

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Kognitive Neurologie

**Die augenpositionsabhängige Entladung von
Purkinjezellen im okulomotorischen Vermis während
der Ausführung von Sakkaden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Friemann, Anna Margareta

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. H.-P. Thier

2.Berichterstatter: Professor Dr. H. Wilhelm

Tag der Disputation: 03.05.2017

Für Karoline, Johannes

und

Daniel

1	Inhaltsverzeichnis	
2	Inhaltsverzeichnis	1
3	Abkürzungsverzeichnis	4
4	1. Einleitung.....	6
5	1.1 Cerebellum	8
6	1.1.1 Anatomie des Cerebellums.....	8
7	1.1.2 Histologischer Aufbau des cerebellären Cortex	10
8	1.1.3 Kletter- und Moosfasern als Eingänge des Cerebellums.....	12
9	1.1.4 Okulomotorischer Vermis	14
10	1.2 Okulomotorik: Sakkaden und „Pulse-Step-Mechanismus“.....	15
11	1.2.1 Der Augenmuskelapparat als mechanisches Modell.....	18
12	1.3 Das „Gain-Field-Prinzip“	20
13	1.3.1 Das „Gain-Field-Prinzip“ als Lösungsansatz zur	
14	Koordinatentransformation	20
15	1.3.2 Alternative Interpretation der Gain Fields.....	26
16	1.3.3 Gain Fields im Cerebellum?.....	28
17	2. Material und Methoden	31
18	2.1 Versuchstier.....	31
19	2.2 Chronische Aufzeichnung neuronaler Aktivität.....	31
20	2.3 Augenbewegungssignale	34
21	2.4 Elektrophysiologische Ableitungen.....	35
22	2.4.1 Elektroden.....	35
23	2.4.2 Elektrodensystem (MT, Multidrive Terminal).....	35
24	2.5 Ablauf des Experimentes, Ableitraum	37
25	2.6 Lokalisation des okulomotorischen Vermis des Cerebellums.....	39
26	2.7 Isolierung der Signale einer Purkinjezelle.....	39
27	2.8 Paradigma	41
28	2.8.1 Gedächtnis-geführte Sakkaden.....	43
29	2.9 Analyse der Rohdaten.....	43
30	2.9.1 „Poisson-Spike-Train-Analyse“	43
31	2.9.2 Statistische Analyse.....	45
32	2.9.3 Test auf Abhängigkeit der Spontanaktivität von Startpunkt und	
33	Richtung der Sakkade	47
34	2.9.4 Test auf Abhängigkeit der sakkadenkorrelierten Aktivität von	
35	Startpunkt und Richtung der Sakkade.....	47
36	2.9.4.1 Erstellung einer Vorzugsrichtungs-Kurve.....	48
37	2.9.5 Kontrolle der Sakkadenmetrik.....	48

38	2.9.6 Multiple Regressionsanalyse	49
39	2.9.7 Testung auf Planarität der augenpositionsabhängigen Entladungsrate	50
40	2.9.8 Analyse der Latenz zwischen Augenbewegungen und	
41	sakkadenkorrelierten Bursts	51
42	3. Ergebnisse	53
43	3.1 Identifizierung der Purkinjezelle	53
44	3.2 Verschiedene perisakkadische Entladungsmuster der Purkinjezellen.....	61
45	3.3 Bevorzugte Entladungsratenrichtung der Purkinjezellen	66
46	3.4 Test der Entladungsraten auf Abhängigkeit vom Startpunkt der Sakkade:	
47	Prüfung der Einzelzelldaten auf das Vorhandensein eines	
48	Augenpositionseffekts	70
49	3.4.1 Augenpositionsabhängigkeit während Spontanaktivität von	
50	Purkinjezellen	72
51	3.4.2 Burst-Dauer versus Entladungsrate während des Bursts:	
52	Unterschiedliche Informationen mit unterschiedlicher	
53	Augenpositionsabhängigkeit?	73
54	3.5 Augenpositionseffekt und Sakkadenmetrik: Gibt es einen Zusammenhang?	74
55	3.6 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse mit den Variablen aller	
56	Startpositionen, aller Sakkadenrichtungen und der Sakkadenmetrik	78
57	3.6.1 Beispiele für Purkinjezellen mit augenpositionsabhängiger Entladung	
58	während der Ausführung einer Sakkade	83
59	3.7 Entladungs-Latenz	89
60	3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse	91
61	4. Diskussion	92
62	4.1 Elektrophysiologische Ableitung im posterioren Vermis	93
63	4.1.1 Identifizierung der Purkinjezelle	93
64	4.1.2 „Poisson-Spike-Train-Analyse“	94
65	4.1.3 Paradigma.....	95
66	4.1.4 Bevorzugte Entladungsrichtung	96
67	4.1.5 Entladungsmuster	98
68	4.1.6 Sakkadenmetrik	99
69	4.2 Gain Fields im Cerebellum?	103
70	4.2.1 Geringe Anzahl sakkadenkorrelierter Purkinjezellen mit	
71	augenpositionsabhängiger Entladung: Ist eventuell die	
72	Augenpositionsabhängigkeit der Burst-Dauer entscheidend?	103
73	4.2.2 Augenpositionsabhängige Spontanaktivität der Purkinjezellen	
74	während Fixation.....	104
75	4.2.3 Idiosynkrasie des Augenpositionseffektes der Purkinjezellen	
76	im OMV.....	105

77	4.2.4 Eine mögliche Interpretation der idiosynkratischen Augenpositions-	
78	abhängigkeit der Purkinjezellen.....	107
79	4.2.4.1 Augenpositionsabhängige elastische Kraft.....	108
80	4.2.4.2 Geschwindigkeitsabhängige visköse Kraft.....	108
81	4.2.4.3 Anatomische Gegebenheiten:	
82	Das Cerebellum als „Zeitmaschine“	111
83	4.3 Entladungs-Latenz.....	112
84	4.4 Abschlussbetrachtung.....	113
85	5. Zusammenfassung	114
86	Literaturverzeichnis	117
87	Eidesstattliche Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	123
88	Veröffentlichungen.....	125
89	Danksagung	126
90		

91 **Abkürzungsverzeichnis**

92

Abb.	Abbildung
Burst	Gesteigerte Entladungsrate bezüglich einer Spontanaktivität
CO ₂	Kohlendioxid
DCN	Deep Cerebellar Nuclei (Tiefe cerebelläre Hirnkerne)
DPN	Nuclei pontes dorsales
EPS	Elektroden-Positionier-System
EBN	Exzitatorische Burst-Neurone
FEF	Frontales Augenfeld (englisch: „frontal eye field“)
GABA	Gamma Amino-Buttersäure
GcC	Golgi-Zelle
IO	Inferiore Olive
ISI	Inter-Spike-Intervall
KF	Kletterfaser
LIP	Laterale intraparietale Area
LLBN	Langanhaltende Burst-Neurone
MAO	Mediale akzessorische Olive
MF	Moosfaser
MRI	Magnet Resonanz Imaging
MSD	Gerät zur Erkennung mehrerer Aktionspotentiale, Sortier-Programm (englisch: „Multi-Spike-Detektor“)
MT	Ableitungseinrichtung und Kreuztisch, Elektroden-System (englisch: „Multidrive Terminal“)
MVN	Nucleus vestibularis medialis
Ncl.	Nucleus
NIC	Nucleus Cajal
NPH	Nucleus prepositus hypoglossi
NRTP	Nucleus reticularis tegmenti pontis
OMV	Okulomotorischer Vermis
OPN	Omnipause Neuron
O ₂	Sauerstoff

Pause	Verminderte Entladungsrate bezüglich einer Spontanaktivität
PC	Purkinjezellen
PF	Parallelfasern
PN	Pontine Kerne, Brückenkerne
PPC	Posteriorer Parietalcortex
PPRF	Paramediane pontine retikuläre Formation
PV	Posteriorer Vermis
riMLF	Rostraler interstitieller Kern des medialen longitudinalen Fasciculus
SC	Colliculus superior
SI	„Surprise Index“ (deutsch: „Unwahrscheinlichkeits-Index“), Teil der Burst-Analyse

93

94

95 1. Einleitung

96

97 Das Cerebellum spielt im täglichen menschlichen Leben eine wichtige Rolle. Dies wird
98 besonders durch cerebelläre Erkrankungen verdeutlicht. Gordon Holmes (1908)
99 untersuchte zu Beginn des zwanzigsten Jahrhundert die Gehirne von an Ataxie
100 erkrankten Patienten. Sie litten während ihres Lebens an Verlust von Gleichgewicht,
101 Unkoordiniertheit der Arme und Dysarthrie. Ebenso kam es zu okulomotorischen
102 Störungen wie z.B. Ophthalmoplegie, zu Optikusatrophie und kognitiven Störungen.
103 Die Patienten entwickelten eine okulomotorische Apraxie mit verminderter
104 Sakkadenamplitude. Die Sakkaden der Patienten wurden hypo- oder dysmetrisch. Es
105 kam zu einer Blickhalteschwäche. In seinen anatomischen Untersuchungen fand
106 Holmes ein geschrumpftes Cerebellum mit einer selektiven Atrophie des Vermis
107 cerebelli und des Flocculus. Auch auf histologischer Ebene stellte er einen großen
108 Verlust besonders von Purkinjezellen fest. Anhand cerebellärer Erkrankungen mit
109 Hinblick auf die okulomotorische Störung ist vereinfacht nachzuvollziehen, weshalb
110 das Cerebellum einen wichtigen Beitrag zur Einschätzung, Koordinierung und
111 Berechnung verschiedenster okulomotorischer Funktionen leistet. Wie gelingt es dem
112 Cerebellum, seinen Beitrag zur präzisen Ausführung von Augenbewegungen zu leisten?
113 Welcher Mechanismus – auf neurophysiologischer Ebene – könnte dahinter stecken?
114 Obwohl das Cerebellum die am meisten erforschte Hirnstruktur darstellt, blieb es uns
115 bis jetzt verborgen, nach welchem Regelwerk die einzelnen Neurone Informationen
116 kodieren und ob es überhaupt möglich ist, einen bestimmten Algorithmus in ihrer
117 Funktionsweise zu entdecken.

118

119 Der okulomotorische Vermis (OMV) des Kleinhirns ist in die Modulation von schnellen
120 Augenbewegungen (Sakkaden) involviert (Ron et Robinson, 1973). Es ist bekannt, dass
121 viele Purkinjezellen des okulomotorischen Vermis während der Durchführung einer
122 Sakkade gesteigerte (Bursts) oder verminderte Entladungsraten (Pausen) zeigen (Kase
123 et al., 1980, Prsa et al., 2009). Es wird angenommen, dass diese Variabilität von
124 Purkinjezell-Entladungen eine zentrale Rolle im Feintuning von Sakkaden spielt. Es

125 gibt zwei Gründe zu fragen, ob diese sakkadenkorrelierten Entladungsraten
126 augenpositionsabhängig sind:

- 127 – Erstens, weil der posteriore parietale Cortex (PPC) und verschiedene andere in
128 die Planung und Ausführung von Sakkaden involvierte frontale Regionen des
129 Gehirns über die Nuclei pontes dorsales in den okulomotorischen Vermis
130 projizieren (Dicke et al., 2004). Während eine Sakkade zu einer bestimmten
131 Lokalisation im Raum – angegeben in retinalen Koordinaten – ausgeführt wird,
132 sondern Neurone im PPC in der lateralen intraparietalen Region (LIP)
133 sakkadenkorrelierte gesteigerte Entladungsraten („Bursts“) ab, die durch einen
134 Verstärkungsfaktor (sog. „Gain Factor“) eingeteilt werden, dessen Größe linear
135 von der Startposition der Augen abhängig ist (Andersen et al., 1990). Die
136 neuronale Entladung variiert somit im linearen Zusammenhang mit der
137 horizontalen und vertikalen Augenposition, was als „Gain Field“
138 (Verstärkungsfeld) bezeichnet wird. Gain Fields würden einen Algorithmus –
139 möglicherweise auch im Cerebellum – darstellen, der einen effizienten
140 Lösungsansatz der neuronalen Kodierung zur Umwandlung eines retinalen
141 Bezugssystems in einen externen Bezugsrahmen böte (Salinas et Thier, 2000). Da
142 der OMV jedoch in die zeitliche Kontrolle der Sakkadenausführung involviert
143 zu sein scheint (Thier et al., 2000) und nicht in ein räumliches Kodieren von
144 Informationen, dürften Gain Fields im OMV keine Rolle spielen.
- 145 – Zweitens, weil die Ausführung einer Sakkade verlangt, dass die
146 Motorkommandos, welche die Augenmuskel-Bewegungen kontrollieren,
147 augenpositionsabhängige Kräfte des okulomotorischen Apparates
148 berücksichtigen. Einzelbeobachtungen deuten darauf hin, dass die Einzelzell-
149 Entladungen von Purkinjezellen des okulomotorischen Vermis zwischen diesen
150 Kräften vermitteln (Ritchie, 1976).

151 Ob die Einzelzell-Entladungen der Purkinjezellen augenpositionsabhängig sind, ist das
152 Hauptthema dieser Arbeit. Hierzu wurden elektrophysiologische Einzelzelleitungen
153 an Purkinjezellen des OMV von drei Affen der Gattung *Makaka mulata* durchgeführt,
154 während die Affen Sakkaden von neun verschiedenen Augenpositionen durchführten.
155 Die Einzelzellantworten wurden dann statistisch ausgewertet um zu sehen, ob eine
156 Augenpositionsabhängigkeit erkennbar war.

157

158 **1.1 Cerebellum**

159

160 Das Kleinhirn ist eine zentrale Instanz in einem umfassenden neuronalen Netzwerk,
161 dessen Aufgabe es ist, Bewegungen zu planen und zeitlich zu koordinieren. Es kann
162 selbst keine bewussten Bewegungen auslösen, sondern dient der Koordination und
163 Feinregulierung von Bewegungsabläufen (Schünke et al., 2006). Seit mehr als einem
164 Jahrhundert ist bekannt, dass das Cerebellum eine wichtige Rolle zur Kontrolle von
165 Augenbewegungen spielt (Noda, 1991). Verschiedene Regionen des Cerebellums tragen
166 zu Augenbewegungen bei. Die zweitbestverstandene Struktur – nach dem vestibulärem
167 Cerebellum – stellt der okulomotorische Vermis dar. Hier findet unter anderem
168 sakkadisches Lernen statt (Thier, 2011).

169 **1.1.1 Anatomie des Cerebellums**

170

171 Das Cerebellum ist zwischen Medulla oblongata als untere ventrale Begrenzung und
172 dem Lobus occipitalis des Großhirn eingebettet. Morphologisch gliedert sich das
173 Cerebellum in den Kleinhirnwurm (Vermis cerebelli) in der Mitte und die beiden lateral
174 von jenem gelegenen Kleinhirnhemisphären (Hemispheria cerebelli). Ergänzt wird diese
175 Gliederung durch die Aufteilung der Hemisphären in Lobi, die durch Furchen getrennt
176 sind: Lobus cerebelli anterior, Lobus cerebelli posterior und Lobus flocculonodularis
177 (Schiebler et Korf, 2007).

178 Funktionell gliedert sich das Cerebellum in drei Teile, von denen jeder seine
179 charakteristische Verbindung mit dem restlichen Gehirn und dem Rückenmark besitzt:
180 Das Vestibulocerebellum, das Spinocerebellum und das Cerebrocerebellum. Diese
181 Unterteilung entspricht in etwa der anatomischen Untergliederung, die sich im Laufe
182 der Phylogenie herausgebildet hat.

183

184 Das Vestibulocerebellum (entspricht dem Lobus flocculonodularis) besitzt keinen
185 dazugehörigen tiefen cerebellären Hirnkern; es bekommt seinen Informationszufluss
186 direkt aus den Nuclei vestibulares und projiziert über den einzigen Ausgang der
187 Purkinjenzell-Axone direkt zurück in die Nuclei vestibulares der Medulla (Barlow,

188 2002). Das Vestibulocerebellum kontrolliert Augenbewegungen in Relation zur Körper-
189 und Kopfposition und regelt das Gleichgewicht.

190

191 Das Spinocerebellum erstreckt sich durch den zentralen Teil des Lobus cerebelli
192 anterior und posterior; es schließt den Vermis sowie die Pars intermedia der beiden
193 Kleinhirnhälften mit ein (Kandel et al., 1995). Seine Afferenzen bekommt es aus dem
194 Rückenmark, welche wiederum aus dem primären motorischen- und
195 somatosensorischen Cortex und der Peripherie stammen (Barlow, 2002). Die
196 Purkinjezellen des Vermis projizieren in den Nucleus fastigii und kontrollieren die
197 medial absteigenden motorischen Systeme, wobei die Purkinjezellen der Pars
198 intermedia in den Nucleus interpositus (Nuclei globosi) projizieren und die lateral
199 absteigenden motorischen Systeme kontrollieren (Kandel et al., 1995). Das
200 Spinocerebellum spielt somit eine Rolle in der Ausführung von gerade stattfindenden
201 Extremitätenbewegungen.

202

203 Der dritte Teil ist das Cerebro- bzw. Pontocerebellum. Es besteht aus den lateralen
204 Anteilen der cerebellären Hemisphären, welche dem Lobus cerebelli posterior
205 entsprechen, und erhält Afferenzen aus den Nuclei pontis (Barlow, 2002). Die Neurone
206 der Nuclei pontis liegen am Grunde der Pons und werden von Faszikeln der
207 corticospinalen und corticobulbären Axone in kleine Gruppen unterteilt (Kandel et al.,
208 1995). Somit leiten die Brückenkerne dem Cerebrocerebellum Informationen aus der
209 Großhirnrinde (vom sensorischen und motorischen Kortex, vom prämotorischen und
210 posterioren Parietalkortex sowie von anderen Teilen des Kleinhirns) zu (Barlow, 2002).
211 Die Purkinjezellen des Cerebrocerebellum projizieren über den Nucleus dentatus in den
212 Thalamus und von dort zu den motorischen und prämotorischen Cortices (Kandel et al.,
213 1995). Aufgrund dieser Verknüpfungen wird angenommen, dass sich das Cerebellum
214 mit dem Planen, der Einleitung und der Zeitkodierung von Bewegungen befasst. In den
215 letzten Jahren wurde zusätzlich eine Involvierung in kognitive Funktionen vermutet.

216

217

218

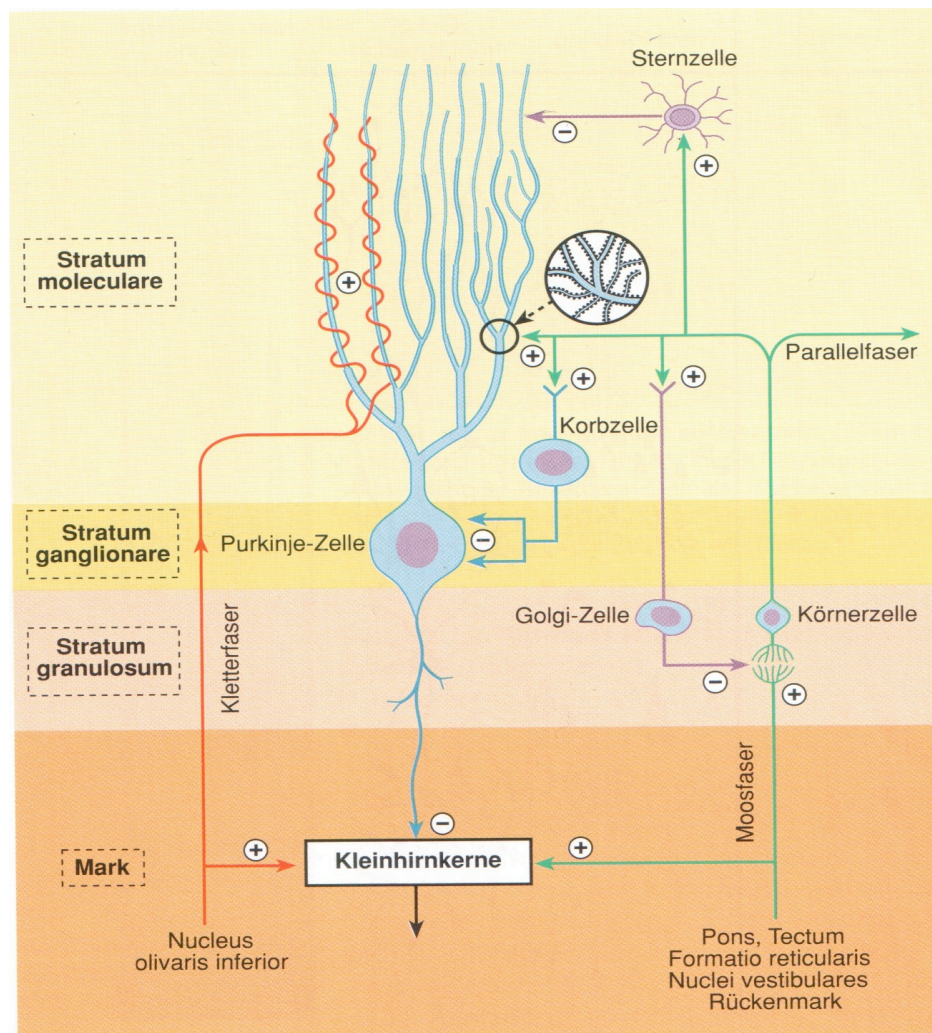
219

220 1.1.2 Histologischer Aufbau des cerebellären Cortex

221

222 Da genaue Kenntnisse der Histologie vom cerebellären Cortex für
 223 elektrophysiologische Ableitungen von der Kleinhirnrinde unerlässlich sind sollen hier
 224 einige Details erörtert werden. Nur mit jenem Verständnis ist es während des
 225 Experimentes möglich einzuschätzen, in welcher Schicht sich die Ableit-Elektrode
 226 befindet.

227



228

229 **Abbildung 1:**

230 **Neurone und Faserknüpfungen in der Kleinhirnrinde, schematische Darstellung.** „+“ glutamaterge
 231 Synapsen, „-“ hemmende GABAerge Synapsen. Die Kletter- und Moosfasern erregen sowohl die
 232 Kleinhirnerkerne als auch die Kleinhirnrinde. Die Parallelfasern erregen die Purkinjezellen. Die Stern-, Korb-
 233 und Golgi-Zellen hemmen direkt oder indirekt die Purkinjezellen. Die aktivierten Purkinjezellen hemmen die
 234 Kleinhirnerkerne. Aus: Welsch, Lehrbuch für Histologie (2005), Abb. 18-19, Seite 629.

235

236 Die Kleinhirnrinde ist beim Makaken wie auch beim Menschen histologisch in drei
 237 Schichten gegliedert: Die äußere Molekularschicht (beim Menschen ca. 350µm), die

238 Purkinjzellschicht (beim Menschen ca. 50 μ m) und die innere Körnerschicht (beim
239 Menschen ca. 150-500 μ m). Der Körnerschicht schließt sich weiter innen die weiße
240 Substanz des Kleinhirns an (Welsch, 2006). Abbildung 1 zeigt eine schematische
241 Darstellung des cerebellären Cortex. Die Oberfläche der Kleinhirnrinde wird durch die
242 faserreiche zellarme Molekularschicht (Stratum moleculare) gebildet. In ihr verlaufen
243 die reich verzweigten Dendriten der Purkinjzellen, die Kletter- und die Parallelfasern.
244 Außerdem sind hier Stern- und Korbzellen anzutreffen. Stern- und Korbzellen sind
245 inhibitorische Interneurone, die von Parallelfasern erregt werden (Transmitter:
246 Glutamat). Die Korbzellen umspinnen mit ihren Axonen korbartig die Perikarya der
247 Purkinjzellen, während die Sternzellen mit den Dendriten der Purkinjzellen
248 verbunden sind (Welsch, 2006). Die Purkinjzellschicht (Stratum ganglionare) ist eine
249 schmale Zellschicht zwischen Körner- und Molekularschicht. Sie enthält die Perikarya
250 von Purkinjzellen, die reich an Mitochondrien, Golgi-Feldern und Lysosomen sind.
251 Das Axon der Purkinjzelle ist zum Mark hingerrichtet wo es vor allem die tiefen
252 Kleinhirnkerne mit hemmenden (GABAergen) Synapsen kontaktiert. In geringem
253 Ausmaß erreichen die Axone auch die Nuclei vestibulares. Weiterhin bilden die Axone
254 rekurrente Kollateralen zu benachbarten Purkinje-, Korb-, und Golgizellen (Welsch,
255 2006). Die Purkinjzellen bilden einen kurzen Hauptdendriten, aus welchem in der
256 Regel zwei in die Molekularschicht gerichtete dicke Denditenstämme entspringen; diese
257 verzweigen sich spalterbaumartig und liegen in einer Ebene, die quer zur Längsachse
258 der Kleinhirnwindungen steht. Dieser Dendritenbaum besitzt verschiedene
259 Erregungseingänge: Zum einen eine große Anzahl an exzitatorischen Eingängen von
260 Parallelfasern (100,000-200,000 im Rattenhirn: Napper und Harvey, 1988), die von
261 Körnerzellen stammen, zum anderen selektivere exzitatorische Eingänge der
262 Kletterfasern aus der kontralateralen unteren Olive. Zusätzlich werden die
263 Purkinjzellen durch die Erregungen der Korb- und Sternzellen inhibiert (Welsch,
264 2006).

265

266 Die äußere Körnerschicht (Stratum granulosum) ist die unterste Rindenzellschicht und
267 weist eine hohe Dichte an Neuronen auf. Sie besteht aus Körner- und Golgizellen. In ihr
268 enden die Moosfasern, während die Kletterfasern und die Axone der Purkinjzellen
269 durch sie hindurch ziehen. Die Körnerzellen besitzen kurze Dendriten und bilden

270 umfangreiche komplexe Synapsen (Glomeruli cerebellares) mit den exzitatorischen
271 Moosfasern, die das Hauptkontingent der Kleinhirnafferenzen bilden. Das Axon der
272 Körnerzelle steigt in die Molekularschicht auf, teilt sich und bildet dort zwei diametrale
273 Parallelfasern, die mit ihren erregenden Synapsen die Dendriten der Purkinjezellen
274 kontaktieren. In der Körnerschicht befinden sich ebenfalls die relativ großen
275 Golgizellen. Sie fungieren als inhibitorische Interneurone. Ihre Dendriten werden von
276 Parallel- und auch von Kletterfasern aktiviert. Ihr Axon ist in den Glomeruli
277 cerebellares mit den Dendriten der Körnerzellen verbunden. Die Golgizellen hemmen
278 somit die Körnerzellen und können vermutlich den Moosfasereingang abschalten
279 (Welsch, 2006).

280

281 **1.1.3 Kletter- und Moosfasern als Eingänge des Cerebellums**

282

283 Kletter- und Moosfasern stellen zwei anatomisch und physiologisch grundlegend
284 unterschiedliche Leitungsbahnen in das Cerebellum dar (Raymond et al., 1996). Der
285 Unterschied liegt in der Herkunft, der Funktion und des Endpunktes der Verknüpfung
286 im Cerebellum.

287

288 Kletterfasern sind afferente Fasern, deren Perikarya außerhalb des Kleinhirns liegen –
289 vor allem in den Nuclei olivares inferiores des Hirnstammes (Schiebler et Korf, 2007);
290 sie selbst erhalten Eingänge sowohl aus der Großhirnrinde als auch aus dem
291 Rückenmark (Kandel et al., 1995). Sie bilden sowohl Verbindungen zu den tiefen
292 Kleinhirnkernen als auch zu den Dendriten der Purkinjezellen aus. Hierbei hat eine
293 Purkinjezelle über einen monosynaptischen Kontakt immer nur mit einer Kletterfaser
294 Verbindung, wobei eine Kletterfaser bis über zehn Purkinjezellen monosynaptisch
295 kontaktieren kann. Die Kletterfasern regen die Purkinjezellen an Complex-Spikes zu
296 generieren, welche etwa mit einer mittleren Rate von ein bis zwei Mal pro Sekunde
297 auftreten. Das relativ seltene Auftreten der Complex-Spikes legte die Vermutung nahe,
298 dass Kletterfasern in motorisches Lernen und in die Zeitkodierung von
299 Bewegungskoordination involviert sind (Raymond et al., 1996). Der von Kletterfasern
300 stammende Einfluss kann den von Moosfasern stammenden Einfluss auf die
301 Purkinjezellen sowohl verstärken als auch verringern; dies geschieht durch

302 heterosynaptische Beeinflussung, das heißt durch Aktivitätsänderung in der einen Bahn
303 aufgrund von Aktivität in der anderen Bahn (Kandel et al., 1995).

304

305 Moosfasern sind afferente Fasern von Neuronen, die ebenfalls außerhalb des Kleinhirns
306 liegen: der Nuclei pontis und des Rückenmarks (Raymond et al., 1996). Zu den Nuclei
307 pontis sind PPRF (Paramediane pontine retikuläre Formation) und NRTP (Nucleus
308 reticularis tegmenti pontis) als wichtige Strukturen zu nennen (Thier, 2011). Die Nuclei
309 pontis leiten der Kleinhirnrinde und ihren Purkinjezellen exzitatorische Signale aus
310 visuellem und sensomotorischem Cortex sowie aus parietalen, prämotorischen und
311 präfrontalen Assoziationsgebieten zu (Schiebler et Korf, 2007). Moosfasern bilden
312 Synapsen mit Körnerzellen, aus welchen dann als Axone die Parallelfasern entspringen,
313 die wiederum exzitatorisch sowohl Purkinjezellen als auch inhibitorische Interneurone
314 erregen. Der über Körnerzellen und inhibitorische Interneurone verlaufende, im
315 Endeffekt an den Purkinjezellen endende Moosfaserweg zeigt einige Möglichkeiten zur
316 räumlichen und zeitlichen Verrechnung neuronaler Informationen auf. Im Gegensatz zu
317 den Kletterfasern und ihrer Erzeugung eines Complex-Spikes an den Purkinjezellen
318 evozieren Moosfasern die zweite Art typischer Spikes von Purkinjezellen: Simple-
319 Spikes werden mit einer mittleren Rate von etwa 100 pro Sekunde generiert. Vermutlich
320 kodieren die Purkinjezellen Informationen mithilfe ihrer Spikefrequenz (Raymond et
321 al., 1996). Zusammenfassend sind die Purkinjezellen und ihre Synapsen die
322 grundlegenden Informationsverarbeitungs-Elemente des cerebellären Cortex, da sie die
323 verschiedenen Informationen von zwei präcerebellären Schaltkreisen miteinander
324 vereinen: die der Nuclei pontis über die Moosfasern und die der Nuclei olivares
325 inferiores über die Kletterfasern (Ramnani, 2006).

326

327 Abschließend ist festzuhalten, dass das Cerebellum verschiedene parallele Signalwege
328 für afferente Informationen besitzt: Einen über Moos- und Kletterfasern in den
329 cerebellären Cortex und darauffolgend in die tiefen cerebellären Kerne (DCN) und
330 einen direkt in die DCN. In den DCN werden schließlich die Informationen mit
331 denjenigen aus dem cerebellären Cortex verrechnet (Raymond et al., 1996).

332

333

334 1.1.4 Okulomotorischer Vermis

335

336 Der Posteriore Vermis umfasst die Lobuli VI bis IX. Der okulomotorische Vermis mit
337 den Lobuli VIc bis VII ist Teil des Posterioren Vermis (Thielert, 1996). Ritchie (1976)
338 fand dysmetrische visuell geleitete Sakkaden nach Läsionen des posterioren Vermis.
339 Ron et Robinson (1973) beschrieben als erste Wissenschaftler die mögliche Auslösung
340 von Sakkaden durch elektrische Stimulation der Lobuli V bis VII. Noda und Mitarbeiter
341 konnten durch Mikrostimulationen nachweisen, dass Sakkaden vorwiegend in Lobulus
342 VII und im posterioren Lobulus VI (VIc) ausgelöst werden können (Noda et Fujikado,
343 1987a; Noda et Fujikado, 1987b). Noda beschrieb den okulomotorischen Vermis als den
344 Teil des Cerebellums, der einen wichtigen Teil zu Produktion von Sakkaden beiträgt. Es
345 konnte weiterhin demonstriert werden, dass die Effekte der Mikrostimulationen durch
346 direkte Aktivierung der Purkinjenzellaxone entstanden (Noda et Fujikado, 1987a).
347 Optican et Robinson (1980) konnten zeigen, dass Sakkaden nach Läsionen des
348 posterioren Vermis nicht nur hypometrisch wurden, sondern dass sie zusätzlich die
349 Fähigkeit verlieren, ihre Metrik nach Augenmuskelverletzungen sinnvoll anzupassen.
350 Der OMV projiziert in den kaudalen Nucleus fastigii (cFN), welcher wiederum in die
351 für Sakkaden zuständigen Hirnstammzentren projiziert (Noda et al., 1990). Bei
352 Läsionsexperimenten des OMV von Makaken konnte beobachtet werden, dass die
353 Sakkaden in horizontale Richtung zu einer initialen Hypometrie führten und die
354 Fähigkeit zur schnellen Sakkaden-Adaptation abnahm (Barash et al., 1999). Mit anderen
355 Worten nahm die Sakkaden-Amplitude nach hunderten Sakkaden in die gleiche
356 Richtung ab und dies konnte durch das Cerebellum nicht mehr adaptiert werden. Es
357 wurde daraus geschlossen, dass der gesunde cerebelläre Cortex das sakkadische System
358 beständig rekaliert und auf diese Weise für schnelle biomechanische Veränderungen
359 durch z.B. Muskelermüdung kompensiert.

360

361 Es kann davon ausgegangen werden, dass die wichtigste Struktur des Cerebellums zur
362 Generierung von sakkadischen Augenbewegungen durch den OMV repräsentiert wird.
363 Er stellt somit die Struktur dar, die man einer elektrophysiologischen Untersuchung
364 unterziehen muss, wenn man Erkenntnisse über neuronale Verschaltungs- und

365 Verrechnungsprinzipien im Cerebellum bezüglich schneller Augenbewegungen
366 erlangen will.

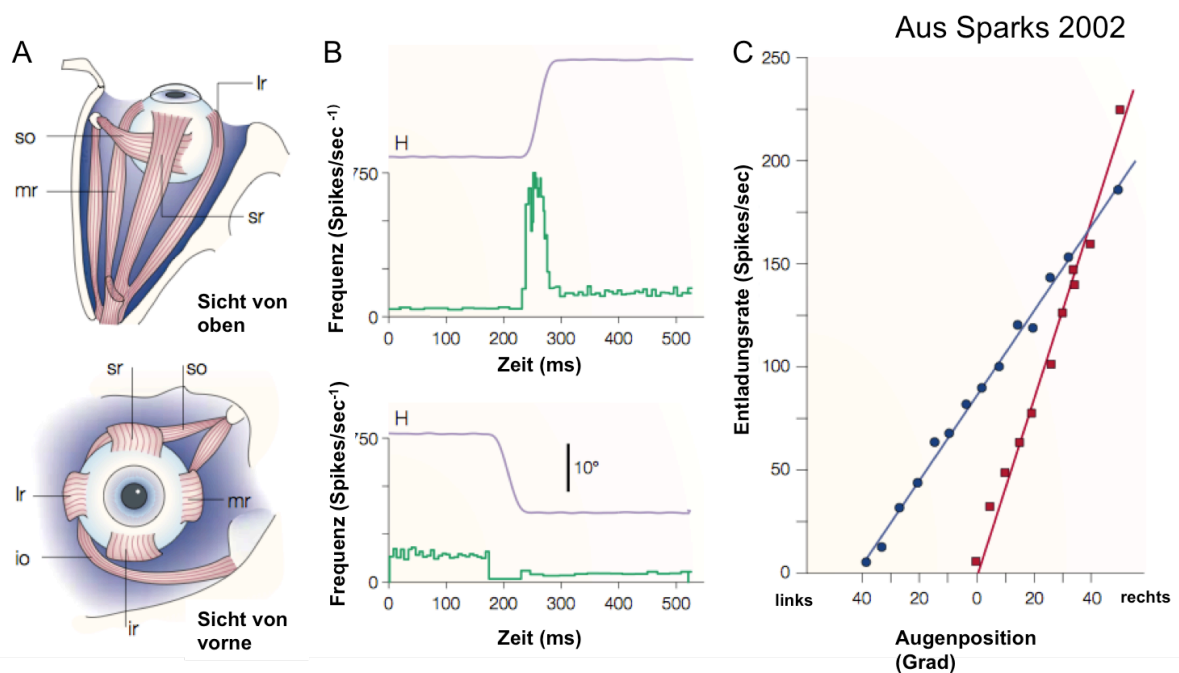
367

368 **1.2 Okulomotorik: Sakkaden und „Pulse-Step-Mechanismus“**

369

370 Sakkaden sind schnelle ballistische Bewegungen des Auges (Thier, 2011). Sie haben
371 zum Ziel das Bild eines interessierenden Zieles in der Peripherie schnell (mit
372 Geschwindigkeiten bis zu $600^\circ/\text{s}$) auf die Fovea zu verschieben, wo die größte
373 Sehschärfe erreicht wird. In der Fovea ist die Dichte der Zapfen am größten wohingegen
374 die Dichte außerhalb der Fovea gering ist. Einer Sakkade hin zu einem interessierenden
375 Objekt folgt im Normalfall eine Verweildauer der Augen auf diesem Objekt. Während
376 der Fixation werden Informationen im visuellen Umfeld gesammelt um eine neue
377 Sakkade auf ein interessantes Objekt planen und ausführen zu können. Sakkadische
378 Augenbewegungen sind zu schnell, als dass sie während der Ausführung durch visuelles
379 Feedback reguliert werden könnten. Der zeitliche Verlauf der Sakkade folgt einem
380 Automatismus und kann nicht willentlich verändert werden (Kornhuber, 1970). Im
381 Gegensatz zu Extremitätenbewegungen kann der beteiligte motorische Schenkel als
382 vergleichsweise unkompliziert bezeichnet werden (Robinson, 1964), da das Repertoire
383 der durchführbaren Augenbewegungen begrenzt ist. Allgemein ist die Biomechanik
384 einer Augenbewegung weniger komplex als diejenige einer Handbewegung, da die Zahl
385 der Freiheitsgrade sehr begrenzt ist. Somit eignet sich das okulomotorische System
386 besonders, um das neuronale Kontrollsystem von Bewegungen zu untersuchen (Ramat
387 et al., 2007). Das Auge kann Bewegungen über drei verschiedene Rotationsachsen
388 ausführen (siehe Abbildung 2 A, aus Sparks (2002)): Horizontale, vertikale und
389 torsionale Bewegungen. Es wird durch sechs extraokuläre Augenmuskeln bewegt. M.
390 rectus medialis (mr) und M. rectus lateralis (lr) bewegen das Auge in horizontaler
391 Ebene. Die vertikalen Rotationen werden durch ein Zusammenspiel vierer
392 verschiedener Muskeln ausgeführt: M. rectus superior (sr) et inferior (ir) und M.
393 obliquus superior (so) et inferior (io). Die innervierenden Augenmuskelkerne sind die
394 Nuclei oculomotorii (III), trochleares (IV) et abducentes (VI). Abbildung 2 B (oberes
395 Diagramm) zeigt die Aktivität in einem Abducens-Motorneuron, welches die
396 Muskelfasern im M. rectus lateralis innerviert. Abducens-Motorneurone zeigen eine

397 plötzliche starke Entladungsrate (auf englisch „Pulse“ genannt, im weiteren Verlauf als
 398 „Aktivitäts-Impuls“ bezeichnet) vor lateralen Sakkaden mit dem M. rectus lateralis als
 399 Agonist. Das Motorneuron feuert mit einer konstanten Entladungsrate während der
 400 Fixation, steigert die Entladungsrate vor und während der nach rechts gerichteten
 401 Sakkade in Form eines Aktivitäts-Impulses und feuert nach der Sakkade mit einer
 402 höheren tonischen Rate, was als „Step“ bezeichnet wird. Die Dauer der erhöhten
 403 Entladungsrate (der Aktivitäts-Impuls) deckt sich in etwa mit der Dauer der Sakkade.
 404 Werden Sakkaden in die entgegengesetzte Richtung ausgeführt, während der M. rectus
 405 lateralis als Antagonist fungiert, erlischt die Entladung der Abducens-Motorneurone
 406 vollständig (siehe Abbildung 2 B, unteres Diagramm). Während der Fixations-Intervalle
 407 zwischen Sakkaden zeigen die Motorneurone eine konstante, tonische Entladungsrate
 408 („Step“), welche linear zur aktuellen Augenposition ist (siehe Abbildung 2, Diagramm
 409 C).



410

411 **Abbildung 2:** A zeigt eine Zeichnung des Augapfels mit den extraokulären Muskeln von oben und von vorne.
 412 Die horizontale Bewegung des Augapfels wird durch den M. rectus medialis (mr) und lateralis (lr) ausgeführt.
 413 Vertikale und schräge Augenbewegungen werden durch M. rectus superior (sr) und inferior (ir) und M.
 414 obliquus superior (so) und inferior (oi) durchgeführt. Die obere Darstellung in B zeigt die horizontale
 415 Augenposition (H; hoch=rechts) und darunter ein Diagramm mit gleichzeitiger Spike-Frequenz (als reziprokes
 416 Inter-Spike-Intervall) eines Abducens-Motorneurons während einer nach rechts gerichteten Sakkade. Die
 417 untere Darstellung zeigt die Aktivität des gleichen Neurons während einer linksgerichteten Sakkade. Das
 418 Motorneuron feuert mit einer konstanten Entladungsrate während der Fixation, steigert die Entladungsrate
 419 (Burst) vor und während der nach rechts gerichteten Sakkade und feuert nach der Sakkade mit einer höheren
 420 tonischen Rate. C zeigt ein Diagramm mit der Entladungsrate zweier Abducens-Motorneurone (blaue und
 421 rote Linie) während Fixations-Intervallen als eine Funktion der horizontalen Augenposition. Es gibt einen
 422 linearen Zusammenhang zwischen der Entladungsrate dieser Motorneurone und der Augenposition. Aus
 423 Sparks (2002), Abb. 1, S.954.

424

425 Für horizontale Sakkaden liegt der „Generator“ im Hirnstamm in der PPRF, für
426 vertikale Augenbewegungen in der riMLF (Henn et Hepp, 1986). In der PPRF feuern
427 Omnipausen-Neurone (OPN) mit einer relativ konstanten Entladungsrate während der
428 Fixation eines Punktes. Die Entladungsrate sistiert während Sakkaden in alle
429 Richtungen (Sparks, 2002). Lang-anhaltende Burst-Neurone (LLBN) und exzitatorische
430 Burst-Neurone (EBN) generieren hochfrequente Entladungsraten und diese enden noch
431 vor dem Sakkadenende. EBNs sind exzitatorisch-monosynaptisch mit dem ipsilateralen
432 Nucleus abducens (VI) verbunden und sind somit die Haupt-Innervationsquelle für den
433 sakkadenkorrelierten Aktivitäts-Impuls der Motorneuron-Aktivität bei horizontalen
434 Sakkaden. Die Amplitude, die Dauer und die Geschwindigkeit der Sakkade sind
435 gekoppelt an die dementsprechende Anzahl, Dauer und Entladungsmaximum der
436 generierten Aktionspotentiale des Aktivitäts-Impulses. Die tonische Aktivität vieler
437 Neurone im im Nucleus prepositus hypoglossi (NPH) und im Nucleus vestibularis
438 medialis sind proportional zur horizontalen Augenposition. Diese Zellen erbringen die
439 exzitatorische Erregung für den „Step“ der Motorneuron-Aktivität für horizontale
440 Sakkaden (Sparks, 2002).

441

442 Neurone des rostralen Mittelhirns sind für die vertikalen „Aktivitäts-Impuls“- und
443 „Step“-Signale zuständig. Neurone des rostralen interstitiellen Kerns des medialen
444 longitudinalen Fasciculus (riMLF) feuern mit hochfrequenten Entladungsraten vor der
445 vertikalen Sakkade und übermitteln dieses Signal monosynaptisch an die zuständigen
446 Motorneurone. Die Dauer, Amplitude und Geschwindigkeit der vertikalen Sakkade sind
447 Funktionen der gesteigerten Entladungs-Dauer, der Anzahl an Aktionspotentialen und
448 des Entladungsmaximums der generierten Aktionspotentiale. Die tonische Aktivität der
449 Neurone im Nucleus Cajal (NIC) und im Nucleus vestibularis ist linear zur vertikalen
450 Augenposition und erbringt die exzitatorische Erregung, die zum „Step-Signal“ in den
451 Motorneuronen führt (Sparks, 2002).

452

453

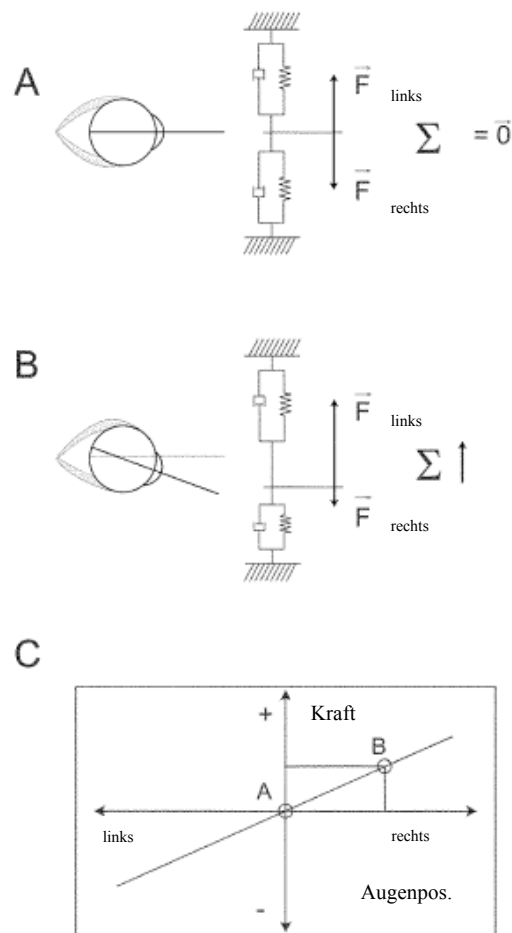
454

455 **1.2.1 Der Augenmuskelapparat als mechanisches Modell**

456

457 Der Augenmuskelapparat kann auch gut durch einfache mechanische Modelle
458 beschrieben werden (Robinson, 1964; Robinson, 1973). Zur Vereinfachung werden hier
459 nur die Augenmuskeln M. rectus lateralis und medialis mit in die Überlegung mit
460 einbezogen. Aktiven Augenbewegungen stehen die Trägheit des Auges sowie elastische
461 und visköse Kräften gegenüber. Diese Kräfte ergeben sich einerseits aus der Masse des
462 Auges und andererseits aus den Eigenschaften des orbitalen Gewebes (wie das
463 umgebende Fettgewebe) und den Augenmuskeln. Die elastische Kraft (in Abbildung 3
464 A symbolisiert durch eine Feder) ist augenpositionsabhängig; die visköse Kraft (in
465 Abbildung 3 A durch einen Kolben symbolisiert) ist geschwindigkeitsabhängig. Sind
466 die Augen geradeaus gerichtet (A), sind die elastischen Kräfte im Gleichgewicht mit
467 Summe null. Werden die Augen aber in eine exzentrische Position bewegt (B), so
468 vergrößern sich die zentripetalen Kräfte, während sich gleichzeitig die zentrifugalen
469 Kräfte verkleinern. Die resultierende Kraft zieht die Augen in die Primärposition zurück
470 (Geradeaus-Blick). Abbildung 3 C zeigt eine schematische Darstellung der Beziehung
471 zwischen elastischen und viskösen Kräften und Augenposition. Die elastischen
472 Rückstellkräfte müssen durch die Muskelkraft kompensiert werden, um das Auge in
473 einer exzentrischen Position halten zu können (Thier et al., 2002).

474



475

476

Abbildung 3:

477

Aktive Augenbewegungen stehen elastischen und viskösen Kräften gegenüber. Diese Kräfte ergeben sich aus den Eigenschaften des orbitalen Gewebes und den Augenmuskeln. Die elastische Kraft (hier symbolisiert durch eine Feder) ist augenpositionsabhängig; die visköse Kraft (hier durch einen Kolben symbolisiert) ist geschwindigkeitsabhängig. Sind die Augen geradeaus gerichtet (A), sind die elastischen Kräfte in der Summe null. Werden die Augen aber in eine exzentrische Position bewegt, so vergrößern sich die zentripetalen Kräfte, während sich gleichzeitig die zentrifugalen Kräfte verkleinern (B). (C) zeigt eine schematische Darstellung der Beziehung zwischen elastischen Kräften und Augenposition. Nur beim Geradeaus-Blick heben sich die elastischen Kräfte gegenseitig auf. Jede Abweichung der Augen vom Geradeaus-Blick ruft elastische Kräfte hervor, welche die Augen versuchen zurückzubewegen. Diese Kraft muss durch Muskelkraft kompensiert werden, um das Auge in der exzentrischen Position halten zu können. Aus Thier et al. (2002), Abb.1, S. 52.

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

Eine sakkadische Augenbewegung muss nach dem biomechanischem Modell nach

489

Robinson (1964) auf neuronaler Ebene somit zwei Haupt-Komponenten beinhalten:

490

Eine phasische Komponente bzw. gesteigerte Entladungsrate (Aktivitäts-Impuls), die

491

dem Augapfel hilft die Trägheit und die visköse Kraft zu überwinden um eine schnelle

492

Bewegung (Sakkade) an eine exzentrische Position zumachen. Die phasische

493

Komponente bzw. der Aktivitäts-Impuls ist proportional zur Augengeschwindigkeit

494

(siehe Abbildung 2 B, oberes Diagramm); und eine tonische Komponente bzw. eine

495

anhaltende gleiche Entladungsrate, die abhängig von der aktuellen exzentrischen

496 Augenposition ist („Step“, siehe Abbildung 2 C). Sie hilft dem Augapfel, die elastischen
497 Rückstellkräfte des orbitalen Gewebes zu überwinden um in der exzentrischen Position
498 zu bleiben (Robinson, 1970). Um also eine Sakkade ausführen zu können, muss das
499 Gehirn die zwei verschiedenen miteinander verzahnten Komponenten der
500 Augenbewegungen mit einberechnen, da der Augapfel sonst von der gewünschten
501 Sakkaden-Endposition abweichen würde. Einzelberichte deuten an, dass der OMV des
502 Cerebellums zur Kompensation augenpositionsabhängiger Einflüsse der orbitalen
503 Mechanik beitragen könnte (Ritchie, 1976).

504

505

506 **1.3 Das „Gain-Field-Prinzip“**

507 **1.3.1 Das „Gain-Field-Prinzip“ als Lösungsansatz zur Koordinatentransformation**

508

509 Obwohl durch die intensive Forschung der letzten Jahre einige
510 Verarbeitungsmechanismen des Gehirns verständlicher geworden sind, wissen wir
511 insgesamt nur wenig darüber, wie das Gehirn verschiedene Informationen verarbeitet,
512 wie es sie kodiert und unterschiedliche Informationen zu einem Ganzen
513 zusammengefasst werden. Gesucht wird nach einem Berechnungsprinzip, einem
514 Algorithmus, der die vielfachen Interaktionen des Gehirns in ein für uns begreifbares
515 Schema einordnet. Ein Lösungsansatz für diesen Algorithmus ist das „Gain-Field-
516 Prinzip“, welches im Weiteren erläutert wird.

517

518 Eines der Hauptprobleme ist herauszufinden, wie verschiedene Objekte in der Umwelt
519 lokalisiert werden können, in der man sich selbst aktiv bewegt. Dazu sei ein aus dem
520 täglichen Leben gegriffenes Beispiel genannt (Salinas et Thier, 2000): Ein Mann liest
521 seine Zeitung. Beim ersten Mal richtet er zunächst seinen Blick auf die Kaffeetasse,
522 nimmt sie dann in die Hand, nimmt einen Schluck aus ihr und stellt die Tasse dann an
523 der gleichen Stelle wieder ab. Daraufhin liest er die Zeitung weiter. Beim zweiten Mal
524 greift er, während er seine Zeitung liest, wieder zur Tasse, nun aber ohne vorher seinen
525 Blick auf die Tasse gerichtet zu haben. Er benutzt hier also sein peripheres Sehen, um
526 die Tasse zu lokalisieren. In beiden Fällen sind die Armbewegungen zur Tasse und die

527 Lokalisierung der Tasse im Raum die gleichen jedoch fallen währenddessen
528 verschiedene Bilder auf seine Retina (Salinas et Thier, 2000). Obwohl die Bilder auf
529 den Retinae verschieden sind, also die Tasse im Sehfeld an verschiedenen Orten
530 erscheint, können trotzdem genau die gleichen zielgerichteten Armbewegungen
531 ausgeführt werden, um die Tasse zu ergreifen. Wie ist das möglich?

532

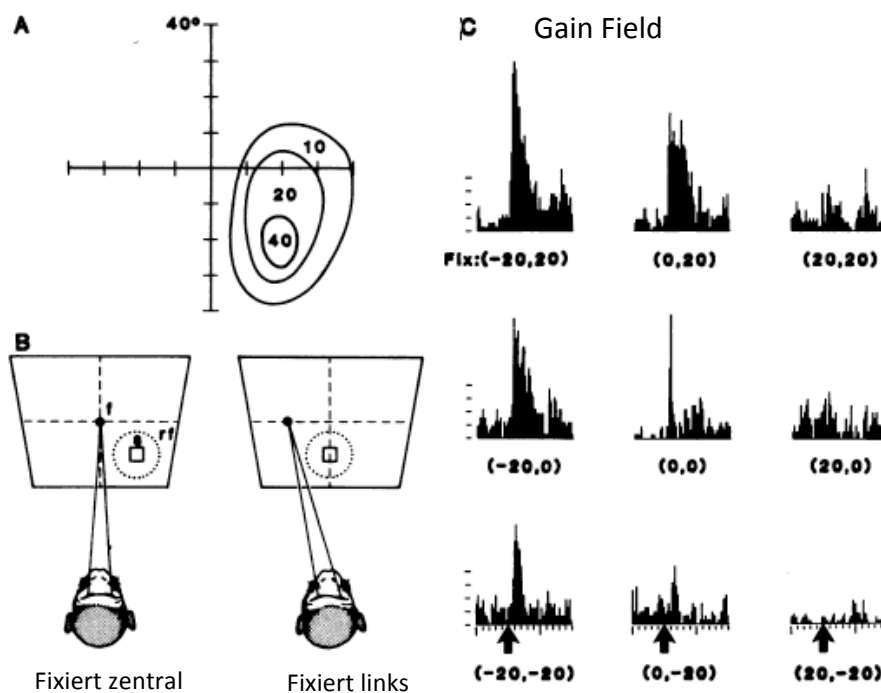
533 Es muss eine zentralnervöse Repräsentation unabhängig vom Koordinatensystem des
534 Sinnesorgan „Auge“ im Gehirn geben, d.h. dass unabhängig vom retinalen
535 Bezugssystem zusätzlich ein übergeordnetes Bezugssystem existieren muss, damit der
536 Mann zur Tasse greifen kann, ohne vorher seinen Blick auf sie gerichtet zu haben. Zur
537 Erklärung des Begriffes Koordinatentransformation sei das erwähnte „Kaffeetassen-
538 Problem“ eingehender erläutert: Wir nehmen an, ein sich in der Umwelt befindliches
539 Objekt (die Kaffeetasse) wird auf einem bestimmten Punkt der peripheren Retina
540 abgebildet. Da die Retina eine einfache zweidimensionale Struktur besitzt, kann der Ort
541 des Objektes in der Umwelt eindeutig durch ein kartesisches Koordinatensystem mit
542 einer zweidimensionalen Struktur, dessen Mitte in der Fovea gelegen ist, angegeben
543 werden; die Positionsbestimmung geschieht durch einen Orts-Vektor, der Abstand und
544 Richtung zwischen Fovea und Objekt in der Umwelt definiert. Wenn jenes Objekt nun
545 als Blickziel einer Sakkade dienen soll, nach welcher das Objekt auf der Fovea landet,
546 so wäre die einfachste Methode, einen retinalen Vektor in einen
547 Augenbewegungsvektor derselben Größe und Richtung umzuwandeln. Diese Methode
548 wäre eine Lösung für das Problem der Koordinatentransformation, da sie unabhängig
549 von der spezifischen Ausgangsaugeposition funktionieren würde. Angenommen das
550 Objekt des Interesses befände sich an derselben Stelle im Raum, die Augenposition sei
551 jedoch nun eine andere, so würde sich der retinale Vektor ändern. Das Objekt könnte
552 trotzdem ohne weiteres durch eine Umwandlung vom retinalen in einen
553 Augenbewegungsvektor im Raum lokalisiert werden und folglich könnte die Person
554 eine präzise Sakkade zum Zielobjekt ausführen. Der Augenbewegungsvektor wäre in
555 diesem Beispiel definiert als der „Weg der Sakkade“, die das Objekt auf die Fovea
556 bringen soll. Dieser Mechanismus funktioniert nun nicht mehr, wenn wir eine
557 Extremitätenbewegung, beispielsweise eine Handbewegung in Form des Griffes zur
558 Tasse, in Richtung eines Objektes in der Umwelt betrachten. Eine Voraussetzung in

559 diesem Beispiel ist, dass die Hand immer von der gleichen Startposition ausgehend
560 bewegt wird und dadurch der „Bewegungs-Vektor“ konstant bleibt. Der retinale Vektor,
561 der die Position des Objektes in der Umwelt beschreibt, wird jedoch abhängig von der
562 jeweiligen Augenposition variieren. Die Zielposition der Hand (Tasse) wird durch
563 augenpositionsabhängige retinale Vektoren definiert. Der retinale Vektor muss im
564 Gehirn mit der Stellung der Augen im Raum (raumzentriertes Koordinatensystem)
565 verrechnet werden, um die Handtrajektorie zu planen. Die sich hieraus ergebende Frage
566 lautet: Wie und wo im Gehirn werden die sensorischen Eingangssignale (wie retinale
567 Position und Augenstellung) auf neuronalem Niveau repräsentiert und verrechnet? Wo
568 findet die hier beschriebene Koordinatentransformation statt?

569

570 In den frühen achtziger Jahren machen Andersen et Mountcastle (1983) eine wichtige
571 Entdeckung: Sie fanden heraus, dass die Intensität der Entladungsrate der Neurone in
572 Area 7a des posterioren Parietalkortex sowohl von der retinotopischen Lokalisation des
573 visuellen Stimulus als auch der Position der Augen in der Orbita (als Position des Auges
574 wird hier einfacherweise der zweidimensionale Wert des Auslenkwinkels in vertikale
575 und waagerechte Richtung bezeichnet) abhängt. Sie konnten zeigen, dass die Neurone
576 in Area 7a nicht nur – wie vorher durch Lynch et al. (1977) beschrieben – einen aus
577 einem umgewandelten retinalen Vektor gebildeten Augenbewegungsvektor kodieren,
578 sondern dass ihre Entladungsrate durch die aktuelle Augenposition beeinflusst wird.
579 Andersen et al. (1985) prägten als erste Wissenschaftler den Begriff „Gain Field“, um
580 die blickrichtungsabhängige „Gain Modulation“ (eine augenpositionsabhängige
581 Verstärkung bzw. Abschwächung der sakkadenspezifischen Entladungsrate) zu
582 beschreiben. Sie zeigten, dass sich die Entladungsrate der visuellen Neurone in Area 7a
583 – trotz retinotopisch identischen Stimuli – systematisch mit der Startposition der
584 Sakkade verändert.

585



586

587

Abbildung 4:

588 (A) zeigt das receptive Feld eines Neurons im frontoparallelen Koordinatensystem während das Tier den

589 Punkt (0;0) fixiert. Die Konturen zeigen die Entladungsraten in Spikes pro Sekunde. (B) Methode zur

590 Ermittlung räumlicher Gain Fields der Area 7a. Das Tier fixierte Punkt f an verschiedenen Lokalisationen des

591 Monitors. Sein Kopf war fixiert. Der Stimulus s wurde immer im rezeptiven Feld präsentiert (A). (C)

592 Räumliches Gain Field des Neurons in Abb. A. Die Poststimulus-Histogramme sind auf den jeweiligen

593 Augenpositionen, an denen das Tier den Stimulus fixierte, positioniert. Der Pfeil zeigt den Beginn des

594 Stimulus. Die Zahlen unterhalb der einzelnen Histogramme stellen die Koordinaten der jeweiligen

595 Augenposition dar. Die X-Achse der Histogramme repräsentiert die Entladung in 100ms pro Teilungsstrich,

596 die Y-Achse zeigt den Verlauf der Entladung in 25 Spikes pro Teilungsstrich. Aus: Andersen et al. (1985),

597 Abb. 1, S. 456.

598

599 Abbildung 4 zeigt ein Neuron mit typischem Gain Field. In (A) wird das receptive Feld

600 eines Neurons im frontoparallelen Koordinatensystem dargestellt. Die Konturen zeigen

601 die Entladungsraten in Spikes pro Sekunde. In (B) kann man die Methode zur Ermittlung

602 eines räumlichen Gain Fields nachvollziehen. Das Versuchstier fixiert im links

603 dargestellten Koordinatensystem einen bestimmten Punkt von neun möglichen

604 Fixationspunkten, zu dem währenddessen im jeweils rezeptiven Feld des Neurons (A)

605 ein zweiter Stimulus dargeboten wird. Das receptive Feld befindet sich dabei

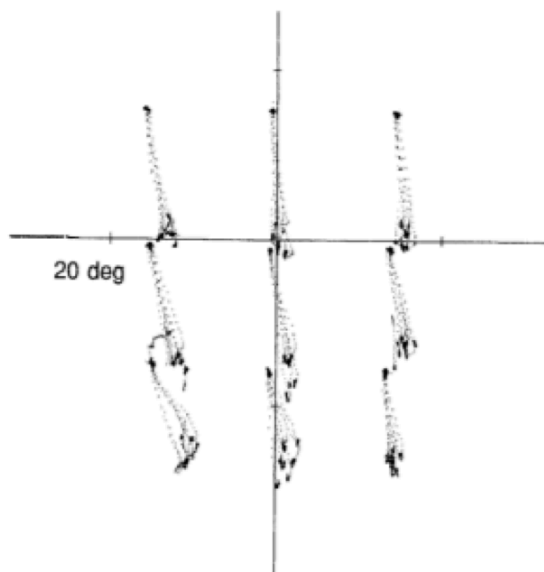
606 unabhängig von der Augenposition immer an der gleichen Position in Bezug auf den

607 Fixationspunkt. In (C) werden dann die Entladungsraten für jede Augenposition in

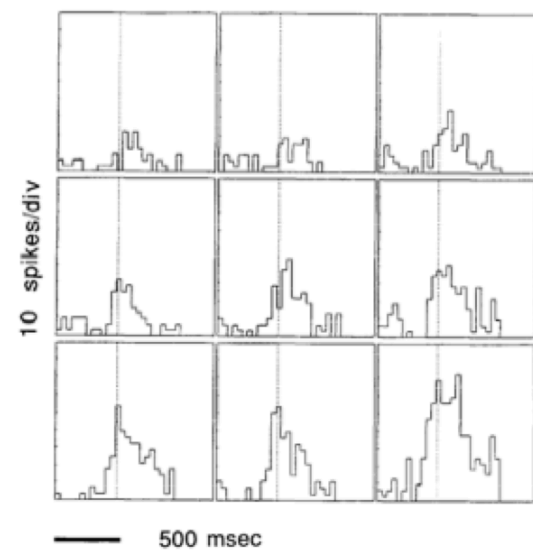
608 Form von Histogrammen auf den Positionen der jeweiligen Augenfixationspunkte

609 präsentiert (C). Augenfixationsposition (-20;20) besitzt die größte Entladungsrate, (20;-
 610 20) dagegen die geringste. Eine kleine Positionsänderung der Augen änderte bereits die
 611 Entladungsrate des Neurons. Andersen et al. (1985) konnten mit ihren Ergebnissen
 612 darauf hindeuten, dass eine einfache Multiplikation des retinalen rezeptiven Feldes mit
 613 dem Gain Field ausreicht, um das räumliche Tuning-Verhalten dieser Neurone zu
 614 beschreiben.
 615

A Augenbewegung



B Gain Field



Aus Andersen et al. 1990

616 **Abbildung 5:**
 617 (A) zeigt Augenpositionsableitungen für nach unten gerichtete Sakkaden (Amplitude 15°) von neun
 618 verschiedenen Startpositionen. (B) zeigt ein Histogramm der durch die Sakkaden in (A) evozierten neuronalen
 619 Entladung. Jedes einzelne Histogramm ist auf dem Startpunkt jeder ausgeführten Sakkade positioniert und
 620 entspricht den initialen Augenpositionen. Die X-Achse zeigt den Verlauf der Entladung (Zeit/ms), die Y-Achse
 621 die Entladungsrate (10 Spikes/div). Die gepunktete Linie markiert den Sakkadenbeginn. Dieses Gain Field
 622 konnte gut durch eine Ebene angenähert werden. Aus: Andersen et al. (1990), Abb. 6, S. 1186.
 623

624
 625 Im Jahre 1990 erforschten Andersen et al. den Augenpositionseffekt bezüglich
 626 sakkadenabhängiger Entladungsraten von Neuronen der Area LIP und Area 7a. Sie
 627 fanden heraus, dass sich die Vorzugsrichtung der sakkadischen Entladungsraten nicht
 628 abhängig von der Augenposition änderte, jedoch die Amplitude der neuronalen
 629 Entladung. Sie kartierten die Gain Fields, indem sie den Einfluss des

630 Augenpositionseffekts auf die neuronale Entladungsrate an neun verschiedenen
631 Augenpositionen maßen. Die Gain Fields konnten annäherungsweise durch eine planare
632 Ebene beschrieben werden, was andeutete, dass das Ausmaß der neuronalen Entladung
633 im linearen Zusammenhang mit der horizontalen und vertikalen Augenposition
634 variierte. Abbildung 5 veranschaulicht ein solches planares Gain Field aus Andersen et
635 al. (1990). (A) zeigt Augenpositionsableitungen für nach unten gerichtete Sakkaden
636 (15° -Amplitude und in Vorzugsrichtung des Neurons), ausgeführt von neun
637 verschiedenen Startpositionen. (B) gibt die dazugehörigen Entladungsraten während der
638 Sakkade wider. Jedes Histogramm repräsentiert die Entladungsrate des abgeleiteten
639 Neurons an einer der neun Startpositionen. Die größte Entladungsrate existiert im
640 unteren rechten Histogramm an der Augenposition (+10;-10); die niedrigste
641 Entladungsrate ist an der Augenposition (-10;+10).

642

643 Die Entdeckung der Gain Fields lieferte einen möglichen Erklärungsansatz für das
644 Problem der Koordinatentransformation. Zipser et Andersen präsentierten 1988 ein
645 Modell in Form eines lernenden neuronalen Netzwerkes („Back-Propagation-
646 Network“), welches eine Lösung zum Problem der Koordinatentransformation lieferte.
647 Sie kreierten ein artifizielles Netzwerk, das sowohl die retinalen Koordinaten als auch
648 die Augenposition miteinander verrechnete. Dazu trainierten sie ein dreischichtiges
649 artifizielles Netzwerk so, dass es zum Schluss zur Koordinatentransformation aus den
650 gegebenen Informationen „Augenposition und retinale Koordinaten“ in „Kopfabhängige
651 Koordinaten“ fähig war. Die Neurone der Ausgangsschicht des artifiziiellen Netzwerkes
652 stellten die gewünschte Lokalisation der Augen in kopfzentrierten Koordinaten dar. Die
653 antagonistischen monotonen Signale zu den vertikalen und horizontalen Einheiten sind
654 dabei eine vereinfachte Annäherung an die Innervationssignale, die zu den
655 extraokulären Augenmuskeln gesandt werden. Die horizontale kopfzentrierte
656 Lokalisationsangabe im Raum kann als gleichartig zu den Innervationen der Muskeln
657 M. rectus lateralis und medialis angesehen werden. Die vertikale Lokalisationsangabe
658 gehört zu den Innervationen der Muskeln M. rectus superior, inferior und der obliquen
659 Muskeln (Nakayama, 1975). Nachdem die korrekte Transformation durch das Netzwerk
660 erlernt worden war, untersuchten sie die Neurone der mittleren Schicht („hidden layer“).
661 Die künstlichen Neurone hatten ähnliche Eigenschaften hinsichtlich ihrer rezeptiven

662 Felder, wie die realen parietalen Neurone, insbesondere entwickelten sie während des
663 Lernvorgangs „Gain Fields“. Andersen et al. (1990) folgerten auf der Basis dieser
664 Ergebnisse, dass es auch dem Gehirn möglich wäre, mithilfe dieser
665 Koordinatentransformation die oben erwähnte Kaffeetasse unabhängig von der
666 Augenposition im Raum zu lokalisieren und nach ihr zu greifen, da sie durch neuronale
667 Verrechnung in einen kopfzentrierten Bezugsrahmen gesetzt wird. Natürlich hat diese
668 Art von Modellierung keine direkte Beweiskraft, sondern sie weist eine durch
669 künstliche neuronale Netzwerke realisierbare Analogie auf.

670

671 Zusammenfassend kann man die „Gain-Modulation“ als eine augenpositionsabhängige
672 Änderung der Entladungsamplitude des Neurons auffassen; dabei ist das Neuron
673 unabhängig von seiner Selektivität oder seinen rezeptiven Feldern. Gain-Modulation
674 kombiniert oder integriert sensorische, motorische und kognitive Information auf
675 nichtlineare Art und Weise (Salinas et Thier, 2000). Das „Gain-Field-Modell“ kann als
676 ein effizienter, neuronal realisierbarer Lösungsansatz für das Problem der
677 Koordinatentransformation angesehen werden.

678

679 **1.3.2 Alternative Interpretation der Gain Fields**

680

681 Thier et al. (2002) argumentierten, dass eine Augenpositionsabhängigkeit der visuellen
682 Neurone auch gänzlich andere Ursachen haben könnte. Wie bereits erwähnt, könnte
683 eine sakkadische Augenbewegung unabhängig von der Startposition der Augen allein
684 durch die Umwandlung eines retinalen Vektors in einen Augenbewegungsvektor
685 realisiert werden. Die Ausführung der gewünschten Sakkade, d.h. die kinetisch-
686 dynamische Umwandlung, erfordert jedoch, dass die Augenmuskeln die passiven und
687 geschwindigkeitsabhängigen (elastischen und viskösen) Kräfte berücksichtigen, die
688 durch das den Augapfel umgebende Gewebe zustande kommen. Diese Kräfte variieren
689 abhängig von der Exzentrizität der Augenposition (siehe 1.2 Okulomotorik: Sakkaden
690 und „Pulse-Step-Mechanismus“). Robinson (Robinson, 1964; Robinson, 1973) fand
691 heraus, dass Motoneurone konstante Entladungsraten generieren, während das Auge in
692 der Mitte der Orbita steht. Um Sakkaden ausführen zu lassen feuern die Motoneurone
693 einen Burst an Aktionspotentialen, bis die Augen eine exzentrische Position erreicht

694 haben, was – wie bereits in „1.2 Okulomotorik: Sakkaden und „Pulse-Step-
695 Mechanismus“ erklärt – als phasische Komponente bzw. Aktivitäts-Impuls bezeichnet
696 wird. In dieser Position hält das tonische Feuern der Motoneurone an, das entweder mit
697 einer höheren oder niedrigeren Entladungsrate als während der Mittelposition des Auges
698 (tonische Komponente, die abhängig von der aktuellen exzentrischen Augenposition ist,
699 sog. „Step“) erfolgen kann. Könnte es also sein, dass die augenpositionsabhängige
700 Änderung der Entladungsamplitude der Neurone („Gain-Modulation“) des PPCs
701 lediglich Eigenschaften der orbitalen Mechanik widerspiegelt anstatt sich an der
702 sensomotorischen Transformation zu beteiligen? Wie vorher dargestellt, gibt es einige
703 Argumente, die gegen diese Annahme sprechen.

704

705 Erstens spiegeln die augenpositionsabhängigen Entladungsraten der Neurone im PPC
706 nicht die Zugrichtung der Augenmuskeln wieder, was der Fall sein müsste, wenn sie
707 tatsächlich für die orbitale Mechanik aufkämen (Andersen et al., 1990). Zweitens zeigen
708 die Gain Fields des PPCs keine Linearitätsabweichungen, denn ganz im Gegenteil sind
709 sie typischerweise planar was bedeutet, dass sie durch lineare Abhängigkeiten
710 horizontaler und vertikaler Augenbewegungen angenähert werden können (Andersen et
711 al., 1985). Drittens produzieren erzeugte Läsionen in den für Sakkaden zuständigen
712 Neuronen des PPCs Störungen wie z.B. längere Sakkaden-Latenzen und Probleme mit
713 der Ausführung von Sakkaden bei zu erinnernden Zielen (Pierrot-Deseilligny et al.,
714 1991; Li et al., 1999). Jedoch ist die Dynamik einer einfachen Sakkade zu einem
715 bestimmten Ziel nicht beeinträchtigt. Die augenpositionsabhängige Änderung der
716 Entladungsamplitude der Neurone („Gain-Modulation“) könnte also am
717 wahrscheinlichsten – wie durch Andersen et al. (1990) angenommen – entweder zur
718 Formation eines nicht-retinalen Bezugsrahmen für räumliche Ziele in der Umgebung
719 dienen, oder aber, weniger wahrscheinlich, eine noch unbekannt Rolle bei der
720 Kompensation der Einflüsse orbitaler Mechanik spielen.

721

722 1.3.3 Gain Fields im Cerebellum?

723

724 Eine Beteiligung des Cerebellums bei der Kompensation der Einflüsse orbitaler
725 Mechanik wird schon seit langem angenommen (Mc Elligott et Keller, 1982; Suzuki et
726 Keller, 1988), jedoch konnte es bis heute nicht eindeutig bewiesen werden. Ron et
727 Robinson (1973) konnten eine Abhängigkeit des Stimulationseffektes im posterioren
728 Vermis in Bezug auf die Augenposition zeigen. Eine ähnliche
729 Augenpositionsabhängigkeit konnte außerdem durch Läsionsexperimente gezeigt
730 werden, bei denen durch chirurgische Ablation der posteriore cerebelläre Cortex
731 (Ritchie, 1976) oder die tiefen cerebellären Kerne (Vilis et al., 1983) inaktiviert wurden.
732 Nach diesen Läsionen kam es zu einer sakkadischen Dysmetrie, die
733 augenpositionsabhängig war. Diese Stimulations- und Läsionsexperimente und auch
734 klinische Beobachtungen an Patienten mit verschiedenen Kleinhirnerkrankungen
735 (Dichgans et Jung (1975); Selhorst (1976)) gaben Anlass dazu, eine sakkadenkorrelierte
736 augenpositionsabhängige Antwort von Purkinjezellen im posterioren Vermis zu
737 vermuten, da hier die cerebelläre Funktionalität nicht mehr vorhanden war, die eventuell
738 gebraucht wurde, um elastische und visköse Kräfte zu kompensieren, die das orbitale
739 Gewebe auf aktive Augenbewegungen ausübt.

740

741 Thier et al. (2002) verneinen eine Beteiligung der Purkinjezellen des posterioren Vermis
742 in die Kompensation des Einflusses der elastischen Kräfte auf sakkadische
743 Augenbewegungen. Da der PPC eine der vorrangigen Projektionsquellen des
744 Cerebellums darstellt, ist dies zunächst überraschend. Ebenfalls konnten in der PPRF
745 und in den Nuclei pontium dorsales als Zwischenstationen zum Cerebellum
746 augenpositionsabhängige Neurone gefunden werden (Luschei et Fuchs, 1972; Dicke et
747 al. 2004). Die nächste Station der im Cerebellum verarbeiteten Informationen nach dem
748 Posterioren Vermis stellt der Ncl. Fastigii (Yamada et Noda, 1987) dar. Fuchs et al.
749 (1994) fanden hier keine folgebewegungs-korrelierten Neurone, die ein
750 Augenpositionssignal tragen.

751

752 Thielert berichtete in seiner Dissertationsschrift (1996), dass die sakkadenkorrelierten
753 Entladungen von Purkinjezellen im OMV tatsächlich augenpositionsabhängig zu sein

754 scheinen. Auch er vertrat aufgrund seiner Ergebnisse die Meinung, dass diese
755 augenpositionsabhängigen Einflüsse eindeutig nicht dazu geeignet wären, für die
756 Kompensation von Einflüssen orbitaler Mechanik zu sorgen (S. 89). In seiner
757 Diskussion warf er die Frage auf, ob die augenpositionsabhängigen Entladungen der
758 Purkinjenzellen des OMV eventuell ähnlich wie die Neurone mit Gain Fields im PPC
759 (Andersen et al., 1990) fungieren und bei der Umwandlung eines retinalen
760 Bezugssystems in einen externen Bezugsrahmen helfen (S.90). Da sein Hauptthema
761 sich jedoch mit einer anderen Fragestellung beschäftigte, testete er nur 16 Purkinjenzellen
762 und verwendete ein nicht adäquates Paradigma für diese Fragestellung, sodass eine
763 endgültige Aussage zur sakkadenkorrelierten, augenpositionsabhängigen Entladung von
764 Purkinjenzellen und die Existenz von eventuellen Gain Fields im OMV weiterhin offen
765 blieb.

766

767 In dem Falle, dass der posteriore Vermis ein Signal zum Hirnstamm sendet, das für die
768 auf Sakkaden einwirkenden augenpositionsabhängigen elastischen oder viskösen Kräfte
769 kompensiert, so müssten wir eine starke Augenpositionsabhängigkeit der
770 sakkadenkorrelierten Einzelzellableitungen des Cerebellums erwarten. Ob die
771 augenpositionsabhängigen sakkadenkorrelierten Entladungen der Purkinjenzellen des
772 OMV durch einen Verstärkungsfaktor (sog. „Gain Factor“) eingeteilt werden können,
773 dessen Größe linear von der Startposition der Augen abhängig ist (Andersen et al.,
774 1990), wurde bisher noch nicht getestet. Die neuronale Entladung würde dann im
775 linearen Zusammenhang mit der horizontalen und vertikalen Augenposition variieren
776 was als „Gain Field“ (Verstärkungsfeld) bezeichnet wird. Die bisherige Arbeit in
777 unserem Labor zeigte, dass der OMV in die zeitliche Kontrolle der Sakkadenausführung
778 involviert zu sein scheint (Thier et al., 2000) und nicht in ein räumliches Kodieren von
779 Informationen. Eine Rolle der Purkinjenzellen in der Zeitintervall-Optimierung von
780 Sakkaden würde im Konflikt mit der Gain-Modulation stehen.

781

782 Das Ziel der vorliegenden Dissertation besteht darin, mithilfe eines adäquaten
783 Paradigmas herauszufinden, ob die Simple-Spike-Entladungen der Purkinjenzellen im
784 OMV augenpositionsabhängig sind und ob sie über ein Gain Field verfügen oder nicht.
785 Zu diesem Zweck wurden die Einzelzellantworten einer Reihe von sakkadenkorrelierten

786 Purkinjezellen des OMV in nicht-menschlichen Primaten untersucht. Die Affen führten
787 während der Ableitung präzise 10° -Sakkaden mit konstanter Amplitude von neun
788 verschiedenen Startpositionen in acht verschiedene Richtungen durch, was einem
789 adäquaten Testparadigma zur Augenpositionstestung entspricht und so bisher im
790 Cerebellum nicht durchgeführt wurde. Die abgeleiteten Entladungsraten wurden einer
791 statistischen Analyse zugeführt, um eine Entscheidung über eine mögliche
792 Augenpositionsabhängigkeit und einen Gain-Field-Effekt treffen zu können.
793
794

795 2. Material und Methoden

796 2.1 Versuchstier

797

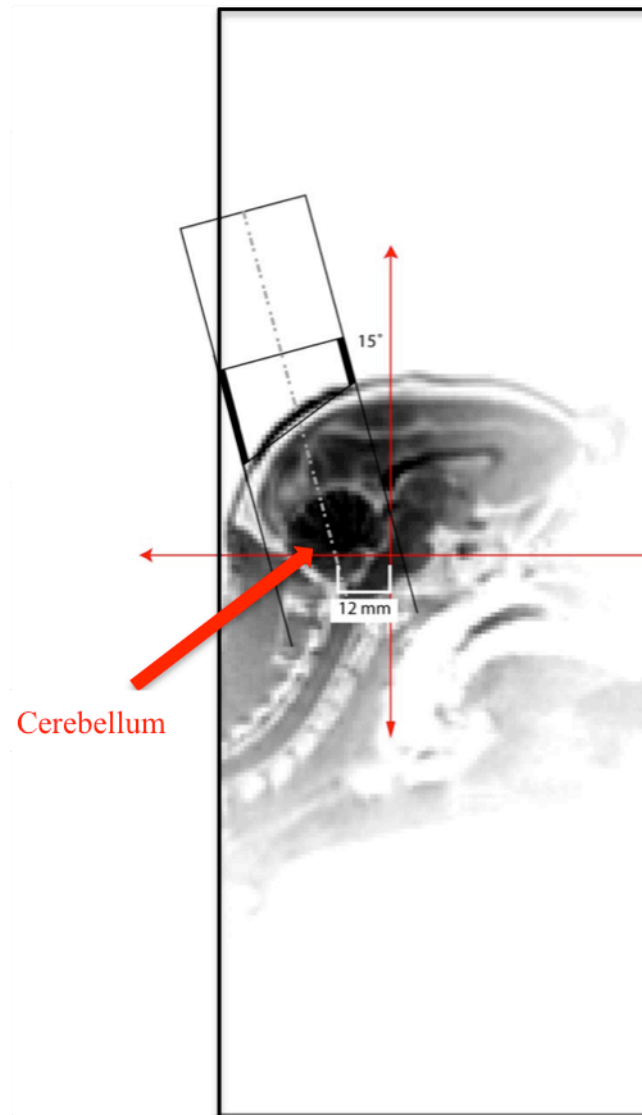
798 Die Experimente wurden mit drei Rhesusaffen (A, H und N) der Art *Macaca mulatta*
799 aus der Unterfamilie der Meerkatzenartigen durchgeführt, da sie als höhere nicht-
800 menschliche Primaten viele Eigenschaften mit uns Menschen teilen und somit ein
801 optimales Untersuchungsmodell darstellen. Ihre Gehirnstruktur ist der des Menschen
802 sehr ähnlich und ihr visuelles System inklusive verschiedenster okulomotorischer
803 Funktionen lässt einen direkten Vergleich mit dem des Menschen zu (Boothe et al.,
804 1985). So besitzen sie ebenfalls eine Fovea centralis und sind fähig, durch konsequentes
805 Training die Ausführung präziser zielgerichteter Sakkaden zu erlernen. Um die Existenz
806 von Gain Fields im Cerebellum zu untersuchen eignet sich der Rhesusaffe deshalb so
807 sehr, da diese Spezies Rückschlüsse auf die vergleichbaren okulomotorischen Systeme
808 und Lernstrukturen des Menschen zulässt. Außerdem besitzt diese Art die Fähigkeit,
809 auch schwierige Aufgaben wie diejenige des motorischen Lernens zuverlässig zu
810 bewältigen. Die Tiere wurden nach dem Prinzip der operanten Konditionierung trainiert,
811 um zielgerichtete Sakkaden durchzuführen. Sie lernten schrittweise, zunächst nur einen
812 Punkt zu fixieren. Später waren sie in der Lage, korrekte Sakkaden innerhalb eines
813 bestimmten Zeitintervalls auf einen Zielreiz hin auszuführen. Nach richtig ausgeführten
814 Sakkaden bekamen sie als Belohnung verhaltensabhängige Flüssigkeitsgaben (je nach
815 Preferierung Wasser oder Fruchtsaft).

816

817 2.2 Chronische Aufzeichnung neuronaler Aktivität

818

819 Um die elektrophysiologischen Ableitungen durchführen zu können, wurde den
820 Primaten eine Ableitkammer aus Titanium mittels Osteosynthesetechniken fest mit dem
821 Schädelknochen verbunden, um einen konstanten Zugang zum posterioren Cerebellum
822 für extrazelluläre Ableitungen zu schaffen. Die Mitte der Zylinderachse wurde auf die
823 interaurale Position ausgerichtet (0, 0, 0 in stereotaktischen Koordinaten) und 15° nach
824 hinten senkrecht zur interauralen Ebene geneigt und um 12mm (im Falle des Tieres A)
825 posterior verschoben (Abbildung 6 und 7).



826

827

Abbildung 6:

828

Schädel-MRI-Bildgebung des Affen A (ausgewählter mittlerer Sagittalschnitt). Das MRT wurde zur Planung

829

der nachfolgenden Operation mit Einsetzung der Ableitungskammer erstellt. Die fetten schwarzen Striche

830

stellen die einzusetzende Kammer dar. Die weißgestrichelte Linie zeigt die Mittelachse der zu implantierenden

831

Kammer. Die Mitte der Zylinderachse wurde auf die interaurale Position gerichtet (0, 0, 0 in stereotaktischen

832

Koordinaten) und 15° nach hinten senkrecht zur interauralen Ebene geneigt und um 12mm nach posterior

833

verschoben. Der rote Kreis umfährt das Cerebellum. In rot sind die Achsen des stereotaktischen

834

Koordinatensystems dargestellt.

835

836

Um einen Zugang zum Gehirn zu ermöglichen, der den Einsatz feinsten Elektroden

837

erlaubt, wurde der Schädelknochen in der Kammer entfernt. Als letzte Barriere zum

838

Hirn blieb die Dura mater unangetastet. Durch die Verwendung von stabilen

839

glasisolierten Mikroelektroden war es möglich die Dura mater reversibel zu penetrieren

840

und so einen dauerhaften Zugang zu den Ableitorten zu gewährleisten. Um den Kopf

841

des Primaten während der Versuche schmerzfrei immobilisieren zu können, wurde

842 während der Operation außerdem ein Titanzapfen mit aus Titan bestehenden
843 Schädelschrauben an den Schädelknochen angebracht. Titan wurde wegen seiner hohen
844 Biokompatibilität und der MRI- (Magnetic Resonance Imaging) Verträglichkeit
845 gewählt. Nach der Operation wurde mit Hilfe des MRIs bestätigt, dass die implantierte
846 Ableitkammer die richtige Position innehat. Ferner konnte auf diese Weise die
847 topographische Lage der Zielgebiete, nämlich der cerebellären Lobuli VI und VIIa
848 ausgemacht werden.

849



850

851

852

853

854

855

856

857

858

Abbildung 7:

Bildgebung des Schädels des Affen H mit Hilfe einer MRT/CT-Überlagerung (ausgewählter mittlerer Sagittalschnitt). Die Bildgebung wurde zur Planung der nachfolgenden Operation erstellt. Die weißen Striche stellen die einzusetzende Kammer dar. Die Mitte der Zylinderachse wurde auf die interaurale Position gerichtet (0, 0, 0 in stereotaktischen Koordinaten) und 15° nach hinten senkrecht zur interauralen Ebene geneigt und 10mm nach hinten verschoben. Die schwarzgestrichelte Linie zeigt die Achse der zu implantierenden Kammer. Der rote Kreis umfährt das Cerebellum.

859 Alle chirurgischen Prozeduren wurden durch Herrn Prof. Dr. med. H.-P. Thier unter
860 allgemeiner Anästhesie (Einleitung mit Ketamin und Xylazin, Aufrechterhaltung durch
861 Inhalation von Isofluran und Stickstoffmonoxid, gegebenenfalls ergänzt durch
862 Remifentanyl) durchgeführt, währenddessen die Vitalparameter (Körpertemperatur,
863 CO₂, O₂, Blutdruck, Elektrokardiogramm) durch Herrn Dr. rer. nat. P. Dicke
864 durchgängig kontrolliert wurden. Während der Durchführung der Operationen wurden
865 die tierschutzrechtlichen Vorgaben befolgt, die zuvor durch die für Tierversuche
866 zuständigen lokalen Ethikkommissionen geprüft worden waren. Nach der Operation
867 wurden die Tiere mit Analgetika (Buprenorphin) bis zur vollständigen Genesung
868 versorgt.

869

870 **2.3 Augenbewegungssignale**

871

872 Um eine Relation zwischen der Augenbewegung des Affen und der neuronalen
873 Aktivität herstellen zu können, wurde ein Mechanismus benötigt, der es zulässt, jede
874 Augenbewegung mit einer räumlichen Auflösung von bis zu 0,1° zu registrieren. Die
875 zeitliche Auflösung der Registrierung sollte bei 1000Hz liegen. Hierzu diente die
876 elektromagnetische Induktionsspulen-Technik („Search Coil“-Technik), zurückgehend
877 auf Robinson (1963), ergänzt durch Judge et al. (1980). Durch eine fest mit dem Auge
878 verbundenen Spule („Search Coil“), üblicherweise bestehend aus drei
879 Drahtumwicklungen, werden durch ein externes Magnetfeld Spannungen induziert,
880 deren Amplitude bzw. Phase (je nach Auswertungsprinzip) auf eine monotone Art von
881 den Amplituden und Richtungen der Augenbewegungen abhängen. Im Rahmen der
882 Operation wurde den Rhesusaffen unter Narkose je eine dünne mit Teflon isolierte
883 Drahtspule in jedes Auge unter die Bindehaut eingesetzt. Das Tier konnte das Auge
884 nach der Operation ohne Schmerzen frei bewegen.

885 Während des Experimentes wurde das elektromagnetische Wechselfeld mittels dreier
886 rechtwinklig zueinanderstehenden Induktionsspulen in einem offenen Gehäuse um den
887 Affen herum erzeugt (die Frequenz für die x- und y-Richtung lag jeweils bei 58,4kHz;
888 die Frequenz für die z-Richtung betrug 29,2kHz).

889

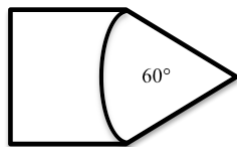
890 2.4 Elektrophysiologische Ableitungen

891 2.4.1 Elektroden

892

893 Zur Durchführung der elektrophysiologischen Ableitungen wurden Elektroden aus
894 Wolfram mit einer Glasbeschichtung und einer Dicke von $200\mu\text{m}$ verwendet (Firma
895 Alpha-Omega, Israel) verwendet. Der Winkel der Spitze betrug 60° (siehe Abbildung
896 8). Sie zeichneten sich durch eine für die Einzelzell-Ableitung geeignete Impedanz von
897 $1\text{-}2\text{M}\Omega$ bei 1kHz aus.

898



899

900 **Abbildung 8:**
901 **Elektroden Spitze von 60° .**

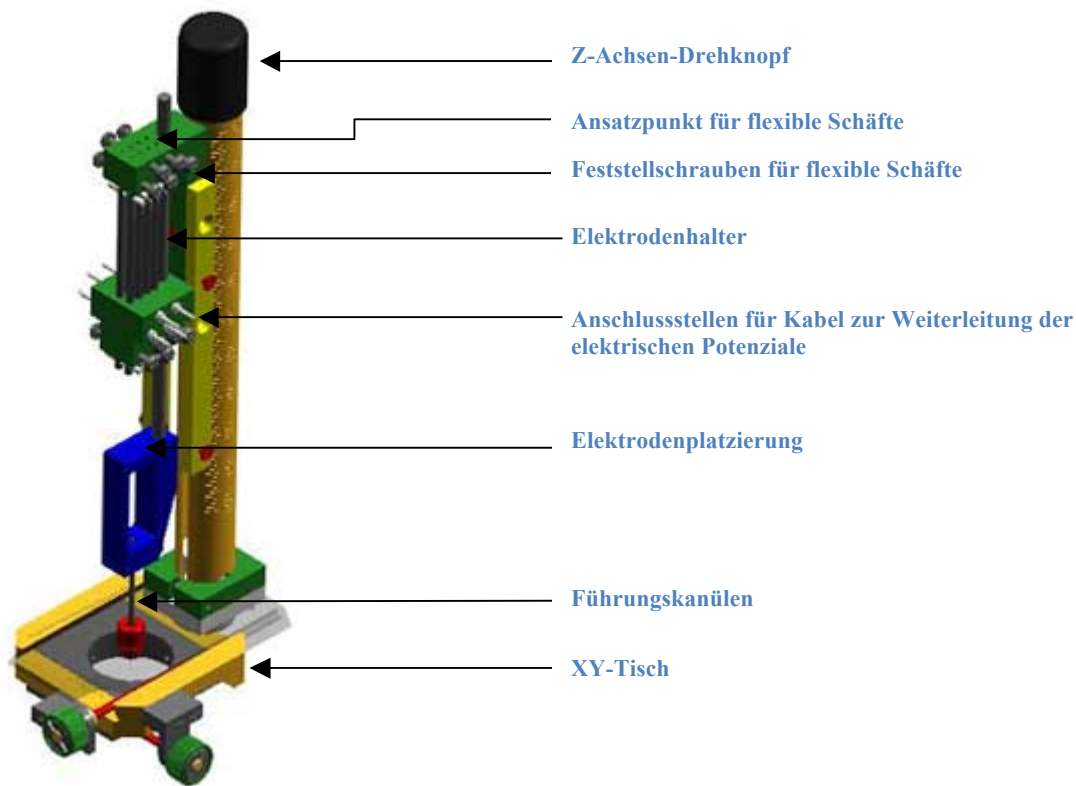
902

903 2.4.2 Elektrodensystem (MT, Multidrive Terminal)

904

905 Die Einzelzellaableitungen wurden mit einem Acht-Elektrodensystem (8-Channel-MT)
906 von Alpha Omega Engineering durchgeführt (Abbildung 9); hierzu wurde das
907 Elektrodensystem (MT für „Multidrive Terminal“) mit Hilfe eines Adapters und
908 Mikroschrauben vor jeder Ableitung fest an die in den Schädel implantierte
909 Ableitkammer angebracht. Das MT dient dazu, die Elektroden möglichst präzise und
910 ohne die Gefahr des Zerbrechens in das Gehirn des Primaten einzuführen. Um die
911 Elektroden möglichst langsam und kontrolliert in das Gehirn vorschieben zu können, ist
912 der MT mit flexiblen Schäften (Bowdenzügen) verbunden, welche wiederum von
913 Mikromotoren angetrieben werden (EPS: Elektroden-Positionier-System,
914 Mikromanipulator). Die Basis des MTs besteht aus einem XY-Tisch, der 16mm
915 Bewegung in die jeweiligen Richtungen erlaubt und mit welchem es möglich ist, die
916 Position festzulegen, an der die Elektroden ins Gehirn gefahren werden sollen. Die
917 Tiefe der Elektrodenanfangsposition kann mit dem Z-Achsen-Drehknopf angepasst
918 werden (40mm sind maximal möglich). Vor jedem Experiment werden die Elektroden

919 mithilfe von Zinnlot an Elektrodenhaltern angelötet, indem sie retrograd durch die
 920 Führungskanülen eingeschoben werden.



921

922 **Abbildung 9:**

923 8-Channel-MT (Abbildung von der Firma Alpha Omega). Der 8-Channel-MT besitzt einen XY-Tisch mit
 924 Verfahrwegen von 16mm in der X- und Y-Achse; hier kann die Position der Elektroden präzise eingestellt
 925 werden, an welche sie ins Gehirn gefahren werden sollen. Die Führungskanülen („Guide Tubes“) dienen zum
 926 Schutz der Elektroden und durchstechen die Dura indem vorsichtig am Z-Achsen-Drehknopf gedreht wird.
 927 Die Elektroden (auf diesem Bild nicht sichtbar) werden an Elektrodenhaltern befestigt, indem sie vor dem
 928 Experiment durch die Führungskanülen durchgeschoben und mithilfe von Zinnlot angelötet werden. Die
 929 elektrischen Potentiale werden durch die Drähte an den Anschlussstellen dem Vorverstärker zugeführt. Die
 930 flexiblen Schäfte werden mit den Stellmotoren für die Elektroden verbunden. Abbildung von: Firma Alpha
 931 Omega aus dem Jahr 2010, <http://www.alphaomega-eng.com/productDetails.aspx?id=69&CatID=15>.

932

933 Um die Elektroden beim Durchtritt durch die Dura mater nicht zu zerstören werden sie
 934 zunächst in der Führungskanüle (Guide Tube) zurückgezogen (2mm). Mithilfe des Z-
 935 Achsen-Drehknopfes penetrieren die scharfen Führungskanülen die Dura mater. Die
 936 weitere Tiefenkontrolle der Elektroden mit einer Auflösung von einem Mikrometer
 937 wird durch das EPS (siehe oben) erlangt. Durch das EPS kann die vertikale Position
 938 verschiedener Elektroden unabhängig voneinander eingestellt werden; dies ist mit einer
 939 regelbaren Geschwindigkeit von 5 bis zu 400 Mikrometern pro Sekunde vom Computer
 940 aus möglich (Alpha Lab Pro). An den Anschlussstellen sind die Drähte zur
 941 Weiterleitung der elektrischen Potenziale an den Vorverstärker angeschlossen. Vor

942 jedem Experiment wurde das MT mindestens eine Stunde lang in Ethanol desinfiziert.
943 Die Ableitkammer wurde vor und nach jedem Experiment mit Lavanid, einer 3%igen
944 Wasserstoffperoxid-Lösung sowie Braunol gereinigt.

945

946 **2.5 Ablauf des Experimentes, Ableitraum**

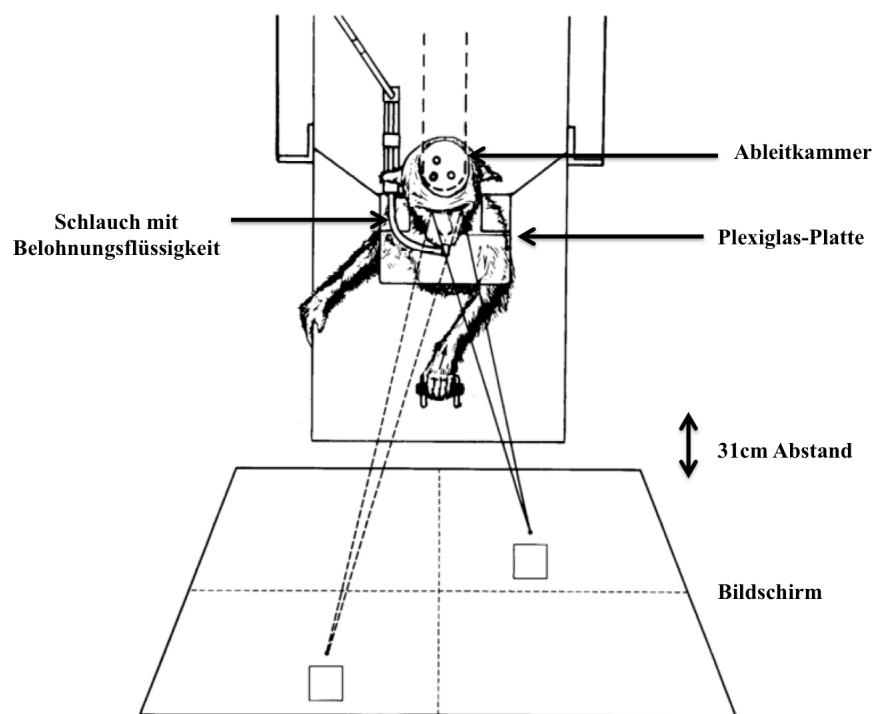
947

948 Nachdem der Affe aus dem Käfig in den Primatenstuhl geholt, seine Ableitkammer
949 gesäubert, sein Kopf fixiert und der MT angebracht worden waren, kam das Tier in den
950 Ableitraum, die flexiblen Schäfte für die Mikromotoren (EPS) und die Kabel, um die
951 Elektrodensignale zu registrieren, wurden an das MT angeschlossen. Abbildung 10
952 zeigt eine schematische Darstellung der Ableit-Situation (entnommen aus Andersen et
953 Mountcastle, 1983). Der Monitor, auf welchem die visuellen Reize dargeboten werden
954 konnten, wurde im Abstand von 31cm vor die Augen des Primaten positioniert.
955 Während des Experimentes saß der Affe kopffixiert in einem Primatenstuhl, wo eine in
956 Halshöhe horizontal angebrachte Plexiglas-Platte verhinderte, dass das Tier mit seinen
957 Händen mit dem Kopf in Berührung kam und die während des Experiments
958 angeschlossene Ableitvorrichtung manipulierte. Arme, Beine und Rumpf konnten
959 während des Experiments innerhalb des Stuhls frei bewegt werden. Ein die
960 Belohnungsflüssigkeit enthaltender Plastikschlauch mit einem metallischen Mundstück
961 wurde in Nähe des Mundes angebracht. Der Ableitraum war mit schwarzen Wänden
962 und zwei Schiebetüren ausgekleidet, die sich ohne jeglichen Lichteinfall schließen
963 ließen. Eine Infrarot-Kamera ermöglichte bei geschlossenen Türen die Beobachtung und
964 Überwachung des Tieres.

965

966 Die Kontrolle des Experiments erfolgte außerhalb des Ableitraumes. Hierzu wurde
967 Alpha Lab Pro (MCP+8, Alpha Omega, Nazareth, Israel) als System für die von den
968 Elektroden abgeleitete Signalverarbeitung verwendet. Dieses System enthält ein Modul,
969 um das EPS außerhalb des Ableitraumes zu bedienen, eines, um die Signale der
970 Elektroden zu verstärken und filtern zu können, ein anderes zur Aufzeichnung der
971 Aktionspotentiale, und ein weiteres, um aus dem verstärkten Elektroden-Rohsignal mit
972 Hilfe eines Sortier-Programmes (MSD: „Multi-Spike-Detector“: Gerät zur Erkennung
973 und Sortierung mehrerer Aktionspotentiale von der Firma Alpha Omega, Nazareth,

974 Israel) in Echtheit extrazelluläre Aktionspotentiale zu extrahieren und zu klassifizieren.
975 Einzelne Aktionspotentiale wurden durch eine vorher automatisch erstellte Simple-
976 Spike- und Complex-Spike-Matrize herausgefiltert („Template-Matching“-Verfahren).
977 Alle Aktionspotentiale, die eine ähnliche Form wie die der definierten Matrize
978 innehatten, wurden herausgefiltert. Außerdem besitzt das System ein Offline-Modul,
979 um nach dem Experiment Aktionspotentiale zu identifizieren und analysieren zu
980 können. Zur Überprüfung des Signals wurden Oszilloskope verwendet und zusätzlich
981 die Signale über Lautsprecher hörbar gemacht.
982



983

984

985

986

987

988

Abbildung 10:
Schematische Darstellung der Ableit-Situation. Aus: Andersen et Mountcastle, 1983, S. 534, Abb. 1.

989 **2.6 Lokalisation des okulomotorischen Vermis des Cerebellums**

990

991 Die Elektroden wurden mithilfe der Mikromotoren in 1mm-Schritten bis an das
992 Cerebellum ausgefahren (abhängig von der Länge der Elektrode, der XY-Position und
993 des Affens 8 bis 16 Millimeter). Bei Erreichen des Cerebellums änderte sich das
994 Spontanaktivitäts-Signal (ähnlich eines plötzlich auftauchenden knallenden Geräusches)
995 nach Durchtritt durch das Tentorium cerebelli drastisch. Anschließend galt es, den
996 okulomotorischen Vermis des Cerebellums mit den Lobuli VI and VIIa auszumachen.
997 Zur Identifikation dieser Region wurden sowohl Mehrzell- als auch
998 Einzelzelleitungen vorgenommen und anschließend auf ihre Sakkadenkorrelation
999 getestet. Dabei konnte nicht nachvollzogen werden, auf welcher Seite der sagittalen
1000 Mittellinie des OMV man sich befand (Prsa et al., 2009).

1001

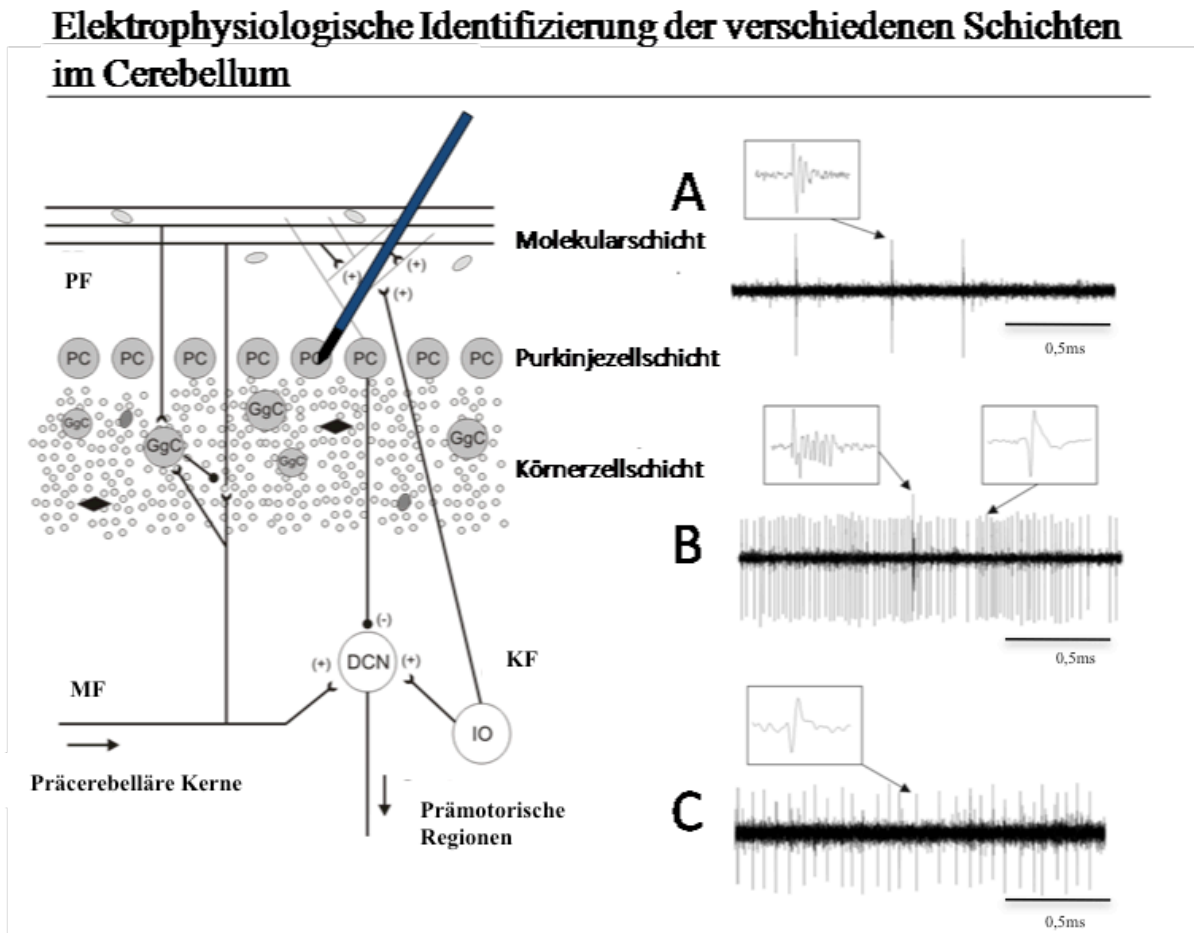
1002 **2.7 Isolierung der Signale einer Purkinjezelle**

1003

1004 Drei Schichten unterschiedlicher Dicke bilden den Cortex des Cerebellums beim
1005 Makaken: Die Molekularschicht (ca. 350µm), die Purkinjezellschicht (ca. 50µm) und
1006 die Körnerschicht (ca. 150-500µm). Die verschiedenen Zelltypen des Cerebellums
1007 haben unterschiedliche Aktionspotential-Profile, an denen man erkennen kann, in
1008 welcher Schicht sich die Elektrode befindet. Wurde die Elektrode zunächst in die
1009 Körnerzellschicht (Abbildung 11 (C)) vorgeschoben, so konnte man eine
1010 „bienenstockartige sakkadenkorrelierte Spontanaktivität“ – verursacht durch
1011 verschiedene Zelltypen (Golgi-Zellen, Körnerzellen, Unipolar Brush Cells,
1012 Lugarozellen und Moosfaserenden) – vernehmen (Prsa et al., 2009). Die
1013 geräuschärmere Molekularschicht (Abbildung 11 (A)) war durch das Auftreten von
1014 Complex-Spikes charakterisiert. Wurde die Elektrode ausgehend von der
1015 Molekularschicht einige Mikrometer weiter vorgeschoben, gelangte sie in die
1016 Purkinjezellschicht (Abbildung 11 (B)), in welcher zu den Complex-Spikes zusätzlich
1017 Simple-Spikes detektiert werden konnten. Nach Einführung der Elektrode ins Zielgebiet
1018 wurde abgewartet, bis sich das Gewebe entspannt hatte und das Spike-Signal konstant
1019 war; anschließend galt es den Beweis der vermeintlichen Purkinjezelle und deren gute
1020 Isolierung sicherzustellen. Mithilfe des Sortier-Programmes (siehe 2.5., MSD) in

1021 Echtzeit war es möglich, Simple- und Complex-Spikes zu definieren und aus den
 1022 abgeleiteten Signalen herauszufiltern. Dies war sehr wichtig, da außer der Simple- und
 1023 Complex-Spikes zusätzlich Spontanaktivität vorhanden war.

1024



1025

1026 **Abbildung 11:**
 1027 **Elektrophysiologische Identifikation der verschiedenen Schichten im Cerebellum.** A-C: typische Signale
 1028 während der elektrophysiologischen Ableitung in der Molekularschicht (A), Purkinjzellschicht (B) und
 1029 Körnerzellschicht (C). Links auf der Abbildung sind die verschiedenen Schichten mit typischen Strukturen
 1030 und Zellen zu sehen (PF: Parallelfasern, PC: Purkinjzelle, GgC: Golgizelle, MF: Moosfasern, KF:
 1031 Kletterfasern, DCN: Deep Cerebellar Nuclei (Tiefe cerebelläre Hirnkerne), IO: Inferiore Olive). Ein „+“
 1032 steht für exzitatorische, ein „-“ für inhibitorische Erregung. In der Molekularschicht (A) sind einzelne
 1033 Complex-Spikes zu sehen. In der Purkinjzellschicht (B) sind sowohl Simple- als auch Complex-Spikes zu erkennen.
 1034 In der Körnerzellschicht (C) finden sich typische Körnerzellspikes. Aus: Prsa et al. (2009), Abb. 1, S.252.

1035

1036 Purkinjzellen sind durch die Möglichkeit Simple- und Complex-Spikes auszulösen
 1037 charakterisiert (Eccles et al., 1967; Thach, 1968). Während die Simple-Spikes mit einer
 1038 Rate von mehr als 30 Spikes pro Sekunde generiert werden, können Complex-Spikes
 1039 mit einer Rate von ca. einem Spike pro Sekunde von derselben Zelle generiert werden.
 1040 Der Simple-Spike pausiert allerdings während des Auftretens des Complex Spikes.

1041 Diese Pause kann man sich zunutze machen, um die Simple-Spikes und den
1042 dazugehörenden Complex-Spike eindeutig einer Zelle zuzuordnen. Beispiele der Spike-
1043 Formen zeigt die Abbildung 15 im Ergebnisteil 3.1 (A: Simple-Spike, B: Complex-
1044 Spike). Außerdem ist in Abbildung 17 die Pause des Complex-Spikes während des
1045 Auftretens des Simple-Spikes zu sehen. Das Inter-Spike-Intervall (Ergebnisse 3.1,
1046 Abbildung 18:) stellt ebenfalls eine Möglichkeit dar, Purkinjezellen von den anderen
1047 großen Zellen des Cerebellums, den Golgizellen, zu unterscheiden (siehe Prsa et al.,
1048 2009).

1049

1050 **2.8 Paradigma**

1051

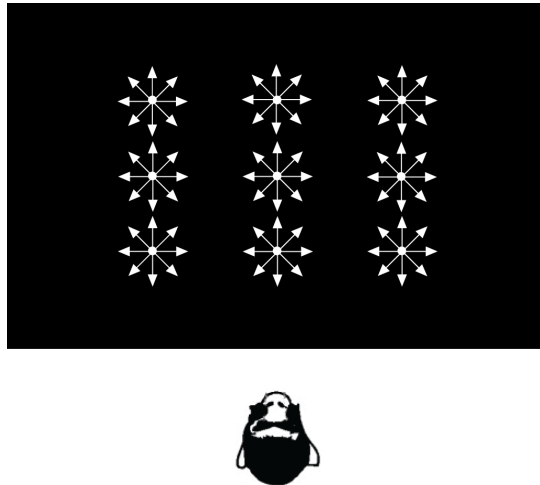
1052 Um erforschen zu können, wie sich die Entladungsrate des abgeleiteten Neurons
1053 während einer motorischen Aufgabe reproduzierbar und vergleichbar in Bezug auf die
1054 Augenposition verändert, wurde dem Primaten beigebracht, präzise Sakkaden von 10°
1055 von neun verschiedenen Startpositionen in acht verschiedene Richtungen in der
1056 frontoparallelen Ebene auszuführen (siehe Abbildung 12). Die neun Startpositionen
1057 waren auf einem rechtwinkligen $10^\circ \times 10^\circ$ Raster anlegt. Die Startposition 1 befand sich
1058 in der Mitte des Monitors, in einem kartesischen Koordinatensystem entspräche dies der
1059 Position ($x=0^\circ$; $y=0^\circ$), Position 2 entspräche ($+10^\circ$; 0°), Position 3 ($+10^\circ$; $+10^\circ$), Position
1060 4 (0° ; $+10^\circ$), Position 5 (-10° ; $+10^\circ$), Position 6 (-10° ; 0°), Position 7 (-10° ; -10°), Position
1061 8 (0° ; -10°) und Position 9 ($+10^\circ$; -10°). Die durch den Computer pseudorandomisierten
1062 acht Sakkadenrichtungen waren, ausgehend von 0° (nach rechts), in 45° Abstände
1063 angeordnet: 0° , 45° , ... 315° . Das hier beschriebene hausinterne Paradigma des Hertie-
1064 Instituts für klinische Hirnforschung der Computersoftware Ephys trug den Namen
1065 „Gain9“. Es ist an das von Andersen et al. (1990) verwendete Paradigma angelehnt,
1066 welches ursprünglich verwendet wurde, um im PPC Gain Fields aufzudecken.

1067

1068 Der Belohnungsimpuls schwankte je nach Motivation des Tieres zwischen 50 und
1069 150ms für die Öffnungszeit des Belohnungsventils. Vor jedem Experiment wurde das
1070 Signal der Augenposition kalibriert. Der Fixationspunkt hatte einen Durchmesser von
1071 0.3° . Zur Fensterkontrolle musste sich der Affe mit seinen Augen im um den
1072 Fixationspunkt symmetrisch angeordneten rechteckigen Kontrollfenster befinden damit

1073 der Versuch weiter laufen konnte. Das Kontrollfenster hatte eine Kantenlänge von
1074 mindestens 1° bis höchstens 5° . Dies hing von der Motivation des Tieres ab. Die
1075 Abweichungsfenster der jüngeren Affen A und H bewegten sich zwischen 1° und 2° ,
1076 die des älteren Affen N zwischen 3° und 5° . Der Affe wurde angehalten, den Startpunkt
1077 als erstes mindestens für 500ms in dem Abweichungsfenster zu fixieren, dann erst
1078 erschien der Zielpunkt der Sakkade mit gleichzeitigem Erlöschen des anfänglichen
1079 Startpunktes. Der Zielpunkt musste innerhalb 300ms nach der Sakkade mindestens für
1080 200 bis 500ms (wiederum in einem Kontrollfenster von $1,5^\circ$ Durchmesser) fixiert
1081 werden, damit der Affe seine Belohnung bekam.

1082



1083

1084 **Abbildung 12:**
1085 **Durchführung des Paradigmas „Gain9“ durch den Makaken. Es gab neun verschiedene Startpositionen in der**
1086 **frontoparallelen Ebene, von denen der Makake Sakkaden in eine der acht Richtungen ausführte.**

1087

1088 Es wurde versucht, mindestens 720 Sakkaden pro Experiment auszuführen, da das Ziel
1089 war, von jeder der neun Augenpositionen für jede der acht Richtungen zehn
1090 verschiedene Datensätze zu erhalten. Neben der Arbeitsbereitschaft des Tieres spielte
1091 die Qualität der Ableitung eine große Rolle, da sich die Elektrode sehr leicht durch
1092 mechanische Einflüsse wie beispielsweise Körperbewegungen des Affen von dem
1093 abgeleiteten Neuron entfernen konnte.

1094

1095

1096

1097 **2.8.1 Gedächtnis-geführte Sakkaden**

1098

1099 Stichprobenweise führte der Makake vorher zusätzlich ca. 100 Versuchsdurchläufe –
1100 sogenannte „Gedächtnis-geführte Sakkaden“ – durch, um eine visuelle Kontamination
1101 auszuschließen, d.h. sicher zugehen, dass die abgeleitete Purkinjezelle ausschließlich
1102 auf motorische Reize reagierte. Hierzu fixierte der Makake zunächst den zentralen
1103 Punkt des Monitors (0;0), um dann Sakkaden in acht verschiedene Richtungen
1104 auszuführen. Während der Fixation des zentralen Punktes leuchtete für 600 bis 800ms
1105 ein Blickziel in eine der acht Sakkadenrichtungen auf. Das Verschwinden des zentralen
1106 Fixationspunktes 700ms nach des Verschwindens des peripheren Blickzieles diente als
1107 Startsignal zum Ausführen der Sakkade. Der Primat musste somit eine Sakkade an das
1108 erinnerte – bereits erloschene – periphere Blickziel durchführen.

1109

1110

1111 **2.9 Analyse der Rohdaten**

1112 **2.9.1 „Poisson-Spike-Train-Analyse“**

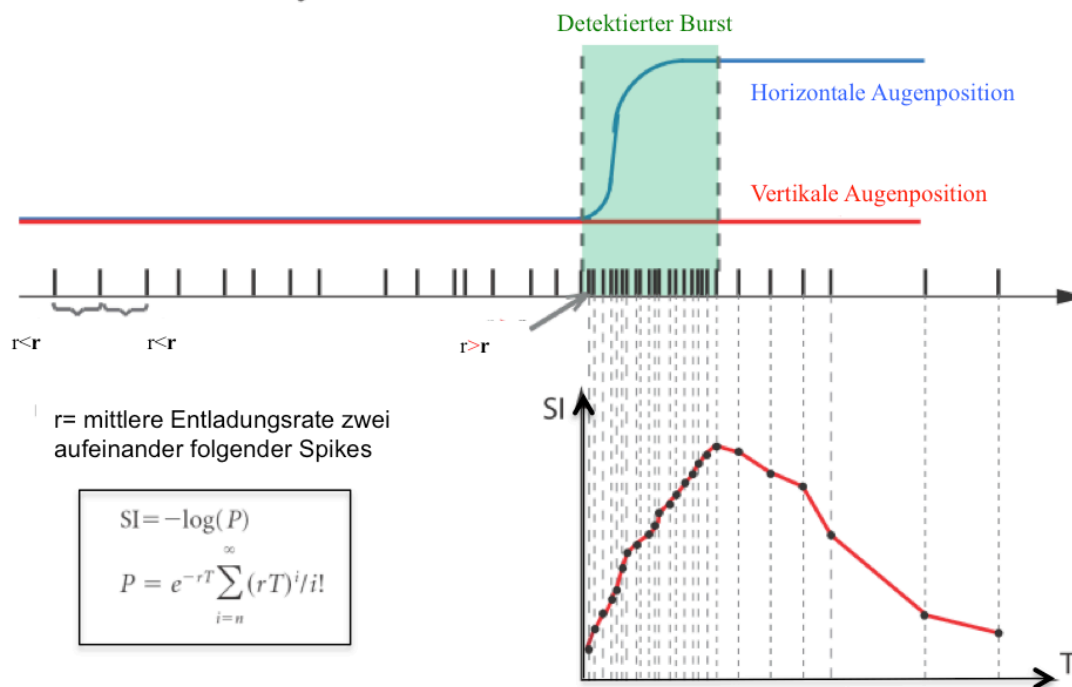
1113

1114 Um eine Aussage über die sakkadenkorrelierte Aktivität der abgeleiteten Purkinjezellen
1115 machen zu können, wurde die „Poisson-Spike-Train-Analyse“ nach Doug P. Hanes et
1116 al. (1995) angewandt, welche auf Legendy et Salcman (1985) zurückgeht. Für Neurone
1117 mit hoher Entladungsvariabilität sind statistische Kriterien nötig, um sicher zu gehen,
1118 dass tatsächlich eine neuronale Modulation während der Sakkade stattfindet. Mit dieser
1119 Analyse war es möglich, die Aktionspotentiale für jede einzelne durchgeführter
1120 Sakkade (=„Trial-by-Trial-Basis“, Hanes et al., 1995) zu untersuchen und somit die
1121 Variabilität der neuronalen Aktivität in Bezug auf die einzelne Sakkade zu
1122 berücksichtigen. Die Analyse basiert auf der Annahme, dass die Generierung der Spikes
1123 in guter Näherung durch einen Poisson-Prozess modelliert werden kann. Hierzu werden
1124 in der Ruhephase der Zelle (Spontanaktivität) die Parameter für das Poisson-Modell
1125 berechnet. Die Analyse bestimmt nun, wie unwahrscheinlich es ist, dass eine Anzahl
1126 von Aktionspotentialen in einem bestimmten Zeitintervall eine Zufallserscheinung ist.
1127 Legendy et Salcman (1985) definieren diese Unwahrscheinlichkeit durch den „Surprise
1128 Index“ (SI) $SI = -\log P$. Ein hoher SI gibt eine niedrige Wahrscheinlichkeit an, dass eine

1129 spezifische Erhöhung der Entladungsrate dem Zufall entspricht. Eine Entladungsrate,
 1130 die größer als die erwartete ist, kann also als signifikant betrachtet werden. P wird
 1131 beschrieben als Poisson-Formel durch:

$$P = e^{-rT} \sum_{i=n}^{\infty} (rT)^i / i!$$

1132
 1133 P beschreibt die Wahrscheinlichkeit, bei einer gegebenen mittleren Entladungsrate r ,
 1134 dass eine Aktionspotential-Abfolge in einem Zeitintervall T die Anzahl n oder mehr
 1135 Aktionspotentiale enthält.
 1136



1137
 1138 **Abbildung 13:**
 1139 Erklärung der „Poisson-Spike-Train-Analyse“. Der horizontale rote Strich repräsentiert die vertikale, der
 1140 blaue die horizontale Augenposition über die Zeit. Die vertikalen, kurzen Striche repräsentieren die
 1141 Aktionspotentiale. Das grüne Fenster zeigt den zu untersuchenden Abschnitt an. „ r “ stellt die mittlere
 1142 Entladungsrate jedes Versuchs-Durchlaufes dar. Das rechte untere Diagramm zeigt den aus der links unten
 1143 beschriebenen Formel berechneten „Surprise-Index“ (SI auf der Y-Achse) in Bezug auf die Zeit (T = Zeit, X-
 1144 Achse) an. (In Zusammenarbeit mit Nabil Daddaoua erstellt (2010))
 1145

1146 Abbildung 13 zeigt eine schemenhafte Darstellung zur Erklärung der „Poisson-Spike-
 1147 Train-Analyse“. Die Bezeichnungen können der Abbildungs-Unterschrift entnommen
 1148 werden. Diese Analyse bietet die Möglichkeit zu unterscheiden, ob und wann die
 1149 Entladungsrate der Neurone im Zeitbereich um eine Sakkade signifikant zunimmt und
 1150 man so von einer gesteigerten Entladungsrate (Burst) sprechen kann. Es besteht auch

1151 die Möglichkeit, dass die Entladungsrate absinkt oder pausiert. Zur Pausendetektion
1152 wurde das Signifikanzlevel von $p < 0,05$ auf $p < 0,95$ hinaufgesetzt. Somit wurden alle
1153 Spike-Gruppen als Burst detektiert. Dann wurde das die Sakkade umgebende Spike-
1154 Intervall ausgewählt. Das Ende des vorherigen Bursts wurde als Anfang der
1155 perisakkadischen Pause betrachtet. Der Beginn des nächsten Bursts wiederum wurde als
1156 Ende der Pause angesehen. In der aktuellen Literatur wurden bis zum heutigen Tag
1157 Pausen im Cerebellum noch nicht mithilfe der „Poisson-Spike-Train-Analyse“
1158 beschrieben. Somit stellt diese Annäherung an die Pause-Detektion eine ganz neue
1159 Möglichkeit dar.

1160

1161 **2.9.2 Statistische Analyse**

1162

1163 Die Datensätze wurden mit Matlab 7.9.0 analysiert. Zunächst mussten die Alphaslab-
1164 Daten überprüft werden, mit denen man die aufgenommenen Aktionspotentiale
1165 anschauen konnte. Wie im Abschnitt 2.7 „Isolierung der Signale einer Purkinjezelle“
1166 beschrieben wurde sichergestellt, dass tatsächlich von einer Purkinjezelle abgeleitet
1167 wurde. Dies konnte mit den oben beschriebenen Kriterien schon während des Ableitens
1168 sichergestellt und offline mit dem Programm Matlab getestet werden. Zunächst
1169 verschaffte man sich einen Überblick über die abgeleiteten Daten (siehe Ergebnisse 3.1,
1170 Abbildung 14). Danach wurde die Interspike-Intervall-Dauer der einzelnen
1171 Aktionspotentiale (siehe Ergebnisse 3.1, Abbildung 18) getestet und mit denen, die bei
1172 Mario Prsa et al. (2009) für Purkinjezellen, Golgizellen, Moosfasern und „Unipolar
1173 brush cells“ gefunden wurden, verglichen. Als letztes Kriterium wurde eine Spike-
1174 getriggerte Mittelung der Simple-Spikes durchgeführt (siehe Ergebnisse 3.1, Abbildung
1175 17) und überprüft, ob während der Dauer des Complex-Spikes der Simple-Spike
1176 pausierte. So konnte sichergegangen werden, dass die Simple- und Complex-Spikes von
1177 genau einer Purkinjezelle stammten.

1178

1179 Im nächsten Schritt der Analyse wurde überprüft, ob sich die Entladungsrate des
1180 Neurons in Bezug auf die Startposition der Sakkade und die Sakkadenrichtung
1181 veränderte. Hierzu war es zunächst nötig, alle nicht korrekten Augenbewegungen
1182 auszuschließen. Da die Latenzzeit der Sakkade bezüglich des „Go-Signals“ um mehrere

1183 zehn Millisekunden variieren konnte, mussten die Augenspuren zeitlich so verschoben
1184 werden, dass der Start der Sakkaden immer zum selben Zeitpunkt stattfand (alignieren).
1185 Zur Glättung und Interpolation der Daten wurde ein Savitzky-Golay-Filter verwendet.
1186 Zur ersten Beurteilung der Qualität der ausgeführten Sakkaden und der gleichzeitigen
1187 Entladung des Neurons wurden die Daten zunächst mithilfe des Programmes „gain9“
1188 zeitlich aligniert und als Diagramm für jede Startposition einzeln dargestellt. So war es
1189 möglich einen Eindruck zubekommen, ob das Neuron sakkadenabhängig feuerte bzw.
1190 pausierte. Als nächstes wurde die „Poisson-Spike-Train-Analyse“ angewendet, um alle
1191 gesteigerten Entladungsraten (Bursts) und alle verminderten Entladungsraten (Pausen)
1192 für jeden gesonderten Sakkaden-Durchlauf („Trial“) zu finden. Es wurden nur Bursts
1193 und Pausen, die 150ms vor oder nach Beginn der Sakkade endeten, berücksichtigt. Dies
1194 diente zur Sicherstellung, dass nur die Bursts und Pausen berücksichtigt wurden, die
1195 auch sicher sakkadenkorreliert waren. Für jeden Durchlauf wurden folgende Kriterien
1196 für die mit der „Poisson-Spike-Train-Analyse“ detektierten Bursts/ Pausen getestet und
1197 folgende Daten gespeichert: Spontanaktivität (500ms bis 300ms vor der Sakkade, d.h.
1198 während der Fixationsperiode), die Aktionspotentialanzahl während jedes Bursts, die
1199 Dauer jedes Bursts, der Beginn des ersten Bursts relativ zum Sakkadenbeginn, die
1200 Dauer jeder Pause und der Beginn der ersten Pause relativ zum Sakkadenbeginn.

1201

1202 Der *Medianwert* in Millisekunden des *Burst-Anfanges und -Endes* wurde berechnet, um
1203 die „typische Burst-Dauer“ zu erhalten. Der Medianwert in Millisekunden vom Beginn
1204 und vom Ende der Pause wurde ebenfalls kalkuliert um die „typische Pause-Dauer“ zu
1205 erhalten. Somit erhielt man einen Richtwert der perisakkadischen Entladungsrate, der in
1206 allen Sakkadendurchläufen gleich lang war. Im weiteren Text wird der Begriff „typische
1207 Burst-Dauer“ als Synonym für die „typische Burst- und Pause-Dauer“ verwendet
1208 werden. Für alle Versuchsdurchläufe wurde die Entladungsrate während der „typischen
1209 Burst-Dauer“ ausgerechnet und gespeichert.

1210

1211 Für jeden Versuchs-Durchlauf wurde außerdem die Spontanaktivität („Baseline firing
1212 rate“) von der Entladungsrate des Bursts abgezogen, um eine
1213 spontanaktivitätskorrigierte Entladungsrate zu erhalten. Von der Entladungsrate
1214 während der „typischen Pause-Dauer“ konnte die Spontanaktivität nicht abgezogen

1215 werden, da die Entladungsraten der Neurone während der Pause schon sehr nahe an null
1216 waren.

1217

1218 **2.9.3 Test auf Abhängigkeit der Spontanaktivität von Startpunkt und Richtung** 1219 **der Sakkade**

1220

1221 Um zu schauen, ob sich die Spontanaktivität jedes einzelnen Neurons abhängig von der
1222 Startposition und der Sakkadenrichtungen änderte, wurde ein nicht-parametrischer
1223 statistischer Test angewandt: der *H*-Test nach Kruskal et Wallis (1952), mit welchem
1224 der Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben im Rahmen einer Varianzanalyse
1225 möglich ist. Hiermit konnte getestet werden, ob sich die verschiedenen unabhängigen
1226 Stichproben (hier die Messreihen in Form von mittleren Entladungsraten) hinsichtlich
1227 einer ordinalskalierten Variabel (hier die Startpositionen und Sakkadenrichtungen) in
1228 ihrem Erwartungswert (Mittelwert) unterschieden. Betrachtet wurden die jeweiligen
1229 Datensätze zwischen 300 und 500ms vor dem Beginn der Sakkade, d.h. während der
1230 Fixationsperiode. Es wurden die Mittelwerte der Entladungsraten pro Startposition und
1231 Sakkadenrichtung ermittelt und miteinander verglichen. Wenn es Unterschiede in der
1232 Spontanaktivität anhängig von den verschiedenen Startpositionen gab ($p < 0.05$,
1233 unkorrigiert, Alpha-Fehler wurden nicht korrigiert), wurde ein dreidimensionales
1234 Diagramm („Surf Plot“) erstellt.

1235

1236 **2.9.4 Test auf Abhängigkeit der sakkadenkorrelierten Aktivität von Startpunkt** 1237 **und Richtung der Sakkade**

1238

1239 Die Neurone wurden nun darauf getestet, ob sie eine Vorzugsrichtung und/oder eine
1240 Augenpositionsabhängigkeit besaßen. Dazu wurde zunächst der Mittelwert der
1241 Entladungsraten während der „typischen Burst-Dauer“ entlang aller
1242 Sakkadenrichtungen und Startpositionen ermittelt. War die Entladungsrate während der
1243 „typischen Burst-Dauer“ signifikant größer als die Entladungsrate der Spontanaktivität,
1244 dann wurde das Neuron als „Burst-Neuron“ gekennzeichnet. Als nächstes galt es
1245 herauszufinden, ob das Neuron für eine bestimmte Sakkadenrichtung besonders stark

1246 feuerte, d.h. ob es sich besonders stark entlud, während der Affe eine Sakkade in eine
1247 spezielle Richtung (0°, 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270°, 315°) machte. Hierzu wurde
1248 die Entladungsrate der „typischen Burst-Dauer“ – gemittelt entlang aller Startpositionen
1249 – benutzt und mithilfe des Kruskal-Wallis-Test eine Vorzugsrichtung ermittelt ($p < 0,05$).
1250 Bestand eine Vorzugsrichtung, so wurde wiederum mithilfe des Kruskal-Wallis-Test
1251 ($p < 0,05$) verifiziert, ob es Unterschiede zwischen den Entladungsraten dieser
1252 Vorzugsrichtung abhängig von den unterschiedlichen Augenpositionen gab. Dies war
1253 der eigentliche „Gain-Field“-Test. Hierzu wurden zunächst nur die Vorzugsrichtungen
1254 der einzelnen Neurone berücksichtigt. War der Kruskal-Wallis-Test für die
1255 Vorzugsrichtungen nicht signifikant ($p > 0,05$, unkorrigiert), wurden die
1256 Vorzugsrichtungen ignoriert und der Kruskal-Wallis-Test wurde für alle
1257 Sakkadenrichtungen angewendet. Das gleiche galt für die Startpositionen.

1258

1259 *2.9.4.1 Erstellung einer Vorzugsrichtungs-Kurve*

1260

1261 Gab es einen signifikanten Effekt für eine bestimmte Vorzugsrichtung ($p < 0,05$;
1262 unkorrigiert), so wurde eine Vorzugsrichtungs-Kurve in Form einer Gauß-Verteilung
1263 erstellt (siehe Ergebnisse 3.3, Abbildung 29, angelehnt an Prsa et al. (2009)). Fehlende
1264 Sakkadenrichtungen wurden durch eine lineare Interpolation der benachbarten
1265 Sakkadenrichtung für die bestimmte Startposition eingefügt. Die Vorzugsrichtungs-
1266 Kurven wurden separat für die Aktionspotentialanzahl während jedes Bursts, die Dauer
1267 des Bursts/Pause und die Entladungsrate während der „typischen Burst/Pause-Dauer“
1268 (abzüglich der Spontanaktivität) erstellt.

1269

1270 *2.9.5 Kontrolle der Sakkadenmetrik*

1271

1272 Der Terminus technicus „Sakkadenmetrik“ meint die Richtung und Amplitude der vom
1273 Affen ausgeführten Sakkade. Die Primaten mussten von neun verschiedenen
1274 Startpositionen Sakkaden in acht verschiedene Richtungen machen. Die Sakkaden
1275 variierten in jedem Versuchs-Durchlauf etwas, da die Tiere immer unterschiedlich
1276 motiviert waren. In einem Fixationsfenster einer Größe von 1° bis 5° (siehe 2.8

1277 Paradigma) konnten die Sakkaden dementsprechend länger oder kürzer ausfallen. Es
1278 interessierte nun, wie stark die Variabilität zwischen den unterschiedlichen
1279 Startpositionen tatsächlich war. Dazu wurde die Variabilität der Abweichung des
1280 Endpunktes der Sakkade abhängig von der Augenposition mit dem Kruskal Wallis Test
1281 ($p < 0,05$) getestet.

1282

1283 **2.9.6 Multiple Regressionsanalyse**

1284

1285 Wie im Ergebnisteil beschrieben, waren die Sakkaden abhängig von der Augenposition
1286 signifikant unterschiedlich, was dazu veranlasste, eine multiple Regressionsanalyse
1287 durchzuführen. Hiermit sollte herausgefunden werden, ob die unterschiedliche
1288 Sakkadenmetrik der einzelnen Startpositionen die augenpositionsabhängige
1289 Verstärkung bzw. Abschwächung der sakkadenspezifischen Entladungsrate („Gain-
1290 Field-Effekt“) erklären konnte. Zur Beschreibung der unterschiedlichen Sakkadenmetrik
1291 wurde die abweichende Sakkadenamplitude (d.h. wie lang die einzelnen Sakkaden
1292 während der unterschiedlichen Versuchsdurchläufe waren) und die abweichende
1293 Sakkadenrichtung (d.h. wie viel Grad die eigentliche Sakkade vom Zielpunkt nach oben
1294 und unten abwich) benutzt. Die multiple Regressionsanalyse macht es möglich, den
1295 Wert einer abhängigen Variabel (y) aus den Werten einiger unabhängigen Variablen (x)
1296 vorherzusagen (Bühl et Zöfel, 2005). Es wird eine Gerade ermittelt, die den
1297 Zusammenhang zwischen x und y beschreibt. Hier wurden mehrere unabhängige
1298 Variablen mit einbezogen: Dies waren im Fall dieser Versuchsanordnung die neun
1299 Startpositionen, alle Sakkadenrichtungen und die Sakkadenmetrik (gemessene
1300 Sakkadenamplituden und -richtungen). Aus diesen unabhängigen Variablen konnte eine
1301 Vorhersage über die abhängige Variable „die neuronale Entladungsrate während der
1302 typischen Burst-/Pause-Dauer“ gemacht werden. Würde es unter Einbeziehung der
1303 Sakkadenmetrik möglich sein, die tatsächliche neuronale Entladungsrate y mithilfe der
1304 Regressionsanalyse vorauszusagen, so ist davon auszugehen, dass die Sakkadenmetrik
1305 an dem Augenpositionseffekt beteiligt ist.

1306

1307

1308

1309 Die aufgestellte Gleichung der multiplen Regressionsanalyse lautete:

1310

$$y = b_0 + \sum_{i=1}^8 S_i b_i + \sum_{j=1}^8 R_j b_{j+8} + \sum_{k=1}^8 D_k b_{k+16} + \sum_{l=1}^7 A_l b_{l+24}$$

1311

1312 y als die vorherzusagende abhängige Variable entspricht der neuronalen Entladungsrate
 1313 während der typischen Burst-/Pause-Zeit. Die vorhersagenden unabhängigen Variablen
 1314 sind die Startpositionen S_i , die Sakkadenrichtungen R_j , die abweichende
 1315 Sakkadenrichtungen D_k . Die abweichenden Sakkadenamplituden A_l . b_0 bis b_{31} stellen
 1316 die Regressionskoeffizienten dar. Mithilfe des F-Tests wurde getestet, ob eine der
 1317 Startpositionen oder eine der Sakkadenrichtungen einen signifikanten Effekt ($p < 0,05$)
 1318 im Hinblick auf eine unterschiedliche neuronale Entladung hatten selbst wenn die
 1319 Störfaktoren der acht verschiedenen Sakkadenrichtungen und -amplituden mit bei der
 1320 Analyse berücksichtigt wurden.

1321

1322 **2.9.7 Testung auf Planarität der augenpositionsabhängigen Entladungsrate**

1323

1324 Für die Neurone, die einen Augenpositionseffekt trotz Einbeziehung der
 1325 Sakkadenmetrik besaßen, wurde der Augenpositionseffekt auf eine mögliche Planarität
 1326 getestet. Andersen et al. (1990) testeten die von Ihnen gefundenen motorischen Gain
 1327 Fields auf Planarität mit dem gleichen mathematischen Verfahren. Es sollte
 1328 herausgefunden werden, ob die Entladungsrate abhängig von der Augenposition in x
 1329 und y linear ansteigt und ob die tatsächlich gemessene Entladungsrate mithilfe einer
 1330 linearen x-/y-Funktion, in diesem Fall eine Ebene, die die Augenpositionen darstellte,
 1331 vorausgesagt werden konnte. Dies wurde mit einer Regressionsanalyse bewerkstelligt.
 1332 Die Regressionsgleichung stellte sich folgendermaßen dar:

1333

$$1334 y = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 \dots b_n \cdot x_n + b_{n+1}$$

1335

1336 y entspricht der wirklich gemessenen Entladungsrate, x_n werden als Regressoren
 1337 bezeichnet, b_{n+1} entsprechen den Regressionskoeffizienten. Als Ergebnis erhält man

1338 einen P-Wert, der bei kleiner als 5% als signifikant zu werten war. Dies bedeutete, dass
1339 es mit einer geringen Irrtumswahrscheinlichkeit einen linearen Zusammenhang
1340 zwischen der Startposition und der tatsächlich gemessenen Entladungsrate gab. Nun
1341 interessierte aber zusätzlich, wie gut die Regressionsgerade sich den gegebenen
1342 Wertepaaren anpasste, d.h. in diesem Falle wie gut die Vorhersage der tatsächlich
1343 gemessenen Entladungsrate durch das Regressionsmodell wirklich war. Hierzu wurde
1344 zusätzlich das Bestimmtheitsmaß r^2 berechnet. Das Bestimmtheitsmaß gibt den Anteil
1345 der Varianz der Zielvariablen an, der mit Hilfe der Regression, d.h. durch die
1346 Prädiktorvariable aufgeklärt werden kann (Rudolf et Kuhlisch, 2008, S.240).

1347

1348 Die Formel zur Berechnung des Bestimmtheitsmaßes lautet:

1349

$$1350 \quad r^2 = \frac{\text{erklärte Varianz}}{\text{Gesamtvarianz}} \quad (\text{aus Rudolf et Kuhlisch, 2008, Abb. 7.26, S.240})$$

1351

1352 Im Fall von totaler Abhängigkeit ergibt sich das Bestimmtheitsmaß $r^2 = 1$. Dies würde
1353 heißen, dass das Regressionsmodell zu 100% die tatsächlich gemessene Entladungsrate
1354 anhand der Augenpositionen vorhersagen kann. Für zwei vollständig unkorrelierte
1355 Variablen erhält man $r^2 = 0$. Dies würde bedeuten, dass die tatsächlich gemessene
1356 Entladungsrate gar nicht durch die Augenpositionen x und y vorhergesagt werden kann.

1357

1358 **2.9.8 Analyse der Latenz zwischen Augenbewegungen und sakkadenkorrelierten** 1359 **Bursts**

1360

1361 Es galt außerdem zu testen, ob die Latenz der neuronalen Entladungsrate sich in Bezug
1362 auf den Sakkadenbeginn abhängig von der Augenposition änderte. Dieser Test wurde
1363 später hinzugefügt, weshalb sich die Berechnung der Entladungsvorzugsrichtung von
1364 der vorherigen Analyse unterscheidet. Es wurden alle registrierten Augenbewegungen
1365 zeitlich an den Beginn der Sakkade verschoben. Dann wurde ein U-Test (Vorzeichen-
1366 Rang-Test nach Wilcoxon) mit den Variablen „Spontanaktivität“ (-500ms bis -300ms
1367 vor der Sakkade) und „Entladungsrate während der Durchführung der Sakkade“ (-50ms
1368 vor bis 200ms nach der Sakkade) durchgeführt. Die Sakkadenrichtung mit dem

1369 niedrigsten P-Wert wurde als die Sakkaden-Vorzugsrichtung betitelt. In den weiteren
1370 unter diesem Unterpunkt aufgeführten Tests fand nur diese Vorzugsrichtung
1371 Verwendung. Für jede der einzelnen Startpositionen wurde die sogenannte
1372 „Entladungsdichtefunktion“ bestimmt. Es bestand die Annahme, dass benachbarte
1373 Startpositionen eine ähnlich verschobene „Entladungsdichtefunktion“ besitzen; mithilfe
1374 einer Kreuzkorrelationsfunktion konnte diese Annahme getestet werden. Als nächstes
1375 wurde der Durchschnittswert der zeitlichen Latenz entlang aller benachbarten
1376 Startpositionen ermittelt. Nun interessierte es, ob diese mittlere Latenz größer war als
1377 diejenige, die aus Zufall erwartet würde. Hierzu wurde ein Permutationstest
1378 angewendet. Die mittlere Latenz der permutierten Daten wurde mit der mittleren Latenz
1379 der nichtpermutierten Werte verglichen und getestet. Waren weniger als 5% der
1380 mittleren Latenz der permutierten Daten größer als die mittlere Latenz der
1381 nichtpermutierten Daten, dann galt die mittlere Latenz der permutierten Daten (d.h. in
1382 diesem Fall die mittlere Latenz der Entladungsrate in Bezug auf den Sakkadenbeginn
1383 abhängig von der Startposition) als signifikant (P-Wert=0,05).

1384

1385

1386

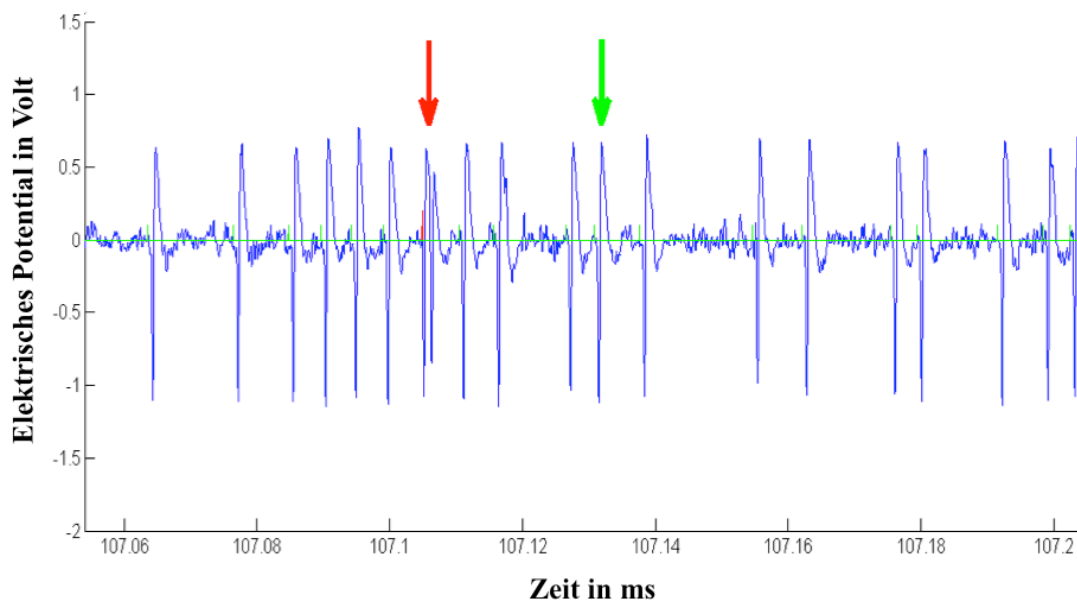
1387 3. Ergebnisse

1388 3.1 Identifizierung der Purkinjezelle

1389

1390 Wie im Material und Methodenteil beschrieben ging es zunächst darum sicherzustellen,
1391 dass das abgeleitete Signal eindeutig von einer Purkinje-Zelle stammt und nicht von
1392 einem anderen Zelltyp, wie etwa Interneuronen. Während des Experimentes wurde der
1393 Simple- und Complex-Spike in Template 1 und 2 definiert (siehe 2.5: Sortier-
1394 Programm, MSD). Die aufgenommenen Spikes konnten nach dem Experiment
1395 analysiert, ihre Form und Dauer bestimmt und beurteilt werden.

1396



1397

1398

1399

1400

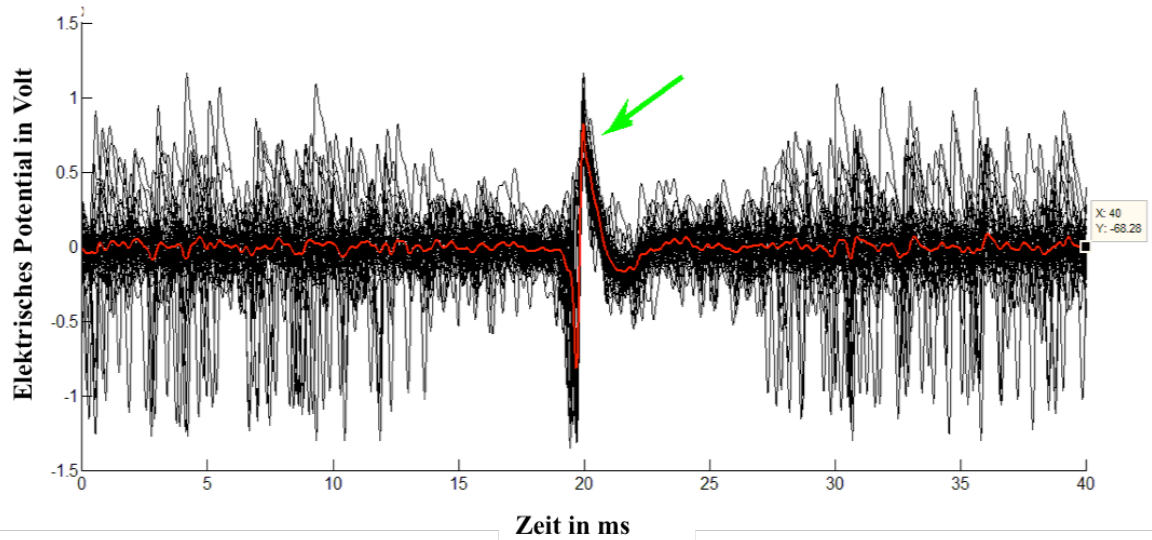
1401

Abbildung 14:

Beispiel einer Abfolge von Purkinjezellen-Spikes. Die X-Achse zeigt die Zeit in Millisekunden, die Y-Achse das elektrische Potential in Volt. Der rote Pfeil zeigt auf einen Complex- und der grüne auf einen Simple-Spike.

1402 In Abbildung 14 kann man als Beispiel einer Ableitung Spikes von Purkinjezellen
1403 sehen. Auf der X-Achse ist die Zeit in Millisekunden aufgetragen, auf der Y-Achse das
1404 elektrische Potential in Volt. Der grüne Pfeil in der Abbildung zeigt auf einen
1405 detektierten Simple-Spike, der rote Pfeil auf einen Complex-Spike. Die multiphasische
1406 Form des Complex-Spikes unterscheidet sich von der des Simple-Spikes deutlich (siehe
1407 auch Abbildung 15 B). Das Neuron in Abbildung 14 war gut isoliert und die Elektrode
1408 war der abgeleiteten Zelle sehr nahe, da sich die einzelnen Spikes als sehr groß und
1409 schlank darstellen und die Spontanaktivität im Vergleich zu diesen relativ gering war.

1410 A.

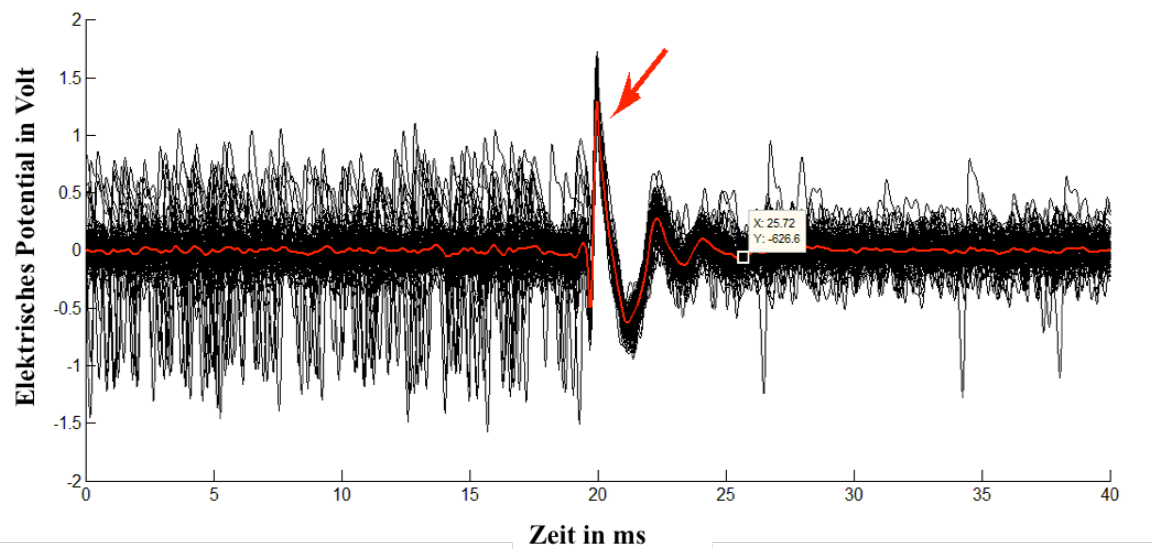


1411

1412

1413

B.



1414

1415

1416

1417

1418

1419

1420

1421

1422

Abbildung 15:

Spike-getriggerte Darstellung von Simple- und Complex-Spikes einer Purkinjezellentladung, x- und y-Achsen-Bezeichnung wie in Abb. 14. A. Simple-Spikes aufgetragen über der Zeit in ms. Die Ableitungen (schwarze Linien) wurden so angeordnet und übereinander gezeichnet, dass das Maximum des Spikes immer bei demselben Zeitpunkt (20ms) erschien. B. Dieselbe Auftragung für Complex-Spikes. Die durchgezogene rote Linie in A. und B. zeigt den Mittelwert der einzelnen Ableitungen. Die charakteristische multiphasische Form des Complex-Spikes ist gut zu erkennen.

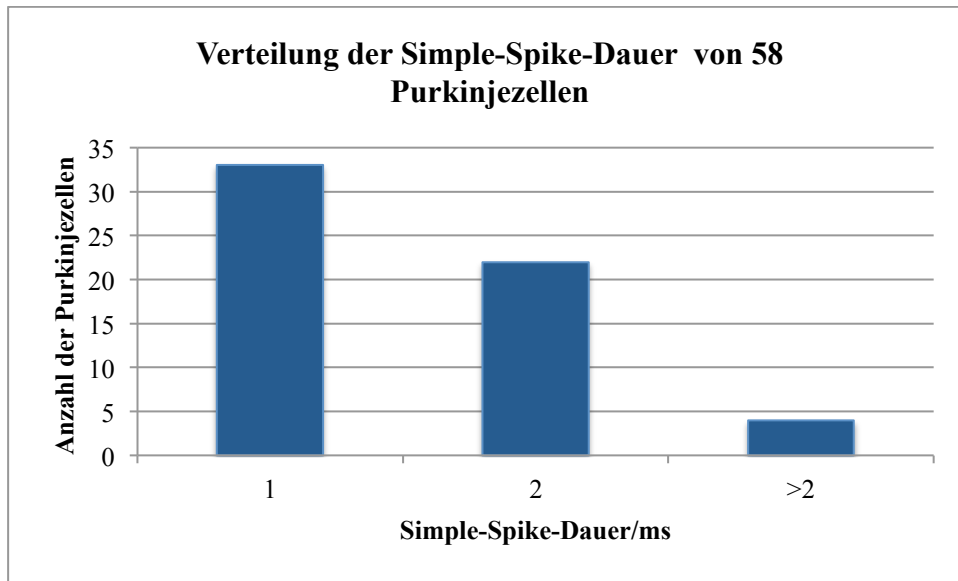
1423 In Abbildung 15 sind Simple- und Complex-Spikes einer Purkinjezelle zu sehen. Das
1424 obere Bild (A) zeigt einen Simple-Spike, das untere einen Complex-Spike (B). Die
1425 durchgezogene rote Linie zeigt den Mittelwert, der jeweils aus allen registrierten Spikes
1426 errechnet wurde. Bei den ersten Experimenten funktionierte die Detektion der Complex-
1427 Spikes nicht perfekt, so dass bei einigen Zellen nicht eindeutig der zugehörige
1428 Complex-Spike definiert wurde. Bei diesen Zellen wurde nach dem Experiment der
1429 gesamte Versuchs-Durchlauf (siehe Abbildung 14) geprüft und verifiziert, ob zusätzlich
1430 zu den korrekt detektierten Simple-Spikes auch Complex-Spikes vorhanden waren. Zu
1431 jedem Neuron wurde die Dauer der registrierten Simple- und Complex-Spikes
1432 ausgemessen.

1433

1434 In Abbildung 16 (A) ist die Verteilung der Simple-Spike-Dauer von 58 Purkinjezellen
1435 dargestellt. Die Simple-Spike-Dauer der meisten abgeleiteten Purkinjezellen beträgt
1436 etwa eine Millisekunde. 56% (n=33) der Purkinjezellen besaßen eine Simple-Spike-
1437 Dauer von einer Millisekunde, 38% (n=22) besaßen eine Simple-Spike-Dauer von zwei
1438 Millisekunden und 7% (n=4) eine größere Simple-Spike-Dauer. Von den 58
1439 Purkinjezellen stammten 35 Zellen von Affe A, 16 Zellen von Affe H und 7 Zellen von
1440 Affe N. Abbildung 16 (B) zeigt die Verteilung der Complex-Spike-Dauer in
1441 Millisekunden. 21% (n=6) der Purkinjezellen besaßen eine Complex-Spike-Dauer von
1442 kleiner als 7ms. 72% (n=20) der Purkinjezellen hatten einen Complex-Spike von 7 und
1443 8ms Länge. 7% (n=2) der Purkinjezellen besaßen einen Complex-Spike von größer als
1444 8ms Länge.

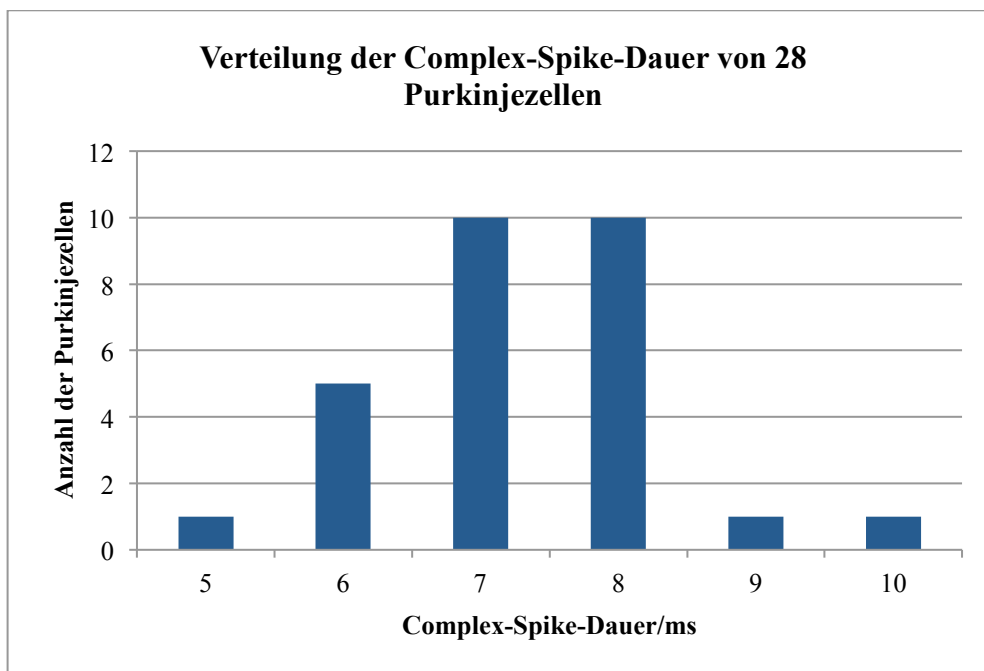
1445

1446 A.
1447



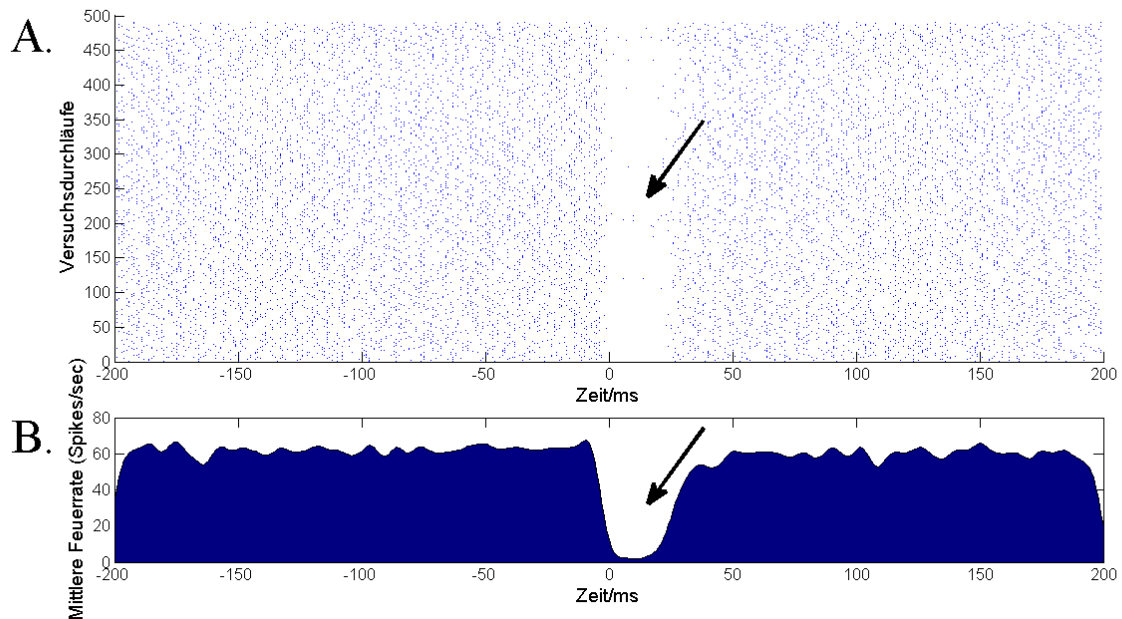
1448
1449
1450
1451

1452 B.



1453
1454
1455
1456
1457
1458

Abbildung 16: A. zeigt die Verteilung der Simple-Spike-Dauer von 58 Purkinjezellen und B. die Verteilung der Complex-Spike-Dauer von 28 Purkinjezellen. Auf der X-Achse ist jeweils die Simple-/Complex-Spike-Dauer in Millisekunden der Purkinjezellen aufgetragen, die Y-Achse stellt die Anzahl der Purkinjezellen dar.



1459
1460 **Abbildung 17:**

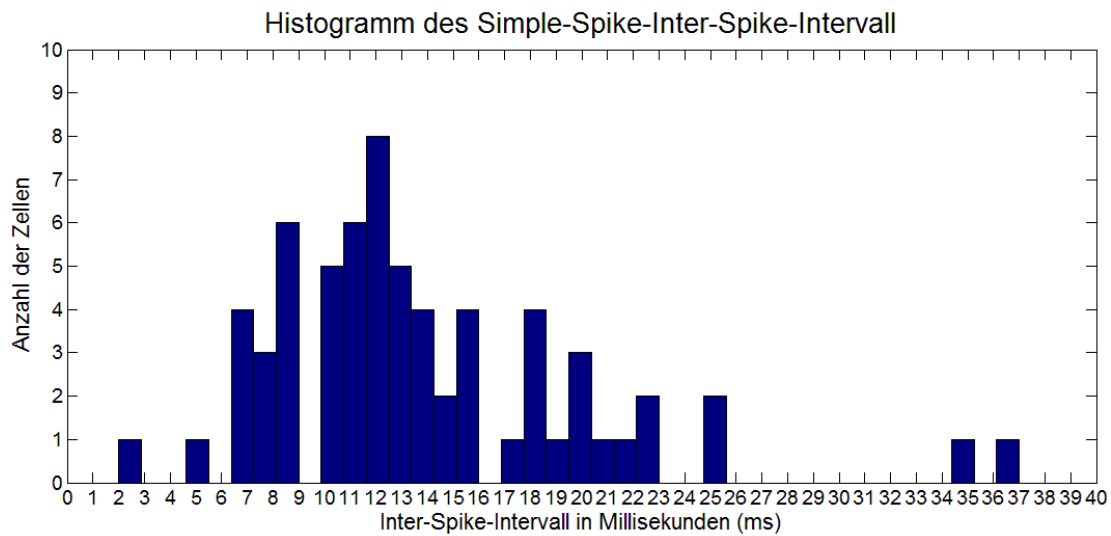
1461 **Spike-getriggerte Darstellung einer Purkinjzelle:** Alle Ableitungen sind zeitlich so verschoben, dass die
1462 **Complex-Spikes zum selben Zeitpunkt stattfinden.** Der schwarze Pfeil markiert in (A) und (B) die Pause durch
1463 **das Auftreten der Complex-Spikes.** Abbildungen (A) und (B) zeigen auf der X-Achse die Zeit in Millisekunden
1464 **(Anfangszeitpunkt der Complex-Spikes=0ms).** In (A) stellt jeder blaue Punkt einen Simple-Spike dar. Auf der
1465 **Y-Achse kann man die einzelnen Versuchsdurchläufe von 0 bis 500 sehen.** Auf der unteren Abbildung (B)
1466 **wurden alle Simple-Spikes zusammengerechnet und ein gleitender Mittelwert errechnet.** Diese mittlere
1467 **Entladungsrate in Spikes pro Sekunde ist auf der Y-Achse aufgetragen.**
1468

1469 Wie im Methodenkapitel beschrieben wurde dann die Pausierung der Simple-Spikes
1470 während des Auftretens der Complex-Spikes geprüft um eine eindeutige Identifizierung
1471 der Purkinjzelle zu gewährleisten. Abbildung 17 zeigt ein Beispiel mit Pausierung der
1472 Simple-Spikes während des Auftretens der Complex-Spikes. Es handelt sich hierbei um
1473 eine „spike-getriggerte“ Darstellung. Alle Ableitungen sind zeitlich so verschoben, dass
1474 der Beginn der Complex-Spikes zum selben Zeitpunkt stattfindet. Die Pause der
1475 Simple-Spikes war bei den verschiedenen Neuronen unterschiedlich lang. Sie lag
1476 zwischen 7 und 25ms.

1477

1478 Für jedes Neuron wurde mit Hilfe von Matlab außerdem das Inter-Spike-Intervall (ISI)
1479 berechnet. Hierbei handelt es sich um die durchschnittliche Zeit, die zwischen zwei
1480 Simple-Spikes innerhalb eines Versuch-Durchlaufes und während der Ableitung eines
1481 einzigen Neurons gemessen werden konnte. In Abbildung 18 ist die Verteilung der
1482 Inter-Spike-Intervalle von 58 Purkinjzellen dargestellt. Die X-Achse zeigt das Inter-
1483 Spike-Intervall in Millisekunden, die Y-Achse die Anzahl der Zellen. Die verschiedenen
1484 ISIs der einzelnen Zellen liegen zwischen 2 und 37ms, mit einem Maximum bei 12ms.

1485

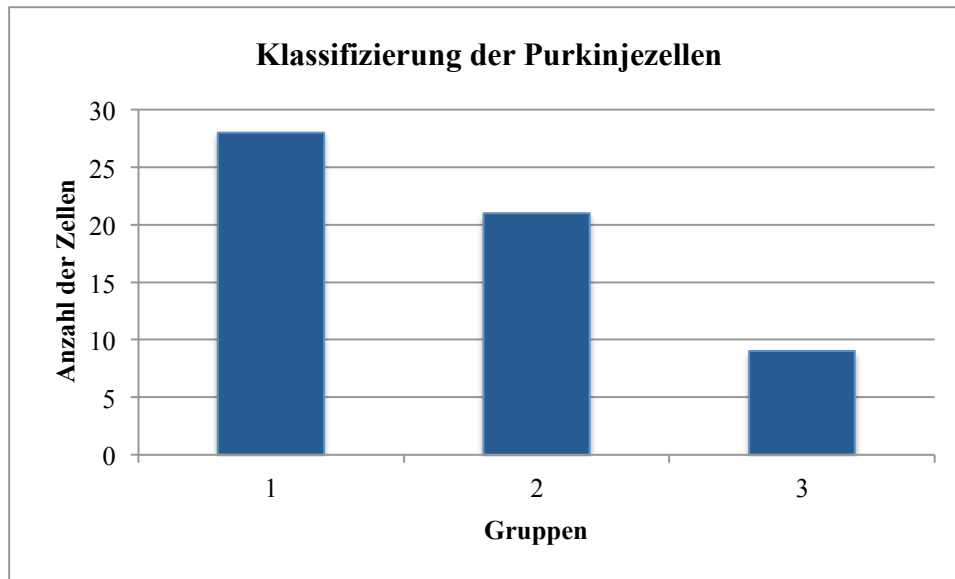


1486
1487
1488
1489
1490

Abbildung 18:

Histogramm der Inter-Spike-Intervalle für Simple-Spikes. Die X-Achse zeigt das Inter-Spike-Intervall in Millisekunden, die Y-Achse zeigt die Anzahl der Zellen.

1491 Um sicher zu gehen, dass möglichst nur Purkinjezellen mit in die weitere Analyse
1492 eingehen, wurden die abgeleiteten Zellen in drei Gruppen aufgeteilt. In Gruppe 1
1493 wurden alle Zellen eingeteilt, die sehr gut isoliert waren, d.h. bei denen ein adäquater
1494 Simple- und Complex-Spike detektiert werden konnte und der Simple-Spike zusätzlich
1495 während des Auftretens des Complex-Spikes pausierte (eindeutige Purkinjezellen). Wie
1496 zuvor erwähnt stellte es zu Anfang der Experimente ein Problem dar, den Complex-
1497 Spike korrekt zu detektieren. Folglich wird die Pausedetektion verständlicherweise
1498 unsauber, da diese nur funktioniert, wenn der richtige Complex-Spike detektiert wird.
1499 Somit wurden alle Zellen, die zwar einen Complex-Spike besaßen, welcher jedoch nicht
1500 adäquat detektiert wurde, der Gruppe 2 zugeordnet (sehr wahrscheinlich
1501 Purkinjezellen). Das Vorhandensein des Complex-Spikes wurde untersucht, indem die
1502 gesamten Versuchsdurchläufe manuell angeschaut wurden (siehe Abbildung 14). Der
1503 Gruppe 3 wurden alle restlichen Neurone zugeteilt, die weder eine saubere Pause des
1504 Simple-Spikes während des Auftretens des Complex-Spike besaßen, noch einen
1505 Complex-Spikes bei der Untersuchung des Spikes-Verlaufes während des gesamten
1506 Experimentes zeigten (möglicherweise Purkinjezellen). Sie besaßen jedoch alle eine
1507 Verteilung der ISIs, welche der von P-Zellen ähnlich war.



1508

1509

1510

1511

1512

1513

1514

1515

1516

1517

1518

1519

1520

1521

1522

1523

1524

1525

1526

1527

1528

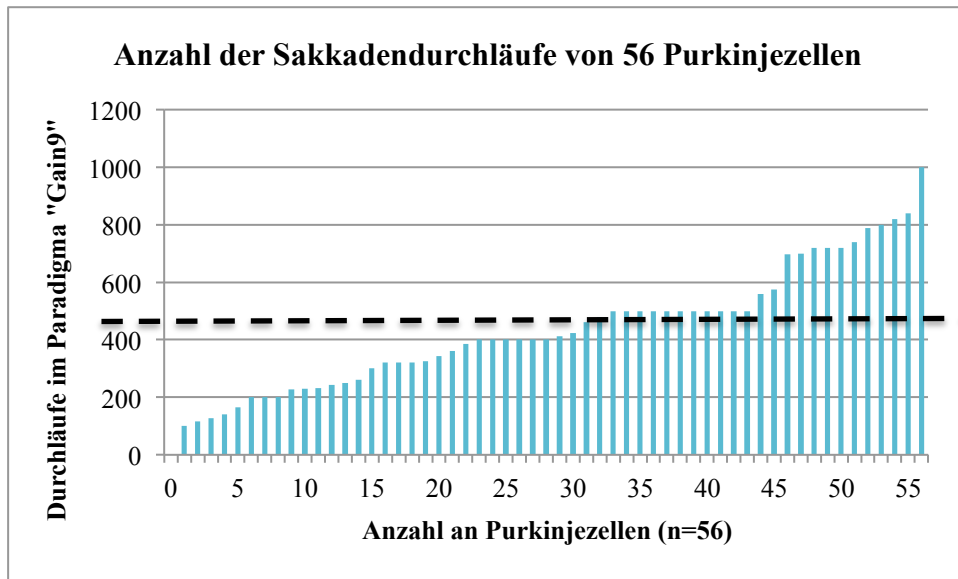
1529

Abbildung 19:

Klassifizierung der Purkinjezellen. Die X-Achse zeigt die Klassifizierung in Gruppe 1 (Simple- und Complex-Spike während des Ableitens richtig definiert und Pausieren des Simple-Spikes während Auftreten des Complex-Spikes), Gruppe 2 (Simple-Spike während des Ableitens richtig definiert, Complex-Spike vorhanden, aber nicht richtig definiert, keine Pause) und Gruppe 3 (Simple-Spike mit adäquatem ISI vorhanden, kein Complex-Spike vorhanden, keine Pause). Die Y-Achse zeigt die Anzahl der Zellen.

Abbildung 19 zeigt die Klassifizierung aller Zellen. Insgesamt wurden 58 Zellen abgeleitet, von denen 28 der Gruppe eins, 21 der Gruppe zwei und neun der Gruppe drei zugeteilt werden konnten. Für die weiteren Analysen wurden ausnahmslos Neurone aus den Gruppen eins und zwei herangezogen, d.h. insgesamt 49 der 58 abgeleiteten Zellen gingen in die weitere Analyse mit ein.

Abbildung 20 stellt die Anzahl der Sakkaden-Durchläufe von 56 verschiedenen Purkinjezellen dar. Auf der X-Achse sind die 56 Purkinjezellen aufgelistet, die Y-Achse zeigt die Versuchsdurchläufe während der einzelnen Experimente. Jeder Versuchsdurchlauf entspricht einer ausgeführten Sakkade. Von 49 Purkinjezellen aus Gruppe 1 und 2 besaßen nur 23 Zellen (47%) 500 und mehr Sakkaden-Durchläufe (in Abbildung 20 markiert durch die schwarzgestrichelte Linie).



1530

1531

1532

1533

1534

1535

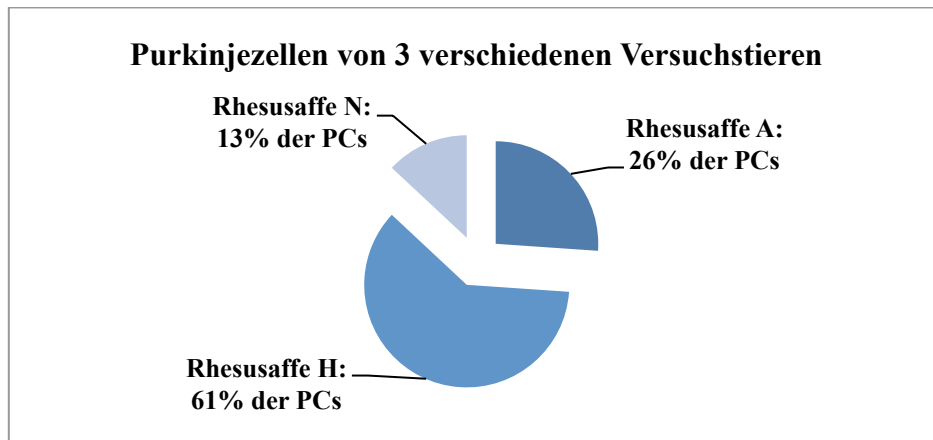
1536

1537

1538

Abbildung 20:

Anzahl der Sakkaden-Durchläufe (Trials) von 56 verschiedenen Purkinjezellen. Die X-Achse zeigt die 56 Zellen, die Y-Achse die Anzahl der Durchläufe während der Ausführung des Paradigmas „Gain9“. Jeder Durchlauf entspricht einer vom Affen ausgeführten Sakkade. Bei nur 23 von 56 Experimenten führte der Affe 500 Sakkaden (schwarzgestrichelte Linie) und mehr durch.



1539

1540

1541

1542

1543

1544

Abbildung 21:

Anteil an Purkinjezellen (PCs) von den 3 verschiedenen Versuchstieren Rhesusaffe H, Rhesusaffe A und Rhesusaffe N.

1545 Für die weitere Analyse zur Überprüfung eines Gain-Field-Effektes konnten nur die 23

1546 Zellen mit genügend Sakkaden-Durchläufen genutzt werden, d.h. 40% der insgesamt 58

1547 abgeleiteten Zellen. 14 dieser Purkinjezellen stammten von Rhesusaffe H (61%), 6 von

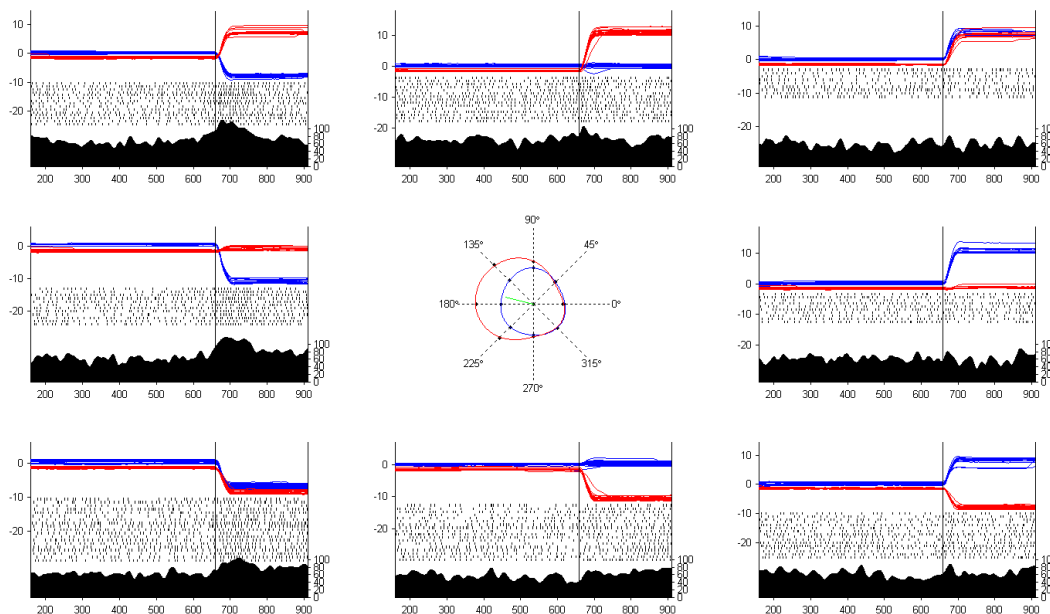
1548 Rhesusaffe A (26%) und 3 von Rhesusaffe N (13%) (siehe Abbildung 21).

1549 3.2 Verschiedene perisakkadische Entladungsmuster der Purkinjezellen

1550

1551 Im folgenden Teil werden beispielhaft die Entladungsmuster einiger Neurone während
 1552 der Ausführung von Sakkaden vorgestellt um die Variabilität der Entladungen zu
 1553 zeigen. Während der Affe das Paradigma „Gain9“ ausführte, wurden vom isolierten
 1554 Neuron die generierten Spikes abgeleitet. Es fanden sich verschiedene Entladungstypen.

1555



1556

1557 **Abbildung 22:**

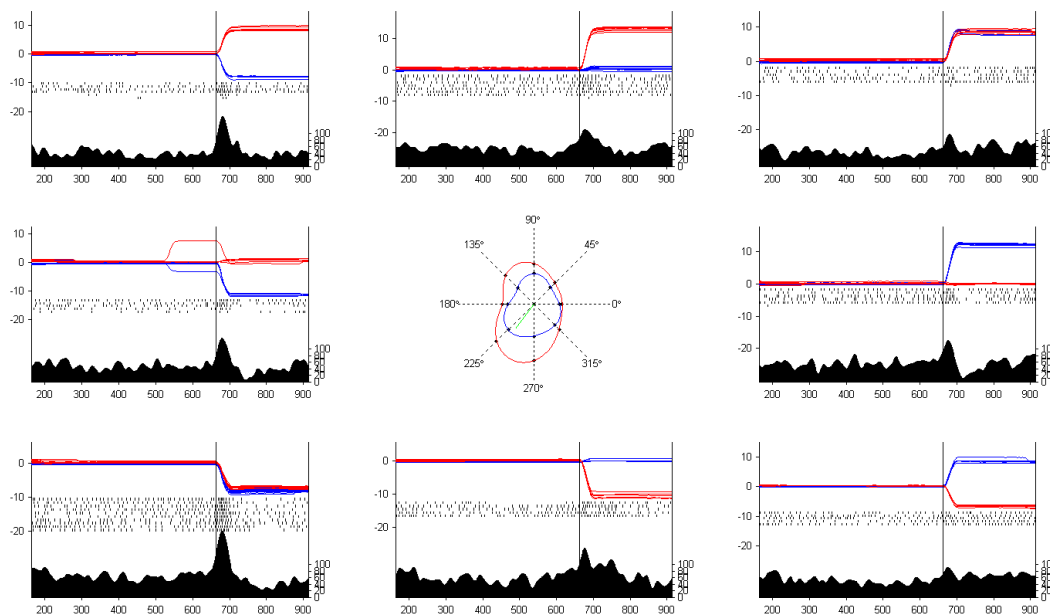
1558 **Neuron K, Startposition 1, langer phasischer Burst.** Die acht Fenster zeigen die horizontalen (blau) und
 1559 vertikalen Augenpositionen (rot) und die perisakkadische Aktivität für acht verschiedene Sakkadenrichtungen
 1560 1 (0°) bis 8 (315°). Alle Ableitungen sind zeitlich auf den Sakkadenstart (vertikale schwarze Linie) verschoben.
 1561 Die Antwort des Neurons ist im mittleren Teil als Punktdiagramm dargestellt wobei jeder Punkt das Auftreten
 1562 eines Spikes markiert („Spike-Raster-Plot“). Darunter ist die Durchschnittsentladungsrate aufgetragen. Das
 1563 mittlere Polardiagramm zeigt die Entladungsraten in Abhängigkeit von der Sakkadenrichtung (0° bis 315°).
 1564 Die blaue Linie zeigt die Spontanaktivität vor der Sakkade (500ms bis 200ms vor der Sakkade), die rote die
 1565 perisakkadische Aktivität an (50ms vor bis 200ms nach der Sakkade). Die grüne Linie zeigt die aus der
 1566 zirkulären Verteilung ermittelte Vorzugsrichtung des Neurons.

1567

1568 Abbildung 22 zeigt als Beispiel die perisakkadische Entladungsrate für das Neuron K an
 1569 der Startposition 1. Jedes der acht Fenster stellt eine Sakkadenrichtung dar.
 1570 Sakkadenrichtung 1 ist diejenige nach rechts horizontal (0°), Sakkadenrichtung 2
 1571 diejenige nach rechts schräg oben (45°) usw. gegen den Uhrzeigersinn bis
 1572 Sakkadenrichtung 8 nach rechts schräg unten (315°). Die X-Achse eines jeden Fensters
 1573 zeigt die Zeit in Millisekunden an (100ms bis 900ms), die untere Y-Achse (rechtsseitig)
 1574 die mittlere neuronale Entladungsrate von 0 bis 100 Spikes pro Millisekunde

1575 (Entladungsrate). Jeder einzelne Strich im mittleren Feld zeigt einen Spike an. Die blaue
 1576 Linie entspricht einer horizontalen, die rote einer vertikalen Augenbewegung. Alle
 1577 Ableitungen wurden auf den jeweiligen Sakkadenanfang eingestellt (senkrechte Linie).
 1578 Das mittlere Polardiagramm zeigt die verschiedenen Sakkadenrichtungen von 0° bis
 1579 315° an. Der blaue Kreis stellt die Spontanaktivität 500ms bis 200ms vor der Sakkade
 1580 dar, der rote die gesteigerte perisakkadische Entladungsrate 50ms vor bis 200ms nach
 1581 der Sakkade. Dieses Neuron besitzt die größte Entladungsrate während der Sakkade in
 1582 der Richtung zwischen 135° und 180° . Die Entladungsart entspricht der eines langen
 1583 phasischen Bursts.

1584



1585

1586

1587

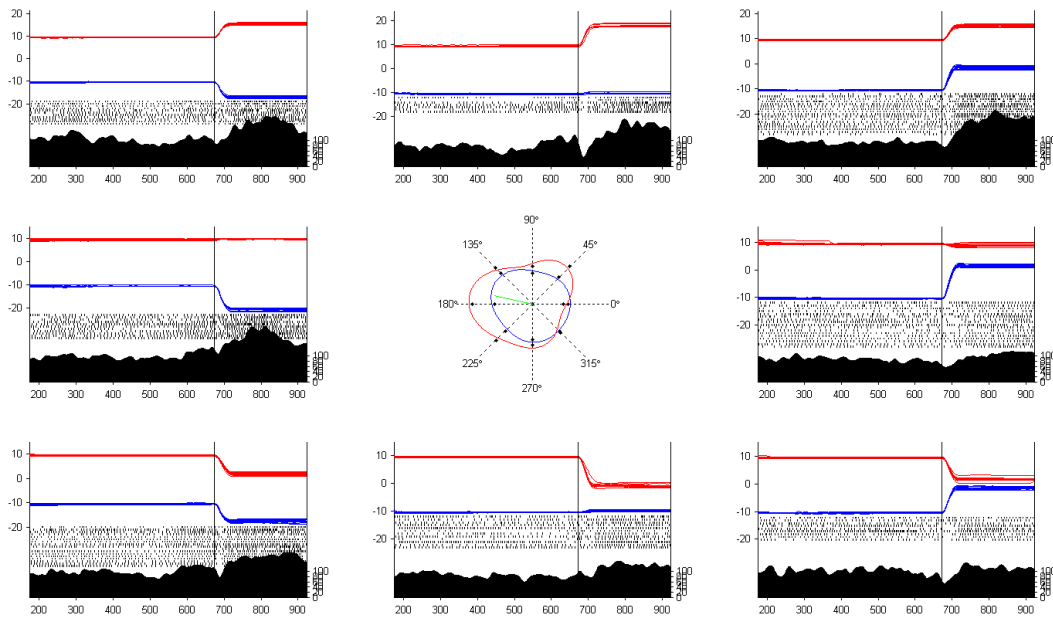
1588

Abbildung 23:
 Neuron C, Startposition 1, kurzer phasischer Burst. Bezeichnungen und Farben analog zu Abb. 22

1589 Abbildung 23 zeigt ein Neuron mit einem kurzen phasischen Burst während der
 1590 Sakkade von Startposition 1, allerdings ohne eindeutiges Richtungstuning. Die
 1591 Abbildung 24 zeigt ein Neuron mit tonischem Burst mit einer Vorzugsrichtung
 1592 zwischen 135° und 180° . Außerdem wurden Neurone mit einer phasischen Pause der
 1593 Entladungsrate während der Ausführung der Sakkade (Abbildung 25), Neurone mit
 1594 phasischem Burst und anschließender tonischer Pause (Abbildung 26) sowie phasischen
 1595 Burst und anschließender phasischer Pause (Abbildung 27) gefunden.

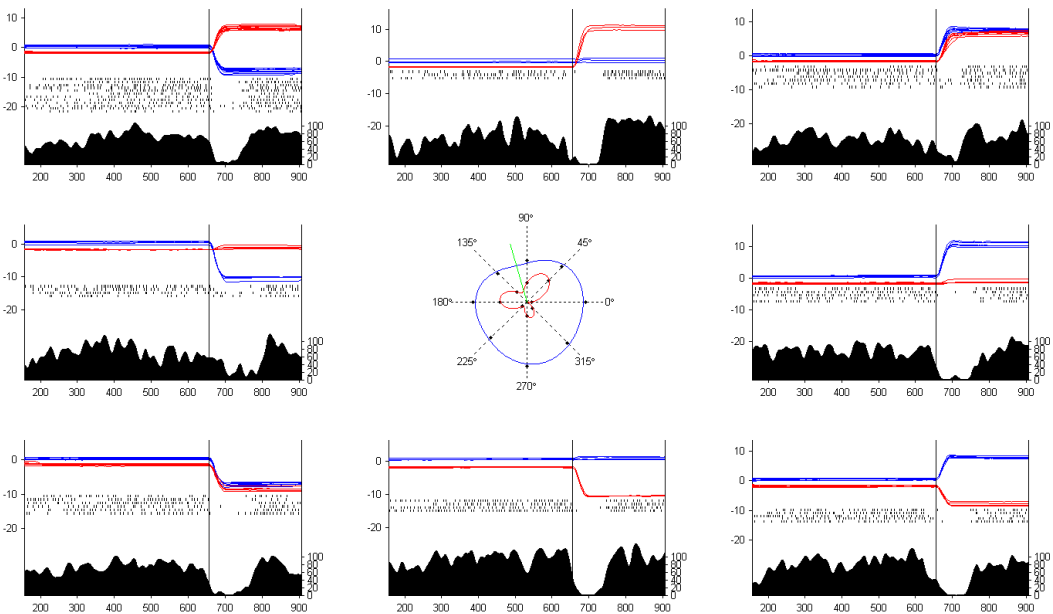
1596

1597



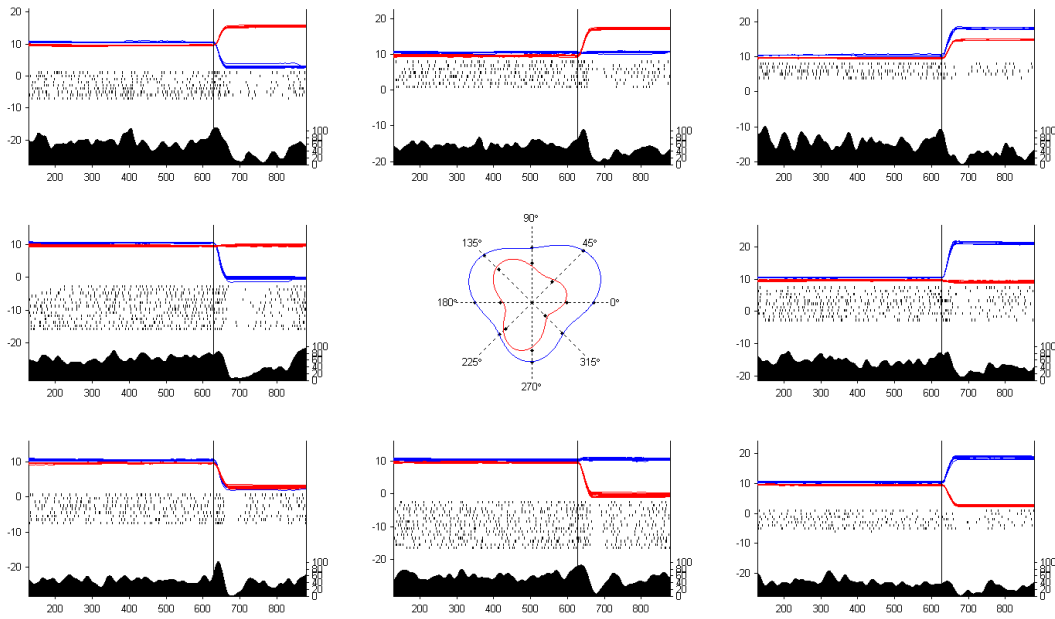
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606

Abbildung 24:
Neuron D, Startposition 9, tonischer Burst. Bezeichnungen und Farben analog zu Abb. 22.



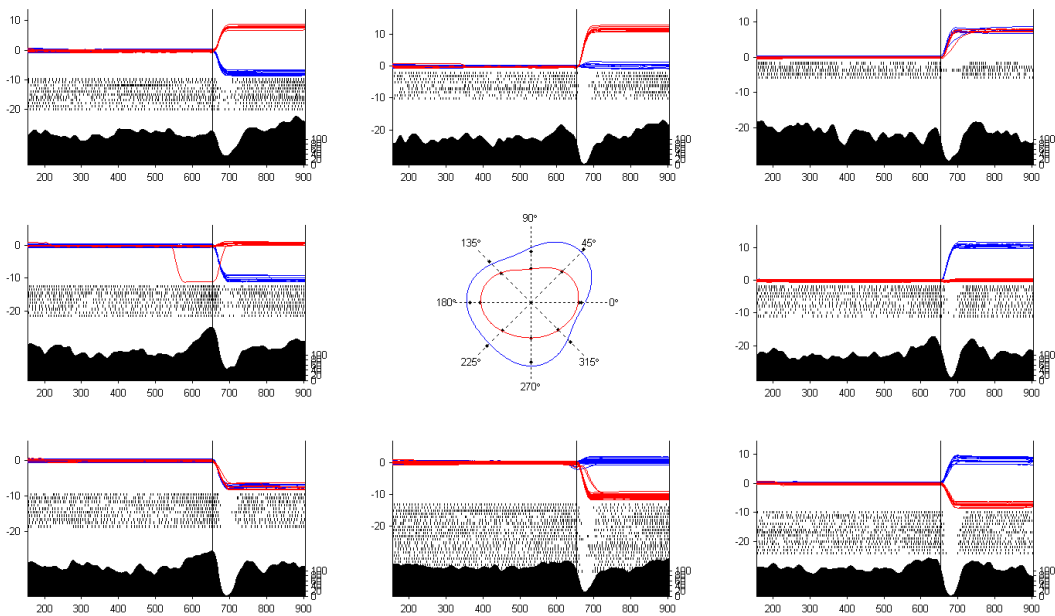
1607
1608
1609
1610
1611
1612

Abbildung 25:
Neuron J, Startposition 1, phasische Pause. Bezeichnungen und Farben analog zu Abb. 22.



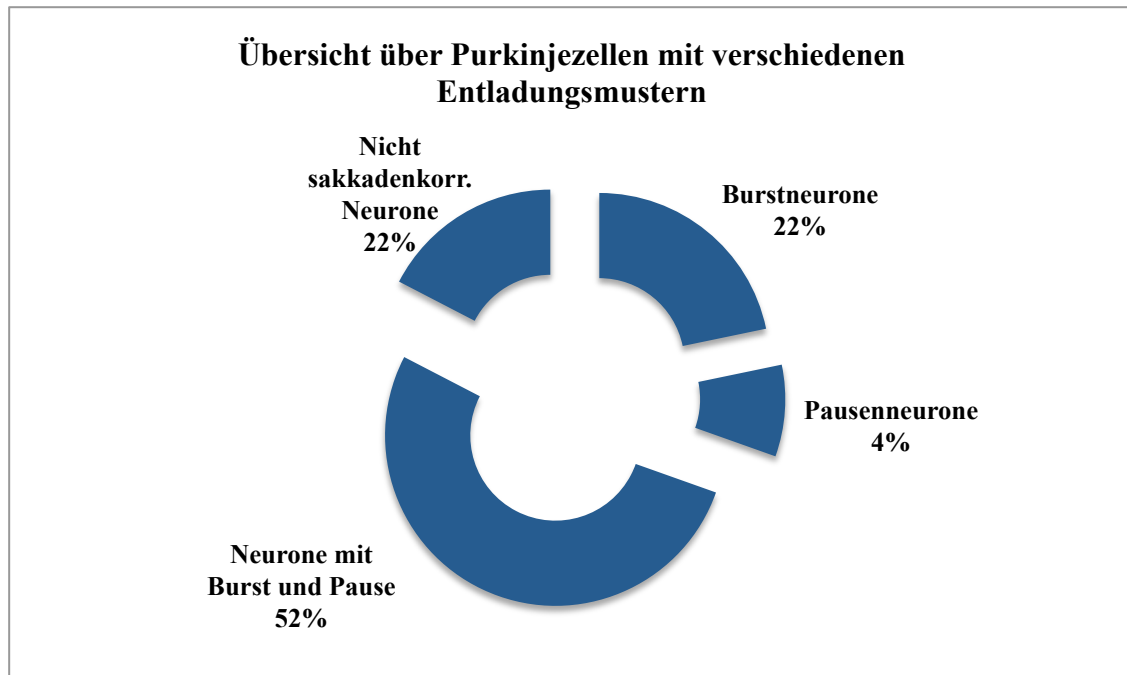
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621

Abbildung 26:
Neuron M, Startposition 3, phasischer Burst und tonische Pause. Bezeichnungen und Farben analog zu Abb. 22.



1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628

Abbildung 27:
Neuron G, Startposition 1, phasischer Burst und phasische Pause. Bezeichnungen und Farben analog zu Abb. 22.



1629

1630

1631 **Abbildung 28:**
 1632 **Übersicht über Purkinjezellen (n=23) mit verschiedenen Entladungstypen, getestet mit der „Poisson-Spike-**
 1633 **Train-Analyse“ nach Doug P. Hanes et al. (1993)**

1633

1634 Abbildung 28 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen perisakkadischen
 1635 Entladungsmuster aller abgeleiteten Purkinjezellen (n=23), bei denen der Affe während
 1636 der Durchführung des Paradigmas genügend Sakkaden ausgeführt hatte. Die Angaben
 1637 beruhen hier auf der statistischen Analyse mithilfe der „Poisson-Spike-Train-Analyse“.
 1638 Für Neurone mit hoher Entladungsvariabilität wie die vorher gezeigten sind statistische
 1639 Kriterien nötig, um sicher zu gehen, dass tatsächlich eine neuronale Modulation
 1640 während der Sakkade stattfindet. Dies war wichtig um sicherzustellen, dass die Neurone
 1641 aus dem OMV stammten. Die Mehrheit der Purkinjezellen (n=12, 52%) besaß sowohl
 1642 einen Burst als auch eine Pause während der vom Affen durchgeführten Sakkade. Fünf
 1643 Zellen (n=5, 22%) besaßen nur einen Burst und eine Minderheit von 1 Zelle (4%) nur
 1644 eine Pause. Bei 5 Zellen (22%) war gar keine Veränderung der Entladungsrate während
 1645 des Auftretens der Sakkade festzustellen. Von den abgeleiteten 49 Purkinjezellen aus
 1646 Gruppe 1 und 2 gingen schließlich nur 18 Purkinjezellen anstatt der hier noch getesteten
 1647 23 Purkinjezellen in die weitere Analyse mit ein, die jeweils eine Veränderung der
 1648 perisakkadischen Entladungsraten – getestet mit der Poisson-Analyse – zeigten.

1649

1650 3.3 Bevorzugte Entladungsratenrichtung der Purkinjezellen

1651

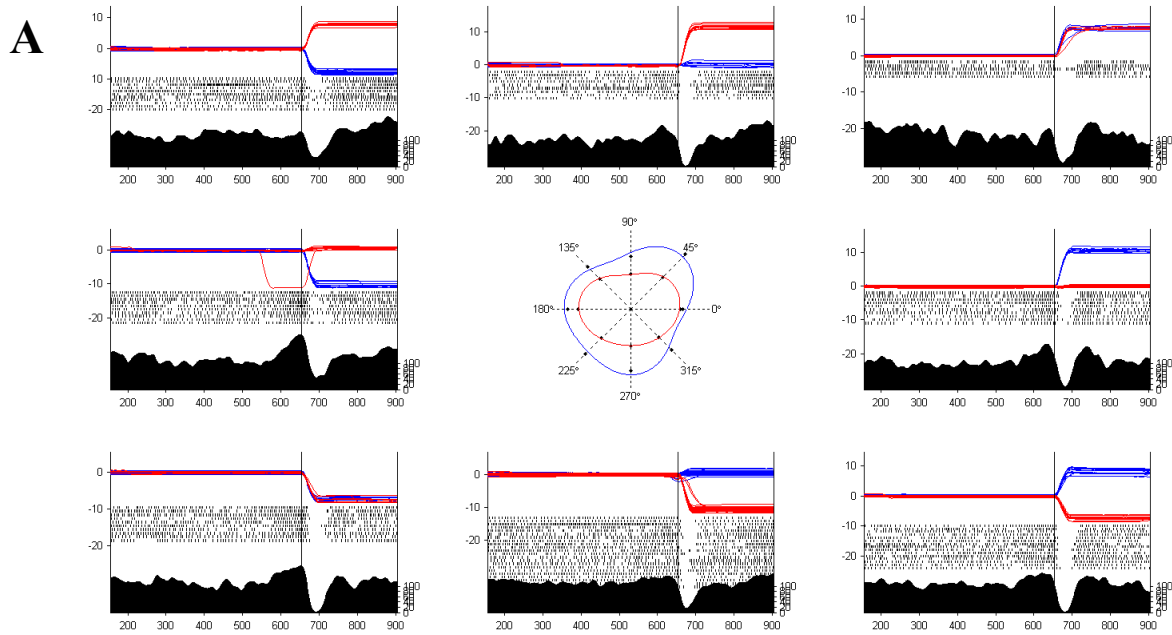
1652 Die 18 Purkinjezellen, die für die Analyse eine ausreichend große Anzahl von Sakkaden
1653 (>500 Trials) und zusätzlich eine perisakkadische Entladung aufwiesen, wurden auf
1654 eine bevorzugte Entladungsrichtung mithilfe des Kruskal-Wallis-Test getestet, d.h. ob
1655 sich das Neuron besonders stark entlud, während der Affe eine Sakkade in eine spezielle
1656 Richtung (0° , 45° , 90° , 135° , 180° , 225° , 270° , 315°) machte. 17 der 18 Purkinjezellen
1657 (94%) besaßen eine signifikante Vorzugsrichtung entweder des Bursts oder der Pause.
1658 Als Beispiel sei Abbildung 29 gegeben, die zwei verschiedene Darstellungen in A und
1659 B zeigt: Die untere Abbildung B entspricht der Vorzugsrichtungskurve des Bursts des
1660 Neurons G. Die obere Abbildung A soll helfen, einen Eindruck von der Entladungsrate
1661 des Neurons G zu bekommen. Gezeigt ist hier zur Vereinfachung nur Startposition 1
1662 und die ausgeführten Sakkaden in acht unterschiedliche Richtungen. Die Legende der
1663 oberen Abbildung A entspricht derjenigen der Abbildungen 22 bis 27. Mit dem bloßen
1664 Auge fällt auf, dass die Entladungsraten während einer 180° -Sakkade gesteigert sind.
1665 Abbildung 29 B zeigt, dass diese Purkinjezelle die signifikant größte perisakkadische
1666 Entladungsrate (Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,05$) während der Ausführung einer 180° -
1667 Sakkade hat. Unabhängig von der Startposition der Sakkade war die Entladungsrate des
1668 Neurons während einer Sakkade nach links (180°) am größten.

1669

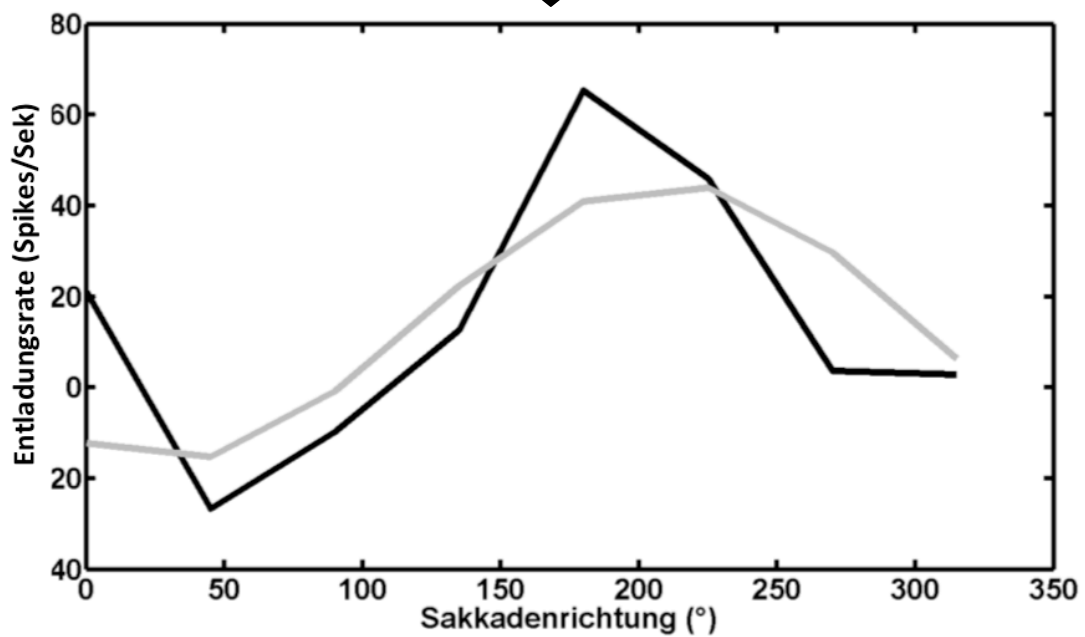
1670 Abbildung 30 zeigt das gleiche Neuron G wie Abbildung 29. Hier ist die Entladungsrate
1671 während der „typischen Pause-Dauer“ (Y-Achse) über der Sakkadenrichtung (X-Achse)
1672 aufgetragen. Zur Definition der „typischen Pausen-Dauer“, welche die perisakkadische
1673 Entladungsrate während der Pause meint, siehe bitte den Material und Methoden-Teil
1674 2.9.2 „Statistische Analyse“ (S.45). Interessanterweise besaß dieses Neuron die
1675 niedrigste Entladungsrate, wenn der Affe eine Sakkade nach rechts schräg oben
1676 ausführte (45°). Die Vorzugsrichtungen des Bursts und der Pause waren somit diametral
1677 orientiert.

1678

1679



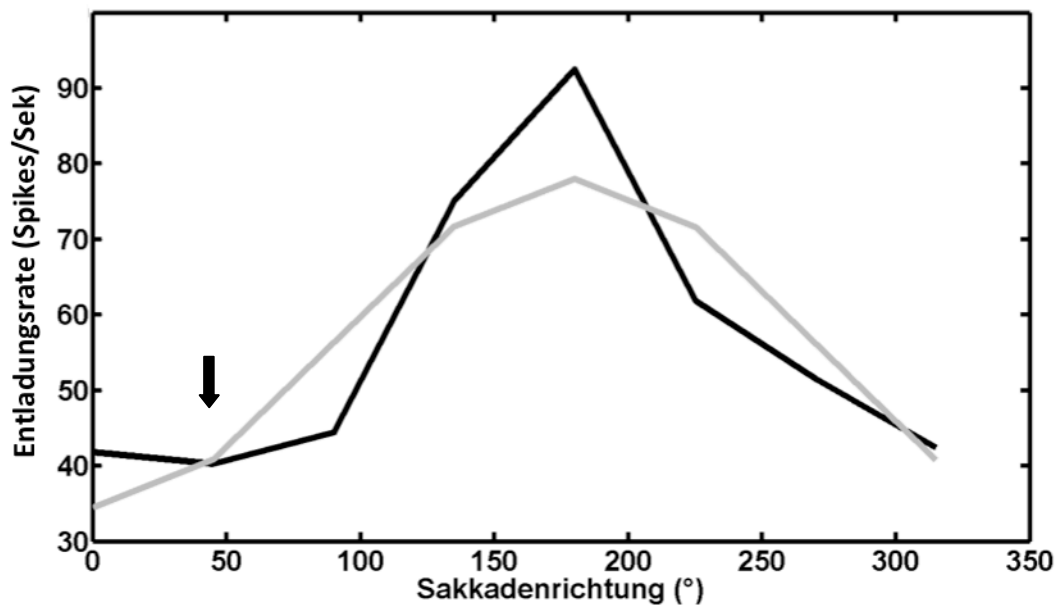
1680
1681 **B**



1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692

Abbildung 29:

Erstellung einer Vorzugsrichtungskurve der Burstentladung für das Neuron G: Die obere Abbildung A zeigt aus Übersichtsgründen nur Startposition 1 mit allen acht Sakkadenrichtungen (0° bis 315°); die Legende entspricht den Abbildungen 22 bis 27. Die untere Abbildung B zeigt die Vorzugsrichtungskurve. Auf der X-Achse ist die Sakkaden-Richtung in Grad (°), auf der Y-Achse die Entladungsrate während der „typischen Burst-Dauer“ in Spikes/Sek aufgetragen; die Spontanaktivität wurde von dieser Entladungsrate bereits abgezogen. Die Purkinjezelle besitzt die größte Entladungsrates während einer 180°-Sakkade (Entladungsrates: 60 Spikes/Sek). Die graue Kurve stellt die Vorzugsrichtungskurve als Gauß-Funktion dar, an welche die Daten der Entladungsrates der abgeleiteten Purkinjezelle angepasst wurden (siehe 2.9.4.1 Erstellung einer Vorzugsrichtungskurve).



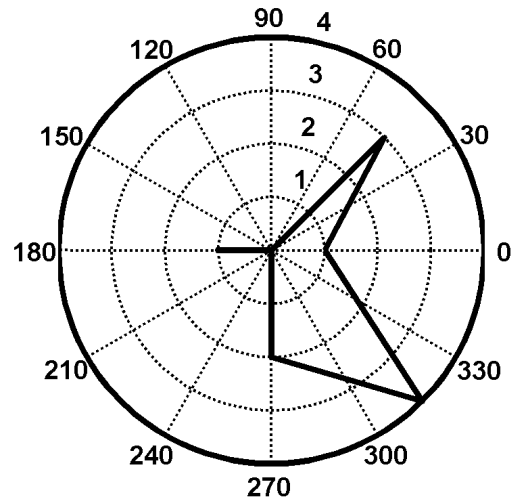
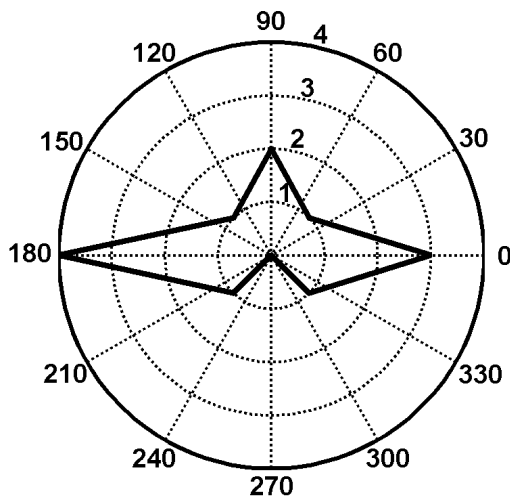
1693

1694

1695 **Abbildung 30:**
 1696 Erstellung einer Vorzugsrichtungs-Kurve der Pause-Entladung für das Neuron G: Auf der X-Achse ist die
 1697 Sakkaden-Richtung in Grad (°), auf der Y-Achse die Entladungsrate in Spikes/Sek während der „typischen
 1698 Pause-Dauer“ aufgetragen. Jene ist nicht spontanaktivitätskorrigiert, da sonst die Entladungsrate kleiner 0
 1699 wäre. Der schwarze kleine Pfeil markiert die Stelle, an der die Entladungsrate während der typischen Pause-
 1700 Dauer am kleinsten ist (40 Spikes/Sek bei einer 45°-Sakkade). Graue Kurve: siehe Abb. 29.

1700

1701 Abbildungen 31 und 32 zeigen Polarplots zur den verschiedenen Vorzugsrichtungen
 1702 aller Burst- und Pause-Neurone. Um die Abbildungen 31 und 32 richtig interpretieren
 1703 zu können muss erwähnt werden, dass 12 Neurone sowohl eine Pause als auch einen
 1704 Burst besaßen (siehe auch Ergebnisse 3.4, Tabelle 1). Diese Neurone mit „doppelter“
 1705 Vorzugsrichtung sind jeweils einzeln bei Burst- und Pause-Neuronen mitgezählt. Es gab
 1706 nur 5 „reine“ Burst- und 2 „reine“ Pause-Neurone. Abbildung 31 erlaubt einen
 1707 Überblick über die Vorzugsrichtungen der Burst-Neurone (n=13). Dargestellt ist ein
 1708 Polarplot mit der Verteilung der Sakkadenrichtungen (0° bis 315°). 3 Burst-Neurone
 1709 feuerten bevorzugt bei einer 0°-Sakkade, 2 Burst-Neurone bei einer 90°-Sakkade und 4
 1710 Burst-Neurone bei einer 180°-Sakkade. Insgesamt besaßen 7 von 13 Neuronen (54%)
 1711 eine horizontale, 2 Neurone (15%) eine vertikale und 4 Neurone (31%) eine diagonale
 1712 bevorzugte Entladungsrichtung während der „typischen Burst-Dauer“.



1713

Abbildung 31: Polarplot zu den verschiedenen Vorzugsrichtungen aller Burst-Neurone ($n=13$). Dargestellt sind die verschiedenen Sakkadenrichtungen (0° bis 315°). Es wurden die Daten aller Startpositionen benutzt. Zur Berechnung der bevorzugten Sakkadenrichtung diente der Kruskal-Wallis-Test (signifikante Vorzugsrichtung bei $p<0,05$). Das Kreisdiagramm zeigt, wie viele Neurone welche bevorzugte Sakkadenrichtung besaßen. Die dicke schwarze durchgezogene Linie verbindet die verschiedenen Datenpunkte miteinander. Am häufigsten waren die Richtungen 0° (3 Neurone), 90° (2 Neurone) und 180° (4 Neurone) vertreten.

Abbildung 32: Polarplot zu den verschiedenen Vorzugsrichtungen aller Pause-Neurone ($n=11$). Dargestellt sind die verschiedenen Sakkadenrichtungen (0° bis 315°). Es wurden die Daten aller Startpositionen benutzt. Zur Berechnung der bevorzugten Sakkadenrichtung diente der Kruskal-Wallis-Test (signifikante Vorzugsrichtung bei $p<0,05$). Das Kreisdiagramm zeigt, wie viele Neurone welche bevorzugte Sakkadenrichtung besaßen. Die dicke schwarze durchgezogene Linie verbindet die verschiedenen Datenpunkte miteinander. Die am häufigsten vertretenen Vorzugsrichtungen während einer Entladungspause waren die Richtungen 45° (3 Neurone) und 315° (4 Neurone).

1714

1715 Abbildung 32 zeigt einen Überblick hinsichtlich der Vorzugsrichtungen der Pause-
 1716 Neurone ($n=11$). 3 Pause-Neurone feuerten bevorzugt bei einer 45° -Sakkade und 4
 1717 Pause-Neurone bei einer 315° -Sakkade. Insgesamt besaßen 7 von 11 Pause-Neurone
 1718 (64%) eine diagonale, 2 Pause-Neurone eine horizontale (18%) und 2 Pause-Neurone
 1719 (18%) eine vertikale Vorzugsrichtung. Neurone mit einem perisakkadischen Burst
 1720 besaßen somit vor allem horizontale Vorzugsrichtungen (zu 54%), während Neurone
 1721 mit einer perisakkadischen Pause vor allem diagonale Vorzugsrichtungen zeigten (zu
 1722 64%).

1723 **3.4 Test der Entladungsraten auf Abhängigkeit vom Startpunkt der Sakkade:**
 1724 **Prüfung der Einzelzelldaten auf das Vorhandensein eines**
 1725 **Augenpositionseffekts**

1726

1727 Um die abgeleiteten Einzelzelldaten daraufhin zu testen, ob sie einen
 1728 „Augenpositionseffekt“ besitzen, unterzogen wir die Entladungsraten wiederum einer
 1729 parameterfreien Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test). Dieser Test macht eine Aussage
 1730 darüber, ob der Unterschied der Mittelwerte durch die Varianz der Werte selber erklärt
 1731 werden kann. Falls der Wertunterschied der Startpositionen signifikant wird, hat die
 1732 Zelle einen „Augenpositionseffekt“.

1733

1734 **Tabelle 1:**

1735 **Ergebnisse zum Kruskal-Wallis-Test auf eine bevorzugte Sakkadenrichtung (Sakk.ri.), eine gesteigerte**
 1736 **perisakkadische Entladungsrate abhängig von der Augenposition (Startpos.) und eine gesteigerte**
 1737 **Spontanaktivität abhängig von der Augenposition (Spontan) von 18 Purkinjezellen (Burst- und Pause-**
 1738 **Neurone). Getestet wurde die Entladung während der typischen Burst-/Pause-Dauer.**

1739 „*“ bedeutet signifikantes Ergebnis, „-“ bedeutet nicht signifikantes Ergebnis. Die freigelassenen Felder
 1740 bedeuten, dass nicht getestet werden konnte, da die Anzahl der Durchläufe nicht groß genug war.

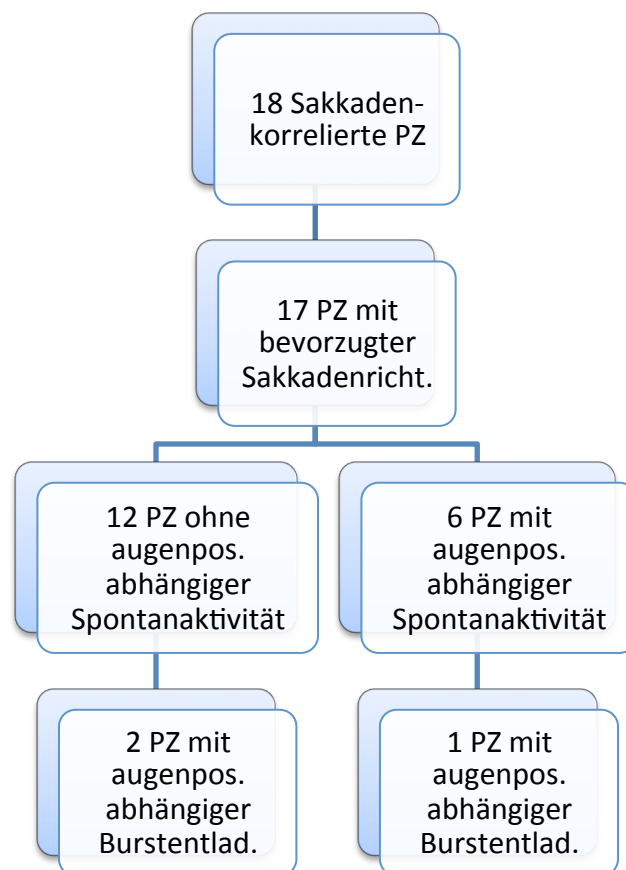
1741

Neuron	Burst?	Sakk.ri.	Startpos.	Pause?	Sakk.ri.	Startpos.	Spontan
A	ja	-	-	ja	*	-	-
B	nein	-	-	nein	-	-	-
C	ja	*	-	nein			*
D	ja	*	-	ja	*	-	*
E	ja	*	-	nein			-
G	ja	*	*	ja	*	-	-
H	ja	*	-	ja	*	-	-
I	ja	*	-	ja	*	-	-
J	ja	*	*	ja	-	-	-
K	ja	*	-	nein			*
L	ja	*	-	ja	*	-	-
M	ja	-	*	ja	*	-	*
N	nein	-		ja	*	-	*
P	ja	*	-	ja	*	-	-
Q	ja	*	-	nein			-
R	ja	*	-	ja	*	-	-
V	ja	*	-	nein			*
W	ja	-	-	ja	*	-	-

1742

1743 Zunächst wurden nur die einzelnen Vorzugsrichtungen der unterschiedlichen
 1744 Startpositionen getestet. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests
 1745 ausgeführt an 18 Purkinjezellen mit perisakkadischer Aktivität. Für die Berechnung der
 1746 Signifikanz von Vorzugsrichtung und Augenpositionsabhängigkeit wurde die „typische

1747 Burst-Dauer“ benutzt (siehe Material und Methoden 2.9.2). In der Tabelle 1 sind jeweils
 1748 die einzelnen Neurone aufgelistet und die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests, jeweils
 1749 gesondert für Burst- und Pause-Aktivität. Zusätzlich zum Test der Vorzugsrichtung und
 1750 der Augenpositionsabhängigkeit innerhalb der typischen Burst-Dauer wurde getestet, ob
 1751 die Spontanaktivität des Neurons sich augenpositionsabhängig änderte. Die Burst-Dauer
 1752 und ihre Veränderung abhängig von der Augenposition wurden ebenfalls getestet. Von
 1753 den 18 Purkinjezellen besaßen 16 einen perisakkadischen Burst. 13 der Burstzellen
 1754 besaßen eine höhere Entladungsrate in eine bestimmte Vorzugsrichtung (76%). 3 der 16
 1755 Burst-Neurone zeigten einen Augenpositionseffekt während der Sakkade (19%) und
 1756 somit einen Gain-Field-Effekt. Von diesen 3 augenpositionsabhängigen Burstneuronen
 1757 wiesen 2 eine Vorzugsrichtung und 1 einen augenpositionsabhängigen
 1758 Spontanaktivitätseffekt auf.
 1759



1760
 1761
 1762
 1763
 1764
 1765

Abbildung 33: Übersicht der Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests von 18 sakkadenkorrelierten Purkinjezellen (PZ). Getestet wurde die bevorzugte Sakkadenrichtung (17 PZ), die augenpositionsabhängige Spontanaktivität (6 PZ) und die augenpositionsabhängige Burst-/Pause-Entladung (3 PZ).

1766 12 der 18 Purkinjezellen besaßen eine Entladungspause. 11 der 12 Pause-Neurone
 1767 besaßen eine Entladungsvorzugsrichtung (92%). Keines der Pause-Neurone zeigte einen
 1768 signifikanten Augenpositionseffekt.

1769

1770 Abschließend besaßen also 3 Burst-Neurone und kein Pause-Neuron der 18 getesteten
 1771 Neurone einen Augenpositionseffekt im Sinne eines Gain Fields. Eine
 1772 Zusammenfassung dieser Ergebnisse kann in Abbildung 33 betrachtet werden.

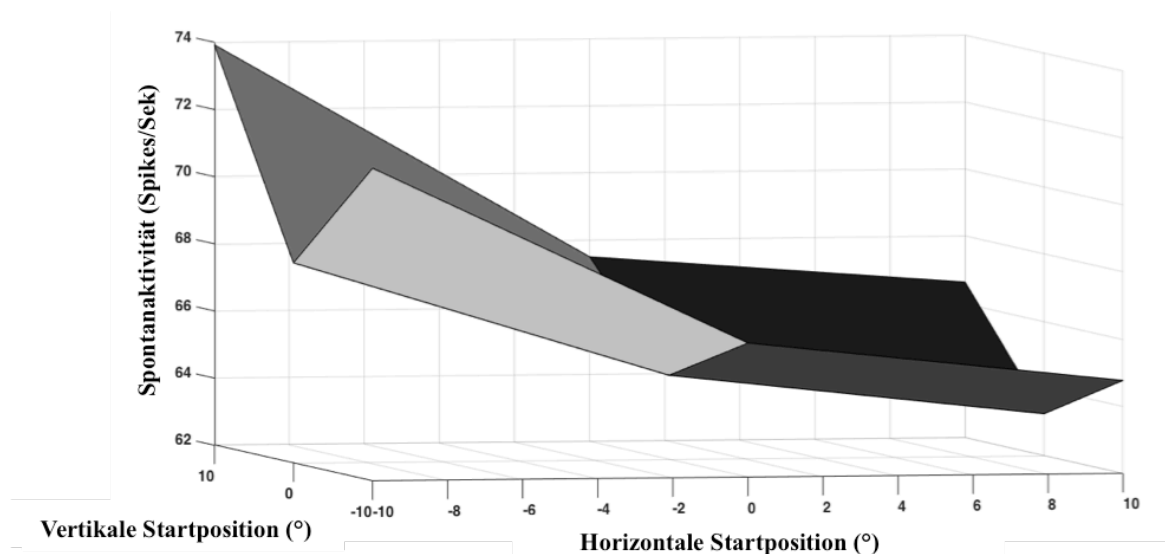
1773

1774 3.4.1 Augenpositionsabhängigkeit während Spontanaktivität von Purkinjezellen

1775

1776 Von den Burst- und Pause-Neurone besaßen 6 einen signifikanten Augenpositionseffekt
 1777 hinsichtlich ihrer Spontanaktivität (33%) (siehe Ergebnisse 3.4, Tabelle 1 und
 1778 Abbildung 33). Von diesen 6 Neuronen waren 4 planar.

1779



1780

1781

1782 **Abbildung 34:**
 1783 **Beispielneuron (K) für eine Purkinjezelle mit augenpositionsabhängiger Spontanaktivität. Dieses Neuron**
 1784 **wurde als signifikant planar getestet ($r^2=0,66$). Auf der X-Achse ist die horizontale, auf der Y-Achse die**
 1785 **vertikale Startposition der Augen 500ms bis 300ms vor Beginn der Sakkade aufgetragen. Die Z-Achse zeigt die**
 1786 **Spontanaktivität in Spikes/Sekunde. Die schwarzen und weißen Felder dienen der Orientierung im Raum und**
 1787 **spiegeln nicht die Entladungsrate wieder.**

1788

1788 Abbildung 34 spiegelt die Spontanaktivität einer Purkinjezelle mit Augenpositionseffekt
 1789 wieder, dies bedeutet, dass nur die Entladung während der Fixation 300 bis 500ms vor
 1790 Sakkadenbeginn berücksichtigt wurde. Die Z-Achse repräsentiert die Entladungsrate der
 1791 Spontanaktivität in Spikes pro Sekunde. Auf der X- und Y-Achse ist die horizontale und

1792 vertikale Startposition aufgetragen. Es ist auffällig, dass die in der Mitte des
1793 Bildschirmes gelegenen Startpositionen eine geringere Entladungsrate aufwiesen als die
1794 exzentrisch gelegenen. Die augenpositionsabhängige Entladung wurde als signifikant
1795 planar getestet ($r^2=0,66$). Die weiteren 5 Burst- und Pause-Neurone mit
1796 Augenpositionseffekt während der Spontanaktivität zeigten ähnliche Entladungsmuster
1797 an den neun Augenpositionen.

1798

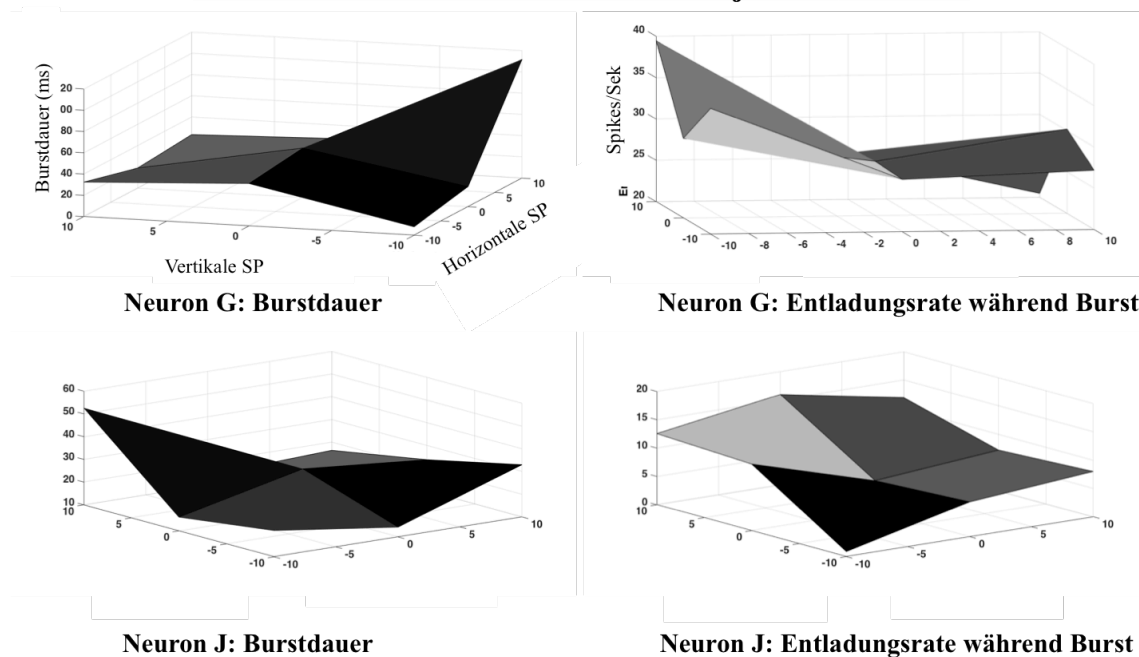
1799 **3.4.2 Burst-Dauer versus Entladungsrate während des Bursts: Unterschiedliche** 1800 **Informationen mit unterschiedlicher Augenpositionsabhängigkeit?**

1801

1802 Abbildung 35 zeigt zwei Burstneurone mit Augenpositionseffekt (APE). Dargestellt
1803 sind Neuron G und Neuron J mit jeweils verschiedenen Informationen auf der Z-Achse:
1804 Im jeweils linken Bild sieht man die Burst-Dauer in Millisekunden und im jeweils
1805 rechten Bild die Entladungsrate während der „typischen Burst-Dauer“ in Spikes pro
1806 Sekunde. Die neun Startpositionen mit ihren verschiedenen Entladungsraten wurden in
1807 einem dreidimensionalen Raum über eine Ebene aufgespannt. Die schwarz und weiß
1808 gefärbten Felder dienen der besseren Erkennbarkeit der Dreidimensionalität. Die X-
1809 Achse zeigt die horizontale, die Y-Achse die vertikale Augenposition. Auffällig ist, dass
1810 der Augenpositionseffekt abhängig von der betrachteten Entladungsinformation
1811 unterschiedlich ausfällt. So existiert für Neuron G an Augenposition (-10;-10) die
1812 längste Burst-Dauer und an Augenposition (-10;+10) die größte Entladungsrate während
1813 des Bursts. Ebenso unterschiedlich gestaltet sich das Bild für Neuron J, bei welchem die
1814 längste Burst-Dauer an Augenposition (-10;+10) liegt und die höchste Entladungsrate
1815 an (0;+10). Die beiden Neurone G und J besitzen einen sehr auffälligen Entladungspeak
1816 für die Burst-Dauer. Die dreidimensionalen Darstellungen für die größte Entladungsrate
1817 während des Bursts scheinen einer planaren Ebene zu folgen. Dies wurde in diesem Fall
1818 jedoch nicht statistisch getestet.

1819

Vergleich von Burstdauer und Entladungsrate während des Bursts von zwei verschiedenen Purkinjezellen mit APE



1820

1821

1822

1823

1824

1825

1826

1827

1828

1829

1830

3.5 Augenpositionseffekt und Sakkadenmetrik: Gibt es einen Zusammenhang?

1831

1832

1833

1834

1835

1836

1837

1838

1839

1840

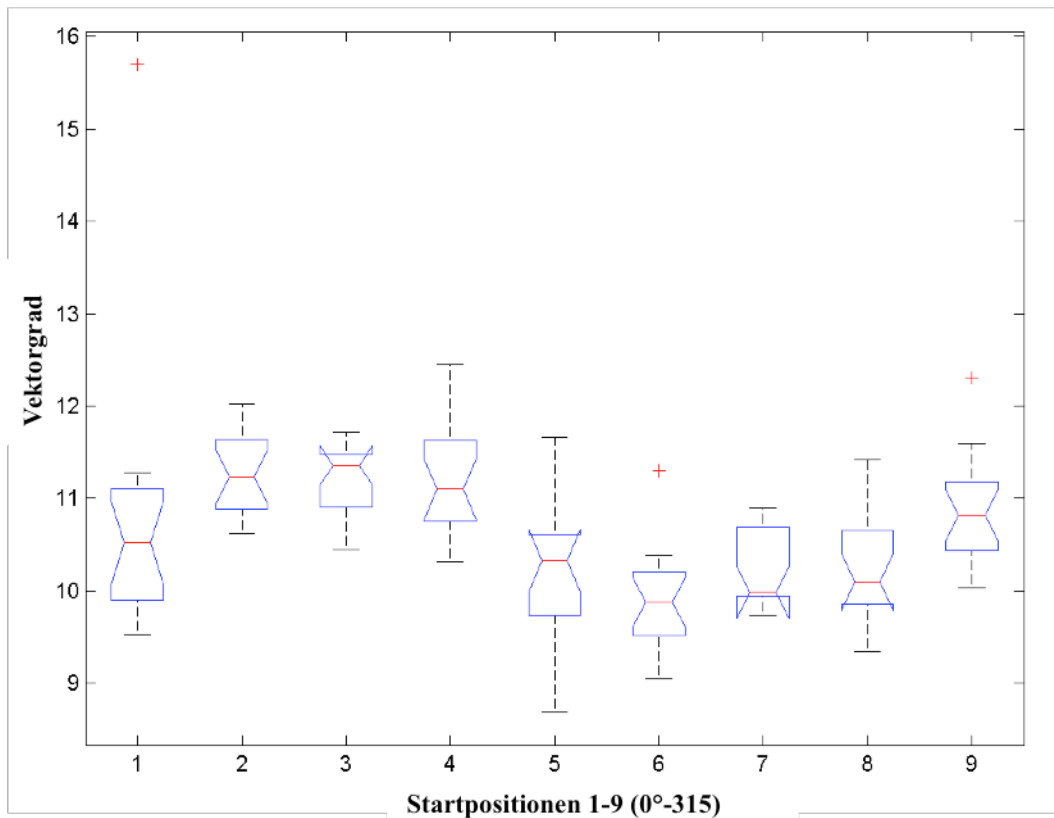
1841

Abbildung 35:

Übersicht der augenpositionsabhängigen Entladungsmuster von zwei Gain-Field-Neuronen mit bevorzugter Entladungsrichtung während Ausführung der Sakkade. Gezeigt sind Neuron G und Neuron J, jeweils mit der Burst-Dauer (ms) und der Entladungsrate während des Bursts (Spikes pro Sekunde) auf der Z-Achse. Die X-Achse spiegelt die horizontale, die Y-Achse die vertikale Startposition (SP) wieder. Die schwarzen und weißen Felder in den 3D-Darstellungen dienen der Orientierung im Raum und spiegeln nicht die Entladungsrate wieder.

Der Terminus technicus „Sakkadenmetrik“ meint die Richtung und Amplitude der vom Affen ausgeführten Sakkade. In diesem Zusammenhang ist gemeint, ob sich die Sakkade hinsichtlich ihrer Amplitude und Richtung abhängig von der Startposition veränderte. Um sicher zu gehen, dass der Augenpositionseffekt in den Antworten der drei oben genannten Burst-Neurone nicht durch die unterschiedliche Sakkadenmetrik zustande kam und dass die Sakkaden unabhängig von der Startposition immer dieselbe Amplitude und Richtung aufwiesen, wurden alle 18 Purkinjezellen daraufhin mit dem Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede, sowohl hinsichtlich Sakkadenamplitude als auch hinsichtlich ihrer Richtung getestet. Das Ergebnis dieser Prüfung war, dass sich tatsächlich für alle Neurone sowohl die Sakkadenamplitude als

1842 auch die Sakkadenrichtung abhängig von der Startposition signifikant änderte. Somit
 1843 konnte angenommen werden, dass der Augenpositionseffekt durch die Sakkadenmetrik
 1844 erklärbar war. Die Sakkaden waren also je Augenposition unterschiedlich lang und ihre
 1845 Zielrichtung wich um 1° bis $2,5^\circ$ vom eigentlichen Sakkadenzielpunkt ab.
 1846



1847

1848

1849

1850

1851

1852

1853

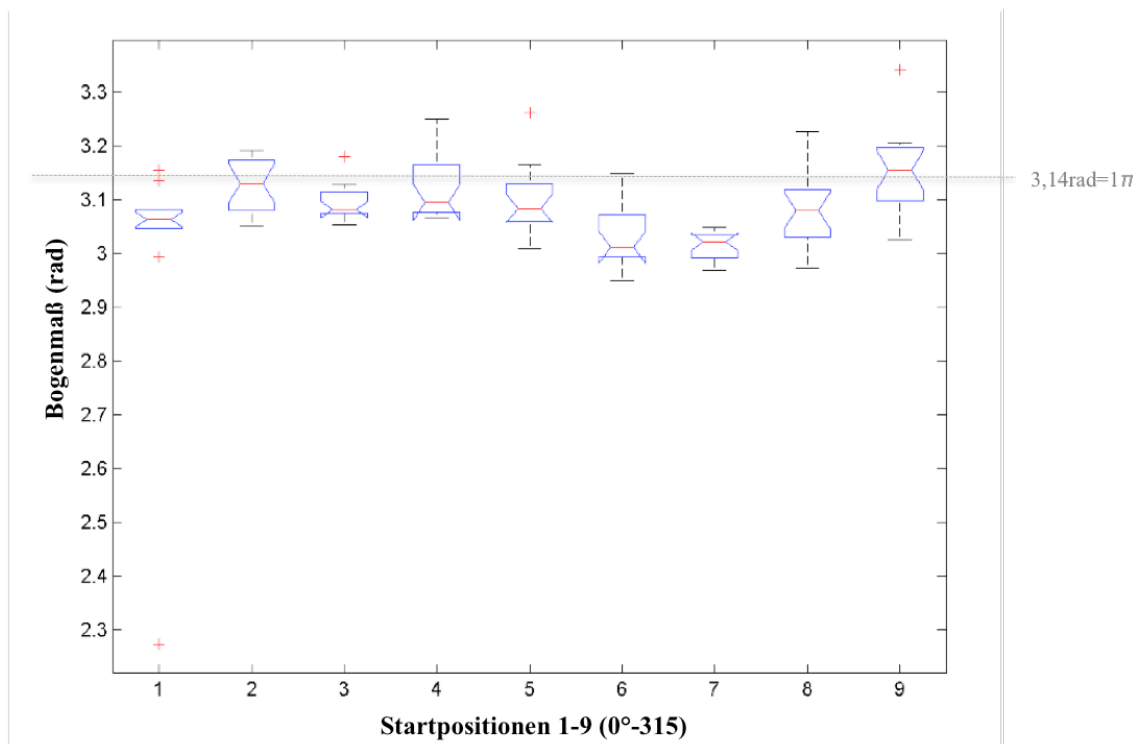
1854

Abbildung 36:

Boxplot zur Amplituden-Abweichung der ausgeführten Sakkaden für die (180°)-Sakkadenrichtung während der Ableitung des Neuron G. Die X-Achse zeigt die Augenpositionen 1 bis 9, die Y-Achse zeigt die Abweichung der Sakkadenamplitude in Grad Schwinkel von 9° bis 16° . Die mittleren Striche in den Boxen entsprechen den Medianwerten der unterschiedlichen Sakkadenamplituden in Vektorgrad. Die Kanten der Boxen zeigen die 25. (unten) und 75. Perzentile (oben). Die Whisker bezeichnen die jeweils größten bzw. kleinsten Datenpunkte.

1855 Zur Verdeutlichung der signifikant unterschiedlichen Sakkadenmetrik an den
 1856 verschiedenen Startpositionen zeigt Abbildung 36 exemplarisch einen Boxplot zur
 1857 Amplituden-Abweichung der ausgeführten Sakkaden durch den Affen für die 180° -
 1858 Sakkadenrichtung (d.h. während der Affe eine Sakkade nach links in der Horizontalen
 1859 machte) während der Ableitung des Neuron G. Die X-Achse zeigt die Startpositionen 1
 1860 bis 9, die Y-Achse die Abweichung der Sakkadenamplitude in Winkelgrad von 9° bis
 1861 16° an. Die mittleren Striche in den Boxen entsprechen den Medianwerten der
 1862 unterschiedlichen Sakkadenamplituden in Vektorgrad. Die Kanten der Boxen zeigen die

1863 25. (unten) und 75. Perzentile (oben). Die Whisker bezeichnen die jeweils größten bzw.
 1864 kleinsten Datenpunkte. Die kleinen Kreuze stellen die Ausreißer dar. Die durch das
 1865 Paradigma vorgegebene optimale Sakkadenlänge betrug 10° . Auffällig ist wie
 1866 unterschiedlich lang die Sakkaden abhängig von der Startposition sind; die
 1867 Sakkadenlänge reicht in diesem Fall von $9,5$ bis 12° (in Sehwinkel-Grad angegeben).
 1868 Der Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass die Länge der Sakkaden an den Startpositionen 1
 1869 bis 9 signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich waren. Auffallend ist zusätzlich die
 1870 sinusförmige Modulation der Sakkadenamplituden in Beziehung zu den Startpositionen,
 1871 in der sich die Richtung der Startposition bezüglich der Bildschirmmitte widerspiegelt.
 1872 An Startpositionen, die rechts lagen, wurden tendenziell längere Sakkaden ausgeführt
 1873 als an den auf dem Bildschirm links gelegenen Startpositionen.
 1874



1875

1876

1877 **Abbildung 37:**
 1878 **Boxplot zur Richtungs-Abweichung der ausgeführten Sakkaden für die 180° -Sakkadenrichtung während der**
 1879 **Ableitung des Neuron G. Die X-Achse zeigt die Startpositionen 1 bis 9, die Y-Achse zeigt die Abweichung der**
 1880 **Sakkadenrichtung im Bogenmaß (Radiant) von 2.3 (entspricht 130°) bis 3.3 (entspricht 190°). Die mittleren**
 1881 **Striche in den Boxen entsprechen den Medianwerten der unterschiedlichen Sakkadenrichtungen im**
 1882 **Bogenmaß. Die grau-gestrichelte Linie bei $3,14\text{rad}$ entspricht 1π entspricht 180° .**

1883

1884

1885

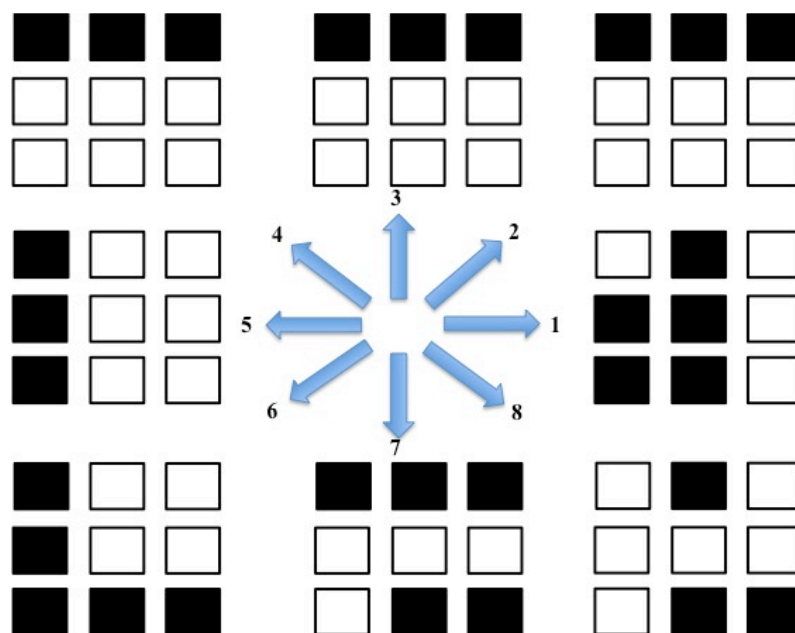
Abbildung 37 zeigt das gleiche Neuron G und nun exemplarisch die Richtungsabweichungen während der Ausführung von 180° -Sakkaden. Die X-Achse ist mit den neun unterschiedlichen Startpositionen bestückt, die Y-Achse zeigt die

1886 Sakkaden-Richtungsabweichung im Bogenmaß (Radiant) von 2,3 (entspricht 130°) bis
 1887 3,3 (entspricht 190°) an. Die grau-gestrichelte Linie bei $3,14\text{rad}$ entspricht 1π entspricht
 1888 180° . Der Affe wurde angehalten, 180° -Sakkaden auszuführen, welche allerdings
 1889 zwischen 170° und 185° schwankten. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnte
 1890 gezeigt werden, dass sie abhängig von der Startposition signifikant unterschiedlich
 1891 ausfielen ($p < 0,05$). Auch hier fällt die sinusförmige Modulation der
 1892 Sakkadenrichtungen in Verbindung mit den Augenpositionen auf.

1893

1894 Abbildung 36 und Abbildung 37 sind repräsentativ für das Ergebnis aller Kruskal-
 1895 Wallis-Tests zur Sakkadenmetrik, da die Sakkaden aller Neurone abhängig von der
 1896 Startposition signifikant unterschiedlich ausfielen (vergleiche Ergebnisse 3.6, Tabelle
 1897 2).

1898



1899

1900 **Abbildung 38:**
 1901 **Überblick der Sakkadenmetrik (Amplituden) in acht verschiedene Richtungen (hier exemplarisch für Neuron**
 1902 **D). Die einzelnen Felder zeigen die Startpositionen der Sakkade, die blauen Pfeile die Richtungen, in welche**
 1903 **die jeweilige Sakkade ausgeführt wurde. Die neun Felder in Richtung „1“ (0° -Sakkade) stellen nur die**
 1904 **Sakkaden in Richtung „1“ (0°) von neun verschiedenen Startpositionen dar. Die schwarzen Kästchen**
 1905 **stehen für kurze ($9-11^\circ$), die weißen Kästchen für lange Sakkaden ($11-13^\circ$).**

1906

1907 Aufgrund der sinusförmigen Verteilung der Sakkadenamplituden wurde die Abbildung
 1908 38 erstellt, die exemplarisch den Zusammenhang zwischen der jeweiligen
 1909 Sakkadenrichtung (1 bis 8 durch blaue Pfeile dargestellt) mit Sakkaden von langer und
 1910 kurzer Amplitude an den neun verschiedenen Startpositionen darstellt. Die neun

1911 Kästchen in „Richtung 1“ zeigen die zu kurzen oder zu langen Sakkadenlängen an den
1912 neun Startpositionen. Die weißen Kästchen spiegeln lange (11-12,5°) Sakkaden, die
1913 schwarzen Kästchen kurze (9-11°) wieder. Es fällt auf, dass der Affe vor allem von den
1914 exzentrischen Augenpositionen kurze Sakkaden (schwarze Kästchen) auszuführen
1915 scheint. Je weiter die Sakkade sich vom Mittelpunkt des Bildschirms entfernt und je
1916 weiter sie sich dem Bildschirmrand annähert desto kleiner wird die Sakkadenamplitude
1917 – bis auf die Ausnahmen für Richtung „1“, „7“ und „8“. Diese Regelmäßigkeit ließ sich
1918 bei der Mehrzahl der Augenbewegungen erkennen und spielt eine Rolle in der
1919 Beurteilung der Entladungsrate.

1920

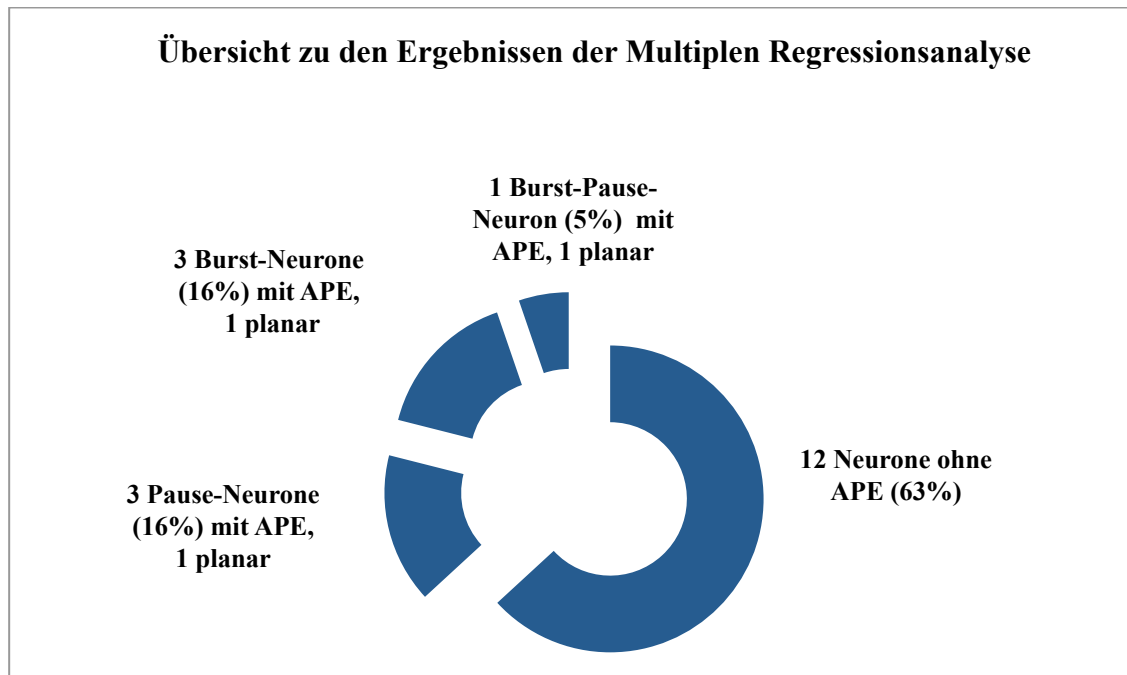
1921 **3.6 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse mit den Variablen aller** 1922 **Startpositionen, aller Sakkadenrichtungen und der Sakkadenmetrik**

1923

1924 Wegen der Unterschiedlichkeit der von der Augenposition abhängigen Sakkadenmetrik
1925 wurden die abgeleiteten Einzelzelldaten mithilfe einer multiplen Regressionsanalyse
1926 daraufhin getestet, ob die unterschiedliche Sakkadenmetrik der einzelnen
1927 Augenpositionen den Augenpositionseffekt erklären konnte. Als Regressoren wurden
1928 alle Startpositionen (1-9), alle Sakkadenrichtungen (0°-315°) und die Sakkadenmetrik
1929 mit in die multiple Regressionsanalyse einbezogen. Die Miteinbeziehung aller
1930 Sakkadenrichtungen und nicht nur die bevorzugte Sakkadenrichtung liegt nahe, da sonst
1931 die restlichen Sakkadenrichtungen als ebenfalls wichtiger und interessanter Datensatz
1932 verworfen werden würden. Mithilfe des F-Tests wurde getestet, ob die Startpositionen
1933 oder die Sakkadenrichtungen einen signifikanten Effekt ($p < 0,05$) im Hinblick auf eine
1934 unterschiedliche neuronale Entladung hatten, selbst wenn die Störfaktoren der acht
1935 verschiedenen Sakkadenrichtungen und -amplituden mit bei der Analyse berücksichtigt
1936 werden konnten. Die Neurone mit signifikantem Augenpositionseffekt wurden
1937 zusätzlich auf eine Planarität getestet. Dabei sollte mithilfe einer gesonderten
1938 Regressionsanalyse herausgefunden werden, ob die Entladungsrate abhängig von der
1939 Augenposition linear ansteigt und ob die tatsächlich gemessene Entladungsrate mithilfe
1940 einer linearen x-/y-Funktion, welche die Augenpositionen darstellte, vorausgesagt
1941 werden konnte.

1942

1943 Zusätzlich zu den bisher 18 getesteten Purkinjezellen wurde ebenfalls Neuron F mit in
 1944 die Regressionsanalyse mit aufgenommen, da zwar mit der „Poisson-Analyse“ (siehe
 1945 Ergebnisse 3.2) keine perisakkadische Entladung detektiert werden konnte, jedoch auf
 1946 den Peristimulus-Histogrammen eindeutig eine Entladungsraten-Modulation während
 1947 der Sakkade sichtbar war.
 1948



1949

1950 **Abbildung 39:**

1951 **Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse im Überblick. Von 19 getesteten Purkinjezellen besaßen jeweils 3**
 1952 **Burst-Neurone (16%) und 3 Pause-Neurone (16%) einen Augenpositionseffekt (APE) nach Einbeziehung der**
 1953 **Sakkadenmetrik (Sakkadenamplitude und -richtung). 12 Purkinjezellen (63%) zeigten keinen**
 1954 **Augenpositionseffekt.**

1955 **1 Neuron (5 %) besaß einen Augenpositionseffekt sowohl während des Bursts als auch der Pause.**

1956

1957 Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse bietet
 1958 Abbildung 39. Von den getesteten Purkinjezellen besaßen 3 der 19 (16%) einen
 1959 signifikanten Augenpositionseffekt (APE) während des Bursts. Von diesen 3 Neuronen
 1960 zeigte 1 Neuron einen signifikanten Planaritätseffekt ($p < 0,05$). 3 Purkinjezellen besaßen
 1961 einen Augenpositionseffekt während des Auftretens einer Entladungspause (16%). Von
 1962 diesen hatte 1 Neuron einen signifikanten Planaritätseffekt inne. 1 Neuron wies sowohl
 1963 einen Augenpositionseffekt während des Bursts als auch während der Pause auf,
 1964 zusätzlich war der Planaritätstest signifikant. 12 der Purkinjezellen (63%) und damit die
 1965 Mehrheit zeigten keinen Augenpositionseffekt.

1966

1967 Tabelle 2 demonstriert die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse in Form von P-
 1968 Werten für die Burstneurone. Aufgelistet sind die einzelnen Neurone und die P-Werte
 1969 für die Variablen „Sakkadenmetrik“ gebildet aus der „gemessenen Sakkadenamplitude“
 1970 und der „gemessenen Sakkadenrichtung“, die ausgeführten „Sakkadenrichtungen“ (0°-
 1971 315°) und die „Startpositionen“ (1-9). Die Ergebnisse des Planaritätstests sind ebenfalls
 1972 in die Tabelle 2 integriert. Angegeben sind außerdem die Detektierung des Burst-
 1973 Beginns und Burst-Endes durch die Poisson-Analyse.

1974

1975

Tabelle 2:

1976

1976 **Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse für Burst-Neurone: Angegeben sind jeweils die P-Werte der**
 1977 **getesteten Regressoren der Burst-Neurone (signifikant*, wenn $p < 0,05$). Als Regressoren wurden die**
 1978 **Sakkadenmetrik (gebildet aus der gemessenen Sakkadenamplitude und der gemessenen Sakkadenrichtung),**
 1979 **die ausgeführten Sakkadenrichtungen (0°-315°) und die Startpositionen (1-9) getestet. Angegeben sind des**
 1980 **Weiteren die Detektierung des Burst-Beginns und -Endes durch die Poisson-Analyse.**

1981

Neuron	Gemess. Amplit. Burst	Gemess. Richt. Burst	Sakk.ri. Burst	Startp. Burst	Planari- tätstest	Beginn Burst	Ende Burst
A	*0,049	0,561	0,170	0,053	-	1	71
B	0,474	*0,002	*0,020	0,323	-	-87	28
C	*0,007	0,145	0,269	*0,001	0,07 ($r^2 =$ 0,5)	-25	51
D	0,121	0,243	0,978	*0,000	*0,02 ($r^2 =$ 0,7)	45	177
E	*0,038	0,059	0,528	*0,048	0,1 ($r^2 =$ 0,5)	-15	77
F	0,181	0,102	*0,049	*0,001	*0,006 ($r^2 =$ 0,8)	-53	19
G	*0,001	0,269	*0,025	0,095	-	-56	22
H	0,595	0,154	0,510	*0,003	-	-55	38
I	0,538	0,719	0,935	0,193	-	17	87
J	0,169	0,071	0,069	0,692	-	-40	8
K	0,430	0,487	0,969	*0,013	-	-26	101
L	0,060	0,215	0,200	0,293	-	-102	-39
M	0,913	0,451	0,501	0,064	-	-31	19
N	-	-	-	-	-	-14	75
P	0,304	*0,029	0,151	*0,026	0,5 ($r^2 =$ 0,2)	-17	20
Q	*0,039	*0,001	*0,002	0,793	-	-12	79
R	*0,040	0,202	0,078	0,164	-	-13	59
V	*0,008	0,123	*0,040	0,051	-	-9	70
W	0,795	0,174	0,127	0,798	-	-91	-36

1982 Neuron D (P-Wert: $<0,001$), Neuron F (P-Wert: $0,001$), Neuron H (P-Wert: $0,003$) und
1983 Neuron K (P-Wert: $0,013$) zeigen signifikante ($p<0,05$) Ergebnisse bei den
1984 „Startpositionen“ unter Einbeziehung der Sakkadenmetrik (gemessene
1985 Sakkadenamplitude und -richtung). Die Sakkadenmetrik fällt bei diesen Neuronen nicht
1986 signifikant aus. Somit kann davon ausgegangen werden, dass bei diesen 4 Neuronen ein
1987 echter Augenpositionseffekt besteht, der nicht durch die unterschiedliche Ausführung
1988 der Sakkaden abhängig von der Startposition erklärbar ist. Neuron F besitzt zusätzlich
1989 einen signifikanten Effekt in der „Sakkadenrichtung“, d.h. das Neuron feuerte besonders
1990 stark, wenn der Affe in eine bestimmte Richtung eine Sakkade ausführte. Neuron F
1991 zeigte ebenfalls einen Augenpositionseffekt während der Pause (siehe Tabelle 3).
1992 Neuron C und Neuron E besitzen ebenfalls einen signifikanten P-Wert bei der Testung
1993 der Startposition, jedoch wurde die „gemessene Sakkadenamplitude“ als zusätzlich
1994 signifikant getestet. Es ist zu vermuten, dass sich der signifikante Augenpositionseffekt
1995 durch die von der Startposition unterschiedlich ausfallende Sakkadenmetrik erklären
1996 lässt, d.h. der Affe machte abhängig von der Startposition unterschiedlich lange
1997 Sakkaden, was die Entladungsrate des Neurons beeinflussen könnte.

1998

1999 Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Multiplen Regressionsanalyse in Form von P-Werten
2000 für die Pause-Neurone. Das Design der Tabelle entspricht demjenigen der Tabelle 2.
2001 Neuron F (P-Wert: $0,013$), Neuron M (P-Wert: $<0,001$), Neuron N (P-Wert: $<0,001$)
2002 und Neuron P (P-Wert: $0,045$) besitzen signifikante ($p<0,05$) Ergebnisse für die
2003 „Startpositionen“. Bei diesen 4 Pause-Neuronen scheint ein echter Augenpositionseffekt
2004 zu existieren, die Sakkadenmetrik wurde als nicht signifikant getestet. Neuron R besitzt
2005 ebenfalls ein signifikantes Ergebnis für die Startposition, jedoch wurde hier außerdem
2006 die Sakkadenmetrik als signifikant getestet und folglich gehen wir davon aus, dass die
2007 Sakkadenmetrik das signifikante Ergebnis beeinflussen könnte.

2008

2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015

Tabelle 3:

Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse für Pause-Neurone: Angegeben sind jeweils die P-Werte der getesteten Regressoren der Pause-Neurone (signifikant*, wenn $p < 0,05$). Als Regressoren wurden die Sakkadenmetrik gebildet aus der gemessenen Sakkadenamplitude und der gemessenen Sakkadenrichtung, die ausgeführten Sakkadenrichtungen (0° - 315°) und die Startpositionen (1-9) getestet. Angegeben sind zudem die Detektierung des Pausbeginns und -endes durch die Poisson-Analyse.

Neuron	Gemess. Amplit. Pause	Gemess. Richt. Pause	Sakk.ri. Pause	Startpos. Pause	Planaritätstest	Beginn Pause	Ende Pause
A	0,464	0,171	0,169	0,763	-	-115	-1
B	*0,037	0,706	0,374	0,283	-	8	55
C					-	20	84
D	*0,046	0,275	*0,024	0,773	-	-23	28
E					-	-13	29
F	0,054	0,374	0,161	*0,013	*0,04 ($r^2 = 0,6$)	-27	58
G	*0,008	*0,033	*0,012	0,443	-	1	57
H	0,121	*0,011	*0,029	*0,049	-	-3	56
I	0,898	0,558	0,732	0,736	-	-83	32
J	0,913	0,740	0,538	0,996	-	-64	29
K						-69	3
L	0,310	0,851	0,569	0,407	-	-34	115
M	0,101	0,197	0,476	*0,000	*0,003 ($r^2 = 0,8$)	14	153
N	0,066	0,080	0,303	*0,000	-	-11	52
P	0,585	0,164	0,448	*0,045	p 0,5 ($r^2 = 0,1$)	-9	86
Q					-	-60	-23
R	0,084	*0,000	*0,000	*0,000	p 0,5 ($r^2 = 0,1$)	56	120
V					-	12	89
W	0,364	0,983	0,909	0,241	-	2	89

2016
2017
2018

2019 **3.6.1 Beispiele für Purkinjezellen mit augenpositionsabhängiger Entladung** 2020 **während der Ausführung einer Sakkade**

2021

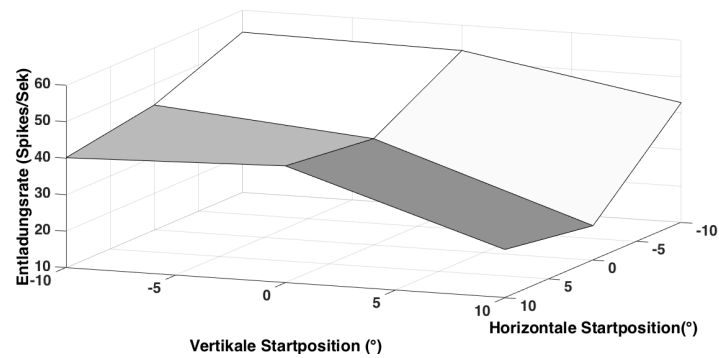
2022 Zur Beschreibung der Purkinjezellen mit augenpositionsabhängiger Entladung während
2023 der Sakkade bietet sich eine intuitive Darstellung an, indem man den zu testenden
2024 Parameter (die Entladungsrate aller Sakkadenrichtungen) entsprechend einer Farb-Skala
2025 (grün/blau) über der Ebene der Startpunkte (x-y-Ebene entsprechend der
2026 horizontalen/vertikalen Augenposition) aufträgt. Diese Form der Abbildung wird im
2027 Weiteren zur Darstellung verwendet werden. Hierbei entsprechen hellgrüne Flächen
2028 höheren Entladungsraten, dunkelblaue Flächen niedrigen Entladungsraten. Abbildung
2029 40 bis 43 geben Informationen über die genauen Entladungsraten der einzelnen Neurone
2030 an den neun verschiedenen Sakkaden-Startpositionen. Die den Abbildungen
2031 hinzugefügten Tabellen zeigen die exakten Entladungsraten des Neurons während der
2032 Sakkade. Die dreidimensionale Abbildung oben links zeigt zusätzlich die
2033 Entladungsrate als eine Fläche, die über den neun Augenpositionen aufgespannt ist. Die
2034 schwarzen und weißen Felder dieser Auftragung dienen allein dem besseren
2035 dreidimensionalen Eindruck.

2036

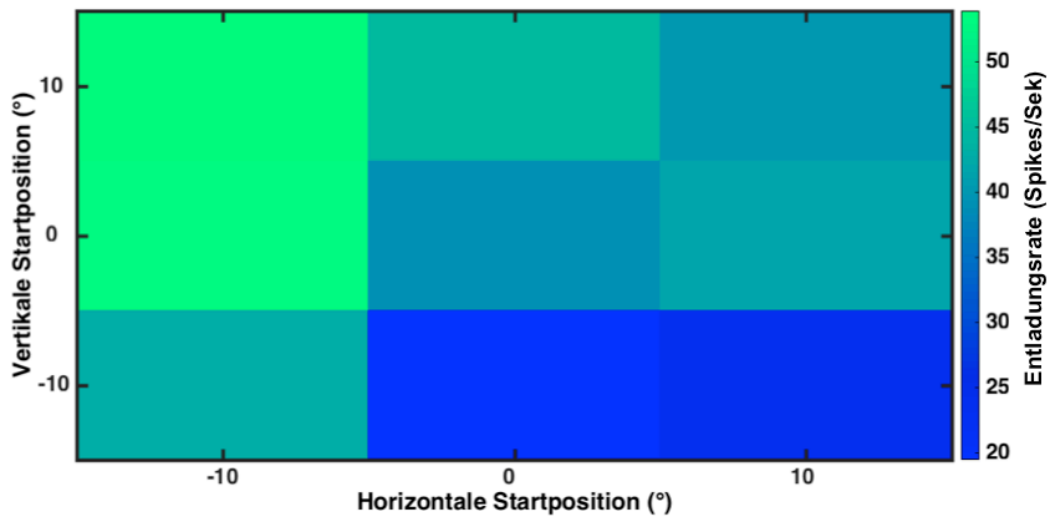
2037 Abbildung 40 stellt das Entladungsmuster des Burst-Neuron D nach Durchführung der
2038 Regressionsanalyse dar. Die fettgedruckten Werte in der Tabelle zeigen die maximale
2039 Entladungsrate von 54 Spikes pro Sekunde bei Startposition (-10;+10) und die minimale
2040 Entladungsrate von 19 Spikes pro Sekunde bei Startposition (0;-10). Diese beiden
2041 Startpositionen lagen sich auf dem Bildschirm schräg gegenüber. Der Planaritätstest fiel
2042 für Neuron D mit einem P-Wert von 0,02 als signifikant ($p < 0,05$) aus. Das
2043 Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0,7$ zeigt einen starken Zusammenhang zwischen der
2044 Startposition und der Entladungsrate dieses Neurons. In der 3D-Auftragung links oben
2045 stellt sich dieses Neuron in einer planen Ebene dar.

2046

2047



2048



2049

2050

2051

2052

2053

2054

2055

2056

2057

2058

2059

2060

2061

2062

2063

2064

2065

2066

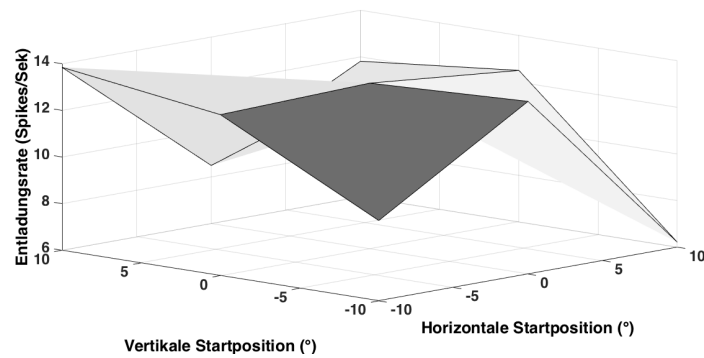
2067

2068

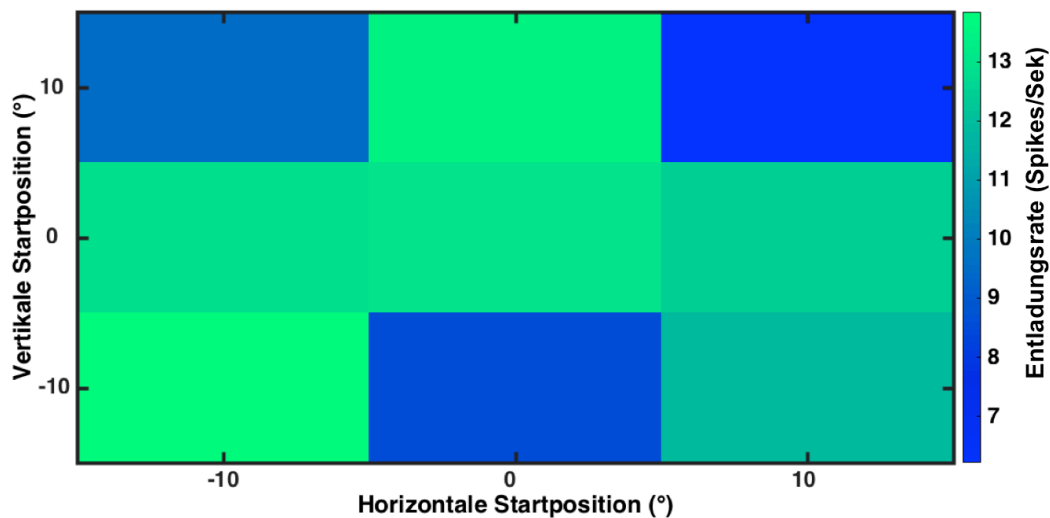
(-10;+10): 53.90	(0,+10): 44.25	(+10;+10): 40.12
(-10;0): 53.03	(0;0): 39.18	(+10;0): 42.04
(-10;-10): 42.88	(0;-10): 19.46	(+10;-10): 23.25

Abbildung 40:

Neuron D, Burst: Diese Abbildung spiegelt die spontanaktivitätskorrigierte Entladungsrates des Bursts auf der Farb-Skala (grün/blau) in Spikes pro Sekunde jeder Startposition (horizontale Startposition auf der X-Achse von -10 bis +10, vertikale Startposition auf der Y-Achse von -10 bis +10) nach Durchführung der multiplen Regressionsanalyse mit den Variablen aller Startpositionen, aller Sakkadenrichtungen und der Sakkadenmetrik (Abweichungen in Sakkadenamplitude und Sakkadenrichtung) wider. Die unten angefügte Tabelle zeigt die jeweiligen exakten Entladungsrates der einzelnen Startpositionen. Die fettgedruckten Werte heben die jeweils minimalen und maximalen Werte hervor. Der P-Wert im Planaritätstest war signifikant ($p < 0,05$). Die dreidimensionale Abbildung oben links stellt die Entladungsrates als eine Fläche dar, die über den neun Startpositionen aufgespannt ist. Die schwarzen und weißen Felder dieser Auftragung dienen allein dem besseren dreidimensionalen Gesamteindruck.



2069



2070

2071

2072

2073

2074

2075

2076

2077

2078

2079

(-10;+10): 9.45	(0,+10): 13.40	(+10;+10): 6.21
(-10;0): 12.90	(0;0): 13.10	(+10;0): 12.49
(-10;-10): 13.85	(0;-10): 8.49	(+10;-10): 11.80

Abbildung 41:

Neuron K: Burst: siehe Legende Abb. 40. Der P-Wert im Planaritätstest war nicht signifikant ($p < 0,05$).

2080

2081

2082

2083

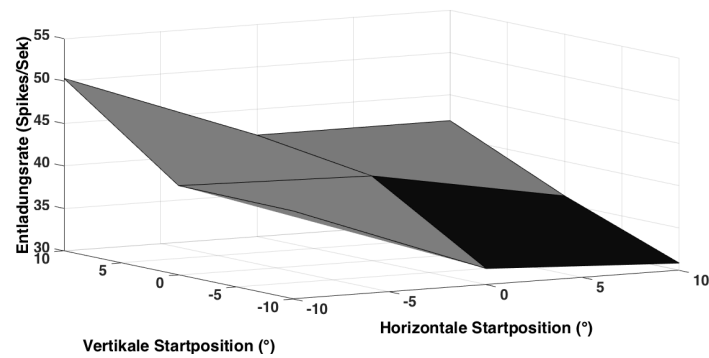
2084

2085

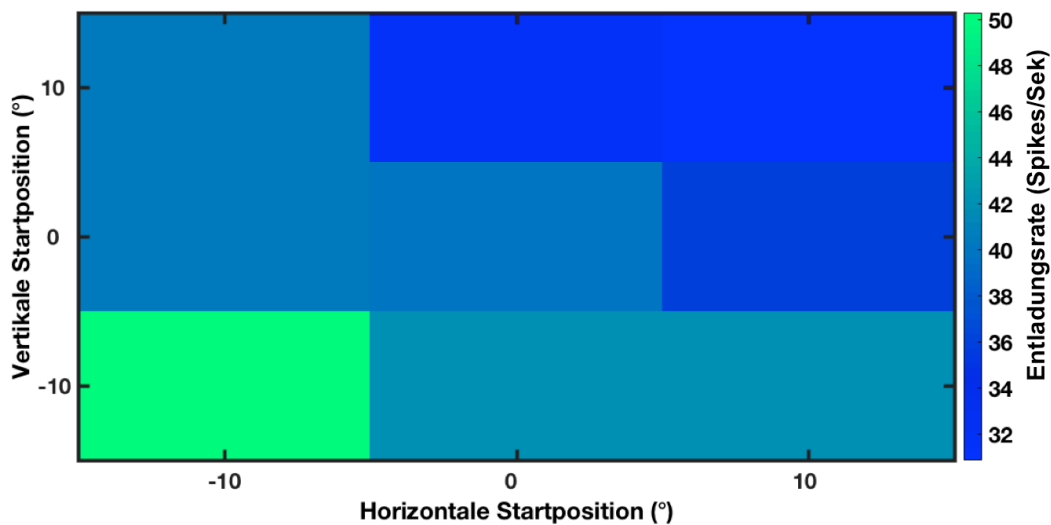
2086

2087

Anhand Abbildung 41 können die Entladungsraten des Burst-Neurons K an den verschiedenen Startpositionen während des Auftretens des Bursts nachvollzogen werden. Startposition (-10;-10) mit 14 Spikes pro Sekunde hatte die maximale Entladungsrate während des Bursts inne. Hingegen besaß Startposition (+10;+10) mit 6 Spikes pro Sekunde die minimale Entladungsrate. Auch hier lagen sich die Entladungsminima und -maxima schräg gegenüber. Der Planaritätstest war nicht signifikant. Die Form der Entladungsraten an den verschiedenen Startpositionen in der 3D-Darstellung ähnelt einem schwalbenförmigen Gebilde.



2088



2089

2090

2091

2092

2093

2094

2095

2096

2097

2098

2099

2100

2101

2102

2103

2104

2105

(-10;+10): 40.37	(0,+10): 31.91	(+10;+10): 30.86
(-10;0): 40.52	(0;0): 39.98	(+10;0): 35.94
(-10;-10): 50.31	(0;-10): 41.95	(+10;-10): 41.97

Abbildung 42:

Neuron M: Pause: Diese Abbildung stellt die spontanaktivitätskorrigierte Entladungsraten der Pause auf der Farb-Skala (grün/blau) in Spikes pro Sekunde jeder Startposition (horizontale Startposition auf der X-Achse von -10 bis +10, vertikale Startposition auf der Y-Achse von -10 bis +10) nach Durchführung der multiplen Regressionsanalyse mit den Variablen aller Startpositionen, aller Sakkadenrichtungen und der Sakkadenmetrik (Abweichungen in Sakkadenamplitude und Sakkadenrichtung) dar. Die unten angefügte Tabelle spiegelt die jeweiligen exakten Entladungsraten der einzelnen Startpositionen wider. Die fettgedruckten Werte heben die jeweils minimalen und maximalen Werte hervor. Der P-Wert im Planaritätstest war signifikant ($p < 0,05$).

Abbildung 42 zeigt die Entladungsraten des Neurons M an den verschiedenen

Startpositionen während der Entladungspause. Die Startposition (-10;-10) mit einem

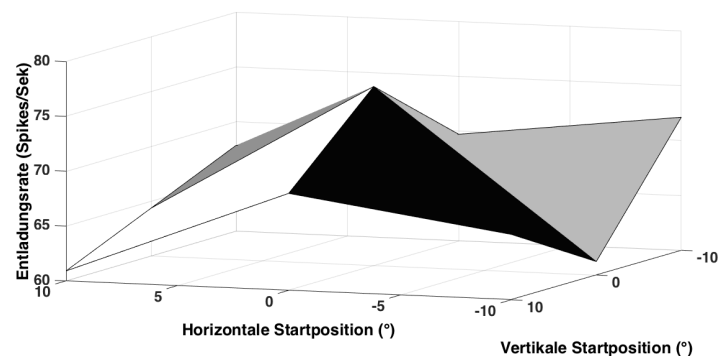
Entladungsmaximum von 50 Spikes pro Sekunde liegt diametral der Startposition

(+10;+10) mit einem Entladungsminimum von 31 Spikes pro Sekunde. Der

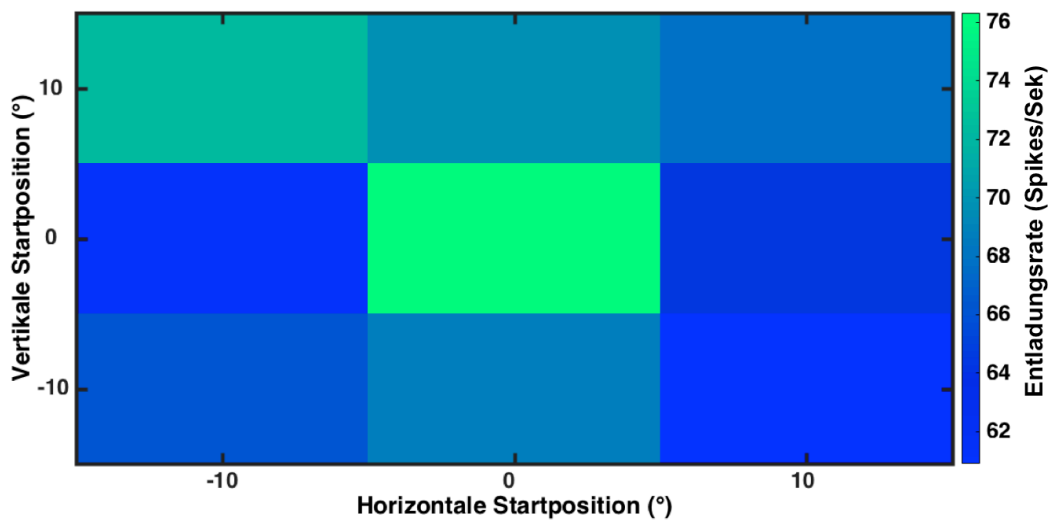
Planaritätstest dieses Neurons ist signifikant ($p = 0,04$), das Bestimmtheitsmaß r^2 liegt bei

0,8. Somit gibt es einen großen Zusammenhang zwischen der Startposition und der

Entladungsraten des Neuron M. Die 3D-Auftragung stellt sich als eine planare Ebene dar.



2113



2114

2115

2116

2117

2118

2119

2120

2121

2122

2123

(-10;+10): 72.13	(0,+10): 69.71	(+10;+10): 67.84
(-10;0): 61.23	(0;0): 76.33	(+10;0): 64.37
(-10;-10): 65.96	(0;-10): 68.84	(+10;-10): 60.90

Abbildung 43:

Neuron P: Pause: siehe Legende Abb. 40. Der P-Wert im Planaritätstest war nicht signifikant ($p < 0,05$).

2124 Neuron P (Abbildung 43) ist ein Pause-Neuron. Es besitzt ein Entladungsmaximum von
 2125 76 Spikes pro Sekunde bei Startposition (0;0). Der Planaritätstest ist nicht signifikant
 2126 (P-Wert: 0,5). Die 3D-Abbildung stellt sich als zeltförmiges Gebilde dar.

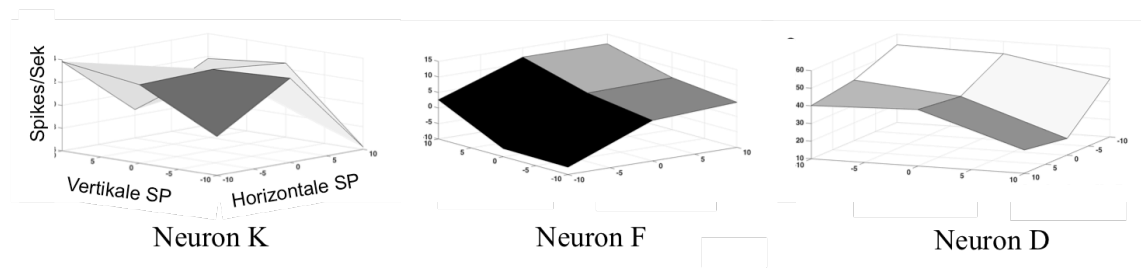
2127

2128 Zusammenfassend besitzt eines der drei Augenpositions-Neurone mit gesteigerter
 2129 Entladungsrate (Burst-Neurone) und eines der drei Augenpositions-Neurone mit
 2130 verminderter Entladungsrate (Pause-Neurone) eine planare Abhängigkeit der
 2131 Entladungsrate vom Ort. Zusätzlich besitzt Neuron F sowohl während der Burst- als
 2132 auch während der Pause-Entladungsphase einen planaren Augenpositionseffekt.

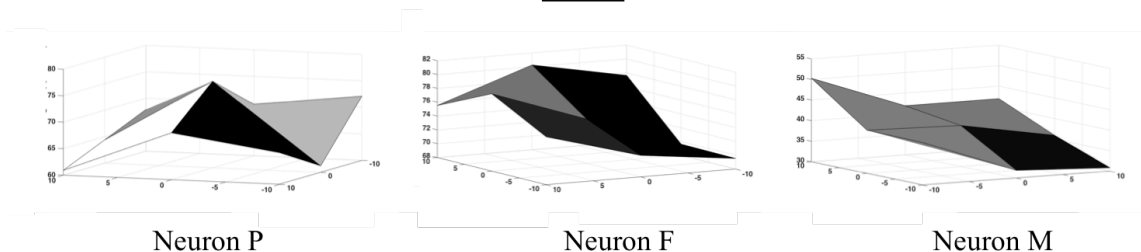
2133

2134 Einen schemenhaften Überblick über die verschiedenen Formen der Entladungsmuster
 2135 von Burst- und Pause-Neuronen gewinnt man mithilfe der Abbildung 44. Die
 2136 dreidimensionalen Gebilde nach Anwendung der Regressionsanalyse ähneln denjenigen
 2137 Formen ohne Einbeziehung der Sakkadenmetrik, wo nur der Kruskal-Wallis-Test als
 2138 statistisches Werkzeug eingesetzt wurde. Es kamen sowohl planare Ebenen als auch
 2139 zeltförmige, rinnenartige und schwalbenartige Gebilde vor. Keine dieser Formen besaß
 2140 eine nachweisbare Symmetrie oder Regelmäßigkeit.
 2141

Purkinjezellen mit Augenpositionseffekt während des Bursts



Purkinjezellen mit Augenpositionseffekt während der Pause



2142

2143 **Abbildung 44:**

2144 **Schemenhafter Überblick über verschiedene Entladungsmuster der Burst- und Pause-Neurone. Zu sehen ist**
 2145 **ein schemenhafter Überblick über die verschiedenen Formen von Entladungsmustern an den neun**
 2146 **unterschiedlichen Startpositionen. Die Entladungsrate in Spikes pro Sekunde aller Sakkadenrichtungen**
 2147 **wurde als dreidimensionale Ebene über den neun Startpositionen aufgetragen (horizontale und vertikale**
 2148 **Startposition (SP) als X- und Y-Achse). Die schwarzen und weißen Felder dienen der besseren optischen**
 2149 **Wahrnehmung der dreidimensionalen Form.**

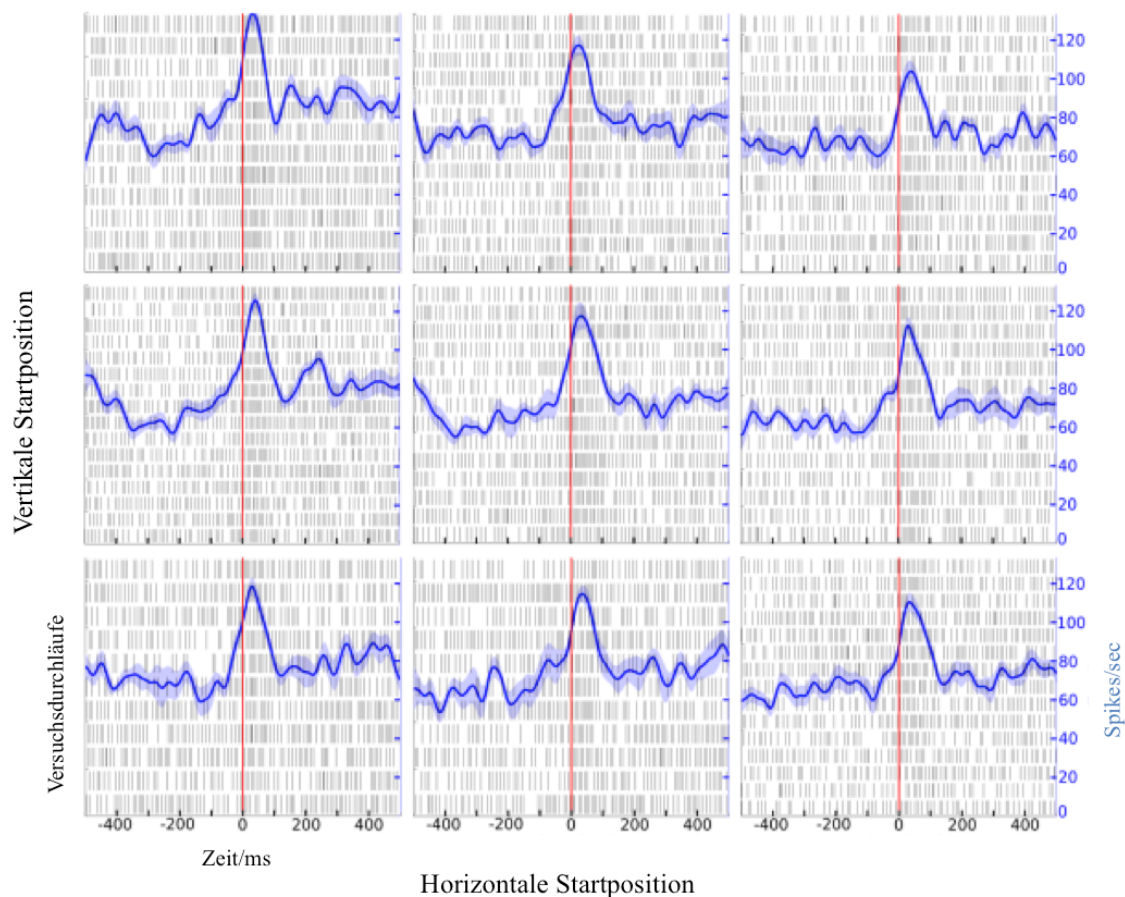
2150

2151 **3.7 Entladungs-Latenz**

2152

2153 Zur Darstellung der Latenzzeit zwischen dem Sakkadenbeginn und dem Auftreten des
 2154 Bursts (bzw. der Pause) wurden in Abbildung 45 in den neun als einzelne Fenster
 2155 gezeigten Startpositionen die einzelnen Spikes von 11 Versuchsdurchläufen aufgetragen
 2156 und darüber die Entladungsdichtefunktion (Aktionspotenzial/Sekunde) als blaue
 2157 wellenförmige Linie ermittelt. Der durchgezogene rote Strich entspricht dem
 2158 Sakkadenbeginn. Man kann hier erkennen, dass der Burst in Bezug auf den
 2159 Sakkadenanfang immer zur ungefähr selben Zeit auftritt. Es gibt keinen großen
 2160 Unterschied abhängig von der Augenposition.

2161



2162

2163

2164 **Abbildung 45:** Latenzanalyse. Die neun Fenster stellen die neun verschiedenen Startpositionen 1 (in der Mitte)
 2165 bis 9 (unten rechts) dar. Jedes Startpositionsfenster besitzt auf der X-Achse die perisakkadische Zeit in
 2166 Millisekunden, der durchgezogene Strich in der Mitte eines jeden Fensters stellt den Sakkadenbeginn dar.
 2167 Die Y-Achse der neun Fenster zeigt die Versuchsdurchläufe. Jeder kleine schwarze Strich in einem Fenster
 2168 stellt einen Spike dar. Die blaue wellenförmige Linie entspricht der Entladungsdichtefunktion
 2169 (Aktionspotenzial/Sekunde), der blau schattierte Bereich um diese Kurve stellt die Standardabweichung dar.

2170

2171 Diese Annahme wurde nach dem im Material und Methodenteil (2.9.8) erwähnten
 2172 Vorgehen getestet: Zunächst musste die Vorzugsrichtung mithilfe des U-Tests ermittelt
 2173 werden. Dann wurde angenommen, dass benachbarte Startpositionen eine ähnlich
 2174 verschobene „Entladungsdichtefunktion“ besitzen; diese Annahme wurde mithilfe einer
 2175 Kreuzkorrelationsfunktion getestet. Ob die mittlere Latenz an den einzelnen
 2176 Startpositionen größer war als diejenige, die man aus Zufall erwarten würde, wurde mit
 2177 dem Permutationstest getestet und es kam zu folgendem Ergebnis: 2 von 18
 2178 Purkinjezellen besaßen eine signifikant unterschiedliche Latenz der Entladungsrate in
 2179 Bezug auf den Sakkadenbeginn abhängig von der Augenposition (siehe Tabelle 4).
 2180 Interessanterweise besaß Neuron K außerdem einen augenpositionsabhängigen
 2181 Entladungseffekt während der Sakkade, welche durch die multiple Regressionsanalyse
 2182 (siehe Kapitel 3.6 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse, Tabelle 2) getestet
 2183 wurde.

2184

2185

2186

2187

Tabelle 4:
Ergebnisse zur Latenzanalyse. * kennzeichnet signifikante Ergebnisse.

Neuron	Latenzanalyse P-Wert
A	0,8
C	*0
D	0,06
E	0,4
G	0,2
H	0,07
I	0,6
J	0,1
K	*0,002
L	0,04
M	0,006
N	0,08
P	0,006
Q	0,4
R	0,1
V	0,1
W	0,2

2188

2189

2190 3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

2191

2192 Nach der Identifizierung der Purkinjellen durch das gemeinsame Auftreten von
2193 Simple- und Complex-Spikes und der Separation aller Purkinjellen mit weniger als
2194 500 Versuchsdurchläufen blieben von insgesamt 58 abgeleiteten Zellen 23 Zellen (40%)
2195 für die weiteren Analysen übrig. Die Mehrzahl der 23 Purkinjellen (n=12, 52%) besaß
2196 sowohl einen perisakkadischen Burst als auch eine Pause. 5 Neurone (22%) verfügten
2197 nur über einen Burst und eine Minderheit von 1 Zellen (4%) nur über eine Pause. Von
2198 den 23 Purkinjellen waren 5 (22%) nach der Burst- und Pause-Detektion mithilfe der
2199 „Poisson-Analyse“ nicht sakkadenkorreliert und schieden somit aus der weiteren
2200 Analyse aus.

2201

2202 Zur Testung der Vorzugsrichtung und der augenpositionsabhängigen Entladung
2203 während der Sakkade wurden die Entladungsraten der 18 Purkinjellen einer
2204 parameterfreien Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) unterzogen. 94% der
2205 Purkinjellen (n=17) zeigten eine Vorzugsrichtung des Bursts, der Pause oder der
2206 beiden zusammen. 6 der Purkinjellen (33%) zeigten eine augenpositionsabhängige
2207 Spontanaktivität, 3 (17%) eine augenpositionsabhängige Entladung während der
2208 Sakkade. Um ausschließen zu können, dass sich dieser Augenpositionseffekt durch die
2209 unterschiedliche Sakkadenmetrik erklären lässt, wurde eine multiple Regressionsanalyse
2210 durchgeführt. Als Störfaktoren waren nun die acht verschiedenen Sakkadenrichtungen
2211 und -amplituden zu berücksichtigen. 12 Purkinjellen (63%) besaßen keine
2212 sakkadische augenpositionsabhängige Entladung. Ein Augenpositionseffekt konnte bei
2213 7 Purkinjellen (37%) vorgefunden werden. Von den 7 Purkinjellen mit
2214 Augenpositionseffekt besaßen 3 Zellen eine Ortsabhängigkeit, die sich annähernd durch
2215 eine Ebene beschreiben ließ.

2216

2217 4. Diskussion

2218

2219 Der okulomotorische Vermis (OMV) des Kleinhirns ist in die Modulation von schnellen
2220 Augenbewegungen (Sakkaden) involviert (Ron et Robinson, 1973). Bei Patienten mit
2221 einer Läsion des OMV lässt sich eine Sakkadendysmetrie feststellen (Bötzel et al.,
2222 1993, Ramat et al., 2007). Es ist bekannt, dass viele Purkinjezellen des OMV während
2223 der Durchführung einer Sakkade gesteigerte (Bursts) oder verminderte Entladungsraten
2224 (Pausen) zeigen (Kase et al., 1980, Prsa et al., 2009). Dieser Variabilität der
2225 Purkinjezell-Entladungen wird eine zentrale Rolle in der Feinregulierung von Sakkaden
2226 zugeordnet. Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob die Simple-Spike-
2227 Entladungen von Purkinjezellen des okulomotorischen Vermis (OMV) während der
2228 Ausführung von Sakkaden von neun verschiedenen Augenpositionen in jeweils acht
2229 verschiedene Richtungen augenpositionsabhängig sind und ob sie sich im Sinne eines
2230 „Gain-Fields“ nach Andersen et al. (1990) verhalten. Hierzu wurden
2231 elektrophysiologische Einzelzelleitungen von 58 Purkinjezellen im OMV an drei
2232 Affen der Gattung *Macaca mulatta* durchgeführt; anschließend wurden die
2233 Einzelzellantworten einer statistischen Analyse zugeführt.

2234

2235 Um die Ergebnisse dieser Untersuchung zu erörtern und in die aktuelle Literatur
2236 einzuordnen, ist die Diskussion in zwei Hauptteile gegliedert: Im ersten Teil sollen die
2237 als Grundlage der Analyse erhobenen elektrophysiologischen Befunde erläutert und
2238 kritisch beurteilt werden. Im zweiten Teil wird eine Einordnung der Ergebnisse in die
2239 aktuelle Diskussion der Augenpositionsabhängigkeit von Purkinjezellen im OMV und
2240 der „Gain-Field-Problematik“ erfolgen.

2241

2242

2243

2244

2245

2246 4.1 Elektrophysiologische Ableitung im posterioren Vermis

2247 4.1.1 Identifizierung der Purkinjezelle

2248

2249 Eine grundsätzliche Voraussetzung dieser Arbeit ist die Identifikation der abgeleiteten
2250 Neurone als Purkinjezellen des OMV. Durch die mittelliniennahe Ableitung und durch
2251 die okulomotorisch korrelierten neuronalen Antworten kann zunächst eindeutig gezeigt
2252 werden, dass die Zellen des Zielgebietes aus dem OMV stammen. Weiterhin ist es
2253 notwendig zu zeigen, dass die registrierten Neurone tatsächlich Purkinjezellen sind.
2254 Dies kann eindeutig durch die gleichzeitige Ableitung von Simple- und Complex-
2255 Spikes und dem Nachweis einer Pause der Simple-Spikes während eines Complex-
2256 Spikes belegt werden. Die Simple-Spike-Dauer der abgeleiteten Purkinjezellen beträgt
2257 zwischen 1 und 2ms, was deckungsgleich mit den Einzelzellableitungen von Prsa et al.
2258 (2009) ist. Die bisherigen Cerebellum-Ableitungen, die in unserem Labor (Hertie-
2259 Institut für klinische Hirnforschung) gemacht wurden, besaßen dieselbe Simple-Spike-
2260 Verteilung (vergleiche Prsa et al., 2009). Zur Qualitätssicherung der Einzelzellableitung
2261 dient ebenfalls die Bestimmung des Inter-Spike-Intervalls (ISI). Die bei dieser
2262 Untersuchung gefundene Verteilung der ISIs ist der Verteilung der ISIs, die von Prsa et
2263 al. (2009) publiziert wurden, sehr ähnlich. Sie liegen für die Simple-Spikes zwischen
2264 zwei und 32 Millisekunden. Chen und Nitz (2011) sprechen die Unregelmäßigkeit der
2265 Entladungen von Purkinjezellen an. Bei den hier vorliegenden Messungen konnten
2266 ebenfalls häufig Unregelmäßigkeiten der Purkinjezell-Entladungen festgestellt werden,
2267 die arrhythmisch waren; somit lag diese Unregelmäßigkeit vermutlich nicht
2268 zwangsläufig an einer mangelnden Isolierung der Zellen, sondern in der Natur der
2269 Purkinjezellen, die in unregelmäßigen Abständen Aktionspotentiale generieren, was zu
2270 unterschiedlich langen ISIs führte (siehe Ergebnisse 3.1., Abbildung 18).

2271

2272 Es konnte nicht bei allen Purkinjezellen ein dem Simple-Spike zugehöriger Complex-
2273 Spike detektiert werden. Es stellt sich relativ schwierig dar, eine Purkinjezelle mit
2274 einem stabilen Complex-Spike für die Dauer eines hier sehr langen Paradigma-
2275 Durchlaufes (720 Sakkaden-Durchläufe) an der Ableit-Elektrode zu halten. Catz et al.
2276 (2005) leiteten 382 Purkinjezellen ab, um hauptaugenmerklich den Complex-Spike
2277 hinsichtlich einer anderen Fragestellung zu untersuchen. Im Endeffekt konnten sie nur

2278 172 Zellen für die endgültige Analyse verwenden, da auch hier der Complex-Spike
2279 nicht immer lang genug an der Elektrode erhalten werden konnte. Dies stellt somit eine
2280 bereits bekannte Schwierigkeit dar. Im Falle der vorliegenden Untersuchung war es
2281 jedoch nicht nötig, den Complex-Spike während des ganzen Experimentes zu erhalten,
2282 da das Hauptaugenmerk auf der Simple-Spike-Entladung während sakkadischer
2283 Augenbewegungen lag.

2284

2285 4.1.2 „Poisson-Spike-Train-Analyse“

2286

2287 Für die Detektion der gesteigerten und verminderten Simple-Spike-Entladungen
2288 während der Sakkade wurde die „Poisson-Spike-Train-Analyse“ nach Doug P. Hanes et
2289 al. (1995) angewandt, welche auf Legendy und Salzman (1985) zurückgeht. Hanes et al.
2290 (1995) benutzen die „Poisson-Analyse“ für Zellen aus anderen Regionen des Gehirns
2291 mit anderen Entladungs-Eigenschaften (Frontal Eye Fields (FEF) und Supplementary
2292 Eye Fields (SEF)), dennoch entspricht sie der allgemein verbreiteten Methode zur
2293 Detektion von Bursts im Cerebellum (siehe Thier et al., 2000; Prsa et al. 2009). Ein
2294 Vorteil dieser Analyse besteht darin, dass jeder Sakkaden-Durchlauf einzeln analysiert
2295 wird, was für unsere Analyse sinnvoll erschien, da die Entladungsraten pro Sakkaden-
2296 Durchlauf und Sakkadenrichtung oft unterschiedlich ausfielen und die Sakkaden-
2297 Latenzen pro Sakkaden-Durchlauf variierten. Jedoch wurden moderate Entladungs-
2298 Änderungen während der Sakkade gegebenenfalls nicht detektiert, weshalb Vorsicht bei
2299 der Interpretation geboten ist.

2300

2301 Die Pause-Detektion mittels der Poisson-Analyse in der vorliegenden Arbeit stellt eine
2302 neue Methode dar, die bis zum Zeitpunkt des Experimentes nicht in der Literatur
2303 beschrieben worden war (siehe Material und Methoden 2.9.1). Dies könnte daran liegen,
2304 dass die Anzahl der detektierten Purkinjezellen mit alleiniger Pause in anderen
2305 Publikationen stets viel kleiner war als jene der Burst-Neurone (vergleiche Kase et al.,
2306 1980; Helmchen und Büttner, 1995).

2307

2308 Eine andere Möglichkeit wäre, auf die separate Analyse jedes einzelnen Sakkaden-
2309 Durchlaufs zu verzichten um eventuell moderatere Entladungs-Änderungen zu

2310 detektieren und gegebenenfalls eine größere Zellausbeute zu erlangen. Dazu wäre die
2311 Herangehensweise von Herzfeld et al. (2015) eine Alternative. Um die Neurone als
2312 Burst- oder Pause-Neuron klassifizieren zu können, wählten sie einen einfachen Weg:
2313 In einem bestimmten Zeitfenster verglichen sie die mittlere Entladungsrate der
2314 Purkinjenzellen vor der Sakkade mit der mittleren Entladungsrate am
2315 Geschwindigkeitsmaximums der Sakkade. Sie nahmen dabei alle Versuchsdurchläufe
2316 zusammen und berücksichtigten nicht jeden einzelnen Versuchs-Durchlauf. Neurone,
2317 die ihre mittlere Entladungsrate während der Sakkade signifikant verringerten, wurden
2318 als Pause-Neurone klassifiziert, diejenigen, die ihre mittlere Entladungsrate signifikant
2319 vergrößerten, wurden der Burst-Gruppe zugeordnet. Die Klassifizierung wurde
2320 statistisch mit dem *t*-Test getestet ($p=0,05$). Hier konnten auch Purkinjenzellen mit
2321 moderateren Entladungsraten-Veränderungen während der Sakkade berücksichtigt
2322 werden. Diese Herangehensweise würde sich bei einer später angeschlossenen
2323 Populationsanalyse mit einem größeren Datensatz an Purkinjenzellen anbieten.

2324

2325 4.1.3 Paradigma

2326

2327 Während der Ausführung des Paradigmas führte der Affe Sakkaden von neun
2328 unterschiedlichen Startpositionen in acht verschiedene Richtungen aus. Dies entspricht
2329 dem klassischen „Gain-Field-Paradigma“ von Andersen et al. (1990). Das Ziel war es,
2330 von jeder Sakkadenrichtungen zehn verschiedene Versuchsdurchläufe (insgesamt $n=720$
2331 Versuchsdurchläufe) zu haben um eine adäquate Statistik erlangen zu können. Es
2332 wurden von 49 Purkinjenzellen, die nach Einteilung in Gruppe 1 und 2 übrig blieben, nur
2333 19 Zellen (39%) für die weitere Analyse zur Überprüfung einer
2334 Augenpositionsabhängigkeit bzw. eines Gain-Fields-Effektes genutzt, d.h. 33% der
2335 insgesamt 58 abgeleiteten Zellen. Dies stellt eine sehr geringe Ausbeutung dar. Es lag
2336 daran, dass die Purkinjenzellen während der hohen Gesamtzahl an Versuchsdurchläufen
2337 nicht lang genug stabil gehalten werden konnten. Um eine Kontaminierung der Daten
2338 durch visuelle Einflüsse ausschließen zu können, führte der Affe stichprobenweise
2339 „Gedächtnis-geführte-Sakkaden“ aus (siehe Material und Methoden 2.8.1). Während
2340 des Versuchs-Durchlaufes war keine akustisch abweichende Entladung festzustellen,
2341 dies wurde nicht zusätzlich statistisch getestet. Eine mögliche Lösung zur Einsparung

2342 von Sakkaden-Durchläufen bäte zukünftig ein Paradigma mit nur fünf Startpositionen in
2343 jeweils acht verschiedene Richtungen, ähnlich wie es z.B. McElligott und Keller (1984)
2344 im posterioren Vermis durchführten. Hier wären nur 400 Sakkaden-Durchläufe
2345 notwendig. Die Verringerung der Sakkaden-Durchläufe könnte sich zudem positiv auf
2346 die Präzision der Sakkadenausführung und -metrik auswirken. Zusätzlich wäre es
2347 eventuell während des gleichen Experimentes möglich, zwei verschiedene
2348 Purkinjellen anstatt nur einer aufzusuchen und ihre Aktionspotentiale abzuleiten. Es
2349 könnten also in kürzerer Zeit mehr Daten gesammelt werden.

2350 **4.1.4 Bevorzugte Entladungsrichtung**

2351
2352 Bis auf wenige Ausnahmen besaßen nahezu alle Purkinjellen ($n=17/18$) eine höhere
2353 Entladungsrate in eine bestimmte Vorzugsrichtung. Dieser Befund deckt sich mit
2354 demjenigen von Helmchen und Büttner (1995), die von 38 Purkinjellen bei 33 eine
2355 Vorzugsrichtung mit gesteigerte Entladung nachwiesen. Nach dem klassischen
2356 Verständnis der Gain Fields von Andersen et al. (1990) ändert sich die Vorzugsrichtung
2357 der sakkadischen Entladungsraten nicht abhängig von der Augenposition, jedoch das
2358 Ausmaß der neuronalen Entladung der Vorzugsrichtung. Um eine klare
2359 Augenpositionsabhängigkeit der Purkinjellen kartieren zu können, wurde zunächst
2360 entschieden, ein Richtungstuning der Purkinjelle durchzuführen. Es ist bekannt, dass
2361 Purkinjellen eine Vorzugsrichtung besitzen (Llinás und Wolfe, 1977; Kase et al.,
2362 1980; Helmchen und Büttner, 1995). Thier et al. (2000) testeten die Vorzugsrichtung
2363 der Purkinjellen während des Experimentes, indem sie den Affen visuell geleitete
2364 Sakkaden von der mittleren Startposition in acht verschiedene Richtungen ausführen
2365 ließen. Sobald der Mittelwert der Spike-Anzahl der vermuteten Vorzugsrichtung
2366 mindestens zweifach größer als der Mittelwert der Richtung mit geringster Entladung
2367 war, wurde diese Richtung als Vorzugsrichtung bezeichnet. Die Vorzugsrichtung wurde
2368 mithilfe des Kruskal-Wallis-Test ($p<0,05$) ermittelt. Die Ermittlung der gesteigerten
2369 Entladungsraten (Bursts) und alle verminderten Entladungsraten (Pausen) wurden wie
2370 bei Thier et al. (2000) mithilfe der Poisson-Analyse durchgeführt. Leider gab es für
2371 wenige Neurone in eine Richtung gar keine Sakkaden-Durchläufe, weshalb hier die
2372 exakte Vorzugsrichtung nicht detektiert werden konnte.

2373

2374 Für eine weitere Experimentenreihe wäre es dienlich, die Sakkaden-Durchläufe zu
2375 verringern und z.B. nur die bevorzugte Sakkadenrichtung (z.B. 45°) und optional die
2376 zwei benachbarten Richtungen (0°, 90°) abzuleiten. Somit wären 270 Sakkaden-
2377 Durchläufe genug, wenn man für jede Richtung 10 Sakkaden-Durchläufe als
2378 ausreichend betrachtete. Zusätzlich ist schon während des Ableitens gesichert, dass sich
2379 die Elektrode im OMV befindet, wenn sakkadenkorrelierte Entladungsaktivität
2380 vorhanden ist. 4 der 23 in die weitere Analyse miteingegangenen Neurone zeigten keine
2381 Veränderung der Entladungsrate während des Auftretens der Sakkade und schieden
2382 somit ebenfalls aus der weiteren Analyse aus, da eine Herkunft aus dem OMV nicht
2383 bewiesen werden konnte.

2384

2385 Man kann argumentieren, dass die Bestimmung der Vorzugsrichtung eine zusätzliche
2386 Manipulation der Daten darstellte, da sowohl die Richtung mit der höchsten
2387 Entladungsrate als auch die Richtung mit der niedrigsten Entladungsrate als
2388 Vorzugsrichtung bezeichnet werden könnte; die Vorzugsrichtung könnte ferner
2389 zwischen diesen beiden Vorzugsrichtungen (Pause und Burst) liegen. Die Betitelung
2390 „Vorzugsrichtung“ dient dem Festhalten einer Hypothese, orientiert an den Gedanken
2391 von Andersen et al. (1990) zu Gain Fields. Zusätzlich zeigte sich die Vorzugsrichtung
2392 der Purkinjezellen oft nicht so eindeutig wie beispielsweise im PPC. So war es mit dem
2393 bloßen Auge oft schwerlich zu erkennen, ob und in welche Richtung die Zelle eine
2394 besondere Entladungsrate besaß. Einige Purkinjezellen machten den Eindruck,
2395 omnidirektional zu sein, wie es Thielert in seiner Dissertationsschrift (1996) beschrieb.
2396 Die Vorzugsrichtungs-Kurven waren oft nicht zu hundert Prozent symmetrisch im
2397 Sinne einer Gaußschen Verteilung. Die Burstzellen besaßen häufig einen Burst in
2398 mehrere Richtungen, wobei der Burst von verschiedener Dauer je Sakkadenrichtung
2399 war. Die Pausen der Purkinjezellen besaßen gleicherweise ausschließlich
2400 unterschiedliche Dauer je Sakkadenrichtung. Diese Diskontinuität war ein weiterer
2401 Grund, weshalb die „Poisson-Analyse“ zur Burst- und Pause-Detektion angewendet
2402 wurde, da so jeder Versuchs-Durchlauf einzeln mit in die Analyse einging.

2403

2404 Es wäre weiterhin interessant zu untersuchen, ob sich anstatt der Entladungsamplitude
2405 die Burst- bzw. Pausendauer je Sakkadenrichtung statistisch änderte. In der späteren

2406 endgültigen Regressionsanalyse wurden entsprechend der Vielseitig- und Eigenartigkeit
2407 der Entladungsraten in verschiedene Richtungen alle Sakkadenrichtungen
2408 berücksichtigt. Es wäre zusätzlich von Nutzen zu testen, ob sich die vermeintliche
2409 Vorzugsrichtung abhängig von der Augenposition ändert. Dieser Test wurde nicht
2410 durchgeführt. 17 von 18 Purkinjezellen besaßen eine signifikante Vorzugsrichtung
2411 ($p < 0,05$, unkorrigiert). Von diesen Zellen besaßen 13 eine Burst-Entladung und 11
2412 Neurone eine Entladungs-Pause. 6 Neurone besaßen sowohl eine Entladungspause als
2413 auch einen Burst. Interessanterweise fand sich darunter 1 Neuron (G) in Abbildung 29,
2414 welches eine diametrale Orientierung des Bursts und der Pause innehatte. Neuron G
2415 besaß zusätzlich einen Augenpositionseffekt, der jedoch nach Einbeziehung der
2416 Sakkadenmetrik nicht mehr vorhanden war. Helmchen und Büttner (1995) fanden
2417 während spontaner Ausführung von Sakkaden durch Makaken ebenfalls Purkinjezellen
2418 im OMV, die in eine Richtung einen Burst und in die entgegengesetzte Richtung eine
2419 Pause besaßen ($n=3/46$). Aufgrund des geringen Anteils dieser Zellen an der Gesamtheit
2420 der jeweils abgeleiteten Zellen kann es sich hier um einen natürlichen Zufall der
2421 Auswertung handeln.

2422

2423 4.1.5 Entladungsmuster

2424

2425 Die in dieser Untersuchung abgeleiteten Purkinjezellen besaßen unterschiedliche
2426 Entladungsmuster. Den größten Anteil machten Zellen mit Burst und Pause ($n=12/23$
2427 (52%)) aus. 32% der Zellen besaßen nur einen Burst, 9% nur eine Pause. Die
2428 Aufsplitterung an Entladungsmuster von Purkinjezellen in perisakkadische Burst-,
2429 Pause- und Burst-Pause-Neurone ist bereits bekannt. So fanden Kase et al. (1980)
2430 vorwiegend Burst-Neurone ($n=88/91$ (97%)) und nur eine sehr geringe Anzahl ($n=3/91$
2431 (3 %)) an sakkadenkorrelierten pausierenden Purkinjezellen. Die Funde von Helmchen
2432 und Büttner (1995) zeigten ebenfalls eine Mehrheit an Purkinjezellen ($n=31/46$ (67%))
2433 mit perisakkadischem Burst, während eine Minderheit ($n=5/46$ (11%)) eine
2434 perisakkadische Pause boten. Sie berichten zusätzlich über Burst-Pause-
2435 Entladungsmuster bei zehn von 46 Purkinjezellen (22%).

2436

2437 Die verschiedenen Entladungsmuster waren sehr vielseitig. Die Spontanaktivität aller
2438 Purkinjezellen in der Fixationsphase war größer als 30 Spikes/s. Vergleicht man die hier
2439 gefunden Entladungsmuster mit denjenigen von Dash et al. (2011) und Kojima et al.
2440 (2010), so zeigt sich eine große Ähnlichkeit. Die Entladungsmuster des langen
2441 phasischen Bursts (Abbildung 22), des kurzen phasischen Burst (Abbildung 23), des
2442 tonischen Bursts (Abbildung 24), der phasischen Pause (Abbildung 25), des phasischen
2443 Bursts mit anschließender tonischer Pause (Abbildung 26) und des phasischen Bursts
2444 mit anschließender phasischer Pause (Abbildung 27) sind ebenfalls bei Dash et al.
2445 (2011) wiederzufinden. Es existiert somit ein großer Umfang an verschiedenartigen
2446 Entladungsmustern der Purkinjezellen, die auf den ersten Blick keine Regularität
2447 erkennen lassen. Die Burst- und Pause-Entladungsraten einzelner Purkinjezellen traten
2448 an verschiedenen Zeitpunkten in Relation zum Sakkadenbeginn auf und dauerten
2449 verschieden lang an. Purkinjezellen des OMV können nicht als eine homologe Gruppe
2450 mit stereotypischen sakkadenkorrelierten Entladungen charakterisiert werden. Man
2451 würde vergeblich versuchen, die Funktion des OMV aufzudecken, indem man die
2452 Entladungsratenmuster individueller Purkinjezellen beobachtete (vergleiche Prsa und
2453 Thier, 2011), eben weil sie so verschieden sind. Diese Vermutung unterstützt die
2454 Hypothese eines sogenannten Populationsbursts im Sinne der Funde von Thier et al.
2455 (2000) und Herzfeld et al. (2015), der Informationen über die Sakkadenmetrik
2456 beinhalten könnte. Wegen einer zu kleinen Gesamtanzahl abgeleiteter Neurone wurde in
2457 der vorliegenden Studie keine Populationsantwort berechnet.

2458

2459 **4.1.6 Sakkadenmetrik**

2460

2461 Die Sakkadenmetrik änderte sich signifikant abhängig von der Augenposition
2462 (vergleiche Ergebnisse 3.5., Abbildungen 36 und 37). Die durch das Paradigma
2463 vorgegebene optimale Sakkadenlänge betrug 10° . Die Länge der ausgeführten Sakkaden
2464 variierte zwischen $7,5^\circ$ bis $12,5^\circ$. Die Richtungsabweichung betrug zwischen 5° und
2465 10° , abhängig von der jeweiligen Sakkadenrichtung. Die jeweilige Unterschiedlichkeit
2466 von Amplitude als auch Richtung der Sakkaden an den Startpositionen 1 bis 9 wurde für
2467 alle Purkinjezellen mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests als signifikant ($p < 0,05$) getestet.
2468 Es fiel auf, dass der Affe vor allem von den exzentrischen Augenpositionen kurze

2469 Sakkaden mit geringerer Amplitude ausführte (siehe Ergebnisse 3.5, Abbildung 38). Je
2470 nach Motivation und Alter des Tieres war es ihm erlaubt, eine in Richtung und
2471 Amplitude bis zu $2,5^\circ$ abweichende Sakkade auszuführen. Die Kontrollfenster der
2472 jüngeren Affen A und H bewegten sich zwischen 1 und 2° , die des älteren Affen N
2473 zwischen 3° und 5° . Für die Abweichung der Sakkaden erscheinen drei Gründe
2474 plausibel.

2475

2476 Erstens kann angenommen werden, dass es eine größere Anstrengung für das Tier
2477 bedeutete, einen Punkt links oder rechts unten in der Ecke des Bildschirms zu fixieren
2478 als geradeaus in der Mitte des Bildschirms, trotz intensiven Trainings. Dies könnte an
2479 mangelnder Motivation nach Fehlversuchen liegen. So beobachtete man während der
2480 Durchführung der Experimente, dass die Affen bei Sakkaden von exzentrischen
2481 Positionen häufiger außerhalb des Antwortfensters lagen und somit nicht belohnt
2482 wurden. Wurden sie durch das Paradigma dem Zufall entsprechend häufiger
2483 aufgefordert, von den exzentrischen Startpositionen Sakkaden zu Punkten auszuführen,
2484 die noch weiter von der Mitte des Bildschirms entfernt waren, so musste das
2485 Experiment des Öfteren unterbrochen werden und das Tier brauchte eine Pause.

2486

2487 Zweitens könnten die „Eye-Coils“ eine zusätzliche Behinderung für Blickwinkel in
2488 besonders exzentrische Positionen dargestellt haben.

2489

2490 Ein dritter Grund könnte im Falle der exzentrischen Sakkaden die unzureichende
2491 Kalibrierung sein. Vor jedem Experiment sollte im Normalfall eine Kalibrierung
2492 durchgeführt werden, da nur so die Unsicherheit der Abweichung ausreichend
2493 abgeschätzt werden kann. Die Position des Primatenstuhls und der Abstand zum
2494 Bildschirm, vor dem der Affe saß, um die Versuche auszuführen, waren bei jedem
2495 Experiment minimal unterschiedlich. Nur nach Kalibrierung der Start- und
2496 Zielpositionen der Sakkaden vor jedem Experiment war es gewährleistet, eine möglichst
2497 genaue Überwachung der Sakkadenmetrik zu erlangen.

2498

2499 Takikawa et al. (2002) fanden heraus, dass die Sakkadenausführung abhängig von der
2500 erwarteten Belohnung unterschiedlich ausfallen kann. So ist die Reaktionszeit bis zur

2501 Ausführung der Sakkade geringer und die Sakkadengeschwindigkeit größer, wenn nach
2502 Ausführung der Sakkade eine adäquate Belohnung erwartet wird. Im oben dargestellten
2503 Experiment wurde der Belohnungsimpuls an die jeweilige Motivation des Tieres
2504 angepasst. So wurden z.B. größere Mengen an Belohnung gegeben, um das Tier zu
2505 ermutigen, präzisere Sakkaden auszuführen. Die Tiere waren oft etwas schwerer zu
2506 ermutigen, von besonders exzentrischen Augenpositionen Sakkaden auszuführen.

2507

2508 Es stellt sich die Frage, warum es so wichtig ist für die Fragestellung dieser Arbeit, die
2509 Sakkadenmetrik mit zu berücksichtigen. Thier et al. (2000) dokumentierten, dass einige
2510 Purkinjezellen stärker während der Ausführung einer Sakkade mit bestimmter
2511 Amplitude (z.B. 20°-Sakkade) feuerten als während anderer Sakkaden-Amplituden (5°-,
2512 10-, oder 40°-Sakkaden) und konnten somit zeigen, dass sich die Entladungsrate der
2513 Purkinjezellen abhängig von der Amplitude ändern kann. Dies bezog sich vorzüglich
2514 auf größere Amplituden-Unterschiede ab 2,5° und somit in einem für das eigene
2515 Experiment irrelevanten Größenbereich. In der Publikation von Catz et al. (2008) ist
2516 ersichtlich, dass sich die Entladungsrate von Purkinjezellen auch bei kleineren
2517 Amplituden-Unterschieden signifikant ändern kann, auch wenn dies in einem anderen
2518 Zusammenhang, der sakkadischen Adaptation, getestet wurde. Hierzu wurde im
2519 „McLaughlin“-Paradigma (McLaughlin, 1967) der periphere Zielpunkt in einer
2520 vorbestimmten Art und Weise entweder weiter nach innen (sogenannte „Inward-
2521 Adaptation“) oder außen („Outward-Adaptation“) verschoben. Die Einzelzellableitungen
2522 wurden anschließend geprüft, inwieweit sich die Burst- bzw. Pause-Entladungen
2523 hinsichtlich der Inward- und Outward-Adaptation änderten. Diese änderten sich bereits
2524 ab 1° Abweichung der Amplitude bei der Outward-Adaptation. Populations-Bursts von
2525 Simple-Spikes der Purkinjezellen können die Sakkadenmetrik beeinflussen, ja sogar
2526 optimieren (Catz und Thier, 2007). Selbst ein Unterschied der Sakkaden-Amplitude von
2527 nur einem Grad konnte bereits die Entladungsrate verändern, auch wenn dies im
2528 Zusammenhang mit einer anderen Fragestellung festgestellt wurde. Es war also von
2529 enormer Wichtigkeit zu klären, ob die Sakkadenmetrik an den unterschiedlichen
2530 Augenpositionen gleich war, da sonst im Umkehrschluss die Gefahr bestände, dass die
2531 unterschiedliche Sakkadenmetrik die Entladung der Purkinjezellen beeinflusste. Barash
2532 et al. (1999) konnten verdeutlichen, dass der posteriore Vermis die Amplitude von

2533 Sakkaden reguliert. Somit ist anzunehmen, dass die Entladungsrate der Purkinjezellen
2534 ebenfalls durch eine Amplitudenänderung beeinflusst wird.

2535

2536 Ein weniger plausibler aber ebenfalls möglicher Grund für die unterschiedlichen
2537 Sakkadenamplituden könnte vernarbtes Gewebe des posterioren Vermis sein. Die Affen
2538 waren zum Zeitpunkt der Durchführung der Experimente bereits im fortgeschrittenen
2539 Alter und es wurden bereits mehrere Ableitungen am OMV durchgeführt. Da der
2540 posteriore Vermis zur Regulierung von Sakkadenamplituden zuständig ist (Barash et al.,
2541 1999) und diese Fähigkeit mit zunehmender Zerstörung durch Vernarbung des OMV
2542 abnimmt, muss diese mögliche Erklärung erwähnt werden.

2543

2544 In den meisten Fällen wurden mehrere hundert Sakkaden-Durchläufe ausgeführt, was zu
2545 Muskelfatigue führen konnte. Jedoch wurden zur Aufrechterhaltung der Genauigkeit der
2546 Sakkaden vermutlich die Spitzengeschwindigkeit der Sakkade und die Sakkadendauer
2547 verändert, jedoch nicht die Amplitude (vergleiche Prsa et al., 2011). Muskelfatigue kann
2548 die unterschiedlichen Sakkadenamplituden und -richtungen folglich nicht erklären. Die
2549 unterschiedliche Sakkadenmetrik in Abhängigkeit von der Augenposition könnte eher
2550 verstanden werden als eine interne Lärm-Quelle innerhalb des Gehirns wie z.B.
2551 Unaufmerksamkeit, Müdigkeit, neuronale Erschöpfung etc. in Verbindung mit einer
2552 teilweisen Zerstörung des posterioren Vermis durch wiederholte elektrophysiologische
2553 Ableitungen.

2554

2555 4.2 Gain Fields im Cerebellum?

2556 4.2.1 Geringe Anzahl sakkadenkorrelierter Purkinjezellen mit

2557 augenpositionsabhängiger Entladung: Ist eventuell die

2558 Augenpositionsabhängigkeit der Burst-Dauer entscheidend?

2559

2560 Die augenpositionsabhängige Entladungsrate der abgeleiteten Purkinjezellen des
2561 posterioren Vermis wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Test auf einen signifikanten
2562 Unterschied getestet ($p < 0,05$). 3 der 18 Burst-Neurone und keines der Pause-Neurone
2563 besaß einen Augenpositionseffekt. Von den 3 Purkinjezellen mit Augenpositionseffekt
2564 zeigten 2 zusätzlich eine Vorzugsrichtung. Die geringe Anzahl
2565 augenpositionsabhängiger Purkinjezellen wie in diesem Experiment ist keine
2566 Ausnahme. 1995 fanden Helmchen et Büttner von 46 Purkinjezellen lediglich 1
2567 Purkinjezelle mit augenpositionsabhängiger, tonischer Entladung. Allerdings leiteten sie
2568 Aktionspotentiale während spontaner Augenbewegungen ab und wandten kein
2569 bestimmtes Paradigma an. Kase et al. (1980) fanden von 91 Purkinjezellen 5 mit einer
2570 augenpositionsabhängigen Entladung, die eine lineare Funktion der horizontalen
2571 Augenposition darstellte. Nur 3 der in meiner Studie abgeleiteten Purkinjezellen
2572 besaßen einen derartigen Augenpositionseffekt. Es ist zu erwähnen, dass die hier
2573 beschriebenen 3 Neurone mit Augenpositionseffekt von 2 verschiedenen Affen
2574 stammen und somit der Anteil gegebenenfalls als noch geringer einzuschätzen ist.

2575

2576 Es wurden außerdem unterschiedliche Kriterien wie die Burst-Dauer und die größte
2577 Entladungsrate während des Bursts an den neun Augenpositionen betrachtet (siehe
2578 Ergebnisse 3.4.2, Abbildung 35). Der Augenpositionseffekt fiel abhängig von dem zu
2579 testeten Parameter unterschiedlich aus. Wurde die Burst-Dauer an den unterschiedlichen
2580 Augenpositionen betrachtet, so zeigten sich andere Entladungsmuster in den
2581 dreidimensionalen Auftragungen als bei einer Betrachtung der Entladungsraten pro
2582 Burst. Die Betrachtung der Burst-Dauer an den neun Startpositionen zeigte bei den 2
2583 Neuronen mit Augenpositionseffekt ein Maximum an jeweils einer Startposition, die in
2584 beiden Fällen exzentrisch gelegen war. Die Entladungsraten während des Bursts zeigten
2585 nicht so eindeutige augenpositionsabhängige Maxima, dafür ähnelten die
2586 dreidimensionalen Darstellungen einer planaren Ebene. Dies wurde jedoch nicht

2587 statistisch getestet. Die Beobachtung der 2 Neurone mit eindeutigem Maximum an einer
2588 exzentrischen Augenposition bei Betrachtung der Burst-Dauer ist interessant, da die
2589 Länge des Bursts und somit das Timing der perisakkadischen Entladung an den
2590 verschiedenen Augenpositionen eine Rolle spielen könnte. Durch Thier et al. (2000) ist
2591 bekannt, dass sich der cerebelläre Cortex vor allem um zeitlich-kinematische Parameter
2592 zu kümmern scheint. Sie konnten zeigen, dass das Ende eines auf 94 Purkinjellen
2593 basierenden Populationsbursts das Ende einer Sakkade widerspiegeln kann. Dieser
2594 Zusammenhang wurde auf dem Populationsniveau festgestellt und konnte nicht auf dem
2595 Einzelzellniveau gezeigt werden. Es wäre somit interessant herauszufinden, ob die
2596 Purkinjellen mit Augenpositionseffekten bezüglich der Burst-Dauer ebenfalls ein
2597 Populationssignal verschlüsseln, denn dies würde zu der Annahme passen, dass der
2598 OMV die zeitliche Kontrolle der Sakkaden reguliert.

2599

2600 Ein anderer Grund für die sakkadenkorrelierte augenpositionsabhängige Entladung der
2601 drei Purkinjellen könnte sein, dass die Sakkaden durch mangelnde Motivation des
2602 Affen eine zu niedrige Geschwindigkeit aufwiesen und somit eher den langsamen
2603 Folgebewegungen zugeordnet werden könnten. Langsame Augenfolgebewegungen
2604 sprechen eher auf Augenposition und Geschwindigkeit an als schnelle
2605 Augenbewegungen wie Sakkaden (Sylvestre et Cullen, 1999). Die
2606 augenpositionsabhängige Spontanaktivität (siehe folgendes Kapitel 4.2.2) während der
2607 Fixationsphase ist hierdurch allerdings nicht erklärbar.

2608

2609 **4.2.2 Augenpositionsabhängige Spontanaktivität der Purkinjellen während** 2610 **Fixation**

2611

2612 6 der 17 Purkinjellen besaßen eine augenpositionsabhängige Spontanaktivität. Die
2613 dreidimensionalen Formen ähnelten in ihrer Struktur und Form sehr denen der
2614 Auftragungen mit sakkadenkorrelierter Entladung (beispielhaft siehe Ergebnisse 3.4.1,
2615 Abbildung 34). Die augenpositionsabhängige Entladung vor Sakkadenbeginn kann als
2616 Kodierung der statischen Augenposition durch die Purkinjellen angesehen werden.
2617 Da in diesem Fall keine Sakkaden ausgeführt werden, könnte dieser Befund für eine
2618 Kodierung der Startposition des Auges in der Orbita durch die Purkinjellen sprechen

2619 und nicht, wie ebenfalls vermutet werden könnte, für eine Kodierung der
2620 Sakkadenzielposition des Auges in der Orbita. Andersen et al. (1990) fanden ebenfalls
2621 Neurone mit augenpositionsabhängiger Spontanaktivität in der Region LIP und Area 7a.
2622 Dieses Augenpositionssignal während einer stationären Fixationsphase des Auges
2623 scheint ebenfalls auf dem Level der Purkinjezellen des posterioren Vermis noch
2624 teilweise vorhanden zu sein. McElligott et Keller (1984) fanden durch
2625 Mikrostimulationen des posterioren Vermis heraus, dass die Richtung und Amplitude
2626 der Sakkaden u.a. abhängig von der aktuellen Position des Auges während des
2627 Zeitpunktes der Stimulation war, d.h. während der Fixation. Sie zeigten zusätzlich, dass
2628 abhängig von der applizierten Stromstärke die Sakkadenamplitude zunahm und
2629 außerdem von Augenpositionen Sakkaden ausgelöst werden konnten, die bei weniger
2630 Strom nicht evozierbar waren. Es muss erwähnt werden, dass Mc Elligott et Keller
2631 (1984) die Möglichkeit nicht ausschlossen, Moosfasern anstatt Purkinjezellen stimuliert
2632 zu haben, bei denen auch durch andere Wissenschaftler (Kase et al., 1980) mithilfe
2633 elektrophysiologischer Ableitungen ein Augenpositionseffekt nachgewiesen werden
2634 konnte, was nicht verwunderlich ist, da die Eingangsinformationen direkt aus dem
2635 Hirnstamm kommen, wo wiederum augenpositionsabhängige Entladung nachgewiesen
2636 wurde (Van Opstal et al., 1995; Scudder et al., 2002; Dicke et al., 2004).

2637

2638 **4.2.3 Idiosynkrasie des Augenpositionseffektes der Purkinjezellen im OMV**

2639

2640 Die Sakkadenmetrik wurde an den verschiedenen Startpositionen als signifikant
2641 unterschiedlich getestet (siehe Diskussion 4.1.6). Aufgrund der Annahme, dass die an
2642 den verschiedenen Augenpositionen statistisch getestete unterschiedliche
2643 Sakkadenmetrik die Entladungsraten der Purkinjezellen beeinflussen konnte, wurde eine
2644 multiple Regressionsanalyse mit Berücksichtigung aller Startpositionen, aller
2645 Sakkadenrichtungen und der Sakkadenmetrik durchgeführt. So konnte gesichert
2646 werden, dass eine positionsabhängige Sakkadenmetrik nicht fälschlicherweise der
2647 Grund für die Augenpositionsabhängigkeit der Purkinjezellen war.

2648

2649 Die multiple Regressionsanalyse mit Berücksichtigung der Sakkadenmetrik ergab, dass
2650 mehr als ein Drittel der 19 Purkinjezellen (37%) einen Augenpositionseffekt während

2651 der Sakkade besaßen. 3 dieser Zellen wurden als signifikant planar getestet ($p < 0,05$),
2652 was 15% aller abgeleiteten Purkinjezellen entsprach. 12 von 19 Purkinjezellen (63%)
2653 und damit die Mehrheit der getesteten Zellen besaßen keinen Augenpositionseffekt
2654 (Ergebnisse 3.6, Abbildung 39). Andersen et al. (1985) konkretisierten als erste
2655 Wissenschaftler die Idee der Gain Fields. Sie konnten zeigen, dass sich die
2656 Entladungsrate der visuellen Neurone der Area 7a trotz retinotopisch identischer Stimuli
2657 systematisch mit der Augenposition verändert. Sie leiteten 102 Zellen der Area 7a ab,
2658 von denen 87 räumliche Gain Fields besaßen (85%). Dies sind doppelt so viele Neurone
2659 mit Gain-Field-Effekt im Vergleich zu den unsrigen Purkinjezellen. Andersen et al.
2660 (1990) führten ein ähnliches Experiment – nun auch mit Sakkaden – durch. Es
2661 existierten klare Vorzugsrichtungen für die lichtsensitiven Neurone. Die
2662 Vorzugsrichtung der perisakkadischen Entladungsraten änderte sich nicht abhängig von
2663 der Augenposition, jedoch die Amplitude der neuronalen Entladung. Die Gain Fields
2664 konnten annäherungsweise durch eine planare Ebene beschrieben werden. Es fanden
2665 sich nach der hier vorliegenden Untersuchung nur 3 Purkinjezellen, die einen planaren
2666 Augenpositionseffekt besaßen, was nur 15% der gesamten abgeleiteten Purkinjezellen
2667 entspricht. Im Gegensatz dazu besaßen 90% der Neurone von Andersen et al. (1990)
2668 planare Gain Fields bzw. zumindest planare Komponenten. Die hier vorgestellten
2669 Ergebnisse sprechen also gegen eine Regelmäßigkeit von planaren Gain Fields auf der
2670 Höhe der einzelnen Purkinjezellen.

2671

2672 Bei der multiplen Regressionsanalyse der eigenen Daten wurden alle
2673 Sakkadenrichtungen berücksichtigt und nicht nur die sogenannte Vorzugsrichtung, wie
2674 es bei Andersen et al. (1990) der Fall war. Die Purkinjezellen des Cerebellums besaßen
2675 nicht ausschließlich ein klares Richtungstuning (siehe Diskussion 4.1.4). So flossen alle
2676 Sakkadenrichtungen mit in die multiple Regressionsanalyse mit ein. Mit anderen
2677 Worten können die 3 hier dokumentierten Purkinjezellen mit planarem Gain Field nicht
2678 als „echte“ „Motor-Gain-Field-Neurone“ bezeichnet werden, da es ihnen an einer klaren
2679 Vorzugsrichtung mangelt.

2680

2681 Die generelle Frage ist, ob die hier vorliegenden Ergebnisse belegen können, dass die
2682 Gesamtheit der einzelnen Purkinjezellen im OMV einen ausreichenden Gain-Field-

2683 Effekt besitzen, der zur Koordinatentransformation beitragen kann. Zipser et Andersen
2684 (1988) präsentierten ein dreischichtiges artifizielles Netzwerk, mithilfe dessen aus
2685 Augenposition und retinalen Koordinaten die kopfabhängigen Koordinaten berechnet
2686 werden konnten. Die Neurone der mittleren Schicht dieses artifiziiellen Netzwerkes
2687 zeigten ähnliche planare Gain Fields wie jene, die tatsächlich in Area 7a gefunden
2688 wurden. Die in meiner Studie erzielten Ergebnisse stehen nicht im Einklang mit diesen
2689 planaren Gain Fields der artifiziiellen mittleren Schicht; einerseits besaßen nur ein
2690 Drittel der abgeleiteten Purkinjezellen einen Augenpositionseffekt, welcher sehr
2691 heterogen ausfiel und idiosynkratischer Natur war. Andererseits besaßen nur 15% der
2692 Purkinjezellen einen planaren Effekt zusätzlich zum Augenpositionseffekt. Die
2693 Beobachtungen dieser Einzelzelleableitungen sprechen also gegen eine regelhafte
2694 Koordinatentransformation auf der Höhe der Purkinjezellen, da für eine
2695 Koordinatentransformation im Zipser und Andersen'schen Sinne (1988) ein klares
2696 regelhaftes Augenpositionssignal mit planarer Komponente auf Höhe der Purkinjezellen
2697 vorhanden sein müsste.

2698

2699 **4.2.4 Eine mögliche Interpretation der idiosynkratischen Augenpositions-** 2700 **abhängigkeit der Purkinjezellen**

2701

2702 Was könnte der Grund für den Befund sein, dass immerhin ein Drittel der
2703 Purkinjezellen einen Augenpositionseffekt zeigten?

2704

2705 Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass die Purkinjezellen eine Rolle in der
2706 Augenbewegungsmechanik spielen. Die ersten Denkansätze wurden durch das
2707 biomechanische Modell von Robinson (1964) angeboten, das drei verschiedene Kräfte
2708 den aktiven Augenbewegungen gegenüberstellt: Die Trägheit des Auges und elastische
2709 und visköse Kräfte. Die letzteren Kräfte ergeben sich aus den Eigenschaften des
2710 orbitalen Gewebes (wie das umgebende Fettgewebe) und den Augenmuskeln (siehe
2711 Einleitung 1.2 und 1.2.1). Je nachdem, wie der Augapfel in der Orbita ausgerichtet ist,
2712 müssen jeweils andere Kräfte aufgewendet werden, um ihn an einer bestimmten Stelle
2713 zu halten, da sonst elastische Rückstellkräfte den Augapfel zurück in die Nullposition
2714 (Geradeaus-Blick) bringen würden (Einleitung 1.2.1, Abbildung 3).

2715 *4.2.4.1 Augenpositionsabhängige elastische Kraft*

2716

2717 Die Überwindung der elastischen Rückstellkräfte werden im biomechanischen Modell
2718 nach Robinson (1964) durch eine tonische Komponente bzw. eine anhaltende gleiche
2719 Entladungsrate („Step“) der Motorneurone repräsentiert. Die tonische Komponente
2720 verhält sich proportional zur aktuellen exzentrischen Augenposition. Sie hilft dem
2721 Augapfel, die elastischen Rückstellkräfte des orbitalen Gewebes zu überwinden, um in
2722 der exzentrischen Position zu bleiben (Robinson, 1970). Einzelberichte deuten an, dass
2723 die Berücksichtigung der augenpositionsabhängigen Kräfte des okulomotorischen
2724 Apparates zur Erstellung des „Step“-Signals bzw. der tonischen Komponente bei der
2725 Ausführung einer Sakkade von den Simple-Spike-Entladungen der Purkinjezellen im
2726 OMV übernommen wird (Ritchie, 1976). Wenn die Simple-Spike-Entladungen der
2727 Purkinjezellen des OMV also eine Rolle in der Überwindung der elastischen
2728 Rückstellkräfte des orbitalen Gewebes spielten würden, müssten sie die jeweilige
2729 Zugrichtung der Augenmuskeln widerspiegeln (Andersen et al., 1990), worauf es nach
2730 den jetzigen Ergebnissen keinen Hinweis gab. Die Entladungsraten der Purkinjezellen
2731 wiesen an exzentrischen Augenpositionen keine regelmäßig gesteigerten oder
2732 verminderten Entladungsraten auf. Die Mehrheit der Purkinjezellen zeigte keine
2733 positionsabhängige Entladung. Gab es positionsabhängige Entladung, so war diese so
2734 heterogen, dass sie nicht der Aktivität einzelner Augenmuskeln zugeordnet werden
2735 konnte. Somit ist eine Rolle der augenpositionsabhängigen Entladungsrate von
2736 einzelnen Purkinjezellen in der Kompensation von augenpositionsabhängigen
2737 elastischen Kräften eher zu verneinen.

2738

2739 *4.2.4.2 Geschwindigkeitsabhängige visköse Kraft*

2740

2741 Was ist die Rolle der sakkadenkorrelierten Purkinjezellen, wenn nicht die
2742 Kompensation der elastischen Kräfte? Sie könnten ebenfalls in die Kompensation der
2743 weiteren passiven Kräfte involviert sein, nämlich in die Kompensation der Trägheit des
2744 Augapfels und in die geschwindigkeitsabhängigen viskösen Kräfte (Thier et al., 2002).
2745 Sie müssen bei einer Augenbewegung ebenfalls berücksichtigt werden und im
2746 biomechanischen Modell nach Robinson (1964) werden sie durch eine phasische

2747 Komponente bzw. eine gesteigerte Entladungsrate (Aktivitäts-Impuls) repräsentiert, die
2748 dem Augapfel helfen soll, die Trägheit und die geschwindigkeitsabhängigen viskösen
2749 Kräfte zu überwinden um eine Sakkade an eine exzentrische Position durchzuführen.
2750 Der Aktivitäts-Impuls stammt aus dem Hirnstamm, und zwar aus der PPRF für
2751 horizontale Sakkaden und aus der riMLF für vertikale Sakkaden. Durch den Aktivitäts-
2752 Impuls kurz vor der Sakkade wird der Augapfel beschleunigt und erlangt somit die
2753 Geschwindigkeit, um die visköse Kraft zu überwinden. Er verhält sich mit seinem
2754 Entladungsmaximum linear zur Augengeschwindigkeit (Einleitung 1.2, Abbildung 2 B,
2755 Sparks 2002).

2756

2757 Die Aufgabe der Purkinjezellen könnte hier sein, die Diskrepanzen zwischen den
2758 aktuellen Hirnstamm-Signalen, die die Augen führen und den idealen Signalen, wie die
2759 Augen geführt werden sollten, auszugleichen (Thier et al., 2002). Diese Diskrepanzen
2760 verändern sich vermutlich kontinuierlich wegen muskulärer Ermüdung und
2761 Veränderungen der Eigenschaften des orbitalen Gewebes. Abweichungen der orbitalen
2762 Viskosität würden zur Sakkadendysmetrie führen, da die normale Beziehung zwischen
2763 neuronalem Signal und der daraus resultierenden Augen-Geschwindigkeit sich ändern
2764 würde. Die Sakkaden könnten jedoch wieder normometrisch werden, indem entweder
2765 die Stärke des „Aktivitäts-Impuls“ oder die „-Dauer“ verändert würde.

2766

2767 Die von uns gefundenen Augenpositionssignale fielen sehr heterogen aus und ließen
2768 sich keinem bestimmten Muster zuordnen. So gab es keine eindeutigen höheren
2769 Entladungsraten an den exzentrischen Augenpositionen oder Gain Fields. Vielmehr
2770 waren viele unterschiedliche Purkinjezellentladungen erkennbar: Ein Spektrum stellten
2771 sakkadenkorrelierte Purkinjezellen mit Vorzugsrichtung (Burst- und Pause-Neurone),
2772 ein anderes Spektrum die Purkinjezellen mit positionsabhängiger Spontanaktivität und
2773 ein drittes Spektrum die Purkinjezellen mit Augenpositionsabhängigkeit während der
2774 Sakkade dar (siehe Ergebnisse 3.6.1, Abbildung 44). Dieses weite Spektrum würde zu
2775 einer anderen Art von Informationskodierung durch die Purkinjezellen im Sinne der
2776 Annahme von Thier et al. (2000) passen:

2777

2778 Sie legen nahe, dass die Purkinjenzellen des posterioren Vermis ein Signal bereitstellen,
2779 welches zur Adaptation der Dauer des „Aktivitäts-Impuls“ genutzt werden kann. Sie
2780 konnten zeigen, dass es eine deutliche Beziehung zwischen Sakkaden-Dauer und der
2781 Dauer der „Simple-Spike-Populations-Entladung“ sakkadenkorrelierter Purkinjenzellen
2782 gibt. Für die Simple-Spike-Populations-Entladung wurden die Simple-Spike-
2783 Entladungen von mehr als 50 sakkadenkorrelierter Purkinjenzellen zusammen betrachtet.
2784 Je länger die Sakkade dauerte, desto länger war der Populations-Burst. Die Simple-
2785 Spike-Populations-Entladung beinhaltet somit Informationen über die Zeitdauer der
2786 Sakkade, insbesondere über das Sakkaden-Ende.

2787

2788 Die Idiosynkrasie der Purkinjzellentladungen in der vorliegenden Untersuchung – sei
2789 es bei Betrachtung der Vorzugsrichtung, der Augenpositionsabhängigkeit bezüglich der
2790 Spontanaktivität bzw. der sakkadenkorrelierten Augenpositionsabhängigkeit – spricht
2791 gegen eine Beteiligung des OMV an reiner Augenbewegungsmechanik und würde am
2792 ehesten zum Ergebnis von Thier et al. (2000) passen, dass sich die
2793 Purkinjzellentladung im OMV um den zeitlichen Ablauf einer Augenbewegung zu
2794 kümmern scheinen. So könnte die sakkadenkorrelierte Simple-Spike-Populations-
2795 Entladung zur Adaptation des „Aktivitäts-Impuls“ ständig – je nach muskulärer
2796 Ermüdung oder Veränderung der orbitalen Viskosität – verändert werden. Dieses Signal
2797 zur Adaptation des „Aktivitäts-Impuls“ könnte sich flexibel an die sich stetig
2798 verändernden geschwindigkeitsabhängigen viskösen Kräfte anpassen. Diese Annahme
2799 stellt ein flexibles Modell dar, was auf äußere Einflüsse wie Ermüdung oder strukturelle
2800 Veränderungen des okulomotorischen Apparats wie z.B. nach Schieloperationen
2801 reagieren kann. Der Idee dieses flexiblen Modells zur Anpassung des „Aktivitäts-
2802 Impulses“ durch sakkadenkorrelierte Simple-Spike-Populations-Entladung an äußere
2803 Bedingungen in der Orbita liegen Ansätze von Wolpert et al. (1998) zugrunde, die das
2804 Cerebellum als Ort der Bereitstellung interner Modelle ansehen. Es erlaubt dem Gehirn,
2805 die Repräsentation von Trajektorien (Kinetik) in reelle Trajektorien (Dynamik)
2806 umzuwandeln, indem die spezifischen Eigenschaften der motorischen Peripherie
2807 kompensiert werden (Thier et al., 2002).

2808

2809 *4.2.4.3 Anatomische Gegebenheiten: Das Cerebellum als „Zeitmaschine“*

2810

2811 Bereits im Jahre 1961 stellte Braitenberg ein Funktionsmodell des Cerebellums auf,
2812 welches sich eng an der cerebellären Histologie orientierte. Er bezeichnete das
2813 Cerebellum als eine Art Uhr mit „Alarm und Stop-Funktion“. Diese Idee der „Stop-
2814 Funktion“ zumindest hinsichtlich der Sakkaden wurde, wie in 4.2.3.2
2815 „Geschwindigkeitsabhängige visköse Kräfte“ erläutert, durch Thier et al. (2000)
2816 aufgegriffen. Um ein zeitliches Signal zur Ausführung einer Sakkade berechnen zu
2817 können, müssten auch Informationen über die aktuelle Augenposition in das Cerebellum
2818 gelangen, um einen Sakkadenvektor garantieren zu können, dessen Größe und Richtung
2819 unabhängig von der Position des Augapfels relativ zur Orbita ist. Auf der
2820 Einzelzellebene der Purkinjezellen konnte diese Augenpositionsabhängigkeit im Sinne
2821 eines Gain Fields nicht regelhaft nachgewiesen werden. Jedoch projizieren mehrere
2822 hundert Purkinjezellen auf ein Neuron der tiefen cerebellären Kerne. Auch wenn sich
2823 auf dem Einzelzellniveau kein systematisches Entladungsmuster hinsichtlich einer
2824 Augenpositionskodierung finden ließ, wäre es interessant, ein Populationssignal der
2825 augenpositionsabhängigen Simple-Spike-Entladung zu analysieren, um zu sehen, ob
2826 sich die Augenpositionseffekte eventuell zu einem Signal zusammenfassen ließen, das
2827 für eine Art Koordinatentransformation genutzt werden kann. Zur genaueren
2828 Überprüfung müsste gegebenenfalls sowohl die Burst- als auch die Pause-Entladung der
2829 einzelnen Purkinjezellen mit in die mathematischen Analysen einbezogen werden, da
2830 diese individuell sehr unterschiedlich ausfielen, sowohl bei einer einzigen Zelle, als
2831 auch pro Richtung und Augenposition. Einzelzelleitungen repräsentieren nur einen
2832 winziges Puzzleteil zum Verständnis des ganzen Zusammenspiels der Neurone, weshalb
2833 eine Populationsanalyse unerlässlich wird.

2834

2835 Von 58 abgeleiteten Purkinjezellen konnten hier nur 19 Purkinjezellen zur weiteren
2836 Augenpositions-Analyse verwendet werden weshalb eine statistische
2837 Populationsanalyse keinen Sinn ergab. Somit konnte nicht ausgeschlossen werden, dass
2838 sich hinter der zusammengenommenen augenpositionsabhängigen Simple-Spike- (und
2839 gegebenenfalls auch Complex-Spike-) Entladung mehrerer Purkinjezellen ebenfalls eine
2840 wichtige Information versteckte, die mithilfe einer solch kleinen Anzahl an

2841 Purkinjezellen nicht aufgedeckt werden konnte.
2842
2843 Herzfeld et al. (2015) fanden heraus, dass eine „Simple-Spike-Populations-Entladung“
2844 von Burst- und Pause-Neuronen via ihrer Projektionen zu den cerebellären Hirnkernen
2845 auf eine bestimmte Art in der Lage ist, Augenbewegung in „Echt-Zeit“ vorauszusagen.
2846 Die „Simple-Spike-Entladungen“ der einzelnen Purkinjezellen wurden aufgrund ihrer
2847 gleichen Complex-Spike-Vorzugsrichtung gruppiert. Die Entladungsraten der
2848 gruppierten Simple-Spike-Population konnten multiplikativ via eines Gain Fields die
2849 „Echt-Zeit-Geschwindigkeit“ einer Sakkade und die Richtung einer Sakkade
2850 vorhersagen. Dies legt nahe, dass der OMV des Cerebellums durch die kombinierten
2851 Eingänge der Purkinjezell-Populationen zu den individuellen cerebellären Hirnkernen
2852 die Augenbewegungen in „Echt-Zeit“ vorhersagen kann. Die Kodierung dieser
2853 Vorhersage in Form eines Gain Fields entsteht dabei nur, wenn die Purkinjezell-
2854 Populationen nicht per Zufall gewählt werden, sondern aufgrund ihres geteilten
2855 Complex-Spikes gruppiert werden und zusätzlich gleich viele Burst- sowie Pause-
2856 Zellen mit einbezogen wurden. Dies würde einer Anatomie-nahen Herangehensweise
2857 der cerebellären zeitlichen Integration entsprechen und könnte als Vorbild für weitere
2858 Analysen der augenpositionsabhängigen Simple-Spike-Entladungen von Purkinjezellen
2859 im OMV dienen. So ist durch die vorliegende Untersuchung durchaus nicht endgültig
2860 geklärt, ob die Entladungsraten einer Simple-Spike-Population nicht auch multiplikativ
2861 via eines Gain Fields die „Echt-Zeit-Augenposition“ am Ende einer Sakkade
2862 voraussagen könnten.

2863

2864 **4.3 Entladungs-Latenz**

2865

2866 Nur 2 von 19 Purkinjezellen zeigten eine wesentliche Latenz zwischen dem
2867 Sakkadenbeginn und dem Auftreten des Bursts in Abhängigkeit von der Startposition.
2868 Der vergleichbare zeitliche Zusammenhang zwischen Sakkaden- und Burstbeginn an
2869 den neun verschiedenen Startpositionen deckt sich mit der oben bereits erläuterten
2870 Annahme, dass Purkinjezellen das sakkadische Timing mithilfe einer
2871 sakkadenkorrelierten „Simple-Spike-Populations-Entladung“ unabhängig von der
2872 Dynamik, also den vorliegenden Kräften, kontrollieren (Thier et al., 2000, Herzfeld et

2873 al., 2015). Auf dem Einzelzellniveau konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt
2874 werden, weshalb auch zu erwarten war, dass es keinen unterschiedlichen zeitlichen
2875 Zusammenhang der Purkinjzellentladungen während der Sakkade abhängig von der
2876 Augenposition gibt.

2877

2878

2879 **4.4 Abschlussbetrachtung**

2880

2881 Zusammenfassend legen die vorgestellten Ergebnisse nahe, dass eine klassische
2882 Koordinatentransformation von Augenposition und retinaler Information in
2883 kopfzentrierte Koordinaten wie die der Gain Fields im PPC nach Andersen et al. (1990)
2884 durch die Purkinjzellen des OMV im Cerebellum nicht stattfindet. Es war keine
2885 statistische Struktur hinter den wenigen augenpositionsabhängigen Simple-Spike-
2886 Entladungen der Purkinjzellen (3 von 19 Purkinjzellen) erkennbar, die eindeutige
2887 Hinweise auf augenpositionsabhängige Gain Fields zuließ.

2888

2889 Ebenfalls ist es aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sehr unwahrscheinlich, dass die
2890 wenigen nachgewiesenen Augenpositionseffekte der Purkinjzell-Entladungen einen
2891 Mechanismus zur Kompensation für augenpositionsabhängige elastische Kräfte
2892 darstellen, die durch das den Augapfel umgebende Gewebe zustande kommen, da diese
2893 Kräfte an exzentrischen Startpositionen deutlich größer sein müssten und stark
2894 richtungsabhängig wären. Auf dem Einzelzell-Niveau scheinen die
2895 augenpositionsabhängigen Simple-Spike-Entladungen von untergeordneter Bedeutung
2896 und lediglich ein Residuum der vom Hirnstamm weitergeleiteten Signale zu sein (wie
2897 z.B. aus dem NRTPs, den PNs und der PPRF).

2898

2899 Eine Idee zur Erklärung der gefundenen Idiosynkrasie der Augenpositionsabhängigkeit
2900 ist die Hypothese, dass die Simple-Spike-Entladungen der Purkinjzellen des OMV in
2901 die Kompensation der geschwindigkeitsabhängigen viskösen Kräfte involviert sind.
2902 Dies kann jedoch anhand dieser Arbeit nicht bewiesen werden, sondern stellt nur eine
2903 Annahme dar. Wie von Thier et al. (2000) nahegelegt, scheinen die Purkinjzell-
2904 Entladungen den zeitlichen Ablauf einer Augenbewegung zu beeinflussen. Sie stellen

2905 ein Signal bereit, welches zur Adaptation der Dauer des „Aktivitäts-Impuls“ genutzt
2906 werden kann. Es gab eine deutliche Beziehung zwischen Sakkaden-Dauer und der
2907 Dauer der „Simple-Spike-Populations-Entladung“ sakkadenkorrelierter Purkinjezellen.
2908 So könnte ein möglicher „Aktivitäts-Impuls“ durch sakkadenkorrelierte Simple-Spike-
2909 Populations-Entladung immer wieder – je nach muskulärer Ermüdung oder
2910 Veränderung der orbitalen Viskosität – verändert werden und mit ihm die
2911 Geschwindigkeit der Augenbewegung (Thier et al., 2002). Diese Annahme stellt ein
2912 flexibles Modell dar, was beliebig auf äußere Gegebenheiten reagieren kann und somit
2913 dem Augapfel helfen könnte, die geschwindigkeitsabhängigen viskösen Kräfte während
2914 einer Sakkade zu überwinden. Die vergleichbare Entladungs-Latenz an allen
2915 Augenpositionen passt ebenfalls zum Ergebnis von Thier et al. (2000), dass sich die
2916 Purkinjezellen des posterioren Vermis um das sakkadische Timing zu kümmern
2917 scheinen.

2918

2919 Aufgrund der hier vorgestellten Experimente kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen
2920 werden, dass die Entladungsraten einer Simple-Spike-Population mit Einbeziehung der
2921 Kriterien von Herzfeld et al. (2015) nicht doch augenpositionsabhängige Gain Fields
2922 enthalten. Nach den erfolgten Untersuchungen scheint die Vermutung begründet, dass
2923 aufgrund der vorhandenen Idiosynkrasie der Augenpositionseffekte eventuell ein
2924 Populationssignal vorhanden sein könnte, welches aufgrund der sorgfältig ausgewählten
2925 geringen Anzahl (n=19/58) der in die weitere Analyse eingeflossenen Purkinjezellen in
2926 der vorliegenden Arbeit nicht aufgedeckt werden konnte.

2927

2928 5. Zusammenfassung

2929

2930 Der okulomotorische Vermis (OMV) des Kleinhirns ist in die Ausführung von
2931 schnellen Augenbewegungen (Sakkaden) involviert. Der posteriore parietale Cortex
2932 (PPC) und verschiedene andere in die Planung und Ausführung von Sakkaden
2933 involvierte frontale Regionen des Gehirns projizieren über die Nuclei pontes dorsales in
2934 den OMV. Während eine Sakkade zu einer bestimmten Lokalisation im Raum –
2935 angegeben in retinalen Koordinaten – ausgeführt wird, produzieren Neurone im PPC in
2936 der lateralen intraparietalen Region (LIP) sakkadenkorrelierte gesteigerte
2937 Entladungsraten („Bursts“), die durch einen Verstärkungsfaktor (sog. „Gain Factor“)
2938 moduliert werden, dessen Größe linear von der Startposition der Augen abhängig ist
2939 (Andersen et al., 1990). Die neuronale Entladung variiert somit im linearen
2940 Zusammenhang mit der horizontalen und vertikalen Augenposition, was als „Gain
2941 Field“ (Verstärkungsfeld) bezeichnet wird. Gain Fields stellen einen effizienten
2942 Lösungsansatz der neuronalen Kodierung zur Umwandlung eines retinalen
2943 Bezugssystems in einen externen Bezugsrahmen dar (Salinas und Thier, 2000). Ob die
2944 sakkadenkorrelierten Simple-Spike-Entladungen der Purkinjezellen (PC) im OMV
2945 augenpositionsabhängig sind, ist das Hauptthema dieser Arbeit. Hierzu wurden
2946 Einzelzelleableitungen an 58 PCs dreier Affen der Gattung *Macaca mulatta* durchgeführt,
2947 während sie 10°-Sakkaden mit konstanter Amplitude von neun verschiedenen
2948 Augenpositionen in acht verschiedene Richtungen pseudorandomisiert durchführten.
2949 94% der PCs zeigten eine Vorzugsrichtung des Bursts, der Pause oder der beiden
2950 zusammen. 33% der PCs zeigten eine augenpositionsabhängige Spontanaktivität. Nach
2951 einer multiplen Regressionsanalyse mit der Sakkadenmetrik als Regressor konnte bei
2952 37% der PCs ein sakkadenkorrelierter Augenpositionseffekt vorgefunden werden. Die
2953 Hälfte dieser PCs mit Augenpositionseffekt glich den Gain Fields im LIP. Sie scheinen
2954 jedoch ein Residuum der vom Hirnstamm weitergeleiteten Signale zu sein, da die
2955 restlichen Augenpositionseffekte idiosynkratischer Natur waren und keinem
2956 bestimmten, sich wiederholendem Entladungsmuster zugeordnet werden konnten. Es ist
2957 somit unwahrscheinlich, dass die Simple-Spike-Entladungen *einzelner* PCs im Sinne
2958 eines Gain Fields fungieren, das für eine Koordinatentransformation im Andersen'schen
2959 Sinne (1990) genutzt werden könnte. Nur 2 von 18 Purkinjezellen besaßen eine

2960 unterschiedliche Entladungslatenz hinsichtlich der Augenposition. Das Ergebnis einer
2961 vergleichbaren zeitlichen Abstimmung der Simple-Spike-Entladungen an den neun
2962 unterschiedlichen Augenpositionen entspricht den jüngsten Theorien über
2963 Purkinjenzellen des OMV, dass sie für den zeitlichen Ablauf der Sakkade zuständig sind
2964 (Thier et al., 2000, Herzfeld et al., 2015).

2965 **Literaturverzeichnis**

- Andersen, R. A., Bracewell, R. M., Barash, S., Gnadt, J. W., Fogassi, L. (1990). Eye position effects on visual, memory, and saccade-related activity in areas LIP and 7a of macaque. *Journal of Neuroscience*, *10*, 1176–1196.
- Andersen, R. A., Essick, G. K., Siegel, R. M. (1985). Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science (New York, N.Y.)*, *230*, 456–458.
- Andersen, R. A. et Mountcastle, V. B. (1983). The influence of the angle of gaze upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *The Journal of Neuroscience*, *3*(3), 532–548.
- Arnstein, D., Friemann, A. M., Dicke, P. W., Thier, P. (2012). Saccadic responses of Purkinje cells in the oculomotor vermis exhibit highly idiosyncratic eye position dependencies. *Society für Neuroscience*. Abstract 373.06.
- Barash, S., Melikyan, A., Sivakov, A., Zhang, M., Glickstein, M., Thier, P. (1999). Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *19*(24), 10931–9.
- Barlow, J. S. (2002). The Cerebellum and Adaptive Control, *Cambridge University Press, 1. Auflage*, Anatomy and Physiology of the Cerebellar Cortex, S.14–36.
- Boothe, R. G., Dobson V., Teller D. Y. (1985). Postnatal development of vision in human and nonhuman primates. *Annual Review of Neuroscience*, *8*, 495–545.
- Bötzel, K., Rottach, K., Büttner, U. (1993). Normal and pathological saccadic dysmetria. *Brain*, *116*(2), 337–353.
- Braitenberg, V. (1961). Functional interpretation of cerebellar histology. *Nature*, *190*, 539–540.
- Bühl, A. et Zöfel, P. (2005). Korrelationen: SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 9. überarbeitete Auflage, *Pearson Studium München Germany*, 16. Regressionsanalyse, 333–347.
- Catz, N., Dicke, P. W., Thier, P. (2005). Cerebellar complex spike firing is suitable to induce as well as to stabilize motor learning. *Current Biology*, *15*(24), 2179–2189.
- Catz, N., Dicke, P. W., Thier, P. (2008). Cerebellar-dependent motor learning is based on pruning a Purkinje cell population response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(20), 7309–14.
- Catz, N. et Thier, P. (2007). Neural control of saccadic eye movements. *Neuro-Ophthalmology. Dev Ophthalmol. Basel, Karger*, vol 40, 52–75.
- Chen, Y. et Nitz, D. A. (2011). A unified description of cerebellar inter-spike interval distributions and variabilities using summation of Gaussians. *Network (Bristol, England)*, *22*(1-4), 74–96.
- Dash, S., Catz, N., Dicke, P. W., Thier, P. (2011). Encoding of Smooth-Pursuit Eye Movement Initiation by a Population of Vermal Purkinje Cells. *Cerebral Cortex*, *22*, 1–15.

- Dichgans, J. et Jung, R. (1975). Oculomotor abnormalities due to cerebellar lesions. G. Lennerstrand, P. Bach-y-Rita (eds). In: *Basic Mechanism of Ocular Motility and Their Clinical Implications*. Pergamon Press, Oxford, 281–302.
- Dicke, P. W., Barash, S., Ilg, U. J., Thier, P. (2004). Single-neuron evidence for a contribution of the dorsal pontine nuclei to both types of target-directed eye movements, saccades and smooth-pursuit. *European Journal of Neuroscience*, 19, 609–624.
- Eccles, J. C., Ito, M., Szentágothai, J. (1967). The mossy fiber input into the cerebellar cortex and its inhibitory control by Golgi cells. *The cerebellum as a neuronal machine*. Springer Berlin Heidelberg, 116–155.
- Fuchs, A. F., Robinson, F. R., Straube, A. (1994). Participation of the caudal fastigial nucleus in smooth-pursuit eye movements. I. Neuronal activity. *Journal of Neurophysiology*, 72(6), 2714-2728.
- Haas, R., Dicke, P., Thier P. (1999). Saccade-related responses of most posterior vermal Purkinje cells do not depend on the starting position of the eyes. *Soc. Neurosci. Abstr.* 25, 1652.
- Hanes, D. P., Thompson, K. G., Schall, J. D. (1995). Relationship of presaccadic activity in frontal eye field and supplementary eye field to saccade initiation in macaque: Poisson spike train analysis. *Experimental Brain Research*, 103(1), 85–96.
- Helmchen, C. et Büttner, U. (1995). Saccade-related Purkinje cell activity in the oculomotor vermis during spontaneous eye movements in light and darkness. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation Cerebrale*, 103, 198–208.
- Henn, V. et Hepp, K. (1986). Pathophysiology of rapid eye movement generation in the primate. *Prog Brain Res.* 64, 303–12.
- Herzfeld, D. J., Kojima, Y., Soetedjo, R., Shadmehr, R. (2015). Encoding of action by the Purkinje cells of the Cerebellum. *Nature*, 526(7573), 439–42.
- Holmes, G. (1908). An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain*, 30(4), 545-567.
- Judge, S. J., Richmond, B. J., Chu, F. C. (1980). Implantation of magnetic search coils for measurement of eye position: an improved method. *Vision Res.* 20(6), 535–8.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (Hrsg.) (1995) Neurowissenschaften: eine Einführung. *Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg Berlin Oxford*, Einheitssacht.: Essentials of neuronal science and behaviour <dt.>, VII. Bewegung, 29. Willkürmotorik: S.548–556.
- Kase, M., Miller, D. C., Noda, H. (1980). Discharges of Purkinje cells and mossy fibres in the cerebellar vermis of the monkey during saccadic eye movements and fixation. *The Journal of Physiology*, 300, 539–555.

- Kojima, Y., Soetedjo, R., Fuchs, A. F. (2010). Changes in simple spike activity of some Purkinje cells in the oculomotor vermis during saccade adaptation are appropriate to participate in motor learning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30, 3715–3727.
- Kornhuber, H. H. (1971). Motor functions of cerebellum and basal ganglia: the cerebellocortical saccadic (ballistic) clock, the cerebellonuclear hold regulator, and the basal ganglia ramp (voluntary speed smooth movement) generator. *Kybernetik*, 8(4), 157–162.
- Kruskal, W. H. et Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American statistical Association*, 47(260), 583–621.
- Legendy, C. R. et Salzman, M. (1985). Bursts and recurrences of bursts in the spike trains of spontaneously active striate cortex neurons. *Journal of neurophysiology*, 53(4), 926–939.
- Li, C. S., Mazzoni, P., Andersen, R. A. (1999). Effect of reversible inactivation of macaque lateral intraparietal area on visual and memory saccades. *Journal of Neurophysiology*, 81, 1827–1838.
- Llinás, R. et Wolfe, J. W. (1977). Functional linkage between the electrical activity in the vermal cerebellar cortex and saccadic eye movements. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation Cerebrale*, 29, 1–14.
- Luschei, E. S. et Fuchs, A. F. (1972). Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. *Journal of Neurophysiology, Vol 35*(4), 445–461.
- Lynch, J. C., Mountcastle, V. B., Talbot, W. H., Yin, T. C. (1977). Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. *Journal of Neurophysiology*, 40, 362–389.
- McElligott, J. G. et Keller, E. L. (1984). Cerebellar vermis involvement in monkey saccadic eye movements: microstimulation. *Experimental Neurology*, 86, 543–558.
- McLaughlin, S. C. (1967). Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Perception & Psychophysics*, 2(8), 359–362.
- Nakayama, K., Lennerstrand, G., & Bach-y-Rita, P. (1975). Coordination of extraocular muscles. Basic mechanisms in ocular motility and their clinical implications. *Pergamon Press*, 193-207.
- Napper, R. M. et Harvey, R. J. (1988). Number of parallel fiber synapses on an individual Purkinje cell in the cerebellum of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 274, 168–177.
- Noda, H. (1991). Cerebellar control of saccadic eye movements: its neural mechanisms and pathways. *The Japanese Journal of Physiology*, 41, 351–368.
- Noda, H. et Fujikado, T. (1987a). Involvement of Purkinje cells in evoking saccadic eye movements by microstimulation of the posterior cerebellar vermis of monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 57, 1247–1261.

- Noda, H. et Fujikado, T. (1987b). Topography of the oculomotor area of the cerebellar vermis in macaques as determined by microstimulation. *Journal of Neurophysiology*, 58, 359–378.
- Noda, H., Sugita, S., Ikeda, Y. (1990). Afferent and efferent connections of the oculomotor region of the fastigial nucleus in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 302, 330–348.
- Optican, L. M. et Robinson, D. A. (1980). Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *Journal of Neurophysiology*, 44, 1058–1076.
- Pierrot-Deseilligny, C. H., Rivaud, S., Gaymard, B., Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain*, 114(3), 1473-1485.
- Prsa, M., Dash, S., Catz, N., Dicke, P. W., Thier, P. (2009). Characteristics of responses of Golgi cells and mossy fibers to eye saccades and saccadic adaptation recorded from the posterior vermis of the cerebellum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(1), 250–62.
- Prsa, M. et Thier, P. (2011). The role of the cerebellum in saccadic adaptation as a window into neural mechanisms of motor learning. *European Journal of Neuroscience*, 33, 2114–2128.
- Ramat, S., Leigh, R. J., Zee D. S., Optican, L. M. (2007). What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain*, 130, 10–35.
- Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(7), 511-522.
- Raymond, J. L., Lisberger, S. G., Mauk, M. D. (1996). The cerebellum: a neuronal learning machine?. *Science*, 272(5265), 1126–1131.
- Ritchie, L. (1976). Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 39, 1246–1256.
- Robinson, D. A. (1963). A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 10, 137–45.
- Robinson, D.A. (1964). The mechanics of human saccadic eye movement. *The Journal of Physiology*, 174, 245–264.
- Robinson, D. A. (1970). Oculomotor unit behavior in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 33, 393–403.
- Robinson, D. A. (1973). Oculomotor control system. *Investigative Ophthalmology*, 12, 164–166.
- Ron, S. et Robinson, D. A. (1973). Eye movements evoked by cerebellar stimulation in the alert monkey. *Journal of Neurophysiology*, 36(6), 1004–1022.
- Rudolf, M. et Kuhlisch, W. (2008). Biostatistik: Eine Einführung für Biowissenschaftler, 1. Auflage. *Pearson Studium München*. 7.4 Einfache lineare Regression: 7.4.3 Varianzzerlegung und Bestimmtheitsmaß, Abb. 7.26, 240-241.
- Sachs, L. (2002). *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. Der Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben: H-Test und Kruskal-Wallis-Test. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 10. Auflage, 395.

- Salinas, E. et Thier, P. (2000). Gain Modulation : A Major Computational Principle of the Central Nervous System A lot is known about how neurons in the brain represent A Brief History of Gain Fields, 27(x), 15–21.
- Schiebler, T. H. et Korf, H. W. (2007) Anatomie, Cortex cerebelli. 1.-9. Auflage im Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 10. Auflage im Steinkopff Verlag, 788–791.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2006). Prometheus. Lernatlas der Anatomie. Kopf- und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag (Stuttgart, New York), 239.
- Scudder, C. A., Kaneko, C. R., Fuchs, A. F. (2002). The brainstem burst generator for saccadic eye movements: A modern synthesis. *Experimental Brain Research*, 978, 63–78.
- Selhorst, J. B., Stark, L., Ochs, A. L., Hoyt, W. F. (1976). Disorders in cerebellar ocular motor control. I. Saccadic overshoot dysmetria. An oculographic, control system and clinico-anatomical analysis. *Brain: a journal of neurology*, 99(3), 497-508.
- Sindermann, F., Geiselmann, B., Fischler, M. (1978). Single motor unit activity in extraocular muscles in man during fixation and saccades. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 45, 64–73.
- Sparks, D. L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(12), 952-964.
- Suzuki, D. A. et Keller, E. L. (1988). The role of the posterior vermis of monkey cerebellum in smooth-pursuit eye movement control. II. Target velocity-related Purkinje cell activity. *Journal of Neurophysiology*, 59(1), 19-40.
- Sylvestre, P. A. und Cullen, K. E. (1999). Quantitative analysis of abducens neuron discharge dynamics during saccadic and slow eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 82, 2612–2632.
- Takikawa, Y., Kawagoe, R., Itoh, H., Nakahara, H., Hikosaka, O. (2002). Modulation of saccadic eye movements by predicted reward outcome. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 142(2), 284–91.
- Thach, W. T. (1968). Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm movements in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 31(5), 785–797.
- Thielert, C.-D. (1996). Elektrophysiologische und anatomische Untersuchungen zum okulomotorischen Beitrag des Posterioren Vermis des Rhesusaffen. *Dissertation zur Erlangung eines Doktors der Naturwissenschaften der Fakultät für Biologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen*.
- Thier, P., Dicke, P. W., Haas, R., Barash, S. (2000). Encoding of movement time by populations of cerebellar Purkinje cells. *Nature*, 405, 72–76.
- Thier, P., Dicke, P. W., Haas, R., Thielert, C. D., Catz, N. (2002). The role of the oculomotor vermis in the control of saccadic eye movements. In *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978, 50–62.

-
- Thier, P. (2011). The oculomotor cerebellum. In: Liversedge S. P., Gilchrist I., Everling S. *The Oxford handbook of eye movements*. Oxford: Oxford University Press, Chapter 10, The oculomotor cerebellum, 182–189.
- Van Opstal, A. J., Hepp, K., Suzuki, Y., Henn, V. (1995). Influence of eye position on activity in monkey superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 74, 1593–1610.
- Vilis, T., Snow, R., Hore, J. (1983). Cerebellar saccadic dysmetria is not equal in the two eyes. *Experimental Brain Research*, 51, 51(3), 343–350.
- Welsch, U. (2006). Lehrbuch Histologie, Elsevier, München, 2. Auflage, Kleinhirn. 624–628.
- Wolpert, D. M., Miall, R. C., Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in cognitive sciences*, 2(9), 338-347.
- Yamada, J. et Noda, H. (1987). Afferent and efferent connections of the oculomotor cerebellar vermis in the macaque monkey. *Journal of comparative neurology*, 265(2), 224-241.
- Zipser, D. et Andersen, R. A. (1988). A back-propagation programmed network that simulates response properties of a subset of posterior parietal neurons. *Nature*, 331, 679–684.

2966

2967

2968 Eidesstattliche Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

2969

2970 Die Arbeit wurde im Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in der Abteilung für
2971 Kognitive Neurologie der Eberhard Karls Universität Tübingen unter der Betreuung von
2972 Herrn Prof. Dr. med. H.-P. Thier durchgeführt.

2973

2974 Die Operationen an den Tieren erfolgten ausschließlich durch Herrn Prof. Dr. med. H.-
2975 P. Thier unter Intubationsnarkose und Analgesie durch Herrn Dr. rer. nat. Peter Dicke.
2976 Während der Durchführung der Operationen wurden die tierschutzrechtlichen Vorgaben
2977 befolgt.

2978

2979 Die Konzeption der Experimente erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat.
2980 Peter Dicke und Frau Dr. rer. nat. Alla Ignashchenkova. Die Versuche wurden nach
2981 Einarbeitung von mir eigenständig durchgeführt.

2982

2983 Die Paradigmen wurden durch Herrn Dr. rer. nat. Friedemann Bunjes programmiert.
2984 Der Ableitraum wurde maßgeblich ebenfalls durch ihn und Herrn Dr. rer. nat. Peter
2985 Dicke erbaut.

2986

2987 Die Auswertungsprogramme zur statistischen Analyse wurden nach Diskussion mit mir
2988 größtenteils von Herrn Daniel Arnstein (+) und Herrn Dr. rer. nat. Nabil Daddaoua
2989 mithilfe von Matlab erstellt. Die Sortierung, Einpflegung in Matlab und Interpretation
2990 der Daten erfolgte durch mich.

2991

2992 Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als
2993 die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

2994

2995 Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch nicht
2996 veröffentlicht worden.

2997

2998

2999 Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

3000

3001

3002

3003

3004 Hamburg, den 26.09.2016, Unterschrift

3005 **Veröffentlichungen**

3006

3007 **Poster:**

3008 Arnstein, D., Friemann, A. M., Dicke, P., Thier, P. (2012). Saccadic responses of
3009 Purkinje cells in the oculomotor vermis exhibit highly idiosyncratic eye position
3010 dependencies. *Society für Neuroscience*. Abstract 373.06.

3011 Friemann, A. M., Daddaoua, N., Ignashchenkova, A., Dicke, P., Thier, P. (2010). Do
3012 saccade-related Purkinje Cells in the cerebellum have „Gain-Fields“? *Jährliches*
3013 *Forschungskolloquium der Medizinischen Fakultät Tübingen*.

3014

Danksagung

3016

3017 Ganz besonders herzlich möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Hans-Peter Thier danken für
3018 die großartige Möglichkeit, diese Arbeit beginnen zu dürfen. Ich bin mir seines
3019 Vertrauens für die gewissenhafte Ausführung der Experimente jederzeit bewusst
3020 gewesen und möchte die wertvolle Zeit und die im Hertie-Institut gesammelten
3021 Erfahrungen nicht missen.

3022

3023 Den Mitarbeitern des Promotionskollegs IZKF der medizinischen Fakultät Tübingen
3024 möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken, dass Sie mich in meinem ersten Jahr
3025 der Promotion so hervorragend unterstützt haben.

3026

3027 Herrn Dr. rer. nat. Peter Dicke danke ich sehr für seine unverzichtbare Hilfe in jeglichen
3028 Fragen zum Ableittraum, seine Versiertheit in allen elektrophysiologischen Fragen und
3029 seine wertvollen Tipps zu Abläufen im Experiment. Ich bin sowohl ihm als auch Herrn
3030 Prof. Dr. rer. nat. Uwe Ilg unendlich dankbar für die Bereitschaft, meine
3031 Fragestellungen und Ergebnisse kritisch mit mir zu diskutieren. Ich danke Herrn Dr. rer.
3032 nat. Friedemann Bunjes für seine stets professionelle Hilfe in allen computertechnischen
3033 Dingen.

3034

3035 Danken möchte ich ebenso Frau Dr. rer. nat. Alla Ignashchenkova für ihre Anleitung zu
3036 den Experimenten und den täglichen Abläufen im Labor. Als meine erste Supervisorin
3037 hat sie mir stets mit Rat und Tat und seelischer Unterstützung zur Seite gestanden.

3038

3039 Herrn Dan Arnstein (+) danke ich für seine großzügige und wertvolle Unterstützung bei
3040 der Auswertung der Ergebnisse, für seine offenen Ohren, seine bedingungslose Hilfe in
3041 jeglichen mathematischen Fragen und seine Geduld zu erklären.

3042

3043 Mit Herrn Dr. rer. nat. Nabil Daddaoua unternahm ich die ersten Schritte der nicht
3044 trivialen Programmierungen für die Auswertungen meiner Daten, wofür ich ihm sehr
3045 danke.

3046

3047 In meiner Zeit im Labor möchte ich die Zeit mit meinen Kollegen nicht missen. Ich
3048 durfte neue Freunde gewinnen, mit denen ich eine intensive Zeit meines Lebens teilte.
3049 Melanie mit ihrer uneingeschränkten Geduld und ihrem unbesiegbaren Optimismus,
3050 Barbara mit ihrer Schlagfertigkeit. David, Akshay, Manuel, Aleksandra, Axel und
3051 Catherine danke ich für ihren herzlichen Beistand und ihr persönliches Interesse, allen
3052 Kollegen für ihre mit mir geteilten Erfahrungen bei der Ableitung von Purkinjezellen.
3053 Ohne den Rückhalt meiner Familie und von Manuel hätte ich diese Arbeit niemals
3054 fertigstellen können. Ich danke Ihnen für die ermunternden Worte und Ihre
3055 bedingungslose Unterstützung und Hilfe.