

Aus der neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Allgemeine Neurologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. M. Weller

Der vestibulookuläre Reflex
bei
spinocerebellärer Ataxie und Multisystematrophie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Marcus Andreas Nauth

aus Marburg

2007

Dekan:	Professor Dr.I.B.Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. K. Bürk
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Fetter

*Meiner lieben Frau Gordana
und unserem Sohn Luis*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Einführung.....	1
1.2 Anatomie und Physiologie des Vestibularorgans.....	2
1.3 Der vestibulookuläre Reflex (VOR).....	4
1.4 Cerebelläre Bewegungsstörungen (Ataxien).....	7
1.4.1 Autosomal dominante cerebelläre Ataxie (ADCA).....	7
1.4.2 Multisystematrophie (MSA).....	9
1.5 Stand der Forschung und Fragestellung.....	10

2 Material und Methodik

2.1 Das Vestibuläre Stimulationsgerät (VSG).....	12
2.2 Das Magnetfeld-Augenspulen-System.....	13
2.3 Die Kopfspule.....	14
2.4 Patienten.....	14
2.5 Kontrollpersonen.....	15
2.6 Versuchsablauf.....	16
2.6.1 Einsetzen der Messspulen.....	17
2.6.2 Kalibrierung.....	17
2.6.3 Sinuspendel.....	17
2.6.4 Konstante Rotation.....	18
2.6.5 Kopfimpulse.....	18
2.7 Datenanalyse.....	19
2.7.1 Dreidimensionale Augenbewegungen.....	19
2.7.2 Auswertung und Statistik.....	22
2.7.2.1 Sinuspendel.....	22
2.7.2.2 Konstante Rotation.....	24
2.7.2.3 Kopfimpulse.....	24

3 Ergebnisse	
3.1 Sinuspendel.....	26
3.2 Konstante Rotation.....	30
3.3 Kopfimpulse.....	34
4 Diskussion.....	37
5 Zusammenfassung.....	42
6 Literaturverzeichnis.....	44
Danksagung.....	52
Lebenslauf.....	53

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Sehen ist eine der grundlegenden Leistungen unseres Sinnessystems. Eine nicht einwandfreie Funktion unserer Augen bedeutet eine starke Einschränkung im täglichen Leben. Zur einwandfreien Funktion der Augen gehört auch die Stabilisierung des Blickes. Kann das Bild unserer Umwelt auf der Netzhaut bei Bewegungen des Körpers, wie zum Beispiel beim Laufen, nicht konstant gehalten werden, verschwimmt das Bild und wird unscharf. Um dies zu vermeiden, werden über den vestibuloookulären Reflex (VOR) den jeweiligen Kopfbewegungen entgegengerichtete Augenbewegungen generiert, die der Blickstabilisierung dienen.

Welche Mechanismen sind an den genannten Prozessen beteiligt? Die Informationen über die Position des Körpers im Raum werden vor allem vom Gleichgewichts- und Hörorgan, dem optokinetischen System sowie dem propriozeptiven und somatosensorischen System vermittelt. Das Sehen als wesentliche Sinnesleistung trägt also gemeinsam mit vielen anderen Sinnen zur Informationsvermittlung bei. Dabei sind die verschiedenen Sinnessysteme miteinander vernetzt und beeinflussen sich gegenseitig. Der Integration von vestibulären und optokinetischen Informationen kommt eine herausragende Bedeutung bei der notwendigen Bewegungskoordination zu. Um eine effiziente Funktion dieser Vorgänge zu gewährleisten, benutzt der Körper Reflexe, welche nicht unserer willentlichen Kontrolle unterliegen. Diese sind in unterschiedlichem Ausmaß jedoch modulierbar.

Erkrankungen, welche Bausteine der beteiligten Reflexbögen beeinträchtigen, können eine Störung dieser integrativen Prozesse verursachen. Ein Beispiel sind die hereditären und sporadischen Ataxien, die mit einer Degeneration vieler Hirnregionen einhergehen.

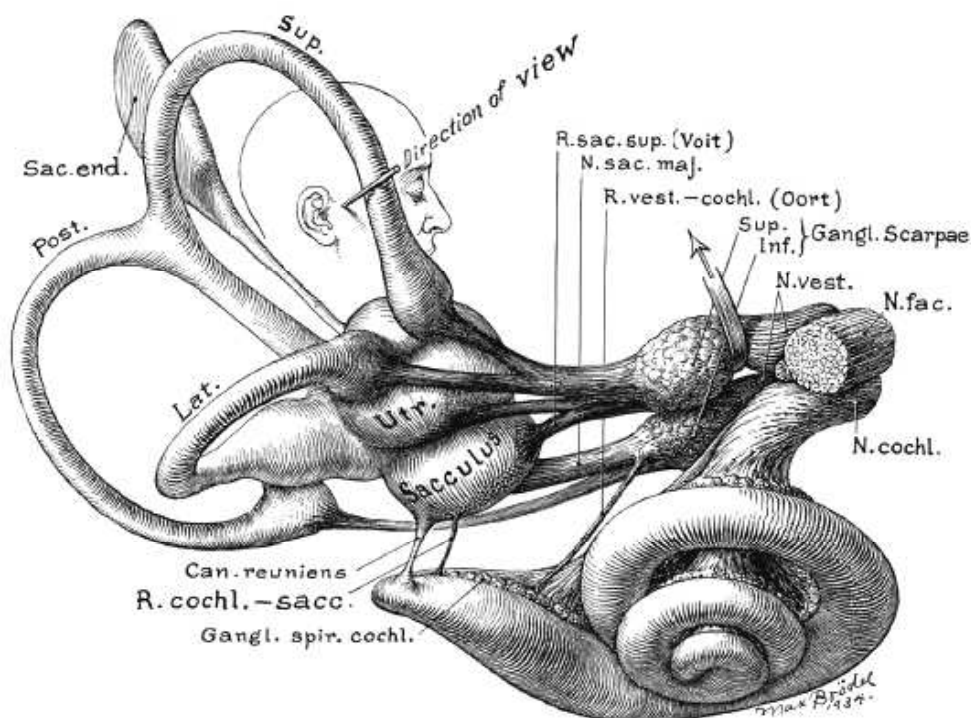
1.2 Anatomie und Physiologie des Vestibularorgans

Um die Funktion und Wirkung des vestibulookulären Reflexes (VOR) verstehen zu können, muss man die anatomischen und physiologischen Grundlagen des Gleichgewichtsorgans im Innenohr kennen.

Das Gleichgewichtsorgan bildet zusammen mit dem Hörorgan das sogenannte häutige Labyrinth. Es ist in einem knöchernen Hohlraumsystem im Felsenbein (knöchernes Labyrinth) aufgehängt. Das häutige Labyrinth ist mit der flüssigen Endolymphe gefüllt und wird von der Perilymphe umspült.

Der vestibuläre Apparat (Abb. 1) besteht beiderseits aus jeweils fünf Anteilen: Zwei Makulaorganen (*Macula sacculi* und *Macula utriculi*) und drei Bogengängen (*Canalis semicircularis anterior, posterior und lateralis*). *Macula sacculi* und *Macula utriculi* stehen etwa senkrecht aufeinander. Dasselbe gilt für die drei Bogengänge. Allerdings sind letztere nicht in den drei Hauptebenen des Körpers angeordnet, sondern um je ungefähr 45° verdreht.

Abb. 1: Darstellung des rechten vestibulären Labyrinths (Hardy, 1934)



Die Makulaorgane messen Linearbeschleunigungen (Translationsbeschleunigungen), insbesondere die Erdbeschleunigung. Sie haben einen direkten Einfluss auf den Muskeltonus.

Das Sinnesepithel der Gleichgewichtsorgane besteht aus Haarzellen, welche durch Auslenkung ihrer Härchen (Stereovilli) aktiviert werden. Über dem Sinnesepithel der Makulaorgane liegt eine gallertartige Substanz, in die kleine Calciumoxalatkristalle (Otolithen) eingelagert sind. Die Stereovilli ragen in diese Otolithenmembran hinein. Die Otolithen besitzen ein höheres spezifisches Gewicht als die sie umgebende Endolymphe. Erfolgt eine lineare Beschleunigung, werden die Zilien durch die Trägheit der Gallerte mit den aufliegenden Otolithen abgeschert.

Der Bogengangsapparat hingegen reagiert auf Drehbeschleunigungen des Kopfes und reguliert vor allem Blickbewegungen. Über den Sinneszellen der Bogengänge liegt ebenfalls eine gallertartige Deckschicht, die Cupula ampullaris genannt wird. Die Cupula besitzt aber im Gegensatz zur Otolithenmembran die gleiche Dichte wie die Endolymphe, weshalb Linearbeschleunigungen und Gravitation nicht zur Auslenkung der Cupula führen. Der adäquate Reiz ist hier die Winkelbeschleunigung (Drehbeschleunigung), die je nach Richtung aufgrund der Trägheit der Endolymphe zu einer Endolymphströmung in den einzelnen Bogengängen führt. Diese Strömung führt zur Auslenkung der Cupula und damit zur Abscherung der Zilien. Die Auslenkung der Zilien verursacht ein Öffnen oder Schließen von Ionenkanälen.

Eine Besonderheit der vestibulären Rezeptoren ist eine stete Ruheaktivität, welche etwa 50-90 Aktionspotentiale pro Sekunde beträgt. Der funktionelle Vorteil dieses Systems besteht darin, dass eine Auslenkung der Stereovilli in beide Richtungen kodiert werden kann. Die Ruheaktivität kann somit durch einen adäquaten Reiz entweder nach oben oder nach unten (bidirektional) verändert werden (Lowenstein and Sand, 1940). Außerdem besteht eine relativ große Empfindlichkeit des vestibulären Organs, da praktisch keine Reizschwelle existiert.

1.3 Der vestibulookuläre Reflex (VOR)

Der vestibulookuläre Reflex dient der Stabilisierung des Bildes auf der Netzhaut des Auges. Diese Stabilisierung wird durch kompensatorische Augenbewegungen bei Bewegungen des Kopfes erreicht. Dreht man den Kopf nach rechts, so werden die Augen nach links bewegt.

Ein idealer VOR generiert Augenbewegungen, deren Geschwindigkeiten gleich groß wie die Geschwindigkeiten der jeweiligen Kopfbewegungen sind. Die Rotationsachse der jeweiligen Bewegung muss die gleiche sein, aber die Richtung ist genau entgegengesetzt.

Die Signalübermittlung erfolgt einerseits über eine nicht modifizierbare, direkte und schnelle Bahn und andererseits über modifizierbare, indirekte Bahnen mit längerer Latenz.

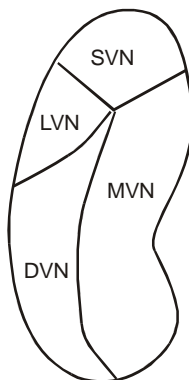
Über die direkte Bahn werden die Informationen der vestibulären Rezeptoren durch einen 3-Neuronen-Reflexbogen (Abb. 2), erstmals von Lorente de Nó und Szentágothai beschrieben, an die äußeren Augenmuskeln geleitet (Lorente de Nó, 1933; Szentágothai, 1943). Seine Bestandteile sind die Haarzellrezeptoren des Labyrinths, das erste vestibuläre Neuron (N. vestibularis), das Kerngebiet des N. vestibularis im Hirnstamm und schließlich die okulomotorischen Kerne und ihre zugehörigen Hirnnerven (Nn. oculomotorius, trochlearis und abducens).

Daneben verfügt das vestibuläre System über zahlreiche polysynaptische, indirekte Bahnen (Lorente de Nó, 1933), die eine zeitliche und räumliche Verarbeitung der Signale ermöglichen, bevor diese die Motoneurone erreichen. Es wurden unter anderem afferente Verbindungen der indirekten Bahn zur Formatio reticularis und zum Cerebellum (Brodal und Hoivik, 1964; Ito, 1984) beschrieben, was die starke Vernetzung des Vestibularsystems mit anderen zentralen Arealen widerspiegelt.

Das Kerngebiet des Nucleus vestibularis lässt sich hauptsächlich in 4 Bereiche einteilen (s. Abb. 2): Nucleus vestibularis medialis (MVN), Nucleus vestibularis lateralis (LVN), Nucleus vestibularis inferior (DVN) und Nucleus vestibularis superior (SVN).

Für die Afferenzen und Efferenzen des VOR sind vor allem der rostrale Anteil des MVN sowie der rostroventrale Anteil des LVN von Bedeutung. Die Projektionen der Bogengänge und der Otolithen finden sich einerseits in der sogenannten *Zone 1*, welche im Grenzbereich des ventromedialen SVN, medialen MVN und dorsomedialen DVN liegt, sowie andererseits im zentralen SVN. Diese beiden Areale enthalten die 2. Neurone des VOR, welche zu den okulomotorischen Kernen (III, IV und VI) führen. Die Zone 1 und der zentrale SVN stehen unter einem inhibitorischen Einfluss des Cerebellums (Leigh and Zee, 1993).

Abb. 2: *Gliederung des rechten Nucleus vestibularis. SVN: Nucleus vestibularis superior, LVN: Nucleus vestibularis lateralis, MVN: Nucleus vestibularis medialis, DVN: Nucleus vestibularis inferior*



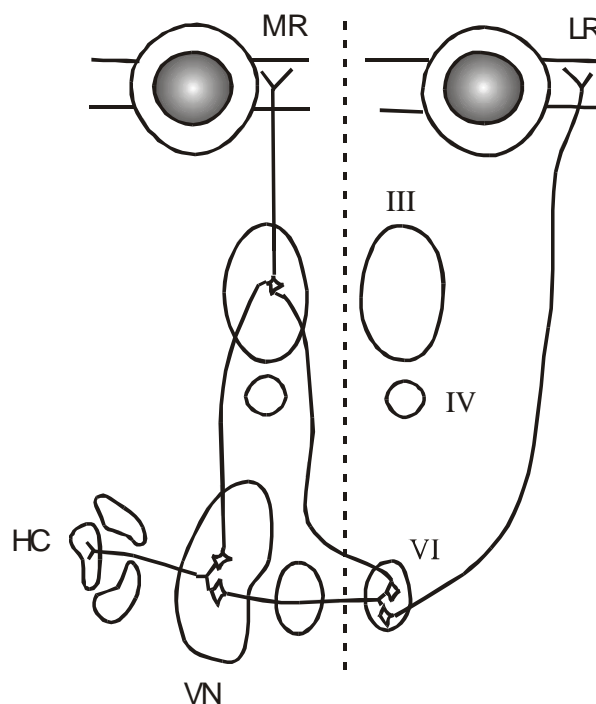
Jeder Bogengang ist ungefähr in der gleichen Ebene angeordnet wie die Augenbewegung, welche durch seine Stimulation ausgelöst wird. Für solch eine Augenbewegung muss der jeweilige Agonist eines Muskelpaares erregt und der Antagonist gehemmt werden.

Ist der VOR gestört, kommt es während Bewegungen des Kopfes zu Verschiebungen des Bildes von der Außenwelt auf der Retina. Somit kann das Bild nicht auf der Fovea stabilisiert werden. Betroffene haben beispielsweise

Schwierigkeiten, während des Gehens Schilder zu lesen und klagen über Schwindel sowie Stand- und Gangunsicherheit.

Um ein Kontrollsystem wie den VOR quantitativ zu beschreiben, werden Reiz (Input) und Reizantwort (Output) verglichen. Es werden hier also Kopfbewegungen mit darauf folgenden induzierten Augenbewegungen verglichen.

Abb. 3: Schematische Darstellung des 3-Neuronen-Reflex-Bogens (direkte Verbindungen) am Bsp. des horizontalen Bogenganges. III: Nucleus oculomotorius, IV: Nucleus trochlearis, VI: Nucleus abducens, MR: M. rectus medialis, LR: M. rectus lateralis, VN: Nucleus vestibularis, HC: Canalis semicircularis lateralis



1.4 Cerebelläre Bewegungsstörungen (Ataxien)

Unter diesem Begriff werden eine Vielzahl erblicher und nicht erblicher Erkrankungen zusammengefasst, deren Leitsymptom eine progressive Ataxie ist. Früher teilte man die Ataxien hauptsächlich nach neuropathologischen Befunden ein (Greenfield, 1954; Holmes, 1907), während heute eine Klassifizierung nach ätiologischen und klinischen Gesichtspunkten bevorzugt wird (Klockgether et al., 1995). Die zur Zeit üblichen Einteilungen gehen im wesentlichen auf die Arbeiten von Currier und Harding zurück (Currier, 1984; Harding, 1983).

1.4.1 Autosomal dominante cerebelläre Ataxie (ADCA)

Die autosomal dominant erblichen cerebellären Ataxien (ADCA) gehören zu den hereditären cerebellären Bewegungsstörungen mit spätem Beginn (>25. Lebensjahr). Neuropathologisch zeigt sich eine langsam progressive Degeneration des Kleinhirns sowie seiner efferenten und afferenten Bahnen. Weiterhin finden sich Hinweise für eine Beteiligung von Hirnstamm, Basalganglien, Rückenmark und peripherem Nervensystem. Harding hat eine klinische Einteilung dieser heterogenen Krankheitsgruppe vorgeschlagen (Harding, 1982).

In den letzten Jahren wurden immer mehr ADCA-Genotypen differenziert. Molekulargenetisch definierte Formen werden mit dem Begriff der spinocerebellären Ataxie (SCA) beschrieben. Die SCA's werden von den ebenfalls dominant vererbten episodischen Ataxien unterschieden (Klockgether et al., 2000).

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit den in Deutschland häufigsten Genotypen SCA1, SCA2 und SCA3 untersucht. Diese Untergruppen entsprechen klinisch Harding's ADCA I. Die Mutation SCA1 befindet sich auf Chromosom 6p (Orr et al., 1993), SCA2 wurde auf Chromosom 12q (Imbert et al., 1996; Pulst et al., 1996; Sanpei et al., 1996) lokalisiert und SCA3 auf

Chromosom 14q (Kawaguchi et al., 1994; Stevanin et al., 1994). Bei all diesen Mutationen handelt es sich um expandierte, instabile Trinukleotid-Repeats im jeweiligen Exon, wobei die Repeatlänge über ein physiologisches Maß hinausgeht (s. Tab. 1). Je länger das Repeat ist, desto früher beginnt die Erkrankung und desto schwerer ist der Verlauf (Klockgether et al., 1996; Maciel et al., 1995; Orr et al., 1993).

Die genannten Repeatexpansionen lassen sich mittels Polymerasen-Kettenreaktion (PCR) diagnostizieren.

Tab. 1: *Vergleich normaler und pathologischer Repeatlängen bei SCA1, SCA2 und SCA3 (Imbert et al., 1996; Kawaguchi et al., 1994; Orr et al., 1993; Pulst et al., 1996; Sanpei et al., 1996)*

	Physiologische CAG-Repeatlänge (Anzahl an Wiederholungen)	Pathologische CAG-Repeatlänge (Anzahl an Wiederholungen)
Genlocus SCA1	6-39	39-83
Genlocus SCA2	14-31	35-64
Genlocus SCA3	14-40	62-84

Neuropathologisch findet sich bei SCA1 typischerweise eine olivopontocerebelläre Atrophie (OPCA) unterschiedlicher Ausprägung mit Degeneration der aufsteigenden Bahnen des Rückenmarks und der Pyramidenbahn (Genis et al., 1995; Goldfarb et al., 1989; Greenfield, 1954; Kameya et al., 1995; Schut, 1951; Spadaro et al., 1992).

Untersuchungen kubanischer SCA2 Patienten zeigten ebenfalls eine OPCA mit Purkinje-Zellverlust, Degeneration der unteren Oliven, pontinen Kernen und der pontocerebellären Bahnen. Außerdem waren bei der Mehrzahl der Fälle Hinterstränge und spinocerebellären Bahnen sowie die Substantia nigra betroffen (Orozco et al., 1989).

Bei SCA3 findet sich vor allem eine Degeneration der cerebellären Kerngebiete (besonders des Nucleus dentatus), der spinocerebellären Bahnen und auch der

vestibulären Kerne. Häufig sind auch die Substantia nigra und die Basalganglien betroffen (Coutinho et al., 1982; Rosenberg et al., 1976; Takiyama et al., 1994).

1.4.2 Multisystematrophie (MSA)

Die cerebelläre Verlaufsform der Multisystematrophie wird bislang zu den idiopathischen cerebellären Ataxien gezählt. Diese nicht erblichen Ataxieerkrankungen beginnen im Durchschnitt mit 55 Jahren (Klockgether et al., 1995). Es findet sich meist eine Kombination von cerebellärer Ataxie, Basalganglien- und autonomen Symptomen.

Die MSA wird heute klinisch in zwei Gruppen eingeteilt: 1. MSA-P (parkinsonoider Typ im Vordergrund) und 2. MSA-C (hauptsächlich cerebelläre Symptomatik) (Gilman et al., 1998). Dementsprechend stehen pathologisch entweder 1. eine striatonigrale Degeneration (SND) (Djéjère and Thomas, 1900) oder 2. eine olivopontocerebelläre Atrophie (OPCA) (Adams et al., 1961) im Vordergrund.

An dieser Studie nahmen ausschließlich Patienten mit MSA-C teil. Klinisch zeigen die Betroffenen im wesentlichen eine Gang- und Standataxie sowie Dysarthrie, Extremitätenataxie und cerebelläre Störungen der Okulomotorik (Blickfolgestörungen, Blickrichtungsnystagmus, Sakkadenhypermetrie). Abhängig von den betroffenen Arealen finden sich in variablem Ausmaß weitere Symptome wie z.B. Rigor, Akinese, Pyramidenbahnzeichen, Schluck- oder autonome Störungen (Quinn, 2005).

Neuropathologisch finden sich dementsprechend eine Nervenzelldegeneration und Gliose in den Kleinhirnhemisphären und dem Kleinhirnwurm, dem Pons, teils sekundär retrograd in den unteren Oliven, den Basalganglien, der Pyramidenbahn und Onuf's Nucleus im Rückenmark (Wenning, 1997).

Die Diagnose kann in vivo nur vermutet, aber nicht gesichert werden. Sie erfordert den Ausschluss anderer Ataxieerkrankungen unter Zuhilfenahme bildgebender Verfahren (MRT, CT, PET).

1.5 Stand der Forschung und Fragestellung

Die Identifizierung verschiedener Gene, welche verantwortlich für bestimmte erbliche Ataxien zeichnen, hat die Möglichkeit eröffnet, Genotyp und Phänotyp bei diesen Erkrankungen vergleichend zu untersuchen.

Es wurden Versuche unternommen, spezifische okulomotorische Einschränkungen, wie beispielsweise die Sakkadenverlangsamung, bestimmten Genotypen zuzuordnen. Die Ergebnisse waren allerdings sehr widersprüchlich (Bürk et al., 1999; Buttner et al., 1998 und Wessel et al., 1998).

Vom anatomisch-pathologischen Gesichtspunkt her sind bei den erblichen Ataxien das Kleinhirn und der Hirnstamm in unterschiedlichem Maß betroffen. MRI-gestützte morphometrische Messungen erlauben bereits zu Lebzeiten betroffener Patienten Aussagen zu makroskopischen Degenerationsmustern. Für SCA1, SCA2 und SCA3 haben sich dabei folgende Merkmale ergeben: Von der Atrophie betroffen sind Kleinhirnwurm und -hemisphären, mittlerer Kleinhirnstiel, Pons, Medulla oblongata und Halsmark. Sekundär kommt es zur Vergrößerung des IV. Ventrikels. Die Kleinhirnhemisphären sind bei SCA3 in geringerem Maße betroffen. Auch die Hirnstammatrophie ist hier deutlich weniger ausgeprägt. Das Degenerationsmuster bei SCA2 entspricht einer OPCA mit schwerer Atrophie des Pons und der Pedunculi cerebelli mediales. Das Ausmaß der OPCA bei SCA1 liegt zwischen SCA2 und SCA3 (Bürk et al., 1996; Klockgether et al., 1998; Schöls et al., 1997).

Morphologisch findet sich bei MSA-C ein sehr ähnliches Degenerationsmuster. MRI-Messungen zeigen hier eine Degeneration von Wurm, Kleinhirnhemisphären und mittleren Kleinhirnstielen sowie eine ausgeprägte Atrophie des Hirnstammes (Bürk et al., 2005; Schulz et al., 1994).

Auch klinisch finden sich bei den SCA's verschiedene Symptome, wobei eine phänotypische Unterscheidung hier vor allem anhand okulomotorischer Befunde möglich ist.

Eine vergleichende Untersuchung der Okulomotorik lässt Rückschlüsse auf die Affektion der zugrundeliegenden anatomischen Strukturen zu. In dieser Arbeit soll das Verhalten des VOR unter verschiedenen Versuchsbedingungen bei

SCA1, SCA2, SCA3 und MSA-C sowie gesunden Kontrollpersonen untersucht werden, um Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Anatomie und deren Schädigung und damit auf das Degenerationsmuster der Erkrankungen ziehen zu können.

Die cerebelläre Schädigung bei allen cerebellären Systemdegenerationen lässt dabei eine übererregte Reflexantwort des VOR aufgrund fehlender Hemmung durch das Kleinhirn erwarten (Baloh et al., 1975; Dichgans and Jung, 1975; Dichgans et al., 1978; Thurston et al., 1987; Zee et al., 1976). Bei Vorhandensein einer vestibulären Degeneration kann sich aber auch eine Verminderung der Reflexantwort zeigen.

2 Material und Methodik

2.1 Das Vestibuläre Stimulationsgerät (VSG)

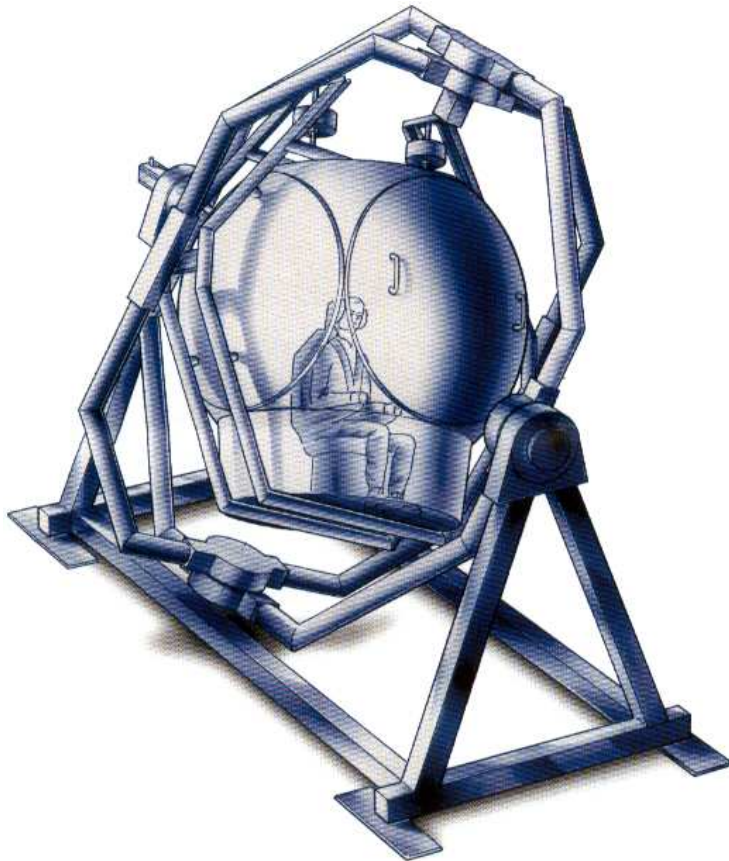


Abb. 4:

*Aufbau des Vestibulären Stimulationsgeräts (VSG):
Zwei motorbetriebene
Rahmen können einzeln
oder gemeinsam gedreht
werden.*

*Die Versuchsperson sitzt
in einer Kugel, die über
eine Kardanaufhängung
am inneren Rahmen
befestigt ist.*

*Die Versuchsperson kann
um alle drei Raumachsen
rotiert werden.*

(Koenig et al., 1996)

Konventionelle Methoden zur Testung des vestibulären Systems erfassen meist nur die horizontalen Bogengänge. Die Universitätsklinik Tübingen entwickelte in Zusammenarbeit mit der Firma Dornier, Friedrichshafen ein vierachsiges Drehstuhlssystem, das **Vestibuläre Stimulationsgerät (VSG)** (Koenig et al., 1996). Das VSG erlaubt die Untersuchung aller Bogengänge als auch des Otolithenorgans.

Zwei der vier Achsen sind motorbetrieben, zwei lassen sich manuell verstellen. Der weitgehende Verzicht auf die Verwendung von Metall lässt eine Messung der Augenbewegungen mit der **search-coil-Methode** zu. Projizierbare visuelle Stimuli vervollständigen die Möglichkeiten okulomotorischer Messungen. Der Aufbau des VSG ist aus Abb. 3 ersichtlich.

Der äußere Rahmen des VSG ist motorbetrieben und dreht um eine horizontale Achse. Der mittlere Ring ist ebenfalls motorbetrieben und dreht um eine vertikale Achse. Der innere Ring ist nur von Hand verstellbar und lässt sich um eine Achse senkrecht zur Achse des mittleren Rings drehen. Die Kapsel und die Rahmen bestehen aus fiberglasverstärktem Kunststoff, welche an den Ecken durch Aluminiumstücke verbunden sind. Die beiden äußeren Rahmen sind durch Kardangelenke verbunden.

Die Versuchsperson sitzt auf einem höhenverstellbaren und drehbaren Stuhl, so dass sich der Kopf im Rotationszentrum befindet. Das VSG kann lichtundurchlässig verschlossen werden, um eine visuelle Orientierung oder Fixation zu verhindern, welche mit dem vestibulären System interferieren könnten. Der Proband wird mit fünf Haltegurten und zwei Vakuumkissen fixiert. Haltegriffe am Stuhl erhöhen die Stabilität zusätzlich.

An der Außenseite der Kapsel befinden sich drei Paar senkrecht aufeinander stehender Magnetfeld-Spulen (Durchmesser einer Spule: 1,4 m) zur Erzeugung eines Magnetfeldes innerhalb der Kapsel.

2.2 Das Magnetfeld-Augenspulen-System

Mittels der sogenannten „search-coil-Methode“, welche in der vorliegenden Arbeit zur Erfassung der Augenbewegungen verwendet wurde, werden dreidimensionale Augenbewegungen in einem magnetischen Feld gemessen (Robinson, 1963). Die Methode ist Standard bei der Untersuchung der Okulomotorik von Tieren. Collewijn und Ferman führten die Verwendung von solchen Messspulen (engl.: search coil), die in ein Silikon-Gummi-Gemisch gefasst sind, ein (Collewijn et al., 1985; Ferman et al., 1987). Sie können auch bei Studien am Menschen eingesetzt werden (Firma Skalar Delft, Niederlande).

Die Linse, auch als „Skalar-Ring“ bezeichnet, ist leicht gewölbt und haftet der Sklera des Auges durch Adhäsionskräfte an. Die Messspulen bestehen aus zwei senkrecht zueinander gewickelten Spulen. Die eine dient der Erfassung horizontaler und vertikaler Augenbewegungen und die andere der Messung torsionaler Bewegungen.

Durch die an der Außenseite des VSG angebrachten Magnetfeld-Spulen werden drei konstante magnetische Wechselfelder erzeugt. In den Augenspulen werden durch die Felder Spannungen erzeugt, die proportional zur Bewegung der Spulen in den Magnetfeldern sind und damit auch zu den Augenbewegungen der Versuchsperson. Die zum Aufbau des Magnetfeldes erzeugten Sinusspannungen werden von der Auswerteeinheit auch zum Messen der Feldanteile im Augenspulensignal verwendet.

2.3 Die Kopfspule

Im Versuchsteil „Kopfimpulse“ wurden Informationen über die Stellung des Kopfes im Raum benötigt, welche über eine in Tübingen entwickelte Kopfspule ermittelt wurden. Diese Kopfspule besteht aus einer „Biss-Schiene“, in der sich ähnlich wie bei der search-coil Methode zwei senkrecht zueinander stehende Messspulen befinden. Um eine gute Stabilität der Biss-Schiene zu erreichen, wurde diese vor jedem Versuch mit Zahnwachs umwickelt und durch den Biss des Patienten ein individueller Abdruck erstellt. Auf diese Weise folgte die Kopfspule allen Bewegungen des Kopfes im Magnetfeld.

2.4 Patienten

Es wurden insgesamt 27 Patienten untersucht. Bei allen untersuchten Patienten lag keine Demenz vor. 19 wiesen eine molekulargenetische Diagnose einer SCA1, 2 oder 3 auf. Die restlichen 8 erfüllten ausnahmslos die Diagnosekriterien einer MSA-C nach den *Guidelines of the International Consensus Statement of MSA* (Gilman et al., 1998). Das Vorhandensein einer supranukleären Ophthalmoplegie schloss die Diagnose einer MSA-C aus.

Tab. 2: Patienten

	Anzahl	Alter (Mittelwert / Standard- abweichung)	Repeatlänge (Mittelwert / Standard- abweichung)	männlich	weiblich
SCA1	7	33-53 (42,4 / 5,7)	44-49 (46,3 / 1,9)	4	3
SCA2	8	29-62 (43,6 / 14,7)	35-44 (38,6 / 3,1)	5	3
SCA3	4	43-62 (50,0 / 8,4)	69-73 (71,0 / 1,8)	3	1
MSA	8	36-72 (60,3 / 4,5)		5	3

Alle Patienten nahmen freiwillig nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis an den Messungen teil. Der gesamte Versuchsablauf konnte bei allen Patienten durchgeführt werden, bei einigen waren jedoch die Daten nicht auswertbar.

2.5 Kontrollpersonen

Eine Gruppe von 13 gesunden Kontrollpersonen wurde nach dem gleichen Protokoll wie die Patienten untersucht.

Der VOR verändert sich mit dem Alter. Eine leichte Verringerung des Gain (s. Kap. 2.7.2.1) sowie eine etwas erhöhte Phase (s. Kap. 2.7.2.1) sind mögliche Auswirkungen fortschreitenden Alters (Leigh und Zee, 1993). Statistisch signifikante Veränderungen wurden allerdings hauptsächlich bei Patienten über 75 Jahren festgestellt (Baloh et al., 1993), und die postulierten Effekte waren teilweise widersprüchlich (Peterka et al., 1990; Wall et al., 1984).

Um mögliche Effekte des Alters auf die Auswertung zu vermeiden, wurde die Altersstruktur der Kontrollpersonen an die Altersverteilung der Patienten angeglichen.

Tab. 3: *Kontrollpersonen*

	Anzahl	Alter	Mittelwert / Standard- abweichung Alter	männlich	weiblich
Kontrollen	13	22-69	36,8 / 15,3	7	6

Die klinisch-neurologische und die okulomotorische Untersuchung ergaben keine pathologischen Befunde. Alle Kontrollpersonen nahmen freiwillig nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis an der Studie teil. Die Probanden dienten als Kontrollkollektiv für die Patientenstudie. Darüber hinaus konnte so die Reproduzierbarkeit der Methoden dokumentiert werden. Der Versuchsablauf war bei keiner Kontrollperson unvollständig.

2.6 Versuchsablauf

Nach ausführlicher Aufklärung und Darstellung der einzelnen Abschnitte der Versuchsreihe wurden die Patienten oder Kontrollpersonen im VSG auf dem Stuhl mittels fünf Haltegurten und zwei Vakuumkissen fixiert. Brillen und weitere Gegenstände aus Metall wurden entfernt. Alle Messungen fanden bei geschlossenem, also lichtundurchlässigem VSG und offenen Augen der Versuchspersonen statt. Die Personen wurden instruiert, den Blick während des Programms „geradeaus“ zu halten. Während der Versuche bestand über ein Mikrophon die Möglichkeit, weitere Anweisungen zu geben. Außerdem überprüfte der Versuchsleiter zwischen den einzelnen Messungen das Befinden und die Wachheit der Versuchspersonen.

2.6.1 Einsetzen der Messspulen

Um unangenehme Reizungen der Augenbindehaut zu vermeiden, wurde zweimal ein Tropfen eines Lokalanästhetikums (Benoxinat SE Thilo, Wirkstoff: Oxybuprocainhydrochlorid, Alcon Pharma GmbH, Freiburg) verwendet. Danach wurde eine Kontaktlinse in das linke Auge der Versuchsperson gesetzt und auf korrekten Sitz überprüft. Die Messdrähte der Linse wurden mit Klebeband an der Stirn der Versuchsperson fixiert, um ein versehentliches Herausreißen der Linsen zu verhindern. Die Versuchszeit mit eingesetzten Augenspulen ist wegen nachlassender Lokalanästhesie sowie der Möglichkeit eines Hornhautödems auf ca. 30 Minuten beschränkt und wurde bei den Messungen für diese Arbeit in keinem Fall überschritten.

2.6.2 Kalibrierung

Zur Überprüfung der Stabilität der Messspule auf der Hornhaut wurde als erstes eine Kalibrierung mit Hilfe des im VSG installierten Lasers vorgenommen. Dabei fixierte die Versuchsperson einen an die innere Wand des VSG mittig in Augenhöhe projizierten Laserpunkt. Dieser wurde um jeweils 20° sprunghaft nach rechts, links, oben und unten bewegt. Die Versuchsperson folgte mittels Blicksakkaden.

2.6.3 Sinuspendel

In diesem Versuchsteil wurde das VSG sinusförmig erst um eine vertikale und dann um eine horizontale Achse gedreht. Die Auslenkungen (a) sowie die Frequenzen (f) betragen:

Beim Pendeln um die vertikale Achse (in der horizontalen Ebene):

- 1) $a = 30^\circ$ und $f = 0,1\text{Hz}$
- 2) $a = 15^\circ$ und $f = 0,2\text{Hz}$
- 3) $a = 60^\circ$ und $f = 0,1\text{Hz}$

Beim Pendeln um die horizontale Achse (in der vertikalen Ebene):

- 1) $a = 30^\circ$ und $f = 0,1\text{Hz}$
- 2) $a = 15^\circ$ und $f = 0,2\text{Hz}$

Die Messungen eines SCA2 Patienten konnten nicht ausgewertet werden. Bei einem weiteren SCA2 Patienten konnten nur die Messungen bei Drehung um die horizontale Achse ausgewertet werden. Bei einem MSA Patienten konnte die Messung bei Drehung um die horizontaler Achse und $a = 15^\circ / f = 0,2\text{Hz}$ nicht verwendet werden, und bei einem anderen MSA Patienten waren alle Messungen bei Drehung um die horizontaler Achse nicht verwertbar. Die Ursache aller oben genannter, nicht verwertbarer Messungen fand sich in Defekten der jeweiligen Messspulen oder der Drähte.

2.6.4 Konstante Rotation

Hier wurde das VSG mit einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von $100^\circ/\text{s}$ für jeweils sechzig Sekunden um eine vertikale Achse gedreht.

Die Beschleunigung sowie das anschließende Abbremsen betragen $400^\circ/\text{s}^2$ bzw. $-400^\circ/\text{s}^2$. Nach Abklingen des postrotatorischen Nystagmus, folgte die Rotation in die entgegengesetzte Richtung unter gleichen Bedingungen.

Bei SCA3 war die Messung der Zeitkonstante aufgrund der sehr geringen Reflexantwort der SCA3 Patienten nicht auswertbar.

2.6.5 Kopfimpulse

In diesem Versuchsteil wurden zusätzlich zu den Augenbewegungen die Kopfbewegungen mit Hilfe der Kopfspule nach Kalibrierung aufgezeichnet. Ein Kopfimpuls („head impuls“) ist eine passive, unvorhergesehene und mit hoher Beschleunigung ($3000\text{-}4000^\circ/\text{s}^2$) ausgeführte Kopfdrehung (Aw et al., 1996; Halmagyi and Curthoys, 1988). Im Rahmen dieser Arbeit wurden Kopfimpulse um eine erdhorizontale und zwar interaurale Achse sowie um eine erdvertikale

Achse durchgeführt. Dabei stand der Untersucher im VSG hinter der Versuchsperson und führte ihren Kopf jeweils zweimal nach rechts und links („yaw“) als auch jeweils zweimal nach oben und unten („pitch“). Die Auslenkungen betragen 15-20°. Die Kopfpulse wurden bei allen Versuchspersonen vom gleichen Versuchsleiter ausgeführt, um Schwankungen in der Ausführungstechnik zu minimieren.

Technische Probleme mit der Kopfspule und defekten Drahtverbindungen der Bisschiene, im Wesentlichen auf Wackelkontakten beruhend, reduzierten die Anzahl der untersuchten Patienten wie folgt: Leider konnte keine Messung von Kopfpulsen eines SCA3 Patienten ausgewertet werden. Außerdem konnten die Messungen von 3 SCA1, 4 SCA2 und 3 MSA Patienten nicht verwertet werden. Alle Kontrollpersonen konnten in die Auswertung eingehen.

2.7 Datenanalyse

2.7.1 Dreidimensionale Augenbewegungen

Schon im letzten Jahrhundert wurde beschrieben, dass das Auge in drei Freiheitsgraden rotieren kann: Horizontal, vertikal und torsional (Donders, 1847; Helmholtz, 1867). Trotzdem wurden und werden auch heute noch Augenbewegungen häufig eindimensional gemessen, was vor allem technische Gründe hat. Da in dieser Arbeit das „search-coil-system“ verwendet wurde, konnten die Augenbewegungen dreidimensional aufgezeichnet und analysiert werden. Im Folgenden soll kurz auf die mathematischen Grundlagen der Augenbewegung eingegangen werden.

Rotations- und Positionsvektoren

Starre Körper können sich bei einer Rotation nur um eine bestimmte Achse drehen. Um solch eine Bewegung zu beschreiben, müssen die Achse sowie die Geschwindigkeit der Rotation ermittelt werden.

Augengeschwindigkeiten und Augenpositionen sind Winkelgeschwindigkeiten und Winkelpositionen. Mit Hilfe von Vektoren lässt sich die Augengeschwindigkeit einfach erklären: Der Augengeschwindigkeitsvektor ω ist definiert als Winkelgeschwindigkeitsvektor, der auf der momentanen Rotationsachse liegt. Dabei ist die Länge des Vektors proportional der Geschwindigkeit (in %s), mit welcher der Körper gerade rotiert. Die Richtung der Rotation ist durch die sogenannte „rechte-Hand-Regel“ festgelegt: Zeigt der Daumen der rechten Hand in die Richtung des Vektors, dann zeigen die gekrümmten Finger die Rotationsrichtung an (Abb. 4).

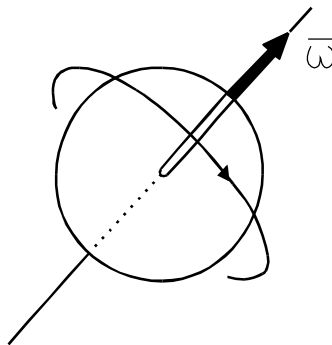


Abb. 5: Def. des Augengeschwindigkeitsvektors ω . Ein rotierender Körper besitzt zu jedem Zeitpunkt eine momentane Drehachse. Der Winkelgeschwindigkeitsvektor ist als auf dieser Achse liegend definiert. Die Länge des Vektors ist proportional zur Drehgeschwindigkeit des Körpers. Die Orientierung des Vektors lässt sich mit der „Rechten-Hand-Regel“ feststellen: Zeigt der Daumen der rechten Hand in die Richtung des Vektors, so zeigen die gekrümmten Finger in die momentane Drehrichtung des Körpers (Tweed und Vilis, 1987)

So wie die Augengeschwindigkeit kann auch die Position des Auges im dreidimensionalen Raum mit Hilfe von Vektoren beschrieben werden. Dazu ist eine Referenzposition nötig, welche hier bei der Kalibrierung festgelegt wurde (der Proband schaute geradeaus). Der Vektor, der das Auge in dieser Referenzposition beschreibt, wird als Null-Vektor bezeichnet. Bewegt sich das

Auge in eine andere Position, so wird diese neue Position durch einen Augenpositionsvektor beschrieben. Es gilt wiederum die „rechte-Hand-Regel“. Der Unterschied zwischen dem Augengeschwindigkeits- und dem Augenpositionsvektor ist folgender: Der Geschwindigkeitsvektor liegt auf der Achse, um die das Auge gerade rotiert. Der Positionsvektor hingegen liegt auf einer Achse, um die das Auge drehen muss, um von der Ausgangsposition zur Endposition durch eine einzelne Drehung zu gelangen. Daraus wird ersichtlich, dass der Augengeschwindigkeitsvektor nicht gleich dem Augenpositionsvektor sein muss. Rotiert ein Körper beispielsweise erst um eine horizontale und danach um eine vertikale Achse, so zeigt der Positionsvektor in eine Richtung zwischen diesen beiden Achsen, während der Geschwindigkeitsvektor ja in die jeweilige Achse der Bewegungen zeigt.

Die momentane Bewegung des Auges wird also durch den Geschwindigkeitsvektor beschrieben, weshalb auch dieser hauptsächlich für den klinischen Gebrauch verwendet wird.

Eine Möglichkeit bei Verwendung der search-coil Methode die Winkelgeschwindigkeit korrekt aus der Winkelposition zu berechnen, bietet die Algebra der Quaternionen (Tweed et al., 1990). Westheimer verwendete 1957 erstmals Quaternionen zur Darstellung der Augenposition. Ein Vorteil dieser Methode ist ihre Genauigkeit bei der Wiedergabe von Rotationen (Haslwanter, 1995). Da Quaternionen Rotationen in Form von Achsen und Amplituden darstellen, sind sie am besten zur Darstellung von Winkelpositionen und Berechnung von Winkelgeschwindigkeiten geeignet. Aus diesen Gründen wurden Quaternionen auch in der vorliegenden Arbeit zur Berechnung der Augengeschwindigkeit verwendet.

Für weitergehende Darstellungen der zugrundeliegenden Mathematik sei auf Brand und Tait verwiesen (Brand, 1948; Tait, 1890).

2.7.2 Auswertung und Statistik

Die Auswertung der aufgezeichneten Daten erfolgte offline mit LABVIEW-Programmen, die zum Teil in der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen von Karl Beykirch entwickelt wurden.

Die Daten wurden zunächst eingelesen und gefiltert. Das Programm entfernte bei der Auswertung des Versuchsteils Sinuspendel die Anfangs- und Endstücke, um Störeffekte zu Beginn und Ende der Bewegung zu eliminieren. Bei der Datenanalyse des Versuchsteils Rotation wurden Anfangs- und Endpunkte der Auswertung manuell gewählt.

Nun folgte eine interaktive Datenanalyse unter visueller Kontrolle.

Im Versuchsteil Sinuspendel wurden zuerst die Messwerte von Input (Stuhlbewegung) und Output (Augenbewegung) mit Hilfe eines Cursors so angeordnet, dass sich die größtmögliche Annäherung an eine Linearfunktion ergab. Anschließend wurde über einen weiteren Cursor eine sogenannte Desakkadierung durchgeführt. Das heißt die schnellen für die Auswertung unerheblichen Augenbewegungen wurden von den langsamen getrennt und verworfen. Nun wurden die Gain- und Phase-Werte (s. Kap. 2.7.2.1) mit Hilfe einer Fourier-Analyse berechnet.

Im Versuchsteil „Rotation“ konnte ebenfalls unter Zuhilfenahme eines Cursors eine „gefittete“ Exponentialkurve über die Messpunkte gelegt und gleichzeitig eine Desakkadierung durchgeführt werden. Anschließend wurden die Gain-Werte und die Zeitkonstante (s. Kap. 2.7.2.2) berechnet.

Die Daten des Versuchsteils Kopfimpulse wurden wie bei Aw beschrieben und ebenfalls unter visueller Kontrolle ausgewertet (Aw et al., 1996).

2.7.2.1 Sinuspendel

Der **VOR-Gain** für Rotationen ist definiert als der Quotient aus Amplitude der Augenrotation und Amplitude der Kopfrotation. Bei *sinusoidaler Stimulation* wird der Gain aus der maximalen Augengeschwindigkeitsamplitude geteilt durch die

maximale Kopfgeschwindigkeitsamplitude berechnet. Er ist also ein Geschwindigkeits-Gain. Ein VOR, welcher ideale Augenbewegungen generierte, hätte einen Gain = 1. Um so niedriger der Wert ist, desto schlechter werden die Kopfbewegungen kompensiert. Werte > 1 sprechen für einen übererregten VOR.

Der zeitliche Unterschied zwischen Reiz und Antwort wird durch die **Phase** oder besser Phasenverschiebung beschrieben. Sie ist in Grad angegeben. Eine ideale Reizantwort hätte eine Phasenverschiebung = 0°.

Um einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen, wurden sowohl Gain als auch Phase bei sinusförmiger Rotation bestimmt (Tab. 4 und Tab. 5).

Für die statistischen Berechnungen wurden x/y Koordinaten verwendet, wobei der Gain der Länge eines Vektors im Koordinatensystem entspricht. Die Steigung dieses Vektors wird durch die entsprechende Phase bestimmt. Daraus ergibt sich folgende Formel für die Umrechnung:

$$x = \text{Gain} * \cos(\text{Phase}), y = \text{Gain} * \sin(\text{Phase}).$$

Diese Art der Berechnung wurde gewählt, weil sie den VOR genauer beschreibt. Der Gain und die Phase werden in der Literatur meist getrennt aufgeführt, beschreiben aber im Prinzip Richtung und Länge eines Vektors und sollten deshalb für eine umfassendere Beschreibung des Reflexes zusammengefasst werden. Beide Methoden lassen sich statistisch nicht ohne weiteres vergleichen, da sich aufgrund der Umrechnung die Metrik verändert. Zu Unterschieden kommt es beispielsweise bei sehr kleinen oder negativen Phase-Werten, wie sie auch in dieser Arbeit vorkamen.

Statistik: Für den statistischen Vergleich der Werte von Patienten und Kontrollpersonen wurde eine zweidimensionale Multivarianzanalyse (MANOVA) gefolgt vom Hotelling's Test verwendet.

2.7.2.2 Konstante Rotation

Bei anhaltender Rotation mit konstanter Geschwindigkeit wird der Gain aus dem Quotienten von initialer Augengeschwindigkeit und (konstanter) Kopfgeschwindigkeit bestimmt.

Die Geschwindigkeit kompensatorischer, langsamer Augenbewegungen fällt bei anhaltender Rotation immer mehr ab, bis die Augenbewegungen schließlich stagnieren. Der Zeitverlauf dieses Geschwindigkeitsabfalls kann durch eine Exponentialfunktion in Abhängigkeit von der sogenannten Zeitkonstante (*Time Constant, T.C.*) beschrieben werden, welche den zuvor erstellten Diagrammen der per- und postrotatorischen Nystagmen nach der „Methode der kleinsten Quadrate“ (least square fit) angepasst wird. Nach einer Zeitkonstante hat sich die Augengeschwindigkeit auf 37% ihres Ausgangswertes verringert (Leigh and Zee, 1993).

Die Zeitkonstante und die Phasenverschiebung bei niedrigfrequenter sinusoidaler Stimulation stehen in Beziehung zueinander: Umso größer die Zeitkonstante ist, desto kleiner ist die Phasendifferenz zwischen Kopf- und Augenbewegung und desto besser die Kompensation durch den VOR.

Statistik: Für die statistische Analyse wurden Varianzanalysen (ANOVA) und der Dunnett's Test eingesetzt.

2.7.2.3 Kopfimpulse

Der **Gain** bei den Kopfimpulsen ist ebenfalls definiert als Augengeschwindigkeit geteilt durch Kopfgeschwindigkeit. Der Abweichungswinkel δ bezeichnet den Winkel, von welchem die Achse der Augengeschwindigkeit von der perfekten Übereinstimmung mit der Achse der Kopfgeschwindigkeit abweicht. Idealerweise wäre der Abweichungswinkel $\delta = 0$ und der Vektor der Augengeschwindigkeit dem Vektor der Kopfgeschwindigkeit somit parallel aber genau entgegengesetzt. Der VOR-Gain γ für Kopfimpulse entspricht dem Produkt von o.g. Gain und $\cos(\delta)$.

Gain und δ wurden in dem Zeitraum zwischen Beginn des gesetzten Impulses und der ersten Sakkade der Versuchsperson berechnet.

Statistik: Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Varianzanalysen (ANOVA) und dem Dunnett's Test.

3 Ergebnisse

3.1 Sinuspendel

Die Werte für Gain und Phase wurden, um sie mit früheren Arbeiten vergleichen zu können, in Tab. 4 sowie Tab. 6 und Abb. 5 sowie Abb. 6 dargestellt. Außerdem wurden Normgrenzen der Gain-Werte definiert und Abweichungen von diesen in Tab. 5 und Tab. 7 aufgeführt.

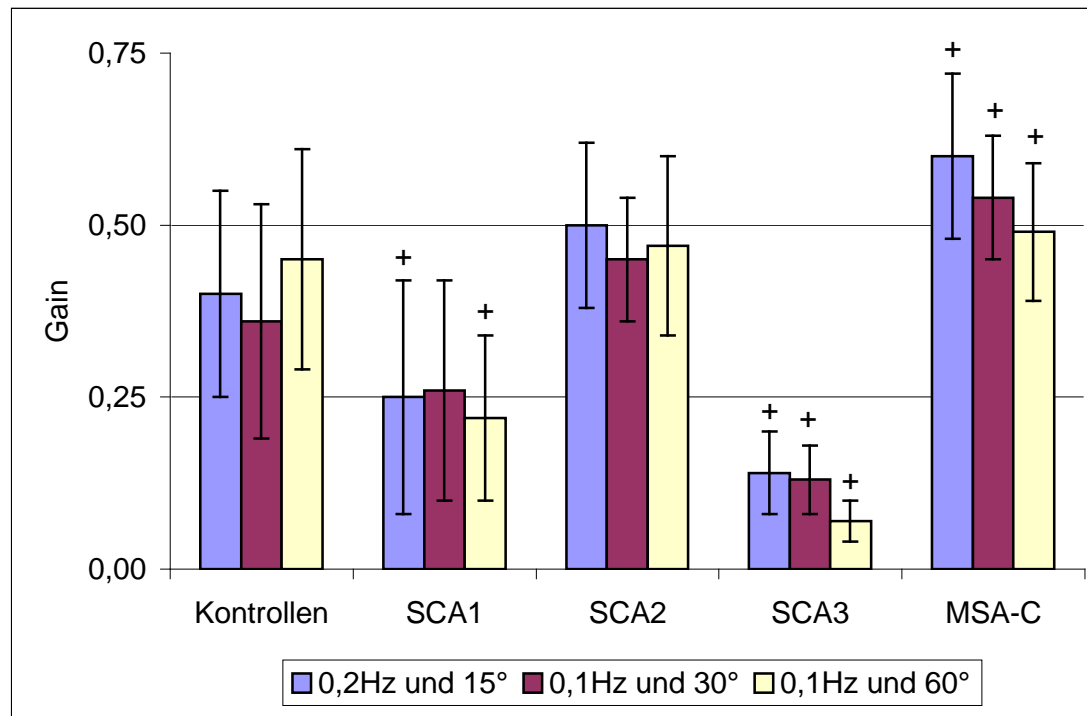
Für die statistische Auswertung wurden, wie bereits zuvor erläutert, entsprechende x/y Koordinaten verwendet.

3.1.1 Vertikale Achse

Tab. 4: Gain und Phase bei Sinuspendel um vertikale Achse (signifikante Wertpaare fett gedruckt)

		<u>0,2Hz und 15°</u>	<u>0,1Hz und 30°</u>	<u>0,1Hz und 60°</u>
SCA1 (n=7)	Gain	0,25 ± 0,17	0,26 ± 0,16	0,22 ± 0,12
	Phase	-20,95 ± 14,75	-9,92 ± 12,47	-4,12 ± 3,97
SCA2 (n=8)	Gain	0,50 ± 0,12	0,45 ± 0,09	0,47 ± 0,13
	Phase	-0,92 ± 8,74	2,25 ± 10,31	3,50 ± 6,66
SCA3 (n=4)	Gain	0,14 ± 0,06	0,13 ± 0,05	0,07 ± 0,03
	Phase	14,10 ± 4,51	25,28 ± 5,99	18,13 ± 12,14
MSA-C (n=8)	Gain	0,60 ± 0,12	0,54 ± 0,09	0,49 ± 0,10
	Phase	2,95 ± 3,70	8,55 ± 5,60	8,25 ± 4,06
Kontrollen (n=13)	Gain	0,40 ± 0,15	0,36 ± 0,17	0,45 ± 0,16
	Phase	-3,74 ± 7,31	-3,70 ± 11,56	1,09 ± 5,55

Abb. 5: Gain (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei Sinuspendel um vertikale Achse (signifikante Werte mit + gekennzeichnet)



Tab. 5: Normgrenzen des Gain bei Sinuspendel um die vertikale Achse: Die Normgrenzen ergeben sich aus dem Mittelwert der Kontrollpersonen ± 2 Standardabweichungen. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, deren Werte absolut außerhalb der Normgrenzen waren, ist in der jeweiligen Spalte aufgeführt. Leere Zeilen bedeuten, dass alle entsprechenden Werte innerhalb der Normgrenzen waren.

Normgrenzen	Gain	<u>0,2Hz und 15°</u>		<u>0,1Hz und 30°</u>		<u>0,1Hz und 60°</u>	
		kleiner	größer	kleiner	größer	kleiner	größer
		0,10 bis 0,70		0,02 bis 0,70		0,13 bis 0,77	
SCA1	Gain	2 (29%)	-	-	-	2 (29%)	-
SCA2	Gain	-	-	-	-	-	-
SCA3	Gain	1 (25%)	-	-	-	4 (100%)	-
MSA-C	Gain	-	1 (13%)	-	1 (13%)	-	-

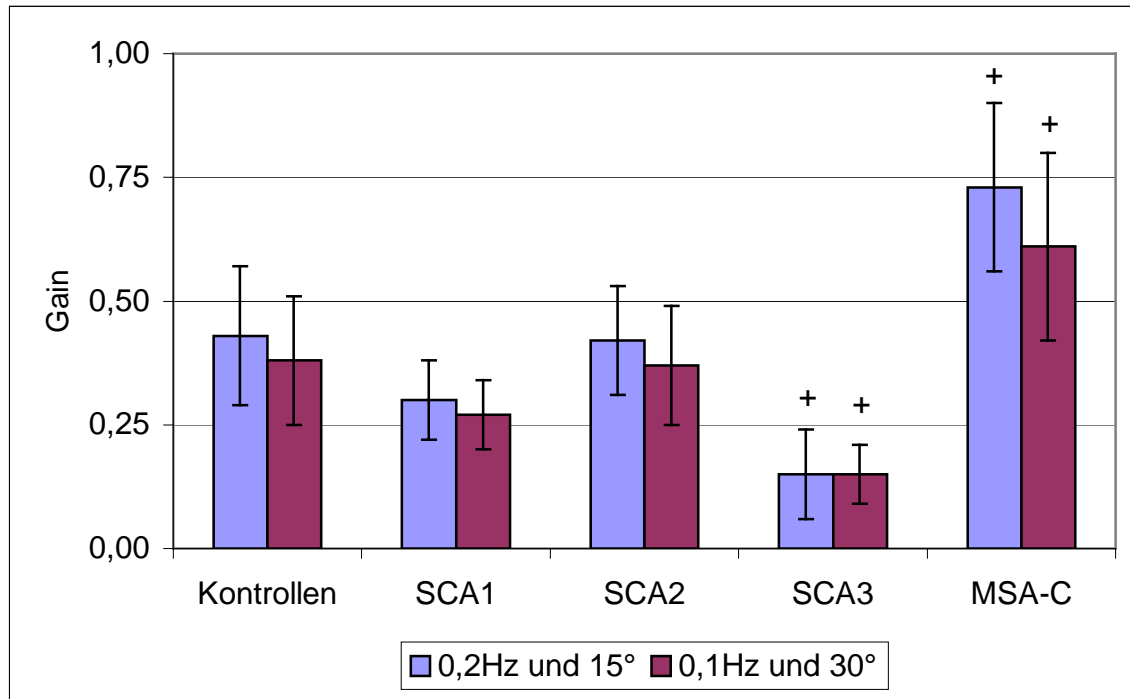
Die sinusförmige Rotation um die *erdvertikale Achse* zeigte eine signifikante Verminderung der Reflexantwort für SCA3 bei allen Bedingungen ($p < 0,01$). Auch SCA1 Patienten hatten einen beeinträchtigten VOR bei 0,1Hz / 60° und 0,2Hz / 15° ($p < 0,05$), während die Beeinträchtigung des VOR bei 0,1Hz / 30° aufgrund der hohen Standardabweichung keine Signifikanz erreichte. SCA2 unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu war die Antwort der MSA-C bei sämtlichen Versuchsanordnungen im Vergleich zu Gesunden signifikant ($p < 0,01$) gesteigert.

3.1.2 Horizontale Achse

Tab. 6: Gain und Phase bei Sinuspendel um horizontale Achse (signifikante Werte fett gedruckt)

		<u>0,2Hz und 15°</u>	<u>0,1Hz und 30°</u>
SCA1 (n=7)	Gain	0,30 ± 0,08	0,27 ± 0,07
	phase	-2,72 ± 6,49	-2,78 ± 4,22
SCA2 (n=8)	Gain	0,42 ± 0,11	0,37 ± 0,12
	phase	1,81 ± 16,29	3,86 ± 17,09
SCA3 (n=4)	Gain	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,06
	phase	13,55 ± 6,09	7,53 ± 10,86
MSA-C (n=8)	Gain	0,73 ± 0,17	0,61 ± 0,19
	phase	4,98 ± 2,96	6,60 ± 6,89
Kontrollen (n=13)	Gain	0,43 ± 0,14	0,38 ± 0,13
	Phase	-2,97 ± 8,13	-4,45 ± 8,27

Abb. 6: Gain (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei Sinuspendel um horizontale Achse (signifikante Werte mit + gekennzeichnet)



Tab. 7: Normgrenzen der Gain-Werte bei Sinuspendel um die horizontale Achse (genauere Erläuterung bei Tab. 5)

Normgrenzen	Gain	<u>0,2Hz und 15°</u>		<u>0,1Hz und 30°</u>	
		0,15 bis 0,71		0,12 bis 0,64	
		kleiner	größer	kleiner	größer
SCA1	Gain	-	-	-	-
SCA2	Gain	-	-	-	-
SCA3	Gain	2 (50%)	-	1 (25%)	-
MSA-C	Gain	-	3 (50%)	-	5 (71%)

Bei sinusförmiger Rotation um die *horizontale Achse* zeigte sich ebenfalls eine verminderte Reflexantwort für SCA3 ($p < 0,01$). Bei SCA1 fand sich zwar eine Beeinträchtigung, sie erreichte allerdings nicht das Signifikanzniveau. SCA2 zeigte keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Auch bei Drehung um die horizontale Achse wurde eine gesteigerte Antwort in der MSA-C Gruppe ($p < 0,01$) nachgewiesen.

3.2 Konstante Rotation

Tab. 8 zeigt die gemessenen Werte und Standardabweichungen für den Gain und die Time Constant bei konstanter Rotation (s. Abb. 7 und Abb. 8). Die Normgrenzen des Gain und der Zeitkonstante und Abweichungen von diesen sind in Tab. 9 dargestellt.

Tab. 8: Gain und Time Constant (T.C.) bei konstanter Rotation um vertikale Achse (signifikante Werte fett gedruckt). Die Zeitkonstante konnte bei SCA3 aufgrund der sehr niedrigen Reflexantwort nicht bestimmt werden.

		<u>Rotation im</u> <u>Uhrzeigersinn</u>	<u>Rotation gegen den</u> <u>Uhrzeigersinn</u>
SCA1 (n=7)	Gain	0,28 ± 0,18	0,29 ± 0,21
	T.C.	11,21 ± 3,81	8,75 ± 1,79
SCA2 (n=8)	Gain	0,51 ± 0,19	0,51 ± 0,25
	T.C.	11,51 ± 2,07	9,76 ± 0,65
SCA3 (n=4)	Gain	0,02 ± 0,01	0,05 ± 0,03
	T.C.	-	-
MSA-C (n=8)	Gain	0,46 ± 0,16	0,55 ± 0,22
	T.C.	9,76 ± 2,0	9,68 ± 1,03
Kontrollen (n=13)	Gain	0,57 ± 0,18	0,60 ± 0,25
	T.C.	11,03 ± 2,37	9,64 ± 0,48

Abb. 7: Gain (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei konstanter Rotation (signifikante Werte mit + gekennzeichnet)

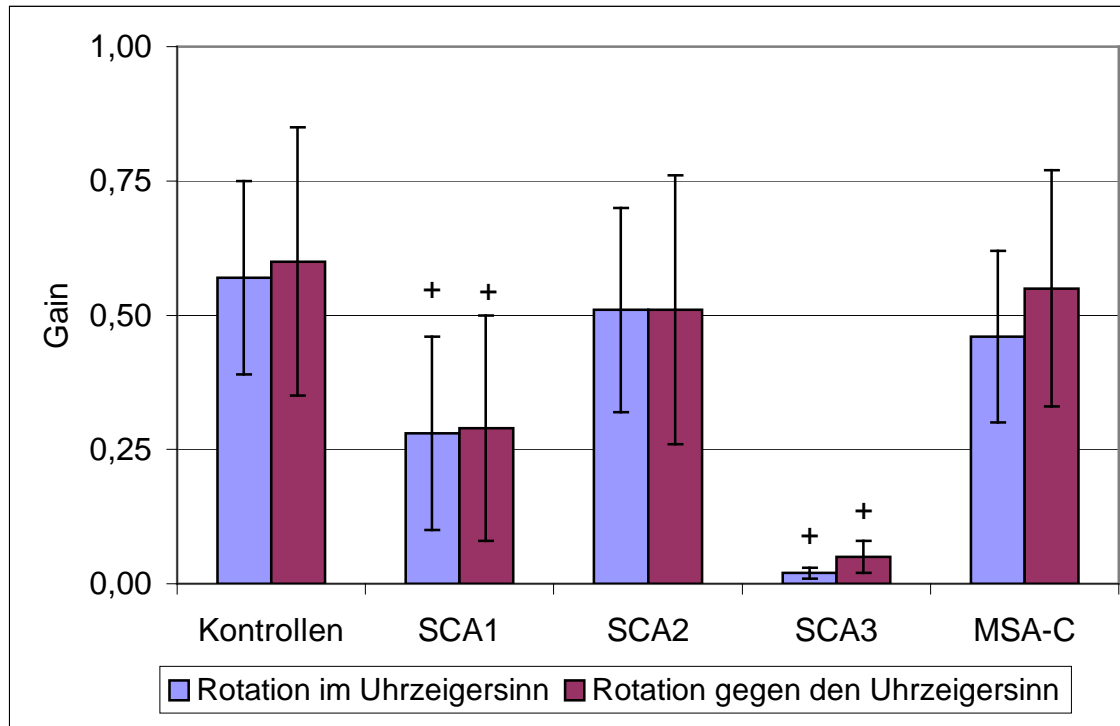
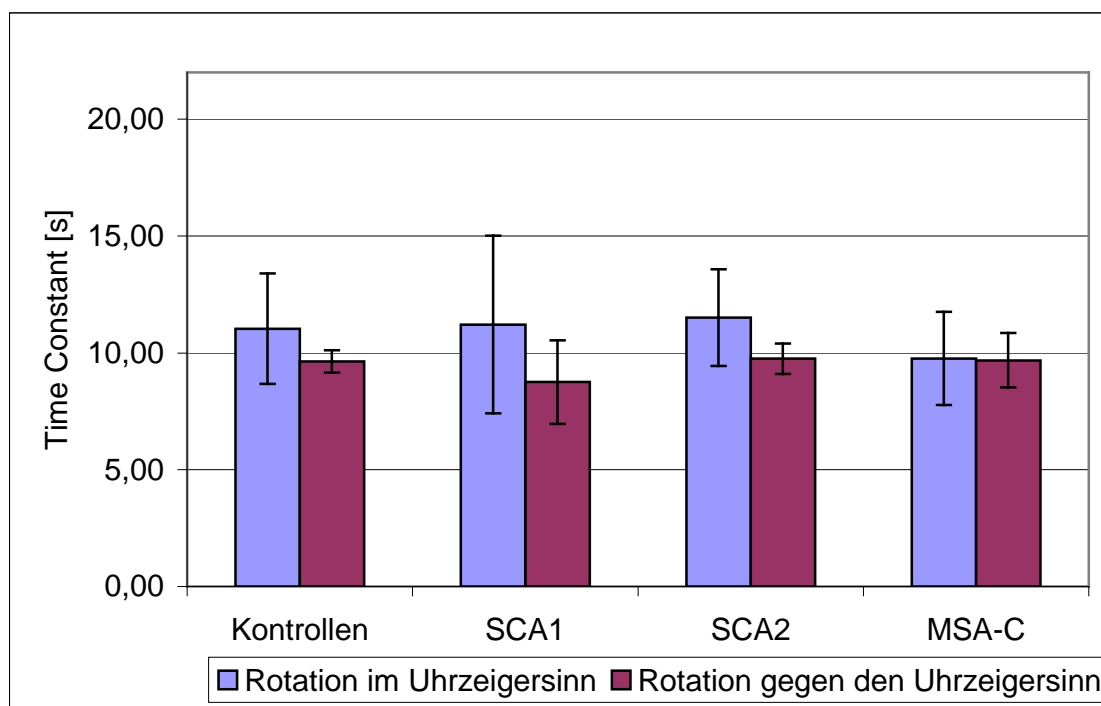


Abb. 8: Time Constant (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei konstanter Rotation



Tab. 9: Normgrenzen von Gain und Zeitkonstante bei konstanter Rotation um die vertikale Achse (nähere Erläuterung bei Tab. 5)

Normgrenzen	Gain T.C.	<u>Rotation im Uhrzeigersinn</u>		<u>Rotation gegen den Uhrzeigersinn</u>	
		0,21 bis 0,93 6,3 bis 15,8 kleiner	größer	0,1 bis 1,1 8,7 bis 10,6 kleiner	größer
SCA1	Gain	2 (29%)	-	2 (29%)	-
	T.C.	1 (14%)	-	-	-
SCA2	Gain	-	-	-	-
	T.C.	-	-	-	-
SCA3	Gain	4 (100%)	-	4 (100%)	-
	T.C.	-	-	-	-
MSA-C	Gain	1 (13%)	-	-	-
	T.C.	-	-	1 (13%)	1 (13%)

Der Gain für SCA1 war bei sämtlichen Tests gegenüber der Kontrollgruppe vermindert ($p < 0,05$). Noch deutlicher war die Verminderung des Gain für SCA3 ($p < 0,01$). SCA2 und MSA-C Patienten zeigten keine Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Zeitkonstante konnte bei SCA3 wie bereits erwähnt aufgrund der sehr niedrigen Reflexantwort nicht erfasst werden. Bei den übrigen Gruppen fanden sich bezüglich der Zeitkonstante keine Unterschiede zur Kontrollgruppe.

3.3 Kopfimpulse

Die Messwerte für den Versuchsteil „Kopfimpulse“ sind in Tab. 10 sowie Tab. 12 und Abb. 9 aufgezeigt. Normgrenzen des Gain und Abweichungen von diesen zeigt Tab. 11 und Tab. 13.

Tab. 10: Gain und delta bei Kopfimpulsen in horizontaler Ebene (signifikante Werte fett gedruckt)

Drehrichtung:		<u>Rechts</u>	<u>Links</u>
SCA1 (n=7)	Gain	0,81 ± 0,17	0,88 ± 0,14
	delta	10,2 ± 3,3	9,7 ± 3,0
SCA2 (n=8)	Gain	1,01 ± 0,24	0,92 ± 0,22
	delta	10,2 ± 6,9	9,8 ± 6,3
MSA-C (n=8)	Gain	1,08 ± 0,07	1,12 ± 0,04
	delta	12,5 ± 5,4	15,5 ± 9,9
Kontrollen (n=13)	Gain	1,05 ± 0,06	1,06 ± 0,05
	delta	6,0 ± 1,5	5,8 ± 1,4

Tab. 11: Normgrenzen des Gain bei Kopfimpulsen in der horizontalen Ebene (nähere Erläuterung bei Tab. 5)

Drehrichtung:		<u>Rechts</u>		<u>Links</u>	
Normgrenzen	Gain	0,93 bis 1,17		0,96 bis 1,16	
		kleiner	größer	kleiner	größer
SCA1	Gain	3 (75%)	-	3 (75%)	-
SCA2	Gain	2 (50%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
MSA-C	Gain	-	-	-	1 (20%)

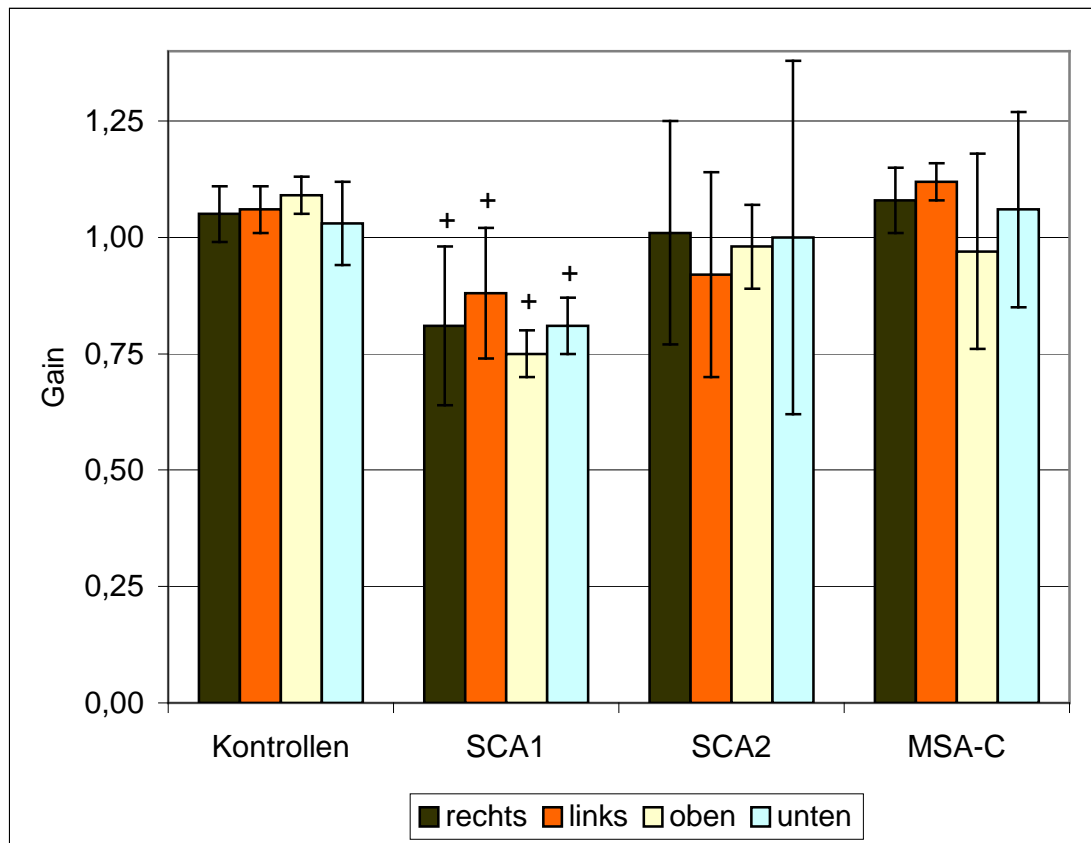
Tab. 12: Gain und delta bei Kopfimpulsen in vertikaler Ebene (signifikante Werte fett gedruckt)

Drehrichtung:		<u>Oben</u>	<u>Unten</u>
SCA1 (n=7)	Gain	0,75 ± 0,05	0,81 ± 0,06
	delta	6,3 ± 2,9	9,3 ± 1,9
SCA2 (n=8)	Gain	0,98 ± 0,09	1,00 ± 0,38
	delta	14,5 ± 6,5	10,3 ± 6,3
MSA-C (n=8)	Gain	0,97 ± 0,21	1,06 ± 0,21
	delta	15,7 ± 8,2	13,9 ± 5,4
Kontrollen (n=13)	Gain	1,09 ± 0,04	1,03 ± 0,09
	delta	6,4 ± 1,9	5,4 ± 1,6

Tab. 13: Normgrenzen des Gain bei Kopfimpulsen in der vertikalen Ebene (nähere Erläuterung bei Tab. 5)

Drehrichtung:		<u>Oben</u>		<u>Unten</u>	
Normgrenzen	Gain	1,01 bis 1,17		0,85 bis 1,21	
		kleiner	größer	kleiner	größer
SCA1	Gain	3 (75%)	-	2 (50%)	-
SCA2	Gain	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)
MSA-C	Gain	3 (60%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)

Abb. 9: Gain (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei Kopfpulsen in horizontaler und vertikaler Ebene (signifikante Werte mit + gekennzeichnet)



SCA1 zeigte einen verminderten Gain, während sich MSA-C und SCA2 nicht von der Kontrollgruppe unterschieden ($\alpha=0,05$). Bei MSA-C wies δ die höchsten Werte auf, allerdings bestand hier auch eine große Standardabweichung. Da δ aber generell klein war (ca. 5-15°), ergaben sich bei der statistischen Auswertung keine signifikanten Änderungen des Gain zu seinem korrespondierenden γ und des γ der verschiedenen Probandengruppen untereinander. Deshalb wurde ausschließlich der Gain für die Auswertung verwendet.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Reflexantwort auf Stimulation des VOR bei verschiedenen Formen cerebellärer Degeneration sowie gesunden Kontrollpersonen vergleichend untersucht. Es zeigte sich eine Beeinträchtigung des VOR bei den erblichen Formen, vor allem SCA1 und SCA3, gegenüber Kontrollpersonen. Im Gegensatz dazu wurde bei der sporadisch auftretenden MSA-C eine Übererregung des VOR gefunden. Im Folgenden werden diese Ergebnisse auch unter Einbeziehung makro- und mikroskopischer Befunde diskutiert und interpretiert.

Der Flocculus sowie der dritte, vierte und sechste Hirnnerv mit den jeweiligen okulomotorischen Kernen sind am Regelkreis des VOR beteiligt. Wie bereits erläutert, erfolgt die Weiterleitung einerseits über den schnellen 3-Neuronen-Reflexbogen und andererseits über einen langsameren, polysynaptischen Weg. Bei Erkrankungen, die das Kleinhirn betreffen, ist der VOR normalerweise übererregt. Dieser Effekt wird auf den Wegfall der hemmenden Wirkung des cerebellären Flocculus und Vermis zurückgeführt (Baloh et al., 1975; Dichgans and Jung, 1975; Dichgans et al., 1978; Thurston et al., 1987; Zee et al., 1976).

Bei MSA-C zeigte sich in der Tat eine gesteigerte Reflexantwort nach sinusoidaler Rotation, während Kopfimpulse sowie eine konstante Rotation eine im Vergleich zu den Kontrollpersonen unveränderte Reaktion produzierten. Antworten auf Kopfimpulse und konstante Rotationen werden hauptsächlich über den schnellen 3-Neuronen-Reflexbogen geleitet. Die niedrigerfrequenten, sinusoidalen Tests erfassen demgegenüber auch den langsameren, polysynaptischen und somit durch andere Hirnstrukturen modifizierten Weg. Bei MSA konnte von Rottach keine Veränderungen des VOR festgestellt werden (Rottach et al., 1996). Untersuchungen des VOR speziell vom cerebellären Typ der MSA sind bislang nicht bekannt.

Die verschiedenen Ergebnisse bei den obengenannten Tests führen zu dem Schluss, dass der 3-Neuronen-Bogen bei MSA-C intakt erscheint und die Übererregung des VOR durch den Wegfall der cerebellären Inhibition hervorgerufen wird.

Im Gegensatz dazu war die Antwort des VOR bei SCA3 deutlich reduziert. Die Verminderung war in dieser Untergruppe vergleichsweise am stärksten ausgeprägt, und bei allen durchgeführten Tests nachzuweisen. Damit sind die vorliegenden Befunde in Übereinstimmung mit okulographischen Befunden (Bürk et al., 1999; Buttner et al., 1998; Nance, 1997).

Auch SCA1 zeigte einen gegenüber den Kontrollpersonen signifikant verminderten VOR bei fast allen Testbedingungen. Bei sinusförmigen Tests um die horizontale Achse erreichte die Verminderung der Werte keine Signifikanz. Das Gleiche galt für den sinusförmigen niedrigfrequenten (0,1°) Test um die Erdvertikale mit großer Amplitude (30°). Da auch diese Werte deutlich vermindert waren, könnte das Signifikanzniveau wahrscheinlich durch die Untersuchung eines größeren Kollektivs erreicht werden. Infolge der geringen Prävalenz der SCA1 ist die Rekrutierung geeigneter Patienten allerdings schwierig. Da der Untersuchungsgang auch gewisse körperliche Voraussetzungen erfordert, können schwerer von der Erkrankung betroffene Patienten an der Untersuchung nicht teilnehmen. Zusätzlich ist die Reflexantwort des VOR bei niedrigfrequenten Tests generell kleiner (Leigh and Zee, 1993), also auch für Verminderungen des VOR weniger empfindlich. Hochfrequente sinusförmige Tests sind allerdings für die Versuchsperson sehr belastend, rufen Übelkeit und Erbrechen hervor und sind somit als Testmethode für die durch die Grunderkrankung eingeschränkten Probanden ungeeignet. Eine Verminderung des VOR bei SCA1 zeigte sich auch in einigen anderen Studien (Bürk et al., 1999; Klostermann et al., 1997), während Buttner keine Beeinträchtigung fand (Buttner et al., 1998). Klostermann verwendete sinusoidale Tests und konstante Rotationen, Bürk ausschließlich konstante Rotationen und Buttner sinusoidale Tests.

Bei Patienten mit SCA2 konnten keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollpersonen festgestellt werden. Dafür waren nicht nur die relativ hohen Standardabweichungen verantwortlich, sondern auch die Mittelwerte lagen in einem den Kontrollpersonen ähnlichen Bereich. Diese Ergebnisse werden auch durch andere Studien bestätigt (Bürk et al., 1999).

Zusammenfassend ist bei SCA1 und SCA3 von einer Störung des 3-Neuronen-Reflexbogens auszugehen. Eine rein cerebelläre Degeneration würde schließlich bei intaktem Reflexbogen zu einer Desinhibition des VOR führen. Bei MSA-C hingegen scheint der Reflexbogen intakt zu sein, während die physiologische Modifikation des Reflexes durch das Kleinhirn aufgrund dementsprechender Degenerationsmuster gestört wird.

Andere Autoren verglichen andere Kollektive wie z.B. die olivo-pontocerebelläre Atrophie (OPCA) und die cerebelläre Atrophie (CA) (Moschner et al., 1994; Wessel et al., 1998). Bei dieser Einteilung fielen erbliche und sporadisch auftretende Fälle in identische Gruppen. Moschner fand eine Verminderung des VOR bei OPCA. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten aus der Gruppe der CA erhöhte Werte für den VOR-Gain. Beide Gruppen setzten sich zu gleichen Anteilen aus sporadischen und autosomal dominant vererbten Fällen zusammen.

Später fand Wessel ebenfalls verminderte VOR-Gains bei OPCA und vermutete, dass eine extracerebelläre Schädigung für die Verminderung des VOR verantwortlich sein könnte.

Ein direkter Vergleich mit diesen Studien ist nicht zulässig. Im nachhinein liegt aber die Vermutung nahe, dass der Anteil erblicher Fälle für die Verminderung des VOR in der Gruppe der OPCA verantwortlich gewesen ist.

Eine Beeinträchtigung des VOR beeinflusst das Beschwerdebild der betroffenen Patienten erheblich. Bei Kopfbewegungen kann es zu Schwindel, Doppelbildern, Unschärfsehen und Unsicherheit beim Stehen kommen. Bei der physiotherapeutischen Behandlung sollte ein beeinträchtigter VOR

berücksichtigt werden. Unbewegte Gegenstände beim Gehen als Referenzpunkte zu suchen und zu fixieren, kann Betroffenen zum Beispiel eine große Hilfe sein.

Die cerebelläre Degeneration ist ein gemeinsames Kennzeichen von sporadisch auftretender MSA-C und hereditärer SCA. Morphometrische MRI-Studien haben vergleichbare Grade cerebellärer Atrophie bei SCA1, SCA2, SCA3 und MSA-C ergeben (Bürk et al., 1996; Bürk et al., 2004). Unterschiede des VOR zwischen erblichen und sporadischen cerebellären Erkrankungen wären mit einer zusätzlichen extracerebellären Schädigung, welche nicht Teil des degenerativen Prozesses bei MSA-C ist, zu erklären.

Eine Degeneration des Ncl. vestibulares wurde in neuropathologischen Untersuchungen bei SCA1, SCA2 und SCA3, aber auch bei MSA-C beschrieben (Burn and Jaros, 2001; Dürr et al., 1995; Jellinger and Tarnowska-Dziduszko, 1971; Mizutani et al., 1988; Robitaille et al., 1995;; Sequeiros and Coutinho, 1993). Bei SCA3 zeigte Rüb 2004, dass alle Bestandteile des vestibulären Kernkomplexes in den degenerativen Prozess einbezogen sein können (Rüb et al., 2004): In allen 4 untersuchten Fällen waren der laterale (LN) sowie der obere (SN) Kern und in 3 von 4 Fällen auch der mediale Kern (MV) betroffen. Diese Untersuchungen würden die Beeinträchtigung des VOR bei den SCAs und insbesondere bei SCA3 sehr gut erklären. Wenning beschrieb auch bei MSA eine Schädigung des Ncl. vestibulares, die allerdings als diskret eingestuft wurde (Wenning et al., 1997). Eine vergleichende Untersuchung über den Grad der Schädigung vestibulärer Kerne bei MSA-C und SCA existiert bislang aber noch nicht.

Alternativ muss eine Läsion im distalen, afferenten Teil des Reflexbogens, also des Gleichgewichtsorganes selbst oder des dazugehörigen Hirnnervs bei SCA diskutiert werden. Bei MSA-C hingegen ist eine Störung des peripheren Systems unwahrscheinlich. Von daher scheint eine Schädigung der Afferenz ein alternatives Konzept.

An welcher Stelle des 3-Neuronen-Reflexbogens die Schädigung und folglich Beeinträchtigung des Reflexes lokalisiert ist, bleibt letztlich unbeantwortet.

Die Hirnstammschädigung bei SCA2 ist im Vergleich zu SCA1 und SCA3 stark, obwohl die Reflexantworten des VOR weitgehend normal waren. Dagegen fällt die Hirnstammschädigung bei SCA3 eher mild aus, obwohl gerade bei SCA3 die niedrigsten Reflexantworten des VOR verzeichnet wurden. SCA1 nimmt in der Schwere des degenerativen Prozesses eine intermediäre Stellung zwischen SCA2 und SCA3 ein. Die Hirnstammatrophie bei MSA-C ist ausgeprägt (Bürk et al., 2005; Schulz et al., 1994), der VOR dagegen übersteigert.

Somit finden sich trotz bei SCA1, SCA2, MSA-C und weniger auch bei SCA3 vorhandener OPCA starke Unterschiede in der Reflexantwort des VOR. Vor allem bei SCA3 und SCA2 zeigt sich dabei eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Atrophie und der entsprechenden Klinik.

Die Degeneration des Hirnstammes sollte daher nicht als ein globaler, relativ unspezifisch verlaufender Prozess angesehen werden, sondern vielmehr scheint dieser Prozess bestimmte neuronale Strukturen je nach zugrundeliegender Erkrankung stärker als andere zu betreffen.

Die makroskopischen Veränderungen sind deshalb ohne eine differenzierte mikroskopische Beurteilung nicht aussagekräftig für das Ausmaß und das Muster der Schädigungen. Vergleichend anatomisch-neuropathologische Untersuchungen sind für eine weitergehende Beurteilung notwendig.

5 Zusammenfassung

Hirnstrukturen im Hirnstamm und im Kleinhirn, welche an der Generierung des vestibulookulären Reflexes (VOR) maßgeblich beteiligt sind, werden bei cerebellären Systemerkrankungen in der Regel degenerativ geschädigt.

Die Bestandteile des 3-Neuronen-Reflexbogens des VOR sind die Haarzellrezeptoren des Labyrinths, das erste vestibuläre Neuron und das Kerngebiet des N. vestibularis im Hirnstamm sowie die okulomotorischen Kerne und ihre zugehörigen Hirnnerven (Nn. oculomotorius, trochlearis und abducens). Dieser Reflex wird über indirekte, langsamere Verbindungen mit zentralen Arealen moduliert. So besteht beispielsweise ein hemmender Einfluss des cerebellären Flocculus und Vermis auf den VOR.

Neuropathologisch findet sich eine olivo-ponto-cerebelläre Atrophie (OPCA) bei den drei in Deutschland am häufigsten vorkommenden autosomal dominant vererbten spinocerebellären Ataxien (SCA1, SCA2 und SCA3) aber auch bei der sporadisch auftretenden Multisystematrophie vom cerebellären Typ (MSA-C).

Die Reflexantwort des VOR wurde bei den genannten neurodegenerativen Erkrankungen sowie gesunden Kontrollpersonen vergleichend analysiert. So konnte anhand der Physiologie des VOR das degenerative Muster untersucht werden.

Mit Hilfe sinusoidaler Tests niedriger Frequenz zeigte sich ein abgeschwächter VOR bei SCA3 und SCA1 sowie eine Übererregung bei MSA-C. Die per- und postrotatorische Auswertung bei konstanter Rotation ergab eine Verminderung des VOR-Gain für SCA3 und SCA1, während bei MSA-C keine Veränderung festgestellt wurde. Bei schnellen Kopfpulsen fand sich ein ähnliches Bild, d.h. eine Verminderung bei SCA1 und eine normale Antwort bei MSA-C. SCA2 zeigte insgesamt keine pathologischen Veränderungen des VOR (Daten für SCA3 bei Kopfpulsen waren leider nicht auswertbar).

Diese Daten lassen auf Unterschiede im Degenerationsmuster der verschiedenen Erkrankungen schließen.

Bei MSA-C zeigte sich eine Steigerung des Reflexes nur bei niedrigfrequenter, sinusoidaler Stimulation, welche eine zentrale Modulation des VOR miterfasst. Dies weist bei MSA-C auf eine Desinhibition und damit Übererregung des VOR durch cerebelläre Schädigung bei intaktem 3-Neuronen-Reflexbogen hin.

Da eine vergleichbare cerebelläre Schädigung auch bei den SCA's vorliegt, sind die gefundenen Unterschiede im Reflexverhalten wahrscheinlich Folge einer weiteren extracerebellären Schädigung, welche nicht Teil des degenerativen Prozesses bei MSA-C ist. Tatsächlich legen verminderte Antworten bei allen durchgeführten Tests eine Schädigung des 3-Neuronen-Reflexbogens im Hirnstamm zumindest bei SCA1 und SCA3 nahe.

Zur entsprechenden Makroskopie findet sich allerdings eine Diskrepanz, da die Hirnstammatrophie bei SCA3 vergleichsweise am Geringsten ausgeprägt ist, die Reflexantwort bei SCA3 aber am Stärksten beeinträchtigt war.

Eine mögliche Ursache lässt sich in den Kerngebieten der Nn. vestibulares oder auch weiter distal im afferenten Schenkel (Innenohr, N. vestibularis) annehmen. Die Degeneration des Ncl. vestibulares wurde sowohl bei SCA aber auch als eher diskret ausgeprägt bei MSA-C beschrieben. Hier werden vergleichende neuropathologische Studien weiterführen.

Die im Rahmen dieser Studie erzielten Ergebnisse belegen die These, dass die Neurodegeneration bei den untersuchten Erkrankungen kein unspezifisch verlaufender Prozess ist, sondern bestimmte Strukturen in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ätiologie in spezifischer und charakteristischer Weise betrifft.

6 Literaturverzeichnis

Adams RD, van Bogaert L, Van der Eecken H. Dégénérescences nigro-striées et cérébello-nigro-striées. (Unicité clinique et variabilité pathologique des dégénérescences préséniles à forme de rigidité extrapyramidale). *Psychiat Neurol Basel* 1961; 142: 219-259.

Aw ST, Haslwanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. I. Responses in normal subjects. *J Neurophysiol* 1996; 76: 4009-20.

Baloh RW, Jacobson KM, Socotch TM. The effect of aging on visual-vestibuloocular responses. *Exp Brain Res* 1993; 95: 509-516.

Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B, Kaufmann H. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol* 2002; 59: 835-42.

Brand L. Vector and tensor analysis (Chap. 10). New York: Wiley, 1948.

Brodal A, Hoivik B. Site and mode of termination of primary vestibulocerebellar fibers in the cat. *Arch Ital Biol* 1964; 102: 1-21.

Bürk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, Laccone F, Didierjean O, Brice A, Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996; 119 (Pt 5): 1497-505.

Bürk K, Bühring U, Schulz JB, Zühlke C, Hellenbroich Y, Dichgans J. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. *Arch Neurol* 2005; 62: 981-5.

Bürk K, Fetter M, Abele M, Laccone F, Brice A, Dichgans J, Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *J Neurol* 1999; 246: 789-97.

Bürk K, Globas C, Wahl T, Bühring U, Dietz K, Zühlke C, Luft A, Schulz JB, Voigt K, Dichgans J. MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia. *Brain* 2004; 127: 175-81.

Burn DJ, Jaros E. Multiple system atrophy: cellular and molecular pathology. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001; 54: 419-426.

Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1998; 55: 1353-7.

Collewijn H, Van der Steen J, Ferman L, Jansen TC. Human ocular counterroll: assessment of static and dynamic properties from electromagnetic scleral coil recordings. *Exp Brain Res* 1985; 59: 185-96.

Coutinho P, Guimaraes A, Scaravilli F. The pathology of Machado-Joseph disease. Report of a possible homozygous case. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982; 58: 48-54.

Currier RD. A classification for ataxia. *Adv Neurol* 1984; 41: 1-4.

Déjèrine J, Thomas AA. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpêtr* 1900; 13: 330-370.

Dichgans J, Jung R. Oculomotor abnormalities due to cerebellar lesions. In: Lennerstrand G and Bach-y-Rita P, editors. *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications*. Oxford: Pergamon, 1975: 281-298.

Dichgans J, von Reutern GM, Rommelt U. Impaired suppression of vestibular nystagmus by fixation in cerebellar and noncerebellar patients. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978; 226: 183-99.

Donders FC. Beitrag zur Lehre von den Bewegungen des menschlichen Auges. *Holländische Beiträge zu den anat. und physiol. Wissenschaften*. Vol 1, 1847: 104-145.

Dürr A, Smadja D, Cancel G, Lezin A, Stevanin G, Mikol J, Bellance R, Buisson GG, Chneiweiss H, Dellanarc J, Agid J, Brice A, Vernant JC. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies). Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain* 1995; 118 (Pt 6): 1573-81.

Ferman L, Collewijn H, Jansen TC, van den Berg AV. Human gaze stability in the horizontal, vertical and torsional direction during voluntary head movements, evaluated with a three dimensional scleral induction coil technique. *Vision Res* 1987; 27: 811-828.

Genis D, Matilla T, Volpini V, Rosell J, Davalos A, Ferrer I, Molins A, Estivill X. Clinical, neuropathologic, and genetic studies of a large spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) kindred: (CAG)_n expansion and early premonitory signs and symptoms. *Neurology* 1995; 45: 24-30.

Gilman S, Low P, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler C, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Auton Res* 1998; 8: 359-62.

Gispert S, Twells R, Orozco G, Brice A, Weber J, Heredero L, Scheufler K, Riley B, Allotey R, Nothers C, Hillermann R, Lunkes A, Khati C, Stevanin G, Hernández A, Magariño C, Klockgether T, Dürr A, Chneiweiss H, Enczmann J, Farrall M, Beckmann J, Mullan M, Wernet P, Agid Y, Freund HJ, Williamson R, Auburger G, Chamberlain S. Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-24.1. *Nat Genet* 1993; 4: 295-9.

Goldfarb LG, Chumakov MP, Petrov PA, Fedorova NI, Gajdusek DC. Olivopontocerebellar atrophy in a large Yakut kinship in eastern Siberia. *Neurology* 1989; 39: 1527-30.

Greenfield JG. *The spino-cerebellar degenerations*. Springfield (IL): Thomas, 1954.

Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988; 45: 737-9.

Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151-5.

Harding AE. The clinical features and classifications of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of 'the Drew family of Waleworth.' *Brain* 1982; 105: 1-28.

- Hardy WE. Random Reflections on ophtalmo-optical history, techniques, philosophy, literature and personalities. London: The Hatton Pr., 1934.
- Haslwanter T. Mathematics of three-dimensional eye rotations. *Vision Res* 1995; 35: 1727-39.
- Helmholtz H. Voss, Handbuch der Physiologischen Optik. Hamburg, Leibzig, 1867.
- Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain* 1907; 30: 466-488.
- Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, Weber C, Mandel JL, Cancel G, Abbas N, Dürr A, Didierjean O, Stevanin G, Agid J, Brice A. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996; 14: 285-91.
- Ito M. The cerebellum and neural control. Raven press, New York, 1984
- Jellinger K, Tarnowska-Dziduszko E. (CNS lesions in olivo-ponto-cerebellar atrophies). *Z Neurol* 1971; 199: 192-214.
- Kameya T, Abe K, Aoki M, Sahara M, Tobita M, Konno H, Itoyama Y. Analysis of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)-related CAG trinucleotide expansion in Japan. *Neurology* 1995; 45: 1587-94.
- Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I, Kimura J, Narumiya S, Kakizuka A. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8: 221-8.
- Klockgether T, Bürk K, Dichgans J. Cerebelläre Bewegungsstörungen. In: Conrad B and Ceballos-Baumann A, editors. *Bewegungsstörungen, Klinik, Therapie, Pathophysiologie*. Stuttgart, New York: Thieme, 1995.
- Klockgether T, Kramer B, Lüdtke R, Schöls L, Laccone F. Repeat length and disease progression in spinocerebellar ataxia type 3. *Lancet* 1996; 348: 830.

Klockgether T, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Welte D, Schulz JB, Abele M, Bürk K, Laccone F, Brice A, Dichgans J. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. *Brain* 1998; 121 (Pt 9): 1687-93.

Klockgether T, Wüllner U, Spauschus A, Evert B. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Mov Disord* 2000; 15: 604-12.

Klostermann W, Zühlke C, Heide W, Kömpf D, Wessel K. Slow saccades and other eye movement disorders in spinocerebellar atrophy type 1. *J Neurol* 1997; 244: 105-11.

Koenig E, Westermann H, Jäger H, Sell G, Bechert K, Fetter M, Dichgans J. A new multiaxis rotating chair for oculomotor and vestibular function testing in humans. *Neuro-Ophthalmology* 1996; 16: 157-162.

Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. Philadelphia: Davis, F. A., 1993.

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

Lowenstein O, Sand A. The mechanism of the semicircular canal. A study of responses of single-fibre preparations to angular accelerations and to rotation at constant speed. *Proc. R. Soc. London Ser. B.* 1940; 129: 256-275.

Maciel P, Gaspar C, DeStefano AL, Silveira I, Coutinho P, Radvany J, Dawson DM, Sudarsky L, Guimaraes J, Loureiro JEL, Nezarati MM, Corwin LI, Lopes-Cendes I, Rooke K, Rosenberg R, MacLeod P, Farrer LA, Sequeiros J, Rouleau GA. Correlation between CAG repeat length and clinical features in Machado-Joseph disease. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 54-61.

Mizutani T, Satoh J, Morimatsu Y. Neuropathological background of oculomotor disturbances in olivopontocerebellar atrophy with special reference to slow saccade. *Clin Neuropathol* 1988; 7: 53-61.

Moschner C, Perlman S, Baloh RW. Comparison of oculomotor findings in the progressive ataxia syndromes. *Brain* 1994; 117 (Pt 1): 15-25.

Nance MA. Clinical aspects of CAG repeat diseases. *Brain Pathol* 1997; 7: 881-900.

Orozco G, Estrada R, Perry TL, Arana J, Fernandez R, Gonzalez-Quevedo A, Galarraga J, Hansen S. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989; 93: 37-50.

Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LP, Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; 4: 221-6.

Paterka RJ, Black FO, Schoenhoff MB. Age-related changes in human vestibulo-ocular reflexes: sinusoidal rotation and caloric tests. *J Vestibular Res* 1: 49-59.

Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, Pearlman S, Starkman S, Orozco-Diaz G, Lunkes A, DeJong P, Rouleau GA, Auburger G, Korenberg JR, Figueroa C, Sahba S. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996; 14: 269-76.

Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 12: S5-S10.

Robinson DA. A Method of Measuring Eye Movement Using a Scleral Search Coil in a Magnetic Field. *IEEE Trans Biomed Eng* 1963; 10: 137-45.

Robitaille Y, Schut L, Kish SJ. Structural and immunocytochemical features of olivopontocerebellar atrophy caused by the spinocerebellar ataxia type 1 (SCA-1) mutation define a unique phenotype. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90: 572-81.

Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P. Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* 1976; 26: 703-14.

Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 1996; 39: 368-77.

Rüb U, Brunt ER, de Vos RA, Del Turco D, Del Tredici K, Gierga K, Schultz C, Ghebremedhin E, Bürk K, Auburger G, Braak H. Degeneration of the central vestibular system in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) patients and its possible clinical significance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 402-14.

Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, Wakisaka A, Tashiro K, Ishida Y, Ikeuchi T, Koide R, Saito M, Sato A, Tanaka T, Hanyu S, Takiyama Y, Nishizawa M, Shimizu N, Nomura Y, Segawa M, Iwabuchi K, Eguchi I, Tanaka H, Takahashi H, Tsuji S. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996; 14: 277-84.

Schöls L, Amoiridis G, Buttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997; 42: 924-32.

Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Müller-Schauenburg W, Spieker S, et al. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with ¹²³I-BZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1047-56.

Schut JW. Hereditary ataxia; a survey of certain clinical, pathologic and genetic features with linkage data on five additional hereditary factors. *Am J Hum Genet* 1951; 3: 93-110.

Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 1993; 61: 139-53.

Spadaro M, Giunti P, Lulli P, Frontali M, Jodice C, Cappellacci S, Morellini M, Persichetti F, Trabace S, Anastasi R, Morocutti C. HLA-linked spinocerebellar ataxia: a clinical and genetic study of large Italian kindreds. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 257-65.

Stevanin G, Le Guern E, Ravise N, Chneiweiss H, Dürr A, Cancel G, Vignal A, Boch AL, Ruberg M, Penet C, Pothin Y, Lagroua I, Haguénau M, Rancurel G, Weissenbach J, Agid Y, Brice A. A third locus for autosomal dominant cerebellar ataxia type I maps to chromosome 14q24.3-qter: evidence for the existence of a fourth locus. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 11-20.

Szentágothai J. Die zentrale Innervation der Augenbewegungen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1943; 116: 721-760.

Tait PG. An elementary treatise on quaternions. Cambridge University Press. Cambridge, 1890.

Takiyama Y, Oyanagi S, Kawashima S, Sakamoto H, Saito K, Yoshida M, Tsuji S, Mizuno Y, Nishizawa M. A clinical and pathologic study of a large Japanese

family with Machado-Joseph disease tightly linked to the DNA markers on chromosome 14q. *Neurology* 1994; 44: 1302-8.

Thurston SE, Leigh RJ, Abel LA, Dell'Osso LF. Hyperactive vestibulo-ocular reflex in cerebellar degeneration: pathogenesis and treatment. *Neurology* 1987; 37: 53-7.

Tweed D, Cadera W, Vilis T. Computing three-dimensional eye position quaternions and eye velocity from search coil signals. *Vision Res* 1990; 30: 97-110.

Tweed D, Vilis T. Implications of rotational kinematics for the oculomotor system in three dimensions. *J Neurophysiol* 1987; 58: 832-49.

Wall C, Black FO, Hunt AE. Effects of age, sex and stimulus parameters upon vestibulo-ocular responses to sinusoidal rotation. *Acta Otolaryngol* 1984; 98: 270-8.

Wessel K, Moschner C, Wandinger KP, Kömpf D, Heide W. Oculomotor testing in the differential diagnosis of degenerative ataxic disorders. *Arch Neurol* 1998; 55: 949-56.

Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord.* 1997; 12(2): 133-47.

Westheimer G. Kinematics of the eye. *J Opt Soc Am* 1957; 47: 967-74.

Zee DS, Yee RD, Cogan DG, Robinson DA, Engel WK. Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 1976; 99: 207-34.

Danksagung

Zum Abschluss möchte ich allen Personen, die zum Gelingen dieser Dissertation beitragen konnten, ganz herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Dr. K. Beykirch für sein stets offenes Ohr bei allen Fragen und die maßgebliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche, sowie Auswertung und Interpretation der Daten.

Frau PD Dr. K. Bürk für die freundliche Überlassung des Themas sowie wissenschaftlicher Hilfe, kritische Durchsicht des Manuskripts und Unterstützung bei allen Problemen.

Herrn Prof. Dr. Dietz für die fachlich hervorragende Hilfe bei allen statistischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. J. Dichgans gilt mein Dank für die großzügige Bereitstellung von Untersuchungsräumen.

Schließlich soll noch allen Versuchspersonen und Patienten gedankt werden, die sich freundlicherweise für die teilweise doch unangenehmen Belastungen zur Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

- Name: Marcus Andreas Nauth
- geboren: 09.11.1975 in Marburg
- Familienstand: verheiratet mit Gordana Nauth, geb. Hmura
- Kinder: Luis Valentin Nauth geboren am 15.05.2003
- Eltern: Heidi Nauth, geb. Schramm
Prof. Dr. Hans-Friedrich Nauth

Beruf

- Seit 15.03. 2004: Assistenzarzt in der gynäkologischen Abteilung der Klinik Tettngang

Praktisches Jahr

- 1. Tertial 2002: 2 Monate Allgemeinchirurgie am Provincial Hospital in Port Elisabeth, Südafrika
2 Monate Unfallchirurgie an der BG-Unfallklinik in Tübingen
- 2. Tertial 2003: 4 Monate Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen
- 3. Tertial 2003: 4 Monate Innere Medizin an der Universitätsklinik Tübingen

Hochschulbildung

- 1997: Beginn des Medizinstudiums an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
- 1997-2003: Fortsetzung und Beendigung des Medizinstudiums an der Eberhardt-Karls-Universität in Tübingen
- 1999: Ärztliche Vorprüfung
- 2000: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 2002: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 2003: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Schulbildung

- 1983-1987: Grundschule in Gögglingen, Ulm
- 1987-1992: Gymnasium in Stuttgart
- 1992-1995: Gymnasium in Friedrichshafen
- 1995: Allgemeine Hochschulreife