

Veränderungen rascher Blickbewegungen (Saccaden) beim Menschen unter Diazepam (Valium®)

JÜRGEN C. ASCHOFF

Neurologische Universitätsklinik mit Abteilung für Neurophysiologie Freiburg i. Br.
(Prof. R. JUNG)
und Abteilung für Neurologie der Universität Ulm (Prof. H. KORNHUBER)

Eingegangen am 2. Juli 1968

The Effect of Diazepam (Valium®) on the Saccadic Eye Movements in Man

Summary. In 12 healthy young persons the effects of Diazepam (Valium®) on horizontal saccadic eye movements were investigated. Valium was given intravenously in doses of 5 to 10 mg. Reduction in the speed of eye movements of 20° saccades occurred in all persons at a rate of about $9^{\circ} \text{ sec}^{-1}$ per 0.01 mg/kg Valium. The speed of eye movements were reduced by a maximum of $1/4$ of their normal values. The strongest effect on the speed of eye movements occurred immediately following the injection of Valium and disappeared exponentially with a time constant of 20—25 min. A lingering reduction of 10 to $15^{\circ}/\text{sec}$ persisted for longer times. Injection of more than 0.08 mg/kg Valium led to an additional phenomenon. The usual one-step eye movements disintegrated into several short steps, and the latencies as well as dimensions of corrective eye jerks increased.

The effects of Valium on saccadic eye movements are similar to those observed in cerebello-cortical atrophy. Besides the known action of Valium in the spinal cord (increased presynaptic inhibition) and on the limbic system, a specific action on cerebellar structures where presynaptic inhibition has not been established should, therefore, be considered.

Key-Words: Saccadic Eye Movements — Slowing down by Diazepam — Man.

Zusammenfassung. An zwölf Versuchspersonen wurde die Wirkung von i.v. appliziertem Valium in Dosen von 0,05—0,15 mg/kg auf die horizontalen raschen Blickzielbewegungen (Saccaden) von 20° Amplitude untersucht. Haupteffekte sind:

1. Verlangsamung der maximalen Geschwindigkeit der Blickbewegung, die vor Valiumgabe im Durchschnitt bei $425^{\circ}/\text{sec}$ lag, um etwa $9^{\circ}/\text{sec}$ pro 0,01 mg/kg Valium. Die stärkste Verlangsamung beträgt etwa $120^{\circ}/\text{sec}$. Dieser Effekt klingt mit einer Zeitkonstante von 20 min ab. Eine Restverlangsamung von $10—15^{\circ}/\text{sec}$ bildet sich langsamer zurück.

2. Starke Hypometrie der Blickbewegung bei Valiumdosen ab etwa 0,08 mg/kg, d. h. Ausführung der Blickeinstellung in mehreren kleinen Schritten. Dieses Phänomen ist meist nach 10 min, spätestens nach 30 min verschwunden.

3. Abnahme der Rate der Blickbewegungen, wenn diese in das Ermessen der Versuchsperson gestellt ist.

4. Zunahme von Ausmaß und Latenz der Korrekturbewegungen (normalerweise etwa 150 msec) um durchschnittlich 35 msec.

Geschwindigkeitsverlangsamung der Blickbewegung, Reduktion der Blickrate und Zunahme der Korrekturlatenz entsprechen der auftretenden Müdigkeit. Die

Hypometrie der Blickbewegung ähnelt jener bei Kleinhirnrindenatrophie. Danach scheint eine Kleinhirnwirkung größerer Valiumdosen möglich. Diese beruht nicht wie im Rückenmark auf einer Steigerung der präsynaptischen Hemmung, sondern muß durch einen anderen, bisher nicht bekannten Mechanismus ausgelöst werden.

Schlüsselwörter: Geschwindigkeit rascher Blicksaccaden — Verlangsamung durch Diazepam — Mensch.

Es besteht Übereinstimmung, daß die Geschwindigkeit von Blickeinstellbewegungen im Gegensatz zu Bewegungen der Skeletmuskulatur der Willkür entzogen ist [1—6, 8—13, 15—17]. Die Geschwindigkeit hängt von der Amplitude der Blickbewegung ab. Sie wird außerdem durch Müdigkeit und tagesperiodische Schwankungen beeinflußt [8].

Über den Einfluß von Pharmaka auf die Blickeinstellbewegung ist bisher nichts bekannt. In dieser Arbeit wird der Effekt eines Tranquillizers, des Benzodiazepinderivats Valium® (Roche) auf die Geschwindigkeit horizontaler Blickeinstellbewegungen des Menschen untersucht.

Methodik

Bei zwölf gesunden Versuchspersonen (Alter 22—30 Jahre) wurde bei fixierter Kopfhaltung während 30—50 min alle 5 min die maximale Geschwindigkeit von zehn spontanen horizontalen Blickeinstellbewegungen (5 nach rechts und 5 nach links) über einen Blickwinkel von 20° (10° rechts und 10° links der Mitte) gemessen und das Mittel daraus gebildet. Die Potentiale wurden von bitemporalen Klebeelektroden (\varnothing 1 cm) in den lateralen Augenwinkeln abgeleitet und mit einem Cardirex der Fa. Siemens nach Gleichspannungsverstärkung bei einer Papiergehgeschwindigkeit von 200 mm/sec registriert, d. h., es wurde nur das gemeinsame Verhalten beider Augen berücksichtigt. 20 min nach Versuchsbeginn wurden 5—10 mg Valium¹ während 2½ min i.v. injiziert. Sofort anschließend und dann wieder alle 5 min für weitere 30 min Registrierung der Blickbewegungen. Mit drei Versuchspersonen wurden zwei Versuche durchgeführt: sie erhielten zunächst 5 mg Valium, im zweiten Versuch etwa 1 Woche später 10 mg Valium injiziert. Blutdruckkontrollen mit 5 mg Valium in sitzender Stellung ergaben maximale Schwankungen von systolisch 20 mm Hg und diastolisch 10 mm Hg.

Ergebnisse

Als durchschnittliche Winkelgeschwindigkeit von je 10 Blickbewegungen während der 20 min vor der Valiuminjektion wurden 425°/sec gemessen. Der Durchschnitt der ersten 10 Blickbewegungen zu Beginn der einzelnen Versuche war im Mittel etwa 15°/sec langsamer als die folgenden Bewegungen vor der Valiuminjektion (Abb. 1).

Nach der Injektion von Valium ist die auffälligste Wirkung auf die Blickeinstellbewegung die *Verlangsamung der maximalen Winkelgeschwindigkeit*. Diese Verlangsamung ist abhängig von der Dosis, aber

¹ Für die Überlassung der Valium-Ampullen danke ich der Fa. Hoffmann-La Roche.

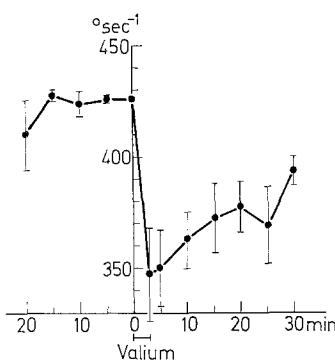


Abb. 1

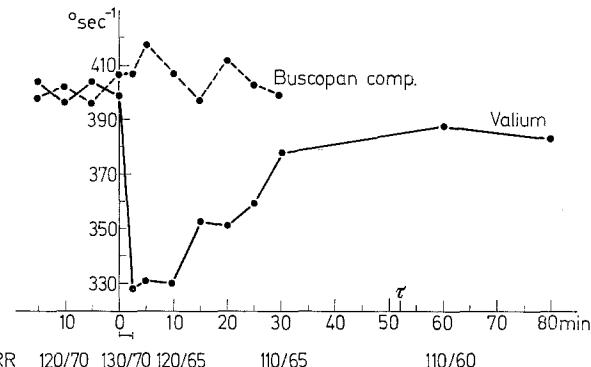


Abb. 2

Abb. 1. Durchschnittliche Geschwindigkeit von je zehn Blickzielbewegungen (5 nach rechts und 5 nach links) von sechs Versuchspersonen. 20 min vor bis 30 min nach einer Valiuminjektion von 5 mg. Blickwinkel 20° horizontal. Die eingetragenen Standardabweichungen wurden auf folgende Weise berechnet: da die Streuung der maximalen Blickgeschwindigkeit relativ groß ist (Extremwerte 355° und 445°/sec) im Vergleich zu ihrer konstanten Verlangsamung durch Valium, wurden die individuellen Mittelwertsverläufe parallel verschoben, so daß sie im gemeinsamen Mittelwert aller Versuchspersonen für die letzte Messung vor der Valiuminjektion zur Deckung kamen. Für die danach resultierenden Differenzen der sechs individuellen Mittelwertskurven wurden dann die Standardabweichungen berechnet

Abb. 2. Versuch bei einer Versuchsperson mit 7 mg Valium über 80 min. Blickwinkel 20°. Kontrollversuch (gestrichelt) mit einer Ampulle Buscopan comp.® bei derselben Versuchsperson nach 1 Woche

nicht abhängig von der Ausgangshöhe der Geschwindigkeit. Abb. 1 zeigt die Mittelwerte aus je 10 Blickbewegungen pro Zeitabschnitt von sechs Versuchspersonen, denen je 5 mg Valium injiziert worden war. Der Abfall der Geschwindigkeit erfolgt abrupt während der Valiuminjektion. Die Verlangsamung beträgt bei dieser Gruppe von Versuchspersonen im Durchschnitt 80°/sec. Der anschließende Geschwindigkeitsanstieg erfolgt etwa exponentiell unverzüglich nach Erreichen des Tiefstwertes mit einer Zeitkonstante von etwa 20 min. 30 min nach der Injektion sind die Blickbewegungen nur noch 30°/sec und nach 60 min (bei zwei Versuchspersonen gemessen) nur noch 10°/sec langsamer als im Normalzustand.

Abb. 2 zeigt einen Versuch mit 7 mg Valium, wobei die Geschwindigkeit der Blickbewegungen bis 80 min nach der Valiuminjektion gemessen wurde. Nach Abklingen der akuten Verminderung der Blickgeschwindigkeit mit einer Zeitkonstante von etwa 20 oder 25 min bleibt eine geringe, länger anhaltende Reduktion der Blickgeschwindigkeit von etwa 15°/sec bestehen. Die Rückbildung dieser restlichen Verlangsamung wurde nicht

verfolgt. Die Übergangsfunktion enthält also wenigstens noch eine zweite, längere Zeitkonstante. Das bei derselben Versuchsperson 1 Woche später injizierte Spasmolyticum Buscopan comp.® (1 Amp.) zeigte keinen signifikanten Einfluß auf die Blickbewegungen.

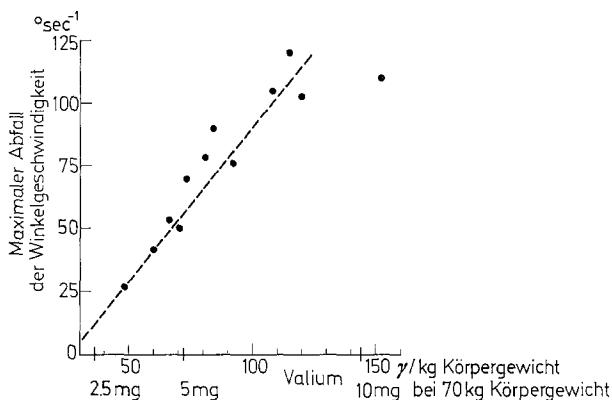


Abb. 3. Beziehung zwischen Valiumdosis pro Körpergewicht und maximalem Abfall der Maximalgeschwindigkeit der Blickbewegung von 20° für zwölf Versuchspersonen

Abb. 3 zeigt die maximal erreichte Verlangsamung der Blickbewegungen in Abhängigkeit von der Valiumdosis, bezogen auf das Körpergewicht. Diese ist bis zu einer Verlangsamung von $75^\circ/\text{sec}$ etwa linear: pro $0,01 \text{ mg/kg}$ beträgt die Abnahme $9^\circ/\text{sec}$. Bei höheren Dosen nähert sich die Verlangsamung einem Maximalwert von etwa $120^\circ/\text{sec}$. Für einen 70 kg schweren Menschen ergibt sich aus der Regressionsgeraden bei einer Valiumdosis von $2,5 \text{ mg}$ eine maximale Verlangsamung von $12^\circ/\text{sec}$, bei 5 mg Valium ein Abfall der Geschwindigkeit um $55^\circ/\text{sec}$. Eine Dosissteigerung über 10 mg führt bei den während des Versuchs sitzenden Personen zu Kreislaufstörungen, die eine exakte Messung der Blickbewegungen nicht mehr ermöglichen.

Außer der Verlangsamung kommt es bei höheren Valiumdosen (ab etwa $0,08 \text{ mg/kg}$) zu einem weiteren Phänomen, zur *Hypometrie der Blinkeinstellbewegungen*. Schon bei einem Abfall der Geschwindigkeit um $75^\circ/\text{sec}$ können die normalerweise in einem Schritt durchgeführten Einstellbewegungen in kürzere Ruckbewegungen aufgelöst werden. Abb. 4 zeigt diese Veränderung, wie sie bei einer Versuchsperson schon nach 5 mg Valium, konstant jedoch bei höherer Dosierung auftrat. Dieses Phänomen ist meist 10 min , spätestens 30 min nach der Valiumapplikation verschwunden.

Weiter fällt unter Valium eine *Abnahme* der in das Ermessen der Versuchsperson gestellten *Häufigkeit der Einstellbewegungen* auf. Auch dies ist spätestens 30 min nach der Valiuminjektion nicht mehr nachweisbar.

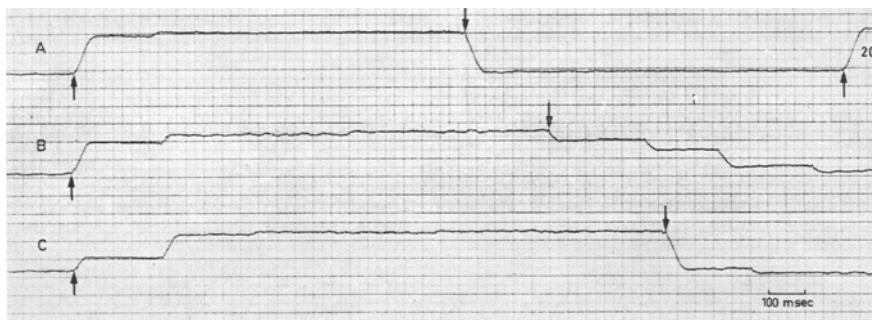


Abb. 4. *Blickzielbewegungen aus einem Versuch mit 5 mg Valium. A* normale Blickzielbewegung nach rechts und links; *B* $2\frac{1}{2}$ min und *C* 5 min nach der Valiuminjektion. Bei den kleinen Zacken zu Beginn der Blickbewegung (mit Pfeil gekennzeichnet) handelt es sich wahrscheinlich um einen Artefakt infolge Lidbewegung

Der in Abb. 4 jeweils mit einem Pfeil gekennzeichnete Anfang einer Einstellbewegung beginnt bei einigen Versuchspersonen mit einer kleinen Zacke von etwa 5 msec Dauer. Diese wird von Valium nicht beeinflußt. Daß es sich dabei um eine Augenbewegung handelt, wie von BROCKHURST u. LION [1] vermutet wurde, ist unwahrscheinlich, da solche Zacken in photoelektrischen Ableitungen der Blickbewegung nicht vorkommen.

Die Blickeinstellbewegung läuft so rasch ab, daß sie nicht fortlaufend visuell geregelt werden kann. Meist wird das vorgegebene Ziel mit der Einstellbewegung daher nicht exakt, sondern erst mit einer kleinen Korrekturbewegung erreicht. Dies ist ein auch im Normalzustand häufiger Vorgang. *Unter der Wirkung von Valium nimmt die Genauigkeit der Einstellbewegung vorübergehend deutlich ab.* Während bei dem vorgegebenen Winkel von 20° die Korrekturbewegungen normalerweise nur

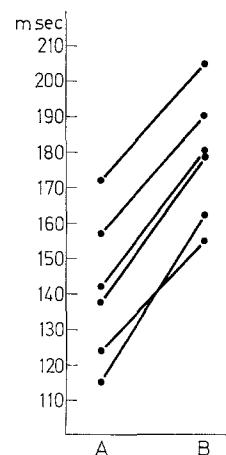


Abb. 5. Durchschnittliche Latenz von je zehn Korrekturbewegungen nach Blickzielbewegungen von 20° bei sechs Versuchspersonen. *A* vor der Valiuminjektion, *B* nach Valiuminjektion von 5 mg

1–2° betragen, sind nach Valiuminjektion von 5 mg und mehr oft Korrekturen von 5–10° notwendig (Abb. 4). Auch dieses Phänomen ist spätestens 30 min nach der Valiuminjektion nicht mehr nachweisbar.

Bei sechs Versuchspersonen wurden die Latenzen derartiger Korrekturbewegung an den letzten zehn Nachstellrücken vor sowie den ersten zehn Nachstellrücken nach einer Valiuminjektion (jeweils 5 mg) gemessen. Abb. 5 zeigt, daß die *Latenz der Korrekturbewegungen unter Valium um durchschnittlich 35 msec zunimmt*.

Besprechung

Aus der Valiumwirkung auf die Blickeinstellbewegung ist sowohl über die Blickbewegung als auch über die Valiumwirkung etwas zu lernen. Akut erzeugt Valium in Dosen ab 0,05 mg/kg eine Verlangsamung der Blickbewegung und außerdem ab 0,075 mg/kg (bei Verlangsamung um etwa 20%) eine Hypometrie der Blickbewegung.

Blickeinstellbewegungen der Augen lassen sich in ihrer Geschwindigkeit nicht willkürlich beeinflussen. Der vorgenommene Blickwinkel wird mit einer amplitudenabhängigen, individuell charakteristischen Geschwindigkeit zurückgelegt. Lediglich die ersten Blickbewegungen in einem Versuch sind normalerweise etwas langsamer (Abb. 1). Die Ursache dessen ist noch unbekannt; sie wird gegenwärtig untersucht. Versucht man den Bewegungsablauf willentlich in seiner Geschwindigkeit zu beeinflussen, so zerfällt die Bewegung bei dem Versuch einer Verlangsamung in mehrere kleine Schritte, d.h., zwischen den beiden vorgegebenen Endpunkten werden mehrere Punkte für je etwa 150 msec fixiert. Beim Versuch, die Geschwindigkeit der Einstellbewegung zu steigern, erhöhen die Versuchspersonen die Häufigkeit, nicht aber die Geschwindigkeit der Bewegungen.

Unter Valium kommt eine echte Verlangsamung der einstufigen Blickbewegung zustande. Bei einem vorgegebenen Blickwinkel von 20° nimmt die Geschwindigkeit um 9° sec^{-1} pro 0,01 mg/kg ab. Diese Abhängigkeit ist bis zu einer Verlangsamung von $75^\circ/\text{sec}$ linear. Zugleich nimmt die in das Ermessen der Versuchsperson gestellte Häufigkeit des Blickwechsels ab, die Korrekturbewegungen werden verzögert ausgeführt. Subjektiv besteht starke Müdigkeit. Eine Verlangsamung der Einstellbewegung durch Ermüdung ist nachgewiesen [8]. Während man die Verlangsamung der Blickbewegung auch durch direkte Wirkung auf die Augenmuskeln erklären könnte, sind Abnahme der Blickrate, Zunahme der Latenz von Korrekturbewegungen und Müdigkeit nur durch einen cerebralen Effekt erklärbar. Überdies ist eine direkte Muskelwirkung des Valiums bisher nicht bekannt.

Dieses schon bei kleinen Valiumdosen beobachtete Syndrom wird bei höherer Dosierung (5–10 mg i.v.), die mit einem Geschwindigkeits-

abfall von $75-120^\circ/\text{sec}$ einhergeht, von einem zweiten Phänomen begleitet: der Hypometrie der Blickbewegung. Die bisher nur verlangsamte, aber einstufige Bewegung, zerfällt in mehrere kleine Schritte. Große, einschrittige Blickbewegungen können nicht mehr ausgeführt werden.

Ähnliches wurde von KORNHUBER [7] als Dauerzustand bei Kleinhirnrindenatrophien beobachtet. Die Ähnlichkeit des Effekts von Valium mit dem von Kleinhirnrindenatrophien ist groß: In beiden Fällen besteht keine Blicklähmung. Die Blickendstellung kann, wenn auch in mehreren Schritten, erreicht werden. In beiden Fällen handelt es sich nicht um einen blickparetischen Nystagmus. Neben den bekannten Angriffspunkten des Valiums am Rückenmark und am limbischen System muß daher ein zusätzlicher bisher nicht bekannter Angriffspunkt von Valium am Kleinhirn angenommen werden. Die Gleichgewichtsunsicherheit und Sprachverlangsamung im akuten Zustand unter den angewandten Valiumdosen sprechen ebenfalls für einen Kleinhirneffekt. Der einzige bekannte Wirkungsmechanismus von Valium ist eine Steigerung der präsynaptischen Hemmung im Rückenmark [14]. Da im Kleinhirn präsynaptische Hemmung nicht bekannt ist, sind die hier mitgeteilten Befunde ein Hinweis auf einen weiteren Wirkungsmechanismus von Valium.

Literatur

1. BROCKHURST, R. J., and K. S. LION: Analysis of ocular movements by means of an electrical method. *Arch. Ophthalm.* **46**, 311 (1951).
2. DODGE, R., and T. CLINE: The angle velocity of eye movements. *Psychol. Rev.* **8**, 145 (1901).
3. FUCHS, A. F.: Saccadic and smooth pursuit eye movements in the monkey. *J. Physiol. (Lond.)* **191**, 609 (1967).
4. GERATHWEOHL, S. J., and H. STRUGHOLD: Time consumption of eye movements and high speed flying. *J. Aviat. Med.* **25**, 38 (1954).
5. HYDE, J. E.: Some characteristics of voluntary human ocular movements in the horizontal plane. *Amer. J. Ophthalm.* **48**, 85 (1959).
6. KORNHUBER, H. H.: Physiologie und Klinik des zentralvestibulären Systems (Blick- und Stützmotorik). In: BERENDES, LINK u. ZÖLLNER: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, ein kurzgefaßtes Handbuch, Bd. III/3. Stuttgart: Thieme 1966.
7. — Neurologie des Kleinhirns. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **191**, 13 (1968).
8. KRIS, C.: Electro-oculography. In GLASSER, O. (Ed.): *Medical Physics*, Vol. III, p. 692. Chicago: Year Book Publishers 1960.
9. LAMANSKY, S.: Bestimmung der Winkelgeschwindigkeit der Blickbewegung, respective Augenbewegung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **2**, 418 (1869).
10. MACKENSEN, G.: Die Geschwindigkeit horizontaler Blickbewegungen. *Albrechts v. Graefes Arch. Ophthalm.* **160**, 47 (1958).
11. RASHBASS, C.: The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J. Physiol.* **159**, 326 (1961).
12. ROBINSON, D. A.: The mechanics of human saccadic eye movement. *J. Physiol. (Lond.)* **174**, 245 (1964).

13. SCHMIDT, D., u. H. KREJCICOVA: Die normale Streubreite der Maximalgeschwindigkeit menschlicher Blickeinstellbewegungen. Albrecht v. Graefes klin. exp. Ophthalm. (im Druck).
14. SCHMIDT, R. F.: Die Wirkung von Diazepam (Valium „Roche“) auf synaptische Funktionen des Rückenmarks. 6. Intern. Congr. EEG and Clin. Neurophysiol. 637, Wien 1965.
15. TRAVIS, R. C.: The latency and velocity of the eye in saccadic movements. Psychol. Monogr. 47, 242 (1936).
16. VOSSIUS, G.: Das System der Augenbewegung (I). Z. Biol. 112, 27 (1960).
17. WESTHEIMER, G.: Mechanism of saccadic eye movements. Arch. Ophthal. 52, 710 (1954).

Dr. J. C. ASCHOFF
Abteilung für Neurologie
der Universität Ulm
7959 Schwendi