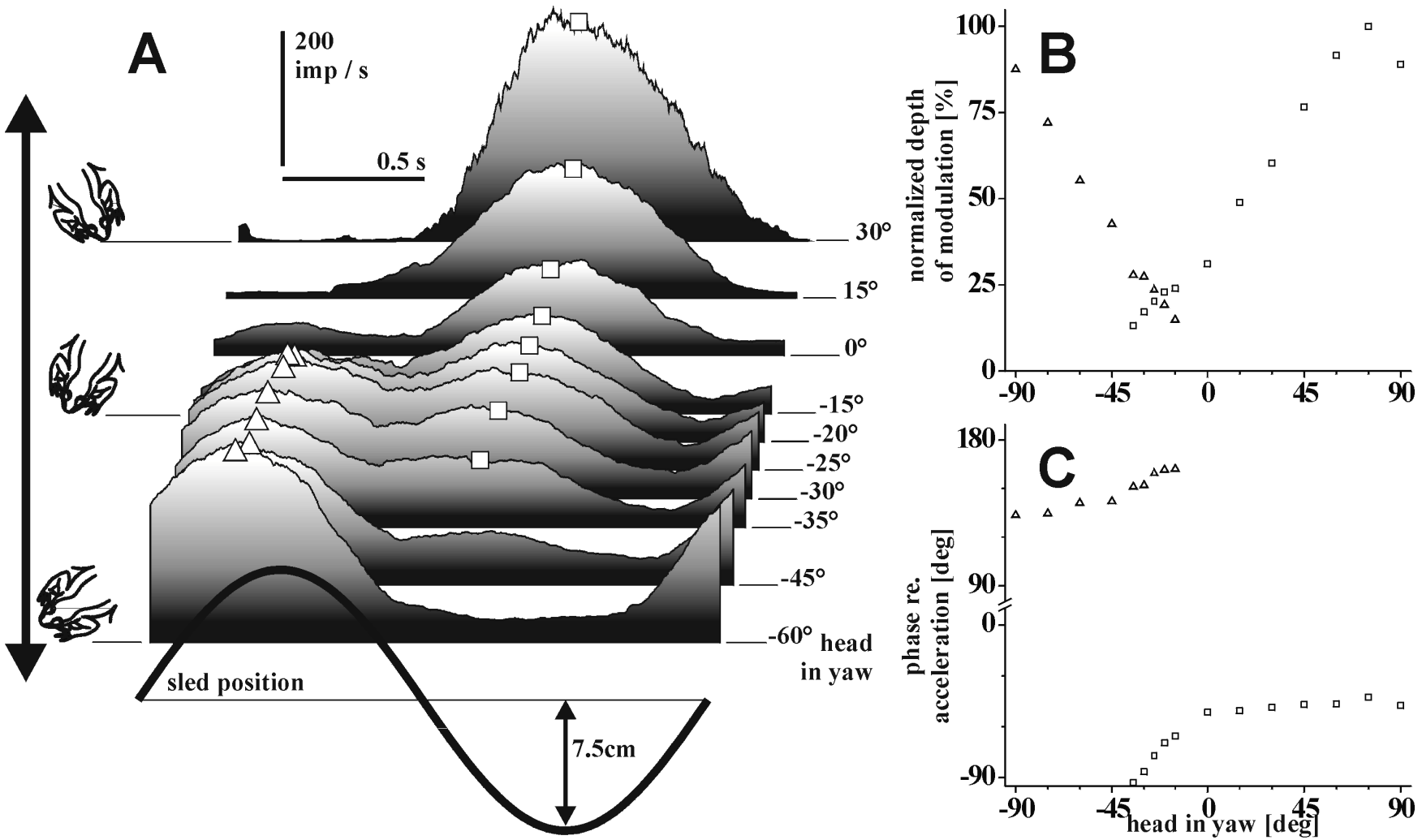

Abbildung 9: Antworteigenschaften des linkes IO-Augenmuskelnerven während sinusförmiger horizontaler Linearbeschleunigumg bei 0,5 Hz als Funktion der Kopfposition um die Gierachse. A: Die gemittelte Entladungsrate (6-15 Zyklen) zeigt eine Modulation mit einem oder zwei Maxima pro Stimuluszyklus. B-C: Modulationstiefe (B) und Phasenlage (C) der gemittelten Entladungsmaxima (einige davon sind in A gezeigt) als Funktion der Kopfposition um die Gierachse. Die Dreiecke beziehen sich auf die Modulationstiefe und Phasenlage der Maxima in der ersten Antworthälfte, die Quadrate auf die Werte der Maxima in der zweiten Antworthälfte. 0° Kopfposition entspricht einer Beschleunigung entlang der Körperlängsachse.

im Uhrzeigersinn nahm die Größe des zweiten Maximums zu, während das erste Maximum kleiner wurde und schließlich verschwand (siehe -60° in Abbildung 9A). Als Nullpunkt der Antworten wurde die Beschleunigungsrichtung definiert, bei der die Modulationstiefen der beiden Maxima gleich groß waren. Bei den in Abbildung 9 gezeigten Antworten lag der Nullpunkt z. B. zwischen -25° und -20°. Die maximalen Modulationen traten bei der Beschleunigungsrichtung auf, die ungefähr senkrecht zur Nullpunktsrichtung stand (75° in Abbildung 9B).

Im Mittel trat der Nullpunkt im linken IO-Nerven bei -23° (±10°, n=11, Abbildung 10A) auf. Zwei Maxima pro Reizzyklus waren in einem Bereich von Kopfpositionen von 45° (zwischen -45° und 0°, Abbildung 10A, B) vorhanden. Die Nullpunktsrichtung und die Breite des Bereichs, in dem zwei Maxima pro Reizzyklus auftraten, korrespondierten mit einem sektorförmigen Bereich auf dem Utrikel, aus dem die Signale im Augenmuskelnerven erzeugt wurden (siehe Diskussion). Der zum IO-Augenmuskelnerven zugehörige utrikuläre Sektor war durch eine Achse charakterisiert, die einen Winkel von 67° mit der Körperlängsachse einschloß (senkrecht zur Nullpunktsrichtung). Die Breite des Fächers betrug 45° (Abbildung 13B).

Der Augenmuskelnerv des M. inferior rectus (IR) zeigte qualitativ ein ähnliches Antwortverhalten auf horizontale Beschleunigung wie der IO-Augenmuskelnerv. Allerdings war der Winkelbereich an Kopfpositionen, bei denen zwei Antwortmaxima pro Stimuluszyklus auftraten, mit 5° wesentlich kleiner (Abbildung 10C, D). Bei zwei Versuchstieren trat in der Antwort kein doppeltes Maximum auf, statt dessen war in der Nullpunktsrichtung keine Antwort mehr meßbar. Die Antworten auf beiden Seiten des Nullpunkts waren um 180° phasenverschoben. Der Nullpunkt lag bei einer Richtung von 44° (±2°, n=5). Daraus ergab sich ein utrikulärer Fächer für den IR-Augenmuskel, der einen Winkel von 136° mit der Körperlängsachse einschloß und folglich schräg nach hinten zeigte. Seine Breite betrug 5° (Abbildung 13B).

Antworten im Abduzensnerven bei horizontaler Translation wurden erstmals von Wadan und Dieringer (1994) beschrieben. Diese Ergebnisse wurden ergänzt, indem bei 3 Versuchstieren das Antwortverhalten im Abduzensnerven unter anderem auch bei horizontaler Stimulation charakterisiert wurde. Die von uns gefundenen Ergebnisse stimmten mit den früheren Ergebnissen überein. Die kombinierten Ergebnisse (frühere Daten von 8 Versuchstieren und aktuelle Daten

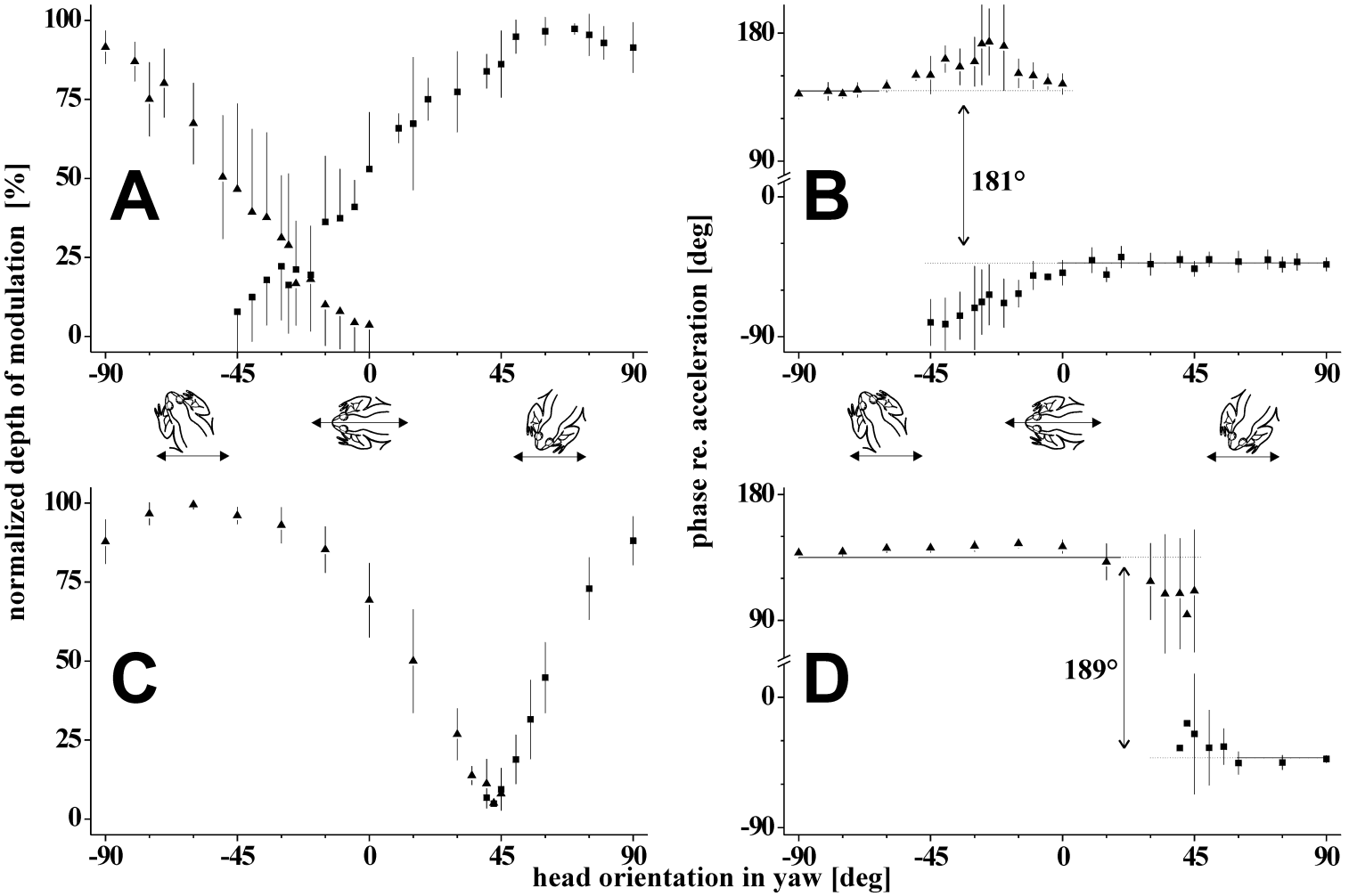

Abbildung 10: Antworteigenschaften im linken IO-Augenmuskelnerven und im IR-Augenmuskelnerven während sinusförmiger horizontaler Linearbeschleunigung als Funktion der Kopfposition um die Gierachse. A-B: Modulationstiefe (A) und Phasenlage (B) der Antworten im linken IO-Augenmuskelnerven als Funktion der Kopfposition um die Gierachse. C-D: die gleichen Parameter wie in A-B für den linken IR-Augenmuskelnerven. Dreiecke (Quadrate) kennzeichnen Mittelwerte für die Modulationen, die in der ersten (zweiten) Stimulushälfte auftraten. Mittelwerte in A, B von 11 und in C, D von 5 Tieren. Einige Standardabweichungen (vertikale Balken) wurden in A der Klarheit wegen nur in eine Richtung gezeichnet.

von 3 Versuchstieren) ergaben eine Nullpunktsrichtung von -20° (±8°, n=11) und einen Bereich von 60°, in dem eine Antwort mit zwei Maxima pro Stimuluszyklus auftrat. Der zugehörige utrikuläre Sektor hatte eine Achse, die einen Winkel von 70° mit der Körperlängsachse einschloß. Seine Breite betrug 60° (Abbildung 13B).

3.1.2. Antworten in den Augenmuskelnerven bei vertikaler linearer Translation

Vertikale Linearbeschleunigung des Frosches mit dem Kopf in Standardposition erzeugte keine oder nur eine sehr schwache Modulation im IO-Augenmuskelnerven, die oft nur nach Mittelung über mehrere Zyklen erkennbar wurde (Abbildung 11A, 0°). In einer ersten Versuchsserie wurde der Kopf aus der Standardposition um eine Achse gekippt, die der Nullpunktsrichtung aus dem vorigen Experiment entsprach. Dadurch wurde der utrikuläre Sektor des IO-Augenmuskelnerven aus seiner horizontalen Lage in oder gegen Richtung der Gravitation gekippt. Bei einem maximalen Kippwinkel von 90° war der Sektor parallel oder antiparallel zur Gravitation. Sobald der Kopf aus der Standardposition gekippt war, trat wieder eine Modulation in der Entladungsrate des IO-Augenmuskelnerven auf. Diese Antwort wurde umso größer, je größer der Kippwinkel war (Abbildung 11A). Dieser Anstieg der Modulationstiefe war jedoch asymmetrisch, und hing davon ab, zu welcher Seite der Frosch gekippt wurde. Er sättigte bei einem Kippwinkel von +50° bzw. -40° und war etwa doppelt so groß, wenn die Seite des abgeleiteten Nerven nach oben zeigte (Abbildung 11A). Keine dieser Kopfpositionen konnte jedoch eine Modulationstiefe hervorrufen, die der bei horizontaler Beschleunigung in Richtung der maximalen Aktivation entsprach (100% Referenz in Abbildung 11C). Die Phasenlage des Maximums war in Abhängigkeit von der Kippseite um 180° versetzt (Abbildung 11B).

Bei 6 Versuchstieren wurde die Antwort des IO-Augenmuskelnerven auf vertikale Beschleunigung zusätzlich mit einem zweiten Versuchsprotokoll untersucht. Dieses Versuchsprotokoll sah Beschleunigungen entlang einer schiefen Ebene vor, deren Neigung zwischen 0° und 90° gegenüber der Erdhorizontalen variiert werden konnte. Zunächst wurde das Tier horizontal in Richtung der MAD beschleunigt, die in dem Experiment zuvor ermittelt wurde. Daraufhin wurde die Neigung des Schlittens in 10° Schritten verändert. Die Kopfposition des Tieres wurde dabei jeweils so korrigiert, daß sie immer in Standardposition, d.h. erdhorizontal blieb (siehe Einsätze im Abbildung 11C). Die Modulationstiefe nahm mit dem Neigungswinkel

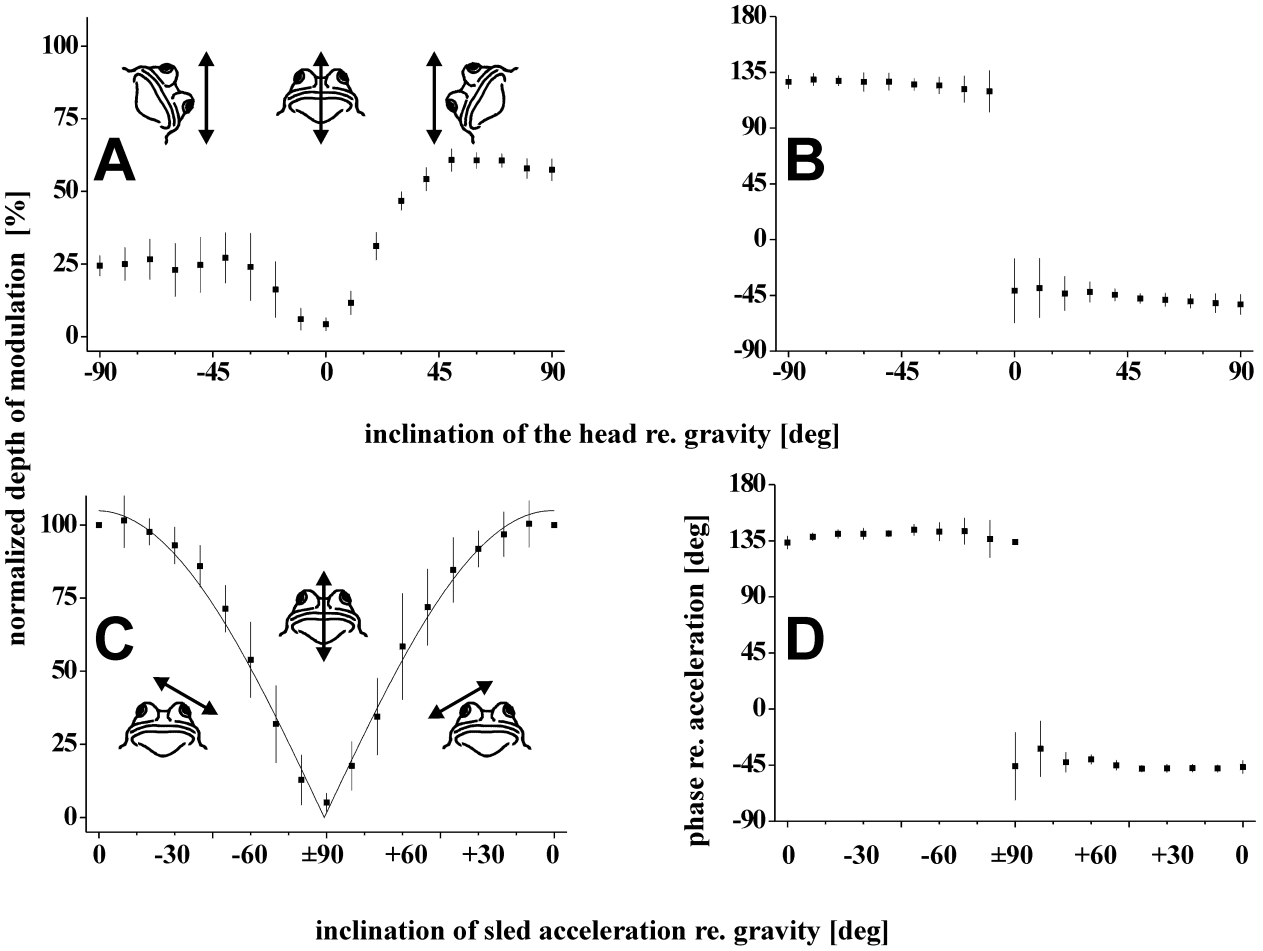

Abbildung 11: Antworten im linken IO-Augenmuskelnerv während vertikaler Linearbeschleunigung bzw. während einer Beschleunigung entlang einer schiefen Rampe. A, B: Modulationstiefe (A) und Phasenlage (B) der Antworten während vertikaler Linearbeschleunigung und deren Abhängigkeit von der statischen Kopfposition. Die Kopfposition wurde derart gekippt, daß der kontralaterale Utrikel nach oben bzw. nach unten zeigte. C, D: Modulationstiefe (C) und Phasenlage (D) der Antworten bei Beschleunigungen entlang einer schiefen Rampe mit unterschiedlichen Neigungswinkeln. Der Kopf wurde jeweils so eingestellt, daß er in Standardposition blieb. Mittelwerte und Standardabweichungen in A, B von 4 und in C, D von 6 Tieren.

der Beschleunigung sinusförmig ab. Bei vertikaler Beschleunigung war praktisch keine Antwort mehr erkennbar (Abbildung 11C). Die Antworten zeigten bei Beschleunigungen um die Erdvertikale einen Phasensprung von 180° (Abbildung 11D). Mit selbigem Stimulusprotokoll wurden auch die Antworten im IR- und im Abduzens-Augenmuskelnerven untersucht. Die Ergebnisse sind für den IR-Nerven (Mittelwert von n=5 Tieren) und für den Abduzensnerven (n=3) in Abbildung 12 gezeigt. Die Antworteigenschaften beider Nerven stimmten qualitativ mit

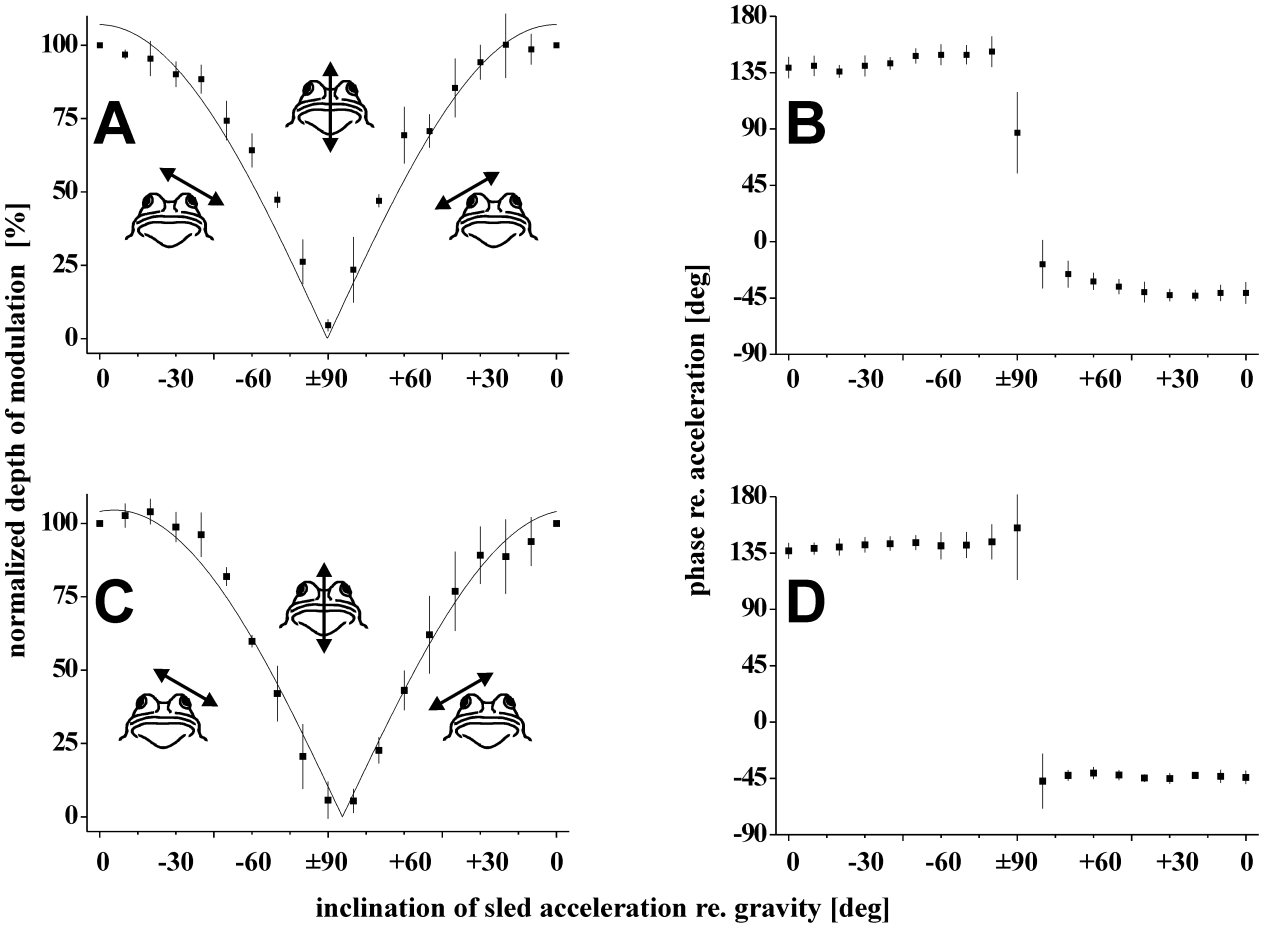

Abbildung 12: Antworten im linken LR- und IR-Augenmuskelnerven bei Beschleunigungen entlang einer schiefen Rampe mit unterschiedlichen Neigungswinkeln. A, B: Modulationstiefe (A) und Phasenlage (B) der Antworten des LR-Augenmuskelnerven bei Beschleunigungen entlang einer schiefen Rampe mit unterschiedlichen Neigungswinkeln. Der Kopf wurde jeweils so eingestellt, daß er in Standardposition blieb. C, D: Dieselben Meßgrößen für den IR-Augenmuskelnerven. Mittelwerte und Standardabweichungen in A, B von 3 und in C, D von 5 Tieren.

dem Ergebnis des IO-Nerven überein und besagten, daß vertikale Otolithenorgane zum LVOR des Frosches nicht beitragen.

Die Antwortgröße zeigte in Abhängigkeit vom Neigungswinkel ein sinusförmiges Verhalten, wie die Anpassungskurven in Abbildung 11C, 12A und C zeigen. Die Nulldurchgänge der Sinuskurven für den IO- und den LR-Augenmuskelnerven waren nahe bei 0° (-0,6°±4,5°, n=6, für den IO-Sektor, Abbildung 11C; -0,1°±0,5°, n=3, für den LR-Sektor, Abbildung 12A). Sie unterschieden sich nicht signifikant von 0° (p-Werte für den IO- und LR-Augenmuskelnerven 0,77 und 0,66, beidseitiger Student's t-Test). Der Nulldurchgang des IR-Sektors betrug 5,7°±2,7°

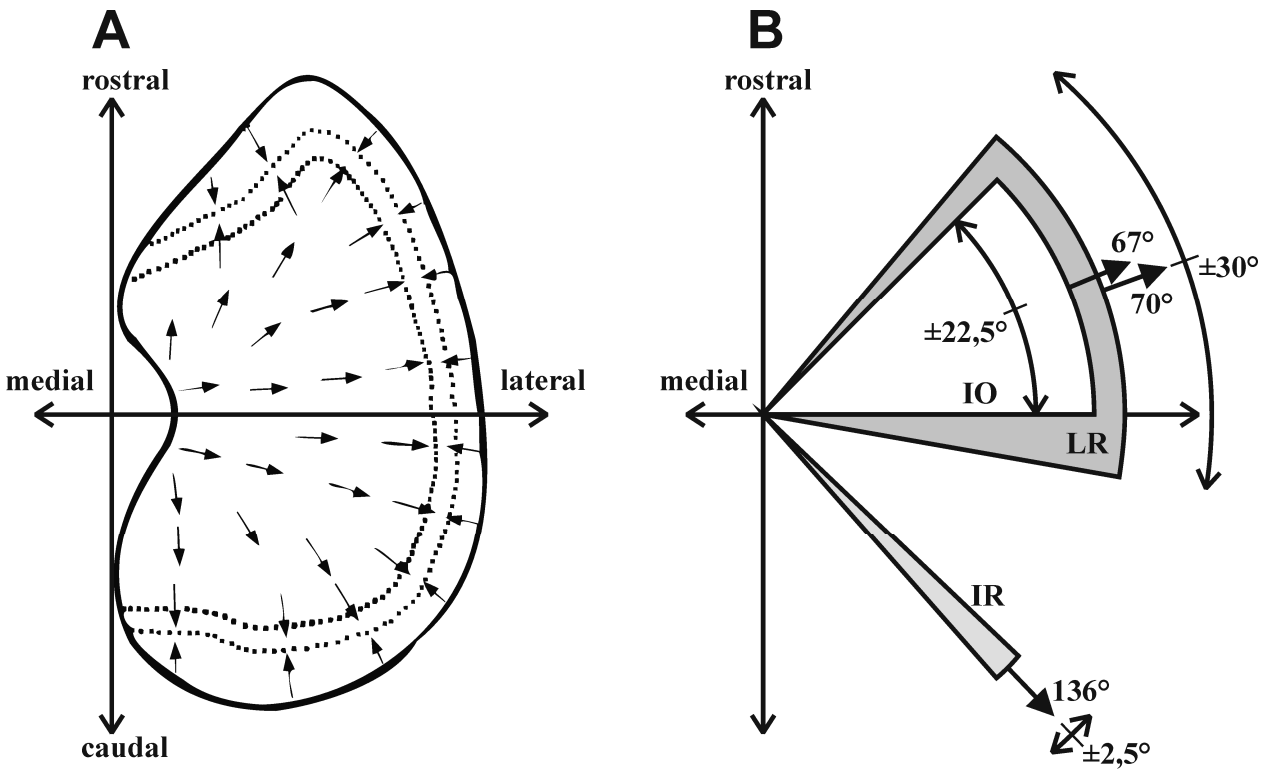

Abbildung 13: Schema des rechten Utrikels in Kopfkoordinaten mit den Orientierungen der Polarisationsvektoren der Haarzellen und der fächerförmigen Sektoren der verschiedenen Augenmuskeln. A: Umriß der Oberfläche des rechten Utrikels und schematische Darstellung der Polarisationsvektoren der Haarzellen medial oder lateral der Striola (gepunktete Linie). Zeichnung modifiziert nach Baird und Schuff (1994). B: Utrikuläre Sektoren, von denen die kontralateralen Augenmuskeln aktiviert werden. Die Orientierung der Achsen der Sektoren (gerade Pfeile) und die Breite eines jeden Sektors (Kreisbögen) sind in Winkelgrad angegeben. IO - M. inferior obliquus, LR - M. lateralis rectus, IR - M. inferior rectus

(n=5, Abbildung 12C) und unterschied sich signifikant von 0° (p-Wert 0,0095). Auf die funktionelle Bedeutung der Werte der Nulldurchgänge wird in der Diskussion eingegangen.

3.2. Motorische Signale des AVOR

Die Konvergenz von Signalen aus verschiedenen Bogengängen auf Motoneurone des IO- und des IR-Augenmuskelnerven wurde qualitativ und quantitativ analysiert. In einer früheren Studie wurde diese Konvergenz für den LR-Augenmuskelnerv (N. abducens) bereits untersucht (Pantle und Dieringer 1998). Um diese Konvergenz qualitativ zu analysieren, wurde der Frosch in den Ebenen der funktionellen Bogengangspaare einer sinusförmigen Drehbeschleunigung

ausgesetzt. Eine quantitative Analyse der Gewichtungsfaktoren dieser Konvergenz wurde mit Hilfe der Nullpunktanalyse durchgeführt.

3.2.1. Stimulation in den Ebenen funktioneller Bogengangspaare

Von den sechs Bogengangsorganen des Labyrinthes des Frosches liegen jeweils zwei näherungsweise in einer Ebene (Blanks und Precht 1976), nämlich der rechte und linke horizontale Bogengang (LH-RH-Ebene), der rechte anteriore und linke posteriore Bogengang (RA-LP-Ebene) und der linke anteriore und der rechte posteriore (LA-RP-Ebene) Bogengang. Um ein Bogengangspaar einer bestimmten Ebene zu stimulieren, wurde der Frosch so positioniert, daß sich diese Ebene in einer erdhorizontalen Lage befand. Der Frosch wurde daraufhin um die erdvertikale Achse sinusförmig oszilliert. Durch diese Wahl der Drehebene wurden die betroffenen Bogengänge stimuliert, ohne daß eine dynamische Aktivierung der Makulaorgane erfolgte.

Eine deutliche Modulation in der Entladungsrate des linken LR-Augenmuskelnerven konnte durch Rotationen sowohl in der LH-RH-Ebene als auch in der RA-LP-Ebene hervorgerufen werden. In letzterem Falle war die Modulation deutlich kleiner. Rotationen in der LA-RP-Ebene lösten keine konsistente Modulation aus (Abbildung 14A). Im linken IR-Augenmuskelnerven konnte eine Modulation nur durch Rotationen in der LA-RP-Ebene evoziert werden (Abbildung 14B). Der linke IO-Augenmuskelnerv zeigte ein Verhalten, das dem Abduzensnerven ähnlich war: Bei der Stimulation in der LH-RH-Ebene und in der RA-LP-Ebene wurden Modulationen ausgelöst. Deren Größe war in etwa gleich groß. Rotationen in der LA-RP-Ebene konnten keine konsistente Antwort auslösen (Abbildung 14C).

Die Herkunft der erregenden Komponente im IO-Augenmuskelnerven wurde in einem Läsionsexperiment untersucht. Nach einer Durchtrennung des Nervenastes, der den ipsilateralen horizontalen Bogengang innerviert, konnten durch Drehbeschleunigungen in der LH-RH-Ebene keine Antworten im Nerven mehr ausgelöst werden (Abbildung 14 D). Die Modulation während Rotationen in der RA-LP-Ebene blieb weiterhin bestehen (Abbildung 14 D).

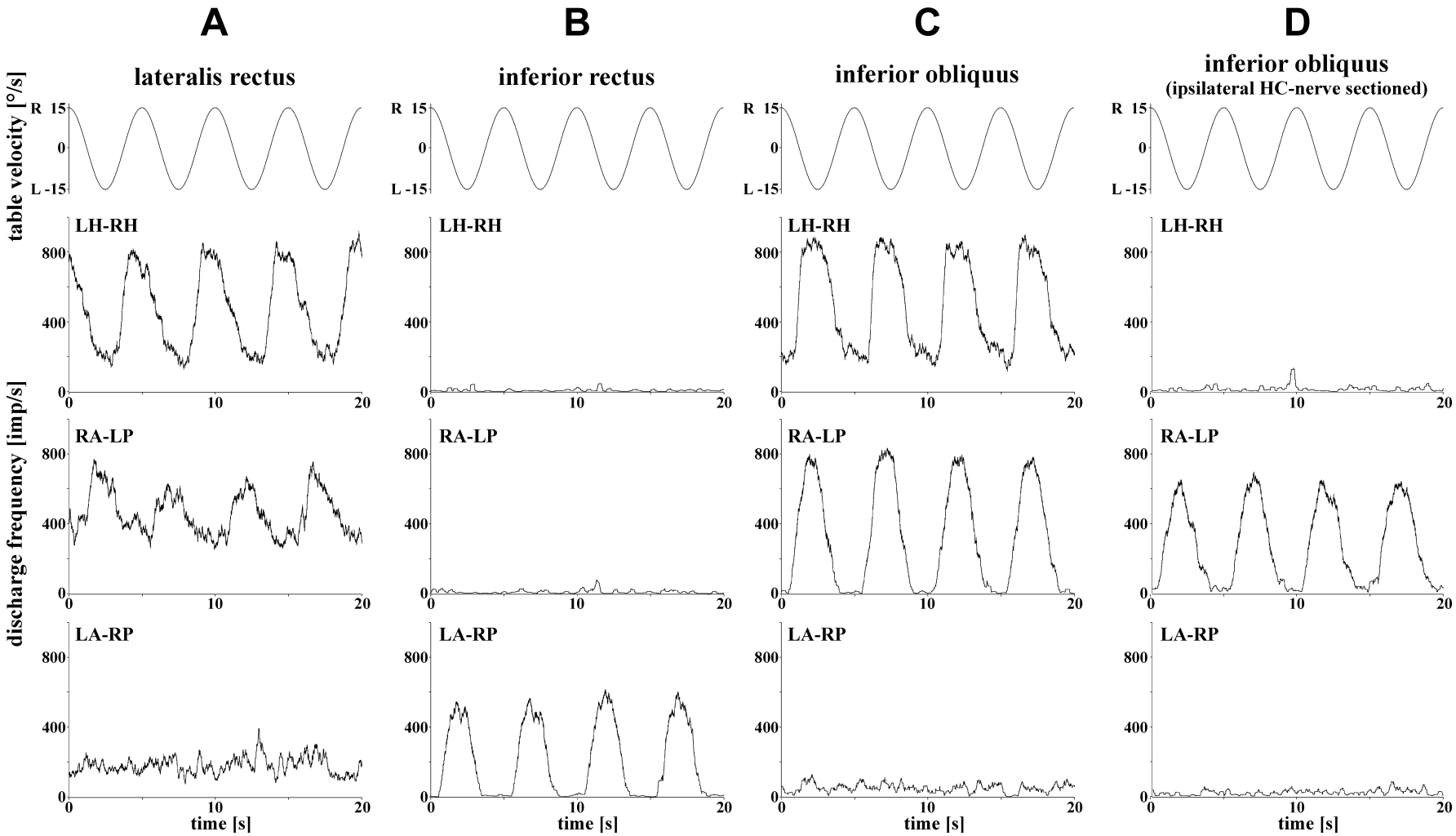

Abbildung 14: Antworten der drei getesteten Augenmuskelnerven während sinusförmiger Drehbeschleunigung um eine erdvertikale Achse in den Ebenen der drei funktionellen Bogengangspaare. A-C: Antworten bei intakten Tieren. D: Die Antworten im IO-Augenmuskelnerven unmittelbar nach Läsion des Nervenastes, der den ipsilateralen horizontalen Bogengang (HC) innerviert. LH-RH für linker und rechter horizontaler Bogengang, LA-RP für linker anteriorer und rechter posteriorer Bogengang, RA-LP für rechter anteriorer und linker posteriorer Bogengang. Bei Stimulation in den Ebenen vertikaler Bogengangspaare mit 0,2 Hz (±15°/s) wurde das Tier mit der Nase schräg nach oben ausgerichtet.

Die Antwortgröße und die Phasenlage der Antworten im IO- und LR-Augenmuskelnerven während Rotationen in den Ebenen der Bogengangspaare wurden bei jeweils 4 Tieren untersucht. Beim IO-Augenmuskelnerven traten bei Rotationen in der LH-RH-Ebene Antworten auf, deren Phasenlage -106° (± 4°) betrug. Die Antwortgröße während Rotationen in der RA-LP-Ebene wurde bei zwei verschiedenen Positionierungen des Kopfes untersucht. Diese beiden Positionen unterschieden sich um einen Schwenkwinkel von 180°. In der ersten Kopfposition zeigte die Nase schräg nach oben und das rechte Ohr schräg nach unten, in der zweiten Kopfposition zeigte die Nase schräg nach unten und das rechte Ohr schräg nach oben. Die Antwortgröße in der ersten Positionierung betrug 111% (± 30%), in der zweiten Positionierung 89% (± 19%) bezogen auf die Antwortgröße während horizontaler Reizung. Die Phasenverschiebung betrug -124° (± 5°) bzw. 66° (± 13°). Drehbeschleunigungen in der LA-RP-Ebene lösten keine erkennbare Modulation aus.

Beim LR-Augenmuskelnerven hatten die Antworten während der Rotation in der LH-RH-Ebene eine Phasenlage von +67° (± 7°). Sie waren damit um ungefähr 180° phasenversetzt zu den Antworten im IO-Augenmuskelnerven (vgl. Abbildung 14A und C). Bei Rotationen in der RA-LP-Ebene waren die Modulation deutlich kleiner als in der LH-RH-Ebene. Sie betrug 40% (±9%), wenn die Nase schräg nach oben zeigte, und 33% (±8%) wenn die Nase schräg nach unten zeigte. Die Phasenverschiebung betrug -128° (± 6°) bzw. 58° (± 1°) und stimmte mit den Phasenverschiebungen des IO-Augenmuskelnerven weitgehend überein. Drehbeschleunigungen in der LA-RP-Ebene lösten keine konsistente Modulation aus.

3.2.2. Nullpunktanalyse der Antworten des IO-Augenmuskelnerven

Vorherige Experimente gaben Aufschluß darüber, daß Signale sowohl vom horizontalen als auch vom vertikalen Bogengang auf den IO-Augenmuskelnerven projizierten. Die Gewichtung dieser konvergenten Bogengangssignale wurde in den folgenden Experimenten ermittelt. Die Größe der Antworten im IO-Augenmuskelnerven wurde bei sinusförmiger Drehbeschleunigung in Abhängigkeit von verschiedenen statischen Kopfpositionen gemessen. Die Reizstärke wurde konstant gehalten.

In einer ersten Meßreihe wurde die Kopfposition ausgehend von der Referenzposition in der Nickachse in 10° bzw. 15° Schritten verändert. Die Modulationstiefe der Antworten änderte

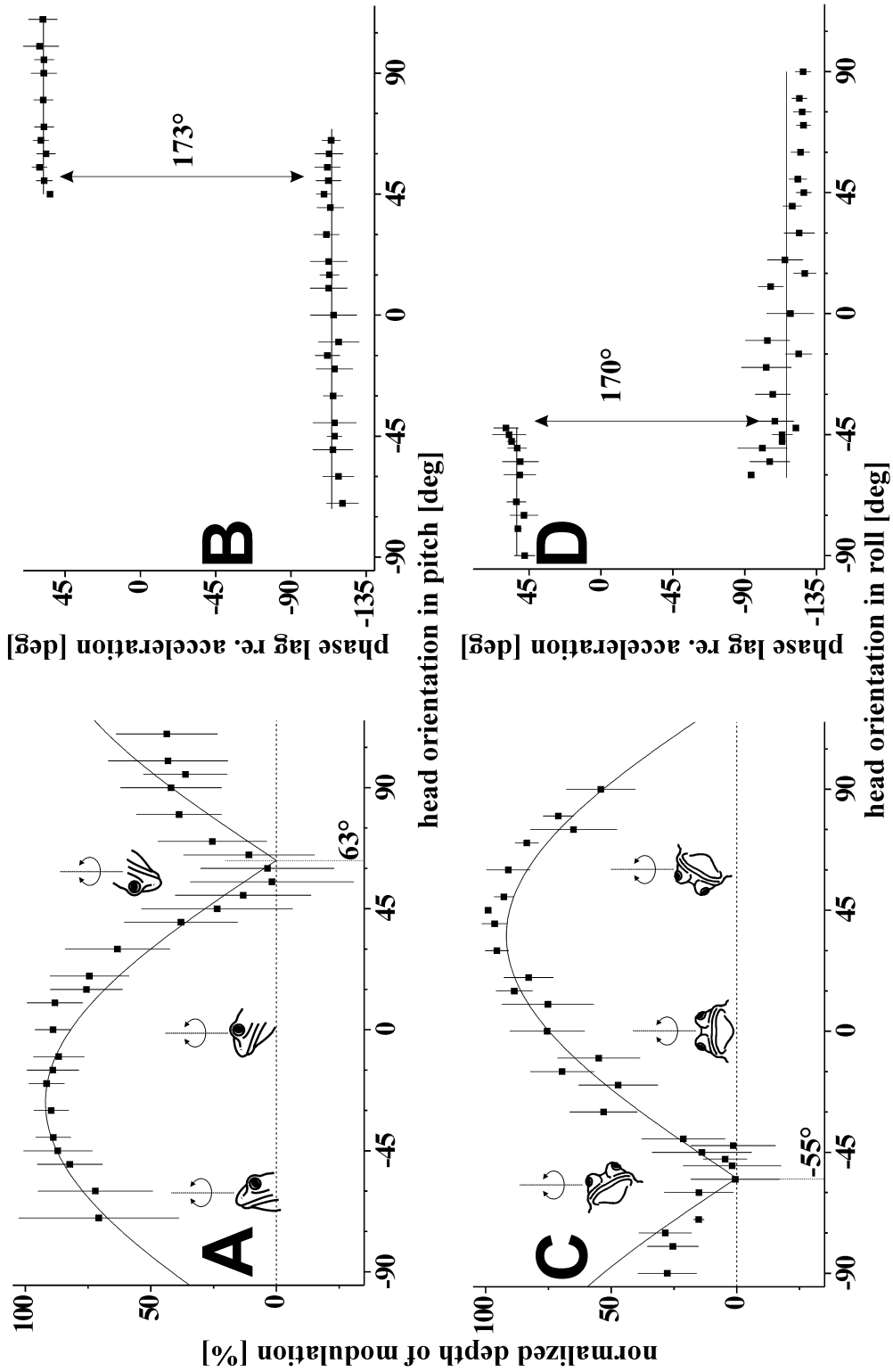

Abbildung 15: Antworten des IO-Augenmuskelnerven während sinusförmiger Drehbeschleunigung um eine erdvertikale Achse in Abhängigkeit von der Kopfposition in der Nick- und in der Rollebene. A, B: Modulationstiefe (A) und Phasenlage (B) der Antworten in Abhängigkeit von der statischen Kopfposition um die Nickachse. C, D: Die gleichen Meßgrößen in Abhängigkeit von der statischen Kopfposition um die Rollachse. Der Schnitt der angepaßten Sinuskurve mit der Nullinie zeigt den Nullpunkt der Antworten in der Nick- (A) und in der Kippachse (C) an. Die Linien in B und D stellen die angepaßten Kurven an die Phasenlage dar. Die Daten zeigen die Mittelwerte und die Standardabweichungen von jeweils 9 Tieren.

sich in Abhängigkeit von der Kopfposition um die Nickachse (Abbildung 15A). Bei Kopfpositionen von -30° Nase nach oben waren die Modulationen maximal. Je mehr die Kopfposition von dieser Positionen abwich, desto kleiner war die Modulation (Abbildung 15A). In der Nähe von Kopfpositionen von +60° Nase nach oben wurde die Modulation minimal; zudem traten in einem Reizzyklus zwei Maxima auf, die beide um eine Halbperiode versetzt waren. Bei weiterem Ändern des Nick- bzw. Rollwinkels verschwand das erste Maximum, während das zweite Maximum in dem Maße größer wurde, in dem das erste Maximum abnahm. Das Auftreten von zwei Maxima pro Reizzyklus war meistens auf Kopfpositionen in einem engen Winkelbereich bis zu 10° beschränkt. Die Phasenlage der Antworten zeigte einen Sprung von 180° bei Kopfpositionen in der Nähe des Nullpunktes (Abbildung 15B). Auf beiden Seiten des Nullpunktes war die Phasenlage der Antworten weitgehend unabhängig von der Kopfposition (Abbildung 15B). Die gemittelten Daten der Amplituden zeigten, daß die Modulationstiefe sinusförmig von der Kopfposition abhing (Abbildung 15A). An die Daten wurde eine Sinuskurve angepaßt. Der Nulldurchgang der Sinuskurve stimmte mit der Kopfposition überein, bei welcher minimale Antworten auftraten und lag bei +62,6° ± 11° Nase nach unten (n=9, Abbildung 15A).

In einer zweiten Meßreihe wurden die Änderungen der Kopfposition um die Rollachse vorgenommen (Abbildung 15C, D). Qualitativ stimmten die Ergebnisse mit den Ergebnissen der ersten Meßreihe überein. Bei Kopfpositionen von +35° rechtes Ohr nach unten waren die Antworten maximal, bei Kopfpositionen von -55° linkes Ohr nach unten war die Antwort minimal und zeigte zwei kleine, gleich große Maxima pro Reizzyklus. Der Nulldurchgang der angepaßten Sinuskurve lag bei -55,2° ± 5° linkes Ohr nach unten (n=9, Abbildung 15C).

Aus den Kopfpositionen der Nullpunkte wurden die Rotationsrichtungen ermittelt, die den Nerven minimal aktivierten. Diese Richtungen wurden in einem kopffesten Koordinatensystem ausgedrückt (Tabelle 1A). Aus diesen beiden Richtungen wurde die Richtung der MAD, die zu den Nullpunktsrichtungen senkrecht stand, errechnet und im kopffesten Koordinatensystem ausgedrückt (Tabelle 1A). Die MAD wurde in Bogengangskoordinaten umgerechnet (Tabelle 1B, siehe Material und Methoden). Dazu wurden die genauen Lagekoordinaten der Bogengänge verwendet, die von Blanks und Precht (1976) ermittelt wurden (Tabelle 1C).

Aus dem MAD, der in Bogengangskomponenten ausgedrückt wurde, konnte geschlossen werden, mit welcher Gewichtung die einzelnen Bogengänge auf den Augenmuskelnerven

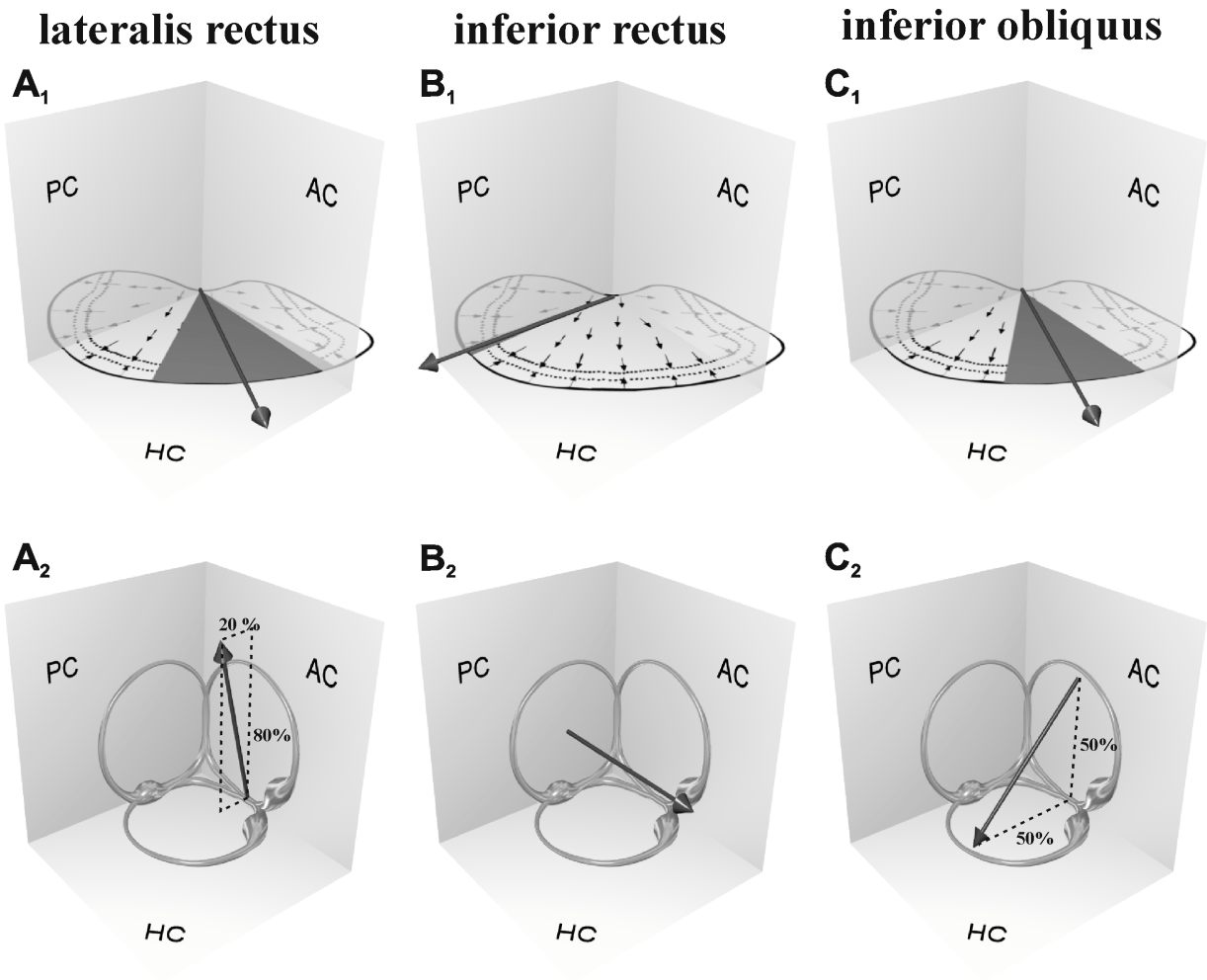

Abbildung 16: Räumliche Orientierung der Richtung der Bestantworten der drei getesteten Augenmuskelnerven für lineare und anguläre Beschleunigung. Für jeden der untersuchten Augenmuskelnerven traten bei einer bestimmten statischen Kopfposition Bestantworten auf. Die räumliche Orientierung dieser Bestantworten ist durch Pfeile dargestellt. A_1, A_2: Vektoren der Bestantworten des LR-Augenmuskelnerven für die lineare (A_1) und anguläre (A_2) Beschleunigung im rechten Labyrinth des Frosches. B, C: Die beiden Vektoren der Bestantworten für den IR-Augenmuskelnerven (B_1, B_2) und für den IO-Augenmuskelnerven (C_1, C_2). Die Vektoren sind im Koordinatensystem der Bogengänge gezeigt. HC, AC und PC für horizontaler, vertikaler anteriorer und vertikaler posteriorer Bogengang. Die Gewichtungen von konvergenten Bogengangssignalen in A_2 und C_2 sind in Prozent angegeben.

projizierten (Tabelle 1B). Dabei wurde die Summe der Bogengangskomponenten als Bezugswert genommen und die einzelnen Komponenten als Prozentwerte zu diesem Bezugswert ausgedrückt. Der kontralaterale anteriore und der ipsilaterale horizontale Bogengang trugen zu gleichen Teilen zur Antwort des IO-Augenmuskelnerven bei, während der posteriore Kanal so gut wie keinen Anteil an den Signalen im IO-Augenmuskelnerven hatte.

3.3. Vergleich zwischen den Richtungen der Bestantworten bei Translationen und Rotationen

Ein Vergleich der Richtungen der Bestantworten bei linearen bzw. angulären Beschleunigungen (Tabelle 2A, B) für einen gegebenen Augenmuskelnerven zeigte, daß die Richtungen annähernd senkrecht zueinander standen (Abbildung 16). Am besten war dies für den IR-Augenmuskelnerven erfüllt (Abweichung von der Orthogonalität 2,9°). Beim LR-Nerven betrug die Abweichung 9,8° und beim IO-Nerven 17,5° (Tabelle 2C). Auf die funktionelle Bedeutung dieser Orthogonalität wird in der Diskussion eingegangen.

Tabelle 1: Transformation von Koordinaten aus einem kopffesten in ein Bogengangskoordinatensystem

A	**kopffestes Koordinatensystem**		
	x-Komponente	**y-Komponente**	**z-Komponente**
Nullpunktsvektor in der Rollachse	*0*	*-0,818 ± 0,053*	*0,569 ± 0,078*
Nullpunktsvektor in der Nickachse	*-0,873 ± 0,099*	*0*	*0,451 ± 0,177*
Vektor der maximalen Aktivation (MAD)	*-0,386 ± 0,149*	*-0,515 ± 0,065*	*-0,754 ± 0,088*
B	**Bogengangskoordinatensystem**		
	HC-Komponente	**AC-Komponente**	**PC-Komponente**
Vektor der maximalen Aktivation (MAD)	*0,725 ± 0,104*	*0,665 ± 0,105*	*0,010 ± 0,120*
Gewichtung der Bogengangskonvergenz	*52% ± 7%*	*47% ± 8%*	*1% ± 9%*
C	**kopffestes Koordinatensystem**		
	x-Komponente	**y-Komponente**	**z-Komponente**
Horizontaler Kanal	*0,087*	*0,070*	*-0,994*
Anteriorer Kanal	*0,702*	*0,709*	*0,068*
Posteriorer Kanal	*0,726*	*-0,683*	*0,081*

A: Koordinaten der Nullpunktsrichtungen und der MAD des IO-Augenmuskelnerven im kopffesten Koordinatensystem. Die Länge der Vektoren ist auf eins normiert. B: Koordinaten des MAD im Koordinatensystem der Bogengänge mit prozentualer Verteilung. C: Koordinaten der Vektoren der rechten Bogengänge im kopffesten Koordinatensystem (Daten von Blanks und Precht 1976).

Tabelle 2: Vergleich der MAD-Vektoren von Antworten bei linearer bzw. bei angulärer Beschleunigung

A	**Richtung der Bestantworten für lineare Beschleunigungen**		
	lateralis rectus	**inferior rectus**	**inferior obliquus**
x-Komponente	*0,342*	*-0,722*	*0,389*
y-Komponente	*-0,940*	*-0,691*	*-0,921*
z-Komponente	*0,030*	*0,024*	*0,034*
B	**Richtung der Bestantworten für Drehbeschleunigungen**		
	lateralis rectus *	**inferior rectus**	**inferior obliquus**
x-Komponente	*0,267*	*0,726*	*-0,389*
y-Komponente	*0,249*	*-0,683*	*-0,520*
z-Komponente	*-0,931*	*0,081*	*-0,761*
C	**lateralis rectus**	**inferior rectus**	**inferior obliquus**
Abweichung von der Orthogonalität	*9,8*	*2,9*	*17,5*

A: Richtungen der Bestantworten für lineare Beschleunigungen im kopffesten Koordinatensystem. B: Richtungen der Bestantworten für Drehbeschleunigungen im kopffesten Koordinatensystem (* Daten von Pantle und Dieringer 1998). Die Richtungen der Bestantworten sind jeweils als Einheitsvektoren angegeben. C: Abweichungen von der Orthogonalität der Vektoren (das Skalarprodukt der beiden Vektoren aus A und B ist gleich dem Cosinus des von ihnen eingeschlossenen Winkels)

4. Diskussion

Die räumliche Orientierung der maximalen Antworten von drei verschiedenen Augenmuskelnerven wurde bei translatorischer bzw. bei rotatorischer Kopfbeschleunigung bestimmt. Die räumliche Orientierung der Bestantworten eines gegebenen Augenmuskelnerven bei rotatorischer Beschleunigung ergab sich aus der Konvergenz der Eingänge aus verschiedenen Bogengängen. Die räumliche Orientierung der maximalen Antworten bei translatorischer Beschleunigung legte nahe, daß ausschließlich der Utrikel nicht aber der Sakkulus oder die Lagena zu den Antworten beitrug. Die Orientierungen der maximalen rotatorischen bzw. translatorischen Antworten eines jeden der verschiedenen Augenmuskelnerven wurden jeweils zueinander in Beziehung gesetzt.

4.1. Fächerförmige Sektoren auf dem Utrikel

Die Projektion afferenter Otolithensignale auf Augenmuskelnerven rief eine stimuluskorrelierte periodische Aktivitätsmodulation hervor. Bei erdhorizontaler Translationsbeschleunigung wies die Modulation je nach Stimulusrichtung ein oder zwei Maxima auf, deren Größe von der Stimulusorientierung abhängig war. Dieser Sachverhalt läßt sich wie folgt erklären:

Während linearer Beschleunigung werden Haarzellen auf dem Utrikel ausgelenkt. Eine Haarzelle weist eine morphologische Polarisationsrichtung auf, die durch die treppenförmige

Anordnung ihrer Stereovilli und der randständigen Lage ihres Kinoziliums gegeben ist. Der morphologischen Polarisationsrichtung entspricht eine physiologische Polarisationsrichtung. Dies ist die Richtung, entlang derer eine Beschleunigung eine maximale Depolarisation in der Haarzelle auslöst. Dies geschieht bei einer Auslenkung des Kinoziliums von den Stereovilli weg (Depolarisation) bzw. bei einer Auslenkung des Kinoziliums zu den Stereovilli hin (Hyperpolarisation). Eine Beschleunigung senkrecht zu der Polarisationsrichtung moduliert das Ruhemembranpotential der Haarzelle nicht (Shotwell et al. 1981). Durch die Änderung des Ruhemembranpotentials einer Haarzelle ändert sich ihre Freisetzungsrate für Transmitter und damit auch die Entladungsrate der zugehörigen Afferenz. Bei einer Beschleunigung in eine beliebige Richtung gilt die Cosinus-Regel für die Modulation der Entladungsrate, d.h. die Modulation ist dem Cosinus des Winkels zwischen Polarisationsrichtung und Beschleunigung proportional (Fernandez et al. 1972; Blanks und Precht 1976).

Würde ein Augenmuskelnerv von nur einer Haarzelle des Utrikels erregt werden, oder von vielen Haarzellen mit gleicher Polarsationsrichtung, dann würde die Entladungsrate des Augenmuskelnerven ebenso eine cosinusförmige Abhängigkeit von der Beschleunigungsrichtung zeigen. Würde ein Augenmuskelnerv aber von allen Haarzellen eines Utrikels (Abbildung 13A) erregt werden, dann gäbe es bei homogener Verteilung der Haarzellen auf dem Utrikel über 360° keine Vorzugsrichtung. Im Nerven würden bei horizontaler Beschleunigung in jede Richtung gleich große Antworten ausgelöst werden. Doppelantworten, wie hier beschrieben, würden in keinem dieser Fälle auftreten.

Wenn ein Augenmuskelnerv von Haarzellen Eingänge bekommt, die in einem fächerförmigen Sektor auf dem Utrikel liegen, so würde sich folgendes ergeben: Im Mittel zeigt die Polarisationsrichtung der Haarzellen in Richtung der Symmetrieachse des Fächers (Abbildung 13B). Die Polarisationsrichtungen der Haarzellen weichen aber zu beiden Seiten gleichermaßen von dieser Richtung ab. Bei sinusförmiger Beschleunigung in Richtung der Symmetrieachse des Fächers werden die Haarzellen gleichphasisch gereizt. Das konvergente Signal erzeugt eine maximale Antwort pro Reizzyklus. Bei einer Beschleunigung senkrecht hierzu wird während eines Halbzyklus die Hälfte der Afferenzen erregt, die zur einen Seite der Achse hin abweichen. Diese Erregung der Afferenzen ist nach der Cosinus-Regel nur schwach, da die Vorzugsrichtung der Afferenzen nur wenig in die Stimulusrichtung zeigt. Während des anderen Halbzyklus werden die Afferenzen schwach erregt, die zur anderen hin Seite abweichen.

Das konvergente Signal, das sich aus der Summe dieser beiden Signale ergibt, weist zwei kleine Maxima pro Stimuluszyklus auf. Nach diesem Erklärungsmodell ergeben sich immer dann Doppelantworten, wenn bei einer gegebenen Stimulusrichtung Afferenzen mit gegenphasischen Antworten auf ein gemeinsames Zielneuron konvergieren. Dies ist dann der Fall, wenn deren Vorzugsrichtungen bezogen auf die Stimulusrichtung zum Teil in und zum Teil gegen diese Richtung zeigen. Doppelantworten wie hier beschrieben lassen folglich Rückschlüsse auf den fächerförmigen Sektor auf dem Utrikel zu, von dem die Antworten in einem gegebenen Augenmuskelnerven stammen. Die von uns gefundenen Sektoren für den LR- und IO-Augenmuskelnerv stimmen weitgehend überein und liegen im anterioren Bereich des Utrikels. Der Sektor des IR-Augenmuskelnerven zeigte schräg nach hinten und war vergleichsweise schmal. Auf die Bedeutung der Orientierungen wird später eingegangen.

Entsprechende Doppelantworten wären auch beim Säuger zu erwarten, treten aber dort nicht auf (Angelaki et al. 1993; Bush et al. 1993; Si et al. 1997), bzw. können erst bei viel höheren Beschleunigungen erwartet werden. Als Ursache für diesen Unterschied zwischen Frosch und Säuger kommen die verschiedenen Ruheentladungsraten in den vestibulären Afferenzen in Frage. Geringe Ruheentladungsraten beim Frosch (utrikuläre Afferenzen: 0-15 imp/s, Baird et al. 1988; zentrale vestibuläre Neurone: 0-20 imp/s, Dieringer und Precht 1986) bedingen, daß die afferenten Antworten bei sinusförmigen Beschleunigungen fast ausschließlich aus einem erregenden Halbzyklus bestehen, da die Entladungsrate bei Enterregung sehr rasch auf Null absinkt und saturiert (Blanks und Precht 1976). Konvergieren solche erregenden Halbwellen aus Afferenzen mit gegenphasischen Antworten, so treten am Zielneuron zwei kleine Maxima pro Reizzyklus auf. Ist die Ruheentladungsrate jedoch höher (Affe: 60 Hz, Fernandez und Goldberg 1976; Ratte: 30 Hz, Bush et al. 1993), so ist auch der Modulationsbereich breiter, über den bei Enterregung keine Sättigung auftritt. Eine gegenphasische Konvergenz dieser Signale führt am Zielneuron dazu, daß entweder überhaupt keine Modulation der Antwort auftritt (gleichzeitige Erregung und Enterregung sind gleich groß), oder aber, daß das jeweils größere der beiden Eingangssignale in seiner Amplitude zwar abgeschwächt wird, aber nicht wie der kleinere Eingang in der Antwort des Zielneurons verschwindet. Diese Art von Konvergenz wurde von Angelaki (1992) beschrieben. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Antwort unabhängig von der Phasenlage der Afferenzen immer sinusförmig moduliert ist mit einem Maximum pro Reizzyklus. Bei einer gegebenen Antwort des Zielneurons kann allerdings in diesem Falle nicht

auf die ursprünglichen Afferenzen rückgeschlossen werden, da mehrere Ausgangskonstellationen von Afferenzen gefunden werden können, die die gleiche Antwort im Augenmuskelnerven erzeugen. Das Auftreten von Doppelantworten hängt also von der Ruheaktivität der Afferenzen und von der Stärke der Beschleunigung ab: Doppelantworten werden sichtbar, sobald die Enterregung des einen Eingangs bei null Imp/s saturiert während die zeitgleiche Erregung aus dem zweiten Eingang weiter an Größe zunimmt. Obige Überlegungen sind mit der impliziten Annahme gemacht worden, daß utrikulo-okuläre Verbindungen nur von erregender Art sind. Das heißt, daß diesen Reflexen eine „push-pull“ Organisation wie bei den kanal-okulären Reflexen fehlt. Die Annahme trifft tatsächlich zu, wie Abbildung 8 zeigt.

Teilbereiche auf dem Utrikel, die die jeweiligen Signale in einem bestimmten Augenmuskelnerv erzeugen, wurden bereits bei der Ratte (Hess und Dieringer 1991) gefordert, um konjugierte und vergente Augenbewegungen während linearer Beschleunigung erklären zu können. Erstmals beschrieben wurde die Existenz eines utrikulären Fächers für den LR-Augenmuskel des Frosches von Wadan und Dieringer (1994). Dieser Fächer stimmt mit dem von uns gefundenem Sektor für den LR-Augenmuskelnerv überein. Vermutlich existieren utrikuläre Sektoren auch bei Säugern. Allerdings ist es dort nicht so leicht möglich, auf die utrikulären Sektoren zu schließen. Einerseits ist dies wegen der oben geschilderten Unterschiede bei der linearen Konvergenz afferenter Signale der Fall. Andererseits wurden bei Säugern bevorzugt Einzelzellen abgeleitet. Bei diesen Zellen ist die Modulation der Entladungsrate bei Stimulation verglichen mit zufällig auftretenden Unregelmäßigkeiten in der Ruheentladungsrate geringer als bei multi-unit Ableitungen wie in diesen Experimenten. Daher ist es schwieriger, bei Einzelzellen in einer kleinen Modulation der Entladungsrate verläßlich Doppelantworten zu entdecken.

Der funktionelle Vorteil der makulo-okulären Reflexe der bisher untersuchten Säuger (Affe, Ratte, Katze) besteht in einer Erweiterung des dynamischen Bereichs, in dem eine lineare Übertragung zwischen Bogengang und Augenmuskelnerv stattfindet. Linearität in der Übertragung ist die Grundlage für das Erzeugen kompensatorischer Augenbewegungen (Robinson 1982). Entsprechend dem eingeschränkten lokomotorischen Bewegungsmuster der Frösche - abgesehen vom Sprung, während dem die Augen geschlossen sind - ist diese dynamische Begrenzung der kompensatorischen Reflexe kein gravierender Nachteil.

4.2. Makulo-okuläre Reflexe sind utrikuläre Reflexe

Während bei horizontalen Translationsbeschleunigungen deutliche Antworten in den Augenmuskelnerven auftraten, waren bei vertikalen Beschleunigungen keine konsistenten Modulationen im Augenmuskelnerven mehr erkennbar. Dies wies darauf hin, daß nur Afferenzen vom Utrikel, aber nicht von den vertikalen Makulaorganen des Frosches (Lagena oder Sakkulus) zu der Erregung in den Augenmuskelnerven beitrugen. Wäre ein vertikales Makulaorgan an den Antworten im Augenmuskelnerven beteiligt gewesen, so hätten bei Experimenten mit rampenförmiger Beschleunigung zwei Komponenten in der Antwort sichtbar sein müssen: Die Komponente eines vertikalen Makulaorgans wäre bei vertikaler Stimulation maximal gewesen, und hätte mit flacher werdender Beschleunigungsrichtung so abnehmen müssen, wie umgekehrt die utrikuläre Komponente bei horizontaler Stimulation maximal war und mit steiler werdender Richtung der Beschleunigung abnahm. Die Antwortgrößen in den drei Augenmuskelnerven konnten mit einer Sinuskurve gut approximiert werden (Abbildung 11C, 12A, C). Wären in der Antwort zwei sich überlagernde Komponenten aufgetreten, hätte die Antwortkurve nicht mit einer einfachen Sinuskurve angepaßt werden können. Die Kurve hatte ihr Minimum bei vertikaler Stimulation. Daher konnte geschlossen werden, daß nur der Utrikel die Antworten bei rampenförmiger Stimulation verursachte.

Antworten im IO-Augenmuskelnerven bei vertikaler linearer Beschleunigung traten auf, wenn das Tier so gekippt wurde, daß der zugehörige Sektor auf dem kontralateralen Utrikel in bzw. gegen die Richtung der Beschleunigung zeigte. Anders als bei rampenförmiger Beschleunigung nahm die Antwortgröße in die eine Richtung (utrikulärer Sektor zeigt nach unten) mehr zu als in die entgegengesetzte Richtung (utrikulärer Sektor zeigt nach oben), obwohl die dynamische Stimulation des Utrikels bei den beiden Reizprotokollen dieselbe war (Abbildung 11A, C). Eine entsprechende richtungsspezifische Asymmetrie in den Antworten im LR- und IO-Augenmuskelnerven trat bei Drehbeschleunigungen auf, wenn der Frosch in den Ebenen vertikaler Bogengangspaare stimuliert wurde. Bei Reizung in der entsprechenden Ebene (z. B. in der LA-RP-Ebene) wurde der Frosch in zweifacher Weise positioniert, mit der Nase schräg nach oben oder nach unten zeigend. Diese beiden Positionen unterschieden sich um einen Schwenkwinkel von 180°. Die Modulationstiefe der Antworten war in beiden Positionen leicht unterschiedlich, wenngleich auch statistisch nicht signifikant. Die Antworten waren etwas größer

(kleiner), wenn die Nase schräg nach oben (unten) zeigte. In diesen beiden Positionen zeigte der zum Augenmuskelnerven gehörige kontralaterale utrikuläre Fächer leicht nach unten (oben). In beiden Fällen wurden die Unterschiede in den Modulationstiefen darauf zurückgeführt, daß bei den gekippten Kopfpositionen statische utrikuläre Eingänge entweder aktiviert oder deaktiviert wurden und durch Bahnung bzw. Entbahnung die dynamischen Signale fazilitiert bzw. disfazilitiert wurden. Die Bahnung der Signale war bei Kopfpositionen größer, bei denen der Fächer nach unten zeigte. Dies entspricht früheren Untersuchungen, bei denen die Ruheentladungsrate im Abduzensnerven in Abhängigkeit von verschiedenen statischen Kopfpositionen gemessen wurde (Pantle et al. 1995). Die Ruheentladungsrate (und damit die Aktivierung der statischen utrikulären Afferenzen) wird demnach maximal (minimal), wenn bei der Kopfneigung der zugehörige utrikuläre Sektor nach unten (oben) zeigt. Dies bedeutet, daß die räumlichen Orientierungen der statischen und der dynamischen makulo-okulären Reflexe eines gegebenen Augenmuskelnerven jeweils gleich sind.

Das Fehlen von Eingängen aus vertikal orientierten Makulaorganen stimmt mit dem Fehlen von kompensatorischen Augenbewegungen beim Frosch während vertikaler linearer Beschleunigung überein (Hess et al. 1984). Normale makulo-okuläre Reflexe traten beim Frosch auf, nachdem beidseitig die Nervenäste des Sakkulus und der Lagena im N. VIII durchtrennt worden waren (Hess und Precht 1984). Auch bei Säugern werden die makulo-okulären Reflexe durch den Utrikel dominiert. Vertikale lineare Beschleunigung bei relativ hohen Reizstärken löst bei der Katze und bei der Ratte nur eine kleine Augenbewegung aus (Xerri et al. 1988; Hess und Dieringer 1991). Beim Kaninchen hatte eine beidseitige Läsion des Sakkulus keine Auswirkung auf statische okuläre Reflexe (Versteegh 1927). Elektrophysiologische Untersuchungen beim Frosch zeigten, daß zentrale Lagena-Neurone im Gegensatz zu zentralen utrikulären Neuronen ins Rückenmark aber nicht zu den okulomotorischen Kernen projizieren (Holler und Straka 2000). Bei der Katze sind sakkulo-okuläre Verbindungen im Vergleich zu utrikulo-okulären und zu sakkulo-kollikolären Verbindungen nur schwach ausgeprägt (Isu et al. 2000).

Bei rampenförmiger Beschleunigung lagen die Minima des IO- und des LR-Augenmuskelnerven bei genau ±90° (Abb 5C), also bei vertikaler Beschleunigung, während das Minimum des IR-Augenmuskelnerven um 6° von der Vertikalen abwich. Maximale Antworten im IO- und LR-Nerven waren deshalb auslösbar, wenn die Beschleunigung in der Ebene der horizontalen Bogengänge lag, und im IR-Augenmuskelnerv, wenn die Beschleunigung leicht

nach oben zeigte. Dies bedeutet, daß die utrikulären Sektoren im rostralen Bereich des Utrikels in der Ebene der horizontalen Bogengänge lagen, während der Sektor des IR-Augenmuskelnerven im kaudalen Teil des Utrikels leicht nach oben zeigte. Das Ergebnis war mit der Annahme vereinbar, daß der Utrikel eine leichte Krümmung aufwies. Bei natürlicher Kopfhaltung (Maxilla zeigt um 15°-20° nach oben; Schneider 1954) sind der rostrale und der kaudale Teil des Utrikels jeweils geringfügig nach oben gekrümmt, sodaß der Utrikel eine leichte Mulde bildet.

Beim Meerschweinchen ist die Oberfläche des Utrikels ebenfalls gekrümmt. Im Vergleich zum horizontalen Bogengang ist der Utrikel leicht nach unten geneigt; sein rostraler Teil zeigt deutlich nach oben (Curthoys et al. 1999). Bei einer natürlichen Kopfhaltung zeigt die Ebene der horizontalen Kanäle leicht nach oben (5°, Vidal et al. 1986). Bei dieser Kopfposition bildet der Utrikel ebenfalls eine Mulde, in der die Otokonien ruhen. Über den Vorteil einer gekrümmten utrikulären Oberfläche und ihre Relation zur Ruheposition des Kopfes ist bislang nichts bekannt. Möglicherweise wird der Utrikel jeweils so orientiert, daß dabei die Otokonien in einer leicht gekrümmten Mulde ruhen. In dieser Position wäre die Aktivierung der statischen utrikulären Afferenzen minimal, da keine Scherkräfte auf die Haarzellen wirken, und diese für Kompression unempfindlich sind (Shotwell et al. 1981). Die Ruheposition des Kopfes könnte über einen vergleichsweise einfachen Rückkopplungsmechanismus eingestellt werden, der die Kopfposition solange korrigiert, bis die statischen utrikulären Afferenzen ein minimales Signal geben.

4.3. Vestibulo-okuläre Haupt- und Nebenverbindungen

Dem AVOR zugrunde liegt der drei-neuronale Reflexbogen, der die Hauptverbindung zwischen den Bogengängen und den Augenmuskeln beschreibt (Lorente de Nó 1933; Szentágothai 1943; Szentágothai 1950). Diese Verbindungen setzen sich zusammen aus erregenden und hemmenden Hauptverschaltungen (Tabelle 3 nach Cohen et al. 1964). Als Hauptverschaltung wird dabei diejenige Verbindung zwischen Bogengängen und Augenmuskeln definiert, bei denen die Bogengangsebene und die Drehebene des Muskels am besten übereinstimmen. Hauptverschaltungen wurden in mehreren Studien systematisch untersucht (Katze: Cohen et al. 1964; Baker et al. 1973; Uchino et al. 1979; Uchino et al. 1980; Kaninchen: Ito et al. 1973a; Ito et al. 1973b; Ito et al. 1976). Da die räumliche Anordnung der Bogengänge und der Augenmuskeln bei Vertebraten mit lateral bzw. frontal gestellten Augen ähnlich ist, wird

vermutet, daß diese Hauptverschaltungen speziesunabhängig sind (Szentágothai 1943; Simpson und Graf 1981).

Beim Frosch wurde bislang nur die horizontale Hauptverbindung nachgewiesen, die zwischen dem horizontalen Bogengang und dem LR-Augenmuskelnerven besteht (Straka, persönliche Mitteilung; Pantle und Dieringer 1998). Dieses Ergebnis konnte von uns bestätigt werden (Abbildung 14A). Die Antworten der IO-Augenmuskelnerven bzw. IR-Augenmuskelnerven und die Phasenlage ihrer Antworten bei Rotationen in der RA-LP- bzw. LA-RP-Ebene (Abbildung 14B, C) sind kompatibel mit der Annahme, daß extraokuläre Muskelnerven des Frosches ebenfalls nach dem Schema der Hauptverschaltungen bei der Katze (Tabelle 3) aktiviert werden.

Tabelle 3: Hauptverbindungen zwischen den Bogengängen und den extraokulären Augenmuskeln der Katze (nach Cohen et al. 1964).

Augenmuskel	Erregende Verbindung	Hemmende Verbindung
M. rectus lateralis	kontralateraler HC	ipsilateraler HC
M. rectus medialis	ipsilateraler HC	kontralateraler HC
M. obliquus inferior	kontralateraler AC	ipsilateraler PC
M. obliquus superior	ipsilateraler PC	kontralateraler AC
M. rectus inferior	kontralateraler PC	ipsilateraler AC
M. rectus superior	ipsilateraler AC	kontralateraler PC

HC - Horizontaler Bogengang, AC - Anteriorer Bogengang, PC - Posteriorer Bogengang

4.3.1. Nebenverbindungen zwischen den Bogengängen und den Augenmuskelnerven

Die Hauptverbindung des 3-neuronalen Reflexbogens würden ausreichen, um eine exakt kompensatorische Augenbewegung zu erzeugen, wenn die Drehebenen der Augenmuskeln exakt mit den zugehörigen Bogengangsebenen übereinstimmen würden und wenn die drei Bogengänge exakt senkrecht zueinander stehen würden. Diese beiden Idealfälle sind aber bei vielen Vertebraten nicht gegeben. Zum einen treten bei korrespondierenden Bogengangs- und Augenmuskelpaaren spezies-spezifische Abweichungen von der Parallelität auf. Beim Menschen betragen diese Abweichungen bei den einzelnen Paaren zwischen 6° und 23°, bei der Katze

zwischen 8° und 21° (Robinson 1982; Ezure und Graf 1984a). Zum anderen treten Abweichungen von der rechtwinkligen Lage der Bogengänge auf. Beim Menschen betragen diese Abweichungen bis zu 22° (Blanks et al. 1975). Beim Frosch sind diese Abweichungen mit 2° bis 4° vergleichsweise gering (Blanks und Precht 1976). Aufgrund dessen wurde gefordert, daß die Signale der Hauptverbindungen durch Nebenkomponenten aus nichtkorrespondierenden Bogengangspaaren ergänzt werden müssen, um ein exaktes räumliches Arbeiten des VOR zu gewährleisten (Robinson 1982; Schultheis und Robinson 1982; Ezure und Graf 1984b).

Nebenverbindungen für den LR-Augenmuskelnerven waren aus einer früheren Studie beim Frosch schon bekannt (Pantle und Dieringer 1998) und konnte in unseren Experimenten bestätigt werden. Ergänzend zum erregenden Eingang aus dem gegenüberliegenden horizontalen Bogengang konvergieren Signale aus dem gegenüberliegenden anterioren vertikalen Bogengang (Abbildung 14A). Dies entspricht Ergebnissen von elektrophysiologischen Untersuchungen, bei denen einzelne Bogengangsnerven gereizt wurden und Motoneurone im kontralateralen Abduzenskern abgeleitet wurden (Straka, persönliche Mitteilung). Im linken IO-Augenmuskelnerven wurden während Stimulation in der LH-RH-Ebene und in der RA-LP-Ebene Antworten ausgelöst, es lag folglich auch hier eine Konvergenz von Signalen aus dem kontralateralen anterioren und aus einem horizontalen Bogengang vor. Eine quantitative Analyse dieser Konvergenz mit der Nullpunkttechnik zeigte, daß die Signale aus diesen beiden Bogengängen mit gleicher Gewichtung auf den IO-Augenmuskelnerven projizierten. Dies stimmte mit den Ergebnissen überein, bei denen der Frosch in den Ebenen funktioneller Bogengangspaare gereizt wurde. Dort waren die Antworten bei Reizung in der RA-LP-Ebene und in der LH-RH-Ebene etwa gleich groß (Abbildung 14C). Die Phasenlage der Antworten während Stimulation in der LH-RH-Ebene und die Orientierung des MAD-Vektors ließen vermuten, daß das erregende Signal für den IO-Augenmuskelnerv aus dem ipsilateralen horizontalen Bogengang kam. Mittels eines Läsionsexperimentes konnte diese Vermutung bestätigt werden. Nach Durchtrennung des Nervenastes, der den ipsilateralen horizontalen Bogengang innerviert, waren bei Reizung in der horizontalen Ebene keine Antworten mehr auslösbar (Abbildung 14D).

Während die Hauptverbindungen des AVOR bei den meisten Vertebraten gleich organisiert sind, müssen die ergänzenden Nebenverbindungen artspezifisch ausgelegt sein, um die jeweilige Stellung der Augen im Kopf in die Organisation mit einbeziehen zu können. Beim Grasfrosch ist die optische Achse z. B. um 16° nach oben geneigt (Schneider 1954); die

Zugrichtung des LR-Augenmuskelnerven weicht ebenfalls um 16° von der Ebene der horizontalen Bogengänge ab (Pantle und Dieringer 1998). Dementsprechend bekommt der LR-Augenmuskelnerv einen konvergenten Eingang vom kontralateralen horizontalen und anterioren vertikalen Bogengang im Verhältnis 10 : 3. Beim Wasserfrosch, dessen optische Achse einen größere Elevation (38°, Schneider 1954) aufweist, findet sich ein entsprechend verstärkter anteriorer vertikaler Eingang (Verhältnis 10 : 7). Dadurch wird gewährleistet, daß die Bogengangssignale der Zugrichtung des Muskels angepaßt sind, d.h. daß der LR-Augenmuskel immer dann maximal aktiviert wird, wenn die Reizung in der Drehebene des Augenmuskels stattfand.

Eine Konvergenz von Signalen aus Bogengängen auf Motoneurone von nichtkorrespondierenden Augenmuskeln wurde auch bei der Katze und beim Kaninchen beobachtet. Solche Konvergenzen wurden sowohl bei elektrischer Reizung der Bogengangsnerven (Kaninchen: Ito et al. 1973a; Katze: Fluur 1959; Cohen et al. 1964; Uchino et al. 1978; Uchino et al. 1980) als auch bei Studien mit natürlicher Reizung und Anwendung der Nullpunkttechnik (Katze: Baker und Peterson 1991; Graf et al. 1993) beobachtet. Alle Ergebnisse zusammen zeigen, daß Nebenverbindungen die Koordinaten der sensorischen Bogengangssignale den Koordinaten der Zugrichtung des jeweiligen Augenmuskels anpassen.

4.4. Zusammenhang zwischen dem LVOR und dem AVOR

In unseren Experimenten wurde der LVOR und der AVOR getrennt ausgelöst und untersucht. Die neuronale Organisation der beiden Reflexe weist sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede auf. Zu den Unterschieden gehört, daß der LVOR keine „push-pull“ Organisation wie der AVOR aufweist. Dies bedeutet, daß nur der kontralaterale Utrikel erregend auf einen Augenmuskel projiziert. Eine hemmende Verbindung vom ipsilateralen Utrikel, die bei einer Reizung antagonistisch aktiviert wird und dadurch die erregenden Signale unterstützt, konnte nicht gefunden werden (Abbildung 8). Beim AVOR werden die sensorischen Koordinaten der Hauptverbindungen durch zusätzliche Nebenverbindungen so umgeformt, daß die Signale den motorischen Koordinaten, d.h. der Zugrichtung des jeweiligen Augenmuskels angepaßt sind. Bei dieser Anpassung sind horizontale und vertikale Bogengänge gleichermaßen beteiligt. Signale aus einem der vertikalen Makulaorgane ergänzen aber beim LVOR die utrikulären

Signale nicht in einem entsprechenden Maße wie dies bei Bogengangssignalen der Fall ist. Der Grund, weswegen nur ein horizontaler LVOR und nicht ein vertikaler LVOR ausgeprägt ist, ist bislang noch unbekannt.

Gemeinsam in der Organisation des LVOR und des AVOR ist hingegen die räumliche Abstimmung der linearen und rotatorischen MAD-Vektoren eines jeden Augenmuskelnerven. Insbesondere wurde gezeigt, daß die beiden Vektoren jeweils senkrecht zueinander stehen. Die räumliche Abstimmung ist notwendig, da während natürlichen Kopfbewegungen der LVOR und der AVOR im allgemeinen gemeinsam ausgelöst werden, z. B. immer dann, wenn der Kopf um eine nicht erdvertikale Achse rotiert wird. In diesem Fall werden einerseits die Bogengänge aktiviert und andererseits der Utrikel, da sich die Projektion des Gravitationsvektor auf den Utrikel ändert und so dessen Haarzellen stimuliert. Es werden aber nicht alle Haarzellen des Utrikels gleich stark dynamisch aktiviert: Diejenigen Haarzellen, deren Polarisationsrichtung in Richtung der Rotationsachse zeigen, werden dynamisch nicht aktiviert, während diejenigen Haarzellen, deren Polarisationsrichtungen senkrecht zur Achse stehen, maximal aktiviert werden. Durch die Orthogonalität der linearen und rotatorischen MAD's der getesteten Augenmuskelnerven ist gewährleistet, daß bei einer nicht erdvertikalen Rotation der LVOR immer dann aktiviert wird, wenn auch der AVOR ausgelöst wird.

Im dynamischen Bereich wurde bereits bei mehreren Tierarten gezeigt, daß sich der LVOR und der AVOR unterstützen. Werden beide Reflexe koaktiviert, z. B. bei einer Rotation um eine erdhorizontale Achse, so sind die kompensatorischen Augenbewegungen in Hinblick auf Phase und Verstärkungsfaktor präziser als bei den gleichen Oszillationen, wenn sie um eine erdvertikale Achse ausgeführt werden. In letzterem Falle werden die Makulaorgane dynamisch nicht aktiviert. Vor allem im niederfrequenten Bereich läßt sich dieser Effekt beobachten (Katze: Tomko et al. 1988; Affe: Angelaki und Hess 1996; Ratte: Brettler et al. 2000). Eine Voraussetzung für diese wechselseitige Ergänzung des LVOR und des AVOR besteht darin, daß beide Reflexe räumlich so aufeinander abgestimmt sind, wie es hier beim Frosch erstmals gezeigt wurde. Als Konsequenz der beschriebenen Abstimmung zwischen LVOR und AVOR ist festzuhalten, daß kompensatorische Augenbewegungen die gleichen räumlichen Charakteristika aufweisen, unabhängig davon, ob nur Bogengangssignale oder zusätzlich auch Otolithensignale aktiviert werden.

5. Zusammenfassung

Horizontale, vertikale und torsionale kanal-okuläre und entsprechende makulo-okuläre Reflexe wurden bei Fröschen getrennt untersucht. Ziel der Untersuchung war es einerseits, die räumlichen Vektoren der Richtungen von Bestantworten zu bestimmen und andererseits, die Vektororientierungen beider Reflexe zueinander in Beziehung zu setzen. Hierzu wurden die Summenaktionspotentiale von drei verschiedenen Augenmuskelnerven (M. lateralis rectus, M. inferior rectus, M. inferior obliquus) während Translations- bzw. Drehbeschleunigungen unter Ausschluß visueller Reizung untersucht. Sinusförmige Translationsbeschleunigungen wurden in horizontaler, vertikaler und schräger Richtung ausgeführt. Sinusförmige Drehbeschleunigungen wurden um eine erdvertikale Achse ausgeführt. Vor jeder Messung wurde die Kopfposition systematisch in der Nick- bzw. Kippebene verändert, um diejenigen Richtungen zu bestimmen, die maximale Antworten im Augenmuskelnerven auslösten. Anhand dieser Daten und anhand bekannter, kopffester Koordinaten der Bogengänge konnten die Richtungen der maximalen Antworten bei Translations- und Drehbeschleunigungen für die getesteten Augenmuskelnerven berechnet und in Bogengangskoordinaten ausgedrückt werden.

Horizontale lineare Translationsbeschleunigungen riefen Antworten in den jeweiligen Augenmuskelnerven hervor. Jedem der getesteten Nerven konnte ein fächerförmiger Sektor auf dem kontralateralen Utrikel zugeordnet werden, aus dem die Antworten stammten. Die Antworten waren nur erregender Art, ein unterstützender hemmender makulo-okulärer Reflex konnte nicht festgestellt werden. Sakkulus oder Lagena steuerten keine vertikale Komponente

zum makulo-okulären Reflex bei. Die Sektoren des M. lateralis rectus bzw. des M. inferior obliquus hatten einen Öffnungswinkel von 60° bzw. 45° und lagen in der rostralen Hälfte des Utrikels. Beide Sektoren überlappten und lagen in der Ebene der horizontalen Bogengänge. Der Sektor des M. inferior rectus war vergleichsweise schmal (5° Öffnungswinkel), lag in der kaudalen Hälfte des Utrikels und war um 6° gegenüber den horizontalen Bogengängen nach oben geneigt.

Bei Drehbeschleunigungen traten maximale Antworten im Nerven des M. inferior obliquus auf, die sich aus der Konvergenz von Signalen vom kontralateralen anterioren und ipsilateralen horizontalen Bogengang (Konvergenzverhältnis 50 : 50) ergaben. Der Abduzensnerv antwortete maximal bei Rotationen in einer Ebene, bei der eine Konvergenz von Signalen aus dem kontralateralen horizontalen und anterioren Bogengang im Verhältnis 80 : 20 aktiviert wurde. Die Antworten im Nerven des M. inferior rectus waren maximal, wenn der Kopf in der Ebene des kontralateralen posterioren Bogengangs gedreht wurde.

Ein Vergleich der Vektororientierungen der maximalen Antworten bei Translations- bzw. Drehbeschleunigungen zeigte, daß diese beiden Vektoren bei jedem der untersuchten Augenmuskelnerven jeweils etwa senkrecht zueinander standen. Mit dieser Anordnung können sich makulo-okuläre und kanal-okuläre Reflexe bestmöglich unterstützen: Die Richtung der Bestantworten bei Drehbeschleunigungen bleibt dieselbe, unabhängig davon, ob kanal-okuläre Reflexe isoliert oder zusammen mit makulo-okulären Reflexen aktiviert werden. Die hier gefundenen Unterschiede in der Organisation zwischen makulo- und kanal-okulären Reflexen sowie die gemeinsame räumliche Abstimmung der beiden Reflexe könnten ein allgemeines Organisationsprinzip bei Vertebraten darstellen.

6. Anhang

6.1. Theoretische Grundlagen

Drehbewegungen des Kopfes werden in den Bogengängen vektoriell in räumliche Komponenten zerlegt, deren Größe durch eine Zu- oder Abnahme in der Entladungsrate der Afferenzen kodiert wird. Maximale Antworten der Afferenzen eines Bogengangs treten auf, wenn die Drehbewegung in seiner Ebene bzw. um den dazu senkrecht stehenden Vektor (***b***) der Bogengangsebene erfolgt. Drehbewegung um ***b*** im Rechtsschraubensinn führt dabei zu einer Zunahme, in der Gegenrichtung zu einer Abnahme in der Erregung der Bogengangsafferenzen (Fernandez und Goldberg 1971).

Wenn die Drehung nicht um den Bogengangsvektor ***b*** ausgeführt wird, sondern um einen anderen Vektor ***d***, so folgt die Modulationstiefe der Antwort m dem Kosinusgesetz, wobei α der Winkel zwischen den beiden Vektoren ist (Fernandez und Goldberg 1971):

$m \sim \cos \alpha = \boldsymbol{d} \cdot \boldsymbol{b}$ (***d***, ***b*** ... Einheitsvektoren).

Die Vektoren der Ebene des anterioren, posterioren und horizontalen Bogenganges des rechten bzw. linken Labyrinths werden entsprechend mit $\boldsymbol{b}_{RA}$, $\boldsymbol{b}_{RP}$, $\boldsymbol{b}_{RH}$ bzw. mit $\boldsymbol{b}_{LA}$, $\boldsymbol{b}_{LP}$, $\boldsymbol{b}_{LH}$ bezeichnet. Konvergieren Afferenzen aus den Bogengängen auf Augenmuskelmotoneurone, so werden die Gewichtungen mit den Faktoren g_{RA}, g_{RP}, g_{RH} bzw. g_{LA}, g_{LP}, g_{LH} angegeben. Unter

Annahme einer linearen Übertragung gilt dann für die Größe der Antworten m bei Drehung um eine Achse $\boldsymbol{d}$:

$$m \sim g_{RA}\, \boldsymbol{d}\cdot\boldsymbol{b}_{\mathbf{RA}} + g_{RP}\, \boldsymbol{d}\cdot\boldsymbol{b}_{\mathbf{RP}} + g_{RH}\, \boldsymbol{d}\cdot\boldsymbol{b}_{\mathbf{RH}} + g_{LA}\, \boldsymbol{d}\cdot\boldsymbol{b}_{\mathbf{LA}} + g_{LP}\, \boldsymbol{d}\cdot\boldsymbol{b}_{\mathbf{LP}} + g_{LH}\, \boldsymbol{d}\cdot\boldsymbol{b}_{\mathbf{LH}}$$

$$= \boldsymbol{d}\cdot (g_{RA}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RA}} + g_{RP}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RP}} + g_{RH}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RH}} + g_{LA}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LA}} + g_{LP}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LP}} + g_{LH}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LH}})$$

Führt man den Vektor der Bogengangskonvergenz $\boldsymbol{a}$

$$\boldsymbol{a} := (g_{RA}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RA}} + g_{RP}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RP}} + g_{RH}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RH}} + g_{LA}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LA}} + g_{LP}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LP}} + g_{LH}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LH}})$$

ein, so ist die Antwort m in den Augenmuskelmotoneuronen dann maximal, wenn die Drehung um die Achse $\boldsymbol{a}$ erfolgt. Ermittelt man experimentell die Richtung der maximalen Antworten, d.h. die Drehachse, die maximale Antworten hervorruft, kann man auf den Bogengangsvektor $\boldsymbol{a}$ und damit auf die Konvergenz von Signalen der einzelnen Bogengänge rückschließen.

6.2. Berechnung der Richtung der maximalen Aktivation im kopffesten Koordinatensystem

Bei den Rotationsexperimenten wurde die statische Kopfposition des Frosches um die Nickachse systematisch verändert. Bei dieser Meßreihe wurde der Nickwinkel (hier als ψ bezeichnet) bestimmt, bei dem minimale Antworten auftraten. Daraus konnte die Richtung der minimalen Aktivation in der Nickebene ($\boldsymbol{n}_{\min}$) in kopffesten Koordinaten berechnet werden:

$$n_{\min} = \begin{pmatrix} -\sin\psi \\ 0 \\ \cos\psi \end{pmatrix}$$

Ähnlich wurde bei der Auswertung der Experimente verfahren, bei denen die Kopfposition um die Rollachse verändert wurde. Der Winkel, bei dem minimale Antworten auftraten, wurde mit φ bezeichnet. Die Richtung der minimalen Aktivation in der Rollebene ($\boldsymbol{r}_{\min}$) in kopffesten Koordinaten ergab sich folgendermaßen:

$$r_{\min} = \begin{pmatrix} 0 \\ \sin\varphi \\ \cos\varphi \end{pmatrix}$$

Bei Oszillationen des Tieres um diese beiden Richtungen wurden minimale Antworten im Augenmuskelnerven ausgelöst. Nach dem Kosinusgesetz stehen diese beiden Vektoren senkrecht zur Richtung der maximalen Aktivation $\boldsymbol{v}_{\max}$. Da das Kreuzprodukt der beiden Vektoren der minimalen Aktivation ebenfalls senkrecht zu diesen beiden Vektoren steht, kann $\boldsymbol{v}_{\max}$ dadurch errechnet werden:

$$v_{\max} = \pm\, n_{\min} \times r_{\min} = \pm \begin{pmatrix} \cos\psi \sin\varphi \\ -\sin\psi \cos\varphi \\ \sin\psi \sin\varphi \end{pmatrix}.$$

6.3. Transformation des Vektors der maximalen Antworten vom kopffesten Koordinatensystem in vestibuläre Bogengangskoordinaten

Der Vektor der maximalen Antworten des linken IO-Augenmuskelnerven kann durch die Gleichung

$$\boldsymbol{v}_{\max} = g_{RA}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RA}} + g_{RP}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RP}} + g_{RH}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RH}} + g_{LA}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LA}} + g_{LP}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LP}} + g_{LH}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LH}}$$

beschrieben werden. Die $\boldsymbol{b}_{\mathbf{XX}}$-Vektoren sind dabei die Vektoren der Bogengänge nach Blanks und Precht 1976, die g_{XX}-Faktoren geben die Gewichtung an, mit der die einzelnen Bogengänge auf den IO-Augenmuskelnerven projizieren.

Bei der Reizung des Tieres in den Ebenen der funktionellen Bogengangspaare wurde festgestellt, daß der rechte anteriore und der linke horizontale Bogengang auf den IO-Augenmuskelnerven projizieren. Die zugehörigen antagonistischen Bogengänge waren an der Erregung im Augenmuskelnerven nicht beteiligt. Daher können ihre Gewichtungsfaktoren g_{RH} und g_{LA} gleich null gesetzt werden. Eine konsistente Antwort bei Reizung des Tieres in der Ebene des rechten posterioren und des linken anterioren Bogenganges konnte nicht festgestellt werden. Trotzdem bestand die Möglichkeit, daß einer dieser beiden Kanäle dennoch erregend auf den IO-

Augenmuskelnerven projiziert; evtl. zeigt diese Konvergenz auch eine interindiviuelle Variabilität. Um dem Rechnung zu tragen, wurde anstelle der Vektoren der einzelnen Bogengänge der Vektor der LA-RP-Ebene verwendet. Mit diesen Annahmen vereinfacht sich obige Gleichung zu:

$$\boldsymbol{v}_{\max} = g_{RA}\boldsymbol{b}_{\mathbf{RA}} + g_{LH}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LH}} + g_{LARP}\boldsymbol{b}_{\mathbf{LARP}}$$

Ein Ausschreiben dieser Gleichung und eine Umformung in Matrix-Schreibweise ergibt (die neue Matrix B der Bogengangskonvergenz wird dabei eingeführt):

$$\begin{pmatrix} v_{\max_x} \\ v_{\max_y} \\ v_{\max_z} \end{pmatrix} = g_{RA}\begin{pmatrix} 0{,}709 \\ 0{,}702 \\ 0{,}068 \end{pmatrix} + g_{LH}\begin{pmatrix} -0{,}087 \\ 0{,}070 \\ 0{,}994 \end{pmatrix} + g_{LARP}\begin{pmatrix} 0{,}714 \\ -0{,}696 \\ 0{,}0745 \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} 0{,}709 & -0{,}087 & 0{,}714 \\ 0{,}702 & 0{,}070 & -0{,}696 \\ 0{,}068 & 0{,}994 & 0{,}0745 \end{pmatrix}}_{=:B}\begin{pmatrix} g_{RA} \\ g_{LH} \\ g_{LARP} \end{pmatrix}$$

Mit dieser Gleichung können aus einem gegeben Vektor der maximalen Antworten $\boldsymbol{v}_{\max}$ die Gewichtungen errechnet werden, mit denen die Bogengänge auf einen Augenmuskel projizieren. Dazu muß obige Gleichung mit der inversen Matrix B^{-1} multipliziert werden:

$$\begin{pmatrix} g_{RA} \\ g_{LH} \\ g_{LARP} \end{pmatrix} = B^{-1}\begin{pmatrix} v_{\max_x} \\ v_{\max_y} \\ v_{\max_z} \end{pmatrix}$$

Das Verhältnis $g_{RA} : g_{LH} : g_{LARP}$ gibt die relative Stärke der Eingänge von den Bogengängen auf den IO-Augenmuskelnerven wieder.

6.4. Positionierung des Tieres für die Oszillation in den Ebenen der Bogengänge

Für die Reizung des Tieres in den Ebenen funktioneller Bogengangspaare wurde das Tier zuerst um die Schwenkachse der Wanne (Abbildung 3A) um den Winkel φ gekippt und anschließend um die Schwenkachse des Rahmens (Abbildung 3A) um den Winkel ψ. Ein beliebiger Vektor im kopffesten Koordinatensystem des Tieres $\boldsymbol{v}_{\mathbf{KopfKoord}} = (\, x, y, z \,)$ hatte nach den beiden Drehungen im erdfesten Koordinatensystem folgende Orientierung:

$$v_{ErdKoord} = \begin{pmatrix} x\cos\varphi + z\sin\varphi \\ y\cos\psi + x\sin\psi\sin\varphi - z\sin\psi\cos\varphi \\ y\sin\psi - x\cos\psi\sin\varphi + z\cos\psi\cos\varphi \end{pmatrix}$$

Um das Tier in der Ebene eines funktionellen Bogengangspaares zu reizen, muß der zugehörige Bogengangsvektor $\boldsymbol{b} = (b_x, b_y, b_z)$ parallel zur z-Achse des erdfesten Koordinatensystems ausgerichtet sein. Durch die Wahl der Winkel

$$\varphi = \arctan\left(-\frac{b_x}{b_z}\right), \quad \psi = \arctan\left(-\frac{b_y}{\sqrt{b_x^2 + b_z^2}}\right)$$

ist dies erfüllt, da der Bogengangsvektor im erdfesten Koordinatensystem die Orientierung (0, 0, 1) bzw. (0, 0, -1) bekommt.

Für die horizontale Ebene bedeutet dies, daß das Tier um den Winkel $\varphi = 5°$ (Nase nach unten) orientiert wird. Die LA-RP-Ebene wird durch die Winkel von $\varphi = -84°$ und $\psi = -44°$ (Nase zeigt schräg nach oben) bzw. $\varphi = -84°$ und $\psi = 136°$ (Nase zeigt schräg nach unten) eingestellt, die RA-LP-Ebene durch die Winkel von $\varphi = -84°$ und $\psi = 44°$ (Nase zeigt schräg nach oben) bzw. $\varphi = -84°$ und $\psi = -136°$ (Nase zeigt schräg nach unten).

7. Literatur

Agosti R, Dieringer N, Precht W (1986) Partial restitution of lesion-induced deficits in the horizontal vestibulo-ocular reflex performance measured from the bilateral abducens motor output in frogs. Exp Brain Res 61: 291-302.

Angelaki DE (1992) Spatio-temporal convergence (STC) in otolith neurons. Biol Cybern 67: 83-96.

Angelaki DE, Bush GA, Perachio AA (1993) Two-dimensional spatiotemporal coding of linear acceleration in vestibular nuclei neurons. J Neurosci 13: 1403-1417.

Angelaki DE, Hess BJ (1996) Organizational principles of otolith- and semicircular canal-ocular reflexes in rhesus monkeys. Ann N Y Acad Sci 781: 332-347.

Ashcroft DW, Hallpike WCS (1934) On the function of the saccule. J Laryngol 49: 450-460.

Baird RA, Desmadryl G, Fernandez C, Goldberg JM (1988) The vestibular nerve of the chinchilla. II. Relation between afferent response properties and peripheral innervation patterns in the semicircular canals. J Neurophysiol 60: 182-203.

Baker JF, Peterson BW (1991) Excitation of the extraocular muscles in decerebrate cats during the vestibulo-ocular reflex in three-dimensional space. Exp Brain Res 84: 266-278.

Baker R, Precht W, Berthoz A (1973) Synaptic connections to trochlear motoneurons determined by individual vestibular nerve branch stimulation in the cat. Brain Res 64: 402-406.

Bell C (1823) On the motions of the eye in illustration of the uses of the muscles and nerves of the orbit. Philos Trans R Soc London: 166-186.

Blanks RH, Estes MS, Markham CH (1975) Physiologic characteristics of vestibular first-order canal neurons in the cat. II. Response to constant angular acceleration. J Neurophysiol 38: 1250-1268.

Blanks RH, Precht W (1976) Functional characterization of primary vestibular afferents in the frog. Exp Brain Res 25: 369-390.

Brettler SC, Rude SA, Quinn KJ, Killian JE, Schweitzer EC, Baker JF (2000) The effect of gravity on the horizontal and vertical vestibulo-ocular reflex in the rat. Exp Brain Res 132: 434-444.

Bush GA, Perachio AA, Angelaki DE (1993) Encoding of head acceleration in vestibular neurons. I. Spatiotemporal response properties to linear acceleration. J Neurophysiol 69: 2039-2055.

Caston J, Precht W, Blanks RH (1977) Response characteristics of frog's lagena afferents to natural stimulation. J Comp Physiol [A] 118: 273-289.

Cohen B, Suzuki J, Bender MB (1964) Eye movements from semicircular canal nerve stimulation in the cat. Ann Otorhinolaryngol 73: 153-169.

Curthoys IS, Betts GA, Burgess AM, MacDougall HG, Cartwright AD, Halmagyi GM (1999) The planes of the utricular and saccular maculae of the guinea pig. Ann N Y Acad Sci 871: 27-34.

Dieringer N, Precht W (1986) Functional organisation of eye velocity and eye position signals in the abducens motoneurons of the frog. J Comp Physiol [A] 158: 179-194.

Estes MS, Blanks RH, Markham CH (1975) Physiologic characteristics of vestibular first-order canal neurons in the cat. I. Response plane determination and resting discharge characteristics. J Neurophysiol 38: 1232-1249.

Ezure K, Graf W (1984a) A quantitative analysis of the spatial organization of the vestibulo-ocular reflexes in lateral- and frontal-eyed animals. I. Orientation of semicircular canals and extraocular muscles. Neuroscience 12: 85-93.

Ezure K, Graf W (1984b) A quantitative analysis of the spatial organization of the vestibulo-ocular reflexes in lateral- and frontal-eyed animals. II. Neuronal networks underlying vestibulo-oculomotor coordination. Neuroscience 12: 95-109.

Fernandez C, Goldberg JM (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. J Neurophysiol 34: 661-675.

Fernandez C, Goldberg JM (1976) Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. J Neurophysiol 39: 970-984.

Fernandez C, Goldberg JM, Abend WK (1972) Response to static tilts of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. J Neurophysiol 35: 978-987.

Fluur E (1959) Influences of semicircular ducts on extraocular muscles. Acta Otolaryngol 149: 1-46.

Graf W, Baker J, Peterson BW (1993) Sensorimotor transformation in the cat's vestibuloocular reflex system. I. Neuronal signals coding spatial coordination of compensatory eye movements. J Neurophysiol 70: 2425-2441.

Hess BJ, Dieringer N (1991) Spatial organization of linear vestibuloocular reflexes of the rat: responses during horizontal and vertical linear acceleration. J Neurophysiol 66: 1805-1818.

Hess BJ, Knöpfel T, Precht W (1984) Dynamics of maculo-ocular reflexes in the frog. Neuroscience 11: 645-650.

Hess BJ, Precht W (1984) Identification of vestibular sense organs responsible for maculo-ocular reflexes in the frog. Exp Brain Res 55: 570-573.

Holler S, Straka H (2000) Convergence pattern of lagenar and semicircular canal afferent fibers in frog second-order vestibular neurons. Soc Neurosci Abstr 26: 557.12.

Isu N, Graf W, Sato H, Kushiro K, Zakir M, Imagawa M, Uchino Y (2000) Sacculo-ocular reflex connectivity in cats. Exp Brain Res 131: 262-268.

Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M (1973a) The neural pathways mediating reflex contraction of extraocular muscles during semicircular canal stimulation in rabbits. Br J Educ Psychol 43: 183-188.

Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M (1973b) The neural pathways relaying reflex inhibition from semicircular canals to extraocular muscles of rabbits. Brain Res 55: 189-193.

Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M (1976) Pathways for the vestibulo-ocular reflex excitation arising from semicircular canals of rabbits. Exp Brain Res 24: 257-271.

Lorente de Nó R (1933) Vestibulo-ocular reflex arc. Arch. Neurol. Psych. 30: 245-291.

Pantle C, Dieringer N (1998) Spatial transformation of semicircular canal signals into abducens motor signals. A comparison between grass frogs and water frogs. J Comp Physiol [A] 182: 475-487.

Pantle C, Wadan K, Dieringer N (1995) Direction-specific differences in the magnitude of abducens nerve responses during off-vertical axis rotation are a basic property of the utriculo-ocular reflex in frogs. Exp Brain Res 106: 28-38.

Pellionisz A (1985) Tensorial aspects of the multidimensional approach to the vestibulo-oculomotor reflex and gaze. In: Berthoz A., Jones G. M. (eds) Adaptive Mechanisms in Gaze Control: Facts and theories. Elsevier, Amsterdam, pp 281-296.

Robinson DA (1982) The use of matrices in analyzing the three-dimensional behavior of the vestibulo-ocular reflex. Biol Cybern 46: 53-66.

Rohregger M, Dieringer N (1999a) Spatial orientation of the utricular sector that innervates the frog's inferior obliquus muscle. Göttingen Neurobiol Rep 27: 344.

Rohregger M, Dieringer N.(1999b) Spatial relations between maculo-ocular and canal-ocular innervation patterns in frogs. Soc Neurosci Abstr 25: 1648.

Schneider D (1954) Das Gesichtsfeld und der Fixiervorgang bei einheimischen Anuren. Zeitschrift vergl Physiol 36: 147-164.

Schultheis LW, Robinson DA (1982) The brainstem matrix of the vestibulo-ocular reflex. In: Roucoux A., M. C. (ed) Physiological and pathological aspects of eye movements. W. Junk, Den Haag, pp 121-125.

Shotwell SL, Jacobs R, Hudspeth AJ (1981) Directional sensitivity of individual vertebrate hair cells to controlled deflection of their hair bundles. Ann N Y Acad Sci 374: 1-10.

Si X, Angelaki DE, Dickman JD (1997) Response properties of pigeon otolith afferents to linear acceleration. Exp Brain Res 117: 242-250.

Simpson JI, Graf W (1981) Eye-muscle geometry and compensatory eye movements in lateral-eyed and frontal-eyed animals. Ann N Y Acad Sci 374: 20-30.

Straka H, Dieringer N (1993) Electrophysiological and pharmacological characterization of vestibular inputs to identified frog abducens motoneurons and internuclear neurons in vitro. Eur J Neurosci 5: 251-260.

Szentágothai J (1943) Die zentrale Innervation der Augenbewegungen. Arch. Psychiatr. 116: 721-760.

Szentágothai J (1950) The elementary vestibulo-ocular reflex arc. J Neurophysiol 13: 395-407.

Szentágothai J (1952) Die Rolle der einzelnen Labyrinthrezeptoren bei der Orientation von Augen und Kopf im Raume. Akadémiai Kiadó, Budapest.

Tomko DL, Wall C, Robinson FR, Staab JP (1988) Influence of gravity on cat vertical vestibulo-ocular reflex. Exp Brain Res 69: 307-314.

Uchino Y, Hirai N, Watanabe S (1978) Vestibulo-ocular reflex from the posterior canal nerve to extraocular motoneurons in the cat. Exp Brain Res 32: 377-388.

Uchino Y, Suzuki S, Miyazawa T, Watanabe S (1979) Horizontal canal input to cat extraocular motoneurons. Brain Res 177: 231-240.

Uchino Y, Suzuki S, Watanabe S (1980) Vertical semicircular canal inputs to cat extraocular motoneurons. Exp Brain Res 41: 45-53.

Versteegh C (1927) Ergebnisse partieller Labyrinthexstirpation bei Kaninchen. Acta Otolaryngol 11: 241-286.

Vidal PP, Graf W, Berthoz A (1986) The orientation of the cervical vertebral column in unrestrained awake animals. I. Resting position. Exp Brain Res 61: 549-559.

Wadan K, Dieringer N (1994) Abducens nerve responses of the frog during horizontal linear acceleration: data and model. Biol Cybern 70: 533-540.

Werner CF (1960) Das Gehörorgan der Wirbeltiere und des Menschen. VEB Georg Thieme, Leipzig, p 59.

Xerri C, Barthelemy J, Borel L, Lacour M (1988) Neuronal coding of linear motion in the vestibular nuclei of the alert cat. III. Dynamic characteristics of visual-otolith interactions. Exp Brain Res 70: 299-309.

Danke!

Damit diese Arbeit zustande kommen konnte, bedurfte es der Verkettung nicht weniger glücklicher Umstände. Diese kamen oft durch Zufälle zustande. Einige Personen halfen dem Zufall aber öfters - gewollt und ungewollt - nach:

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Norbert Dieringer bedanken: für die freundliche Aufnahme in seinem Labor, für die engagierte Betreuung und nicht zuletzt auch dafür, daß er auf meine Tätigkeiten neben der Doktorarbeit stets Rücksicht genommen hat. Daß das nicht selbstverständlich ist, weiß ich; danke dafür!

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Hans Straka, der die Arbeit engagiert begleitete, und mit Diskussionen und Ratschlägen sowohl die Arbeit als auch das nötige Hintergrundwissen ein gutes Stück vorwärts brachte. Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Gerd Schuller für die Übernahme des zweiten Gutachtens.

Den Mitarbeitern des Elektroniklabors - Ralf, Ernst, Charlie und Franz - und der Werkstatt sei ebenfalls gedankt; oft genug waren sie prompt zur Stelle.

Ein ganz großes Danke geht an Lucia, die für das Zustandekommen dieser Arbeit mehr beigetragen hat als sie selbst wahrscheinlich vermutet, und allen Mitarbeitern im Labor, v.a. Ingrid, Stefan und Fumiyuki; ein angenehmes Umfeld ist einfach viel wert!

Lebenslauf

Name:	Martin Gregor Rohregger
Geburtsdatum:	21. 03. 1973
Geburtsort:	Bozen (Italien)
Staatsangehörigkeit:	deutsch / italienisch
Familienstand:	ledig
Eltern:	Rohregger Uberto Rohregger Hildegard, geb. Vorhauser

Ausbildung:

Schulausbildung

1979 – 1984	Besuch der Grundschule „Rosmini“, Bozen
1984 – 1987	Besuch der Mittelschule des Franziskanergymnasiums, Bozen
1987 – 1992	Besuch des Realgymnasiums „R. v. Klebelsberg“, Bozen
Juli 1992	Matura am Realgymnasium Bozen

Studium der Physik

1992 – 1994	Grundstudium Physik (Diplom) an der LMU München
Mai 1994	Vordiplom Physik
1994 – 1997	Hauptstudium Physik (Diplom) an der LMU München
August 1997	Abschluß des Studiums mit dem Diplom Thema der Diplomarbeit: *q*-deformierte Lorentz-Algebra im Minkowski-Phasenraum

Promotion

seit Oktober 1997	Doktorand am Physiologischen Institut der LMU im Labor von Prof. Dr. Norbert Dieringer
Okt. 1997 - Okt. 2000	Mitglied im Graduiertenkolleg „Sensorische Interaktion in biologischen und technischen Systemen“

Studium der Medizin

seit November 1998	Studium der Humanmedizin an der LMU München
August 2000	Ärztliche Vorprüfung (Physikum) an der LMU München