

Aus dem  
Charité Centrum für Physiologie  
Institut für Neurophysiologie  
Direktor: Prof. Dr. Uwe Heinemann

## **Habilitationsschrift**

# **Physiologische und pathophysiologische Untersuchungen zur Funktion der Otolithenorgane im vestibulären System des Menschen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Physiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Herrn Dr. rer. nat. Dietmar Basta**  
**geboren am 17. 08. 1970 in Berlin**

Eingereicht:	März/2008
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Martin Paul
1. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Andreas Draguhn
2. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Zenner

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	4
<b>2. Einleitung</b>	5
2.1 Bedeutung des Themas für die Medizin	5
2.2 Bedeutung des Themas in der Neurootologie	6
2.3 Charakterisierung des otolithären Systems	7
2.3.1 Utriculus	7
2.3.2 Sacculus	8
2.3.3 Mikrostruktur und Funktion der Otolithenorgane	8
2.3.4 Zentralnervöse Verarbeitung otolithärer Information	10
<b>3. Fragestellungen</b>	17
3.1 Physiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens	17
3.2 Pathophysiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens	18
3.3 Bedeutung der Otolithenorgane für die posturale Kontrolle	19
3.4 Zentrale Kompensation von Otolithenfunktionsstörungen	20
<b>4. Methoden</b>	21
4.1 Vestibulär evozierte myogene Potentiale	21
4.2 Intraoperative intrakranielle Neurostimulation	22
4.3 Subjektive visuelle Vertikale bei exzentrischer und zentrischer Rotation	22
4.4 Dynamische Posturographie bei Stand- und Gangaufgaben	23
4.5 Auditorisches Biofeedback	24
<b>5. Ergebnisse</b>	26
5.1 Physiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens	26
5.2 Pathophysiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens	36
5.3 Bedeutung der Otolithenorgane für die posturale Kontrolle	61
5.4 Zentrale Kompensation von Otolithenfunktionsstörungen	82

<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	101
6.1	Physiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens	101
6.2	Pathophysiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens	102
6.3	Bedeutung der Otolithenorgane für die posturale Kontrolle	103
6.4	Zentrale Kompensation von Otolithenfunktionsstörungen	104
<b>7.</b>	<b>Literatur</b>	105
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	116

### Abkürzungen

AKN	–	Akustikusneurinom
BPPV	–	benign paroxysmal positional vertigo
EMG	–	Elektromyogramm
eVEMPs	–	elektrisch induzierte vestibulär evozierte myogene Potentiale
MCT	–	Motorischer Kontrolltest
MVKS	–	Mikrovaskuläres Kompressionssyndrom
SBDT	–	standard balance deficit test
SOT	–	Sensorischer Organisationstest
VEMPs	–	Vestibulär evozierte myogene Potentiale
VCR	–	vestibulo-collarer Reflex
VOR	–	vestibulo-okulärer Reflex

## 1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt anhand von 10 publizierten bzw. zur Publikation angenommenen Artikeln physiologische und pathophysiologische Aspekte der Otolithenfunktion. Ausgehend von der Reizaufnahme und Weiterleitung innerhalb vestibulärer Reflexbögen wird auch der Einfluss der Otolithenfunktion auf die posturale Kontrolle sowie die Möglichkeit einer zentralen Kompensation von Gleichgewichtsdefiziten mit Hilfe von nicht-vestibulären sensorischen Stimuli untersucht.

Im Rahmen der Charakterisierung des VCR wurde der sensorische Ursprung von VEMPs beim Menschen mit Hilfe intraoperativer elektrischer Stimulation am Nervus vestibularis inferior bestimmt. Die Ergebnisse belegen eindeutig, dass VEMPs durch die Aktivität des Sacculus ausgelöst werden.

Um sie für die Diagnostik der Sacculusfunktion im klinischen Alltag heranziehen zu können, wurden Parameter bestimmt, die auf die Ausprägung der Potentiale bei akustischer Stimulation Einfluss nehmen können. Es wurden Normwerte für die Latenzen und die Amplitude erstellt, die alle wesentlichen Parameter (Alter, Geschlecht, Stimulus, tonische Aktivität des Halsmuskels) berücksichtigen. Durch die in der Arbeit beschriebene Berechnung ist es zudem erstmals möglich, auch quantitative Aussagen über den Zustand der Macula sacculi eines Patienten zu machen.

Im weiteren wurden exogene und endogene Faktoren ermittelt, die pathologische Veränderungen in der Funktion des VCR hervorrufen. Es konnte gezeigt werden, dass die Einführung eines Cochlea-Implantat-Elektrodensträgers sowie die Aktivierung des Cochlea-Implantat-Systems den VCR beeinflussen können. Die Insertion des Elektrodensträgers in die Cochlea schädigt wahrscheinlich das Sinnesepithel des Sacculus infolge der dabei auftretenden Druckveränderungen. Eine intracochleäre elektrische Stimulation mit hoher Stromstärke verursacht hingegen eine Co-Stimulation des Nervus vestibularis inferior. Außerdem wurde nachgewiesen, dass die Otolithenorgane auch durch ein Kopfanpralltrauma, otosklerotische Veränderungen oder eine Connexin 26-Mutation in ihrer Funktion stark beeinträchtigt werden können. Bei MVKS- und vor allem bei AKN-Patienten war der VCR auf der betroffenen Seite oft nicht mehr auslösbar, was bei Patienten mit MVKS durch eine mikrovaskuläre Dekompression meist wiederhergestellt werden konnte.

Die posturale Kontrolle war bei Patienten mit einer Otolithenfunktionsstörung in spezifischen Stand- und Gangübungen erheblich beeinträchtigt. In besonderem Maße war das bei der Reduzierung von propriozeptiven und/oder visuellen Inputs zu beobachten. Die Patienten setzten dabei verstärkt Oberkörperbewegungen für die Aufrechterhaltung der posturalen Kontrolle ein. Eine kombinierte Funktionsstörung der Otolithenorgane (Sacculus und Utriculus) steigerte zudem die Empfindlichkeit der Patienten auf sensomotorische Reize deutlich.

Abschließend konnte ein Therapieansatz beschrieben werden, der eine erfolgreiche zentrale Kompensation der Gleichgewichtsdefizite mit Hilfe eines Neurofeedback-Trainings bewirkt. Die Verwendung eines sensorischen Feedbacksystems im Rahmen des Gleichgewichtstrainings scheint in erheblichem Maße die zentrale Kompensation einer Otolithenfunktionsstörung zu unterstützen.

## 2. Einleitung

### 2.1 Bedeutung des Themas für die Medizin

In der ärztlichen Praxis zählt das Leitsymptom Schwindel zu den häufigsten Beschwerden. Patienten verwenden den Begriff „Schwindel“ für eine Vielzahl sensorischer Wahrnehmungen: Dreh- oder Schwankschwindel, Stand- und/oder Gangunsicherheit, Schwäche, Oszillipsien, aber auch unscharfes Sehen bzw. kurzzeitiger Ausfall der Sehkraft (von Stuckrad-Barre, 2002). Eine bundesweite Umfrage im Jahr 2003 mit über 8000 Teilnehmern stellte fest, dass 22,4 Prozent der Männer und 36,2 Prozent der Frauen mindestens 1x bereits Schwindelsymptome beklagt haben (Neuhauser et al., 2005). Mit dem Alter steigt die Prävalenz, so daß bei über 80-jährigen Schwindel das am häufigsten beklagte klinische Symptom ist (von Stuckrad-Barre und Strupp, 2000; Sloane, 2001; Davis und Moorjani, 2003).

Tabelle 1: Epidemiologie des Auftretens verschiedener Gleichgewichtsstörungen (Daten von 4214 Patienten; 1989 bis 2002; nach (Davis und Moorjani, 2003))

Erkrankung	Häufigkeit (Prozent)
benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel	18,8
phobischer Schwankschwindel (PSS)	16,0
zentraler vestibulärer Schwindel	13,2
vestibuläre Migräne	9,1
peripherer Schwindel	7,9
Morbus Menière	7,4
bilaterale Vestibulopathie	3,6
psychogen (ohne PSS)	3,5
vestibuläre Paroxysmie	2,7
Perilymphfistel	0,5
unklarer Schwindel	4,2
andere Formen	13,1

Patienten mit Schwindelbeschwerden erleben eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Die sekundären Störungen reichen vom Unsicherheitsgefühl bis zu schweren Stürzen.

Das Leitsymptom „Schwindel“ kann viele Ursachen haben (Tabelle 1). Die am häufigsten auftretende Gleichgewichtsstörung ist der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel („benign paroxysmal positional vertigo“; BPPV). Er entsteht durch abgesprengte Partikel der Otoconia des Utriculus. Diese gelangen bei etwa 90% der Patienten in den unter dem Utriculus liegenden hinteren Bogengang, sind seltener aber auch im horizontalen Bogengang aufzufinden. In den Bogengängen beeinflussen sie dann durch ihre Masseträgheit die Rezeption der Winkelbeschleunigung in der jeweiligen Ebene. Teilweise geht den Beschwerden ein Kopfanpralltrauma voraus. Bei derartigen Unfällen kann es jedoch auch zu Funktionsbeeinträchtigungen der Otolithenorgane selbst kommen. Im Gegensatz zum BPPV, der bereits mit großer Sicherheit durch typische Nystagmusformen bei Lage- und Lagerungsmanövern

festgestellt werden kann, ist über die Symptome, Ätiologie und die Diagnostik otolithärer Störungen bisher wenig bekannt.

Es kann angenommen werden, dass ein großer Teil unklarer, persistierender Schwindelsymptome möglicherweise auf einer nicht diagnostizierten Schädigung der Otolithenorgane beruht.

## **2.2 Bedeutung des Themas in der Neurootologie**

Das vestibuläre System, von seinen peripheren Rezeptororganen über die Verschaltung der Afferenzen in den Vestibulariskernen bis hin zu den efferenten Bahnen der Reflexschleifen und der Wahrnehmung von Beschleunigung des Körpers oder der Lage im Raum, gehört zu den komplexesten und am schwierigsten zu untersuchenden Sinnessystemen des Menschen.

Einerseits kann das vestibuläre System adäquate Reize aufnehmen, integrieren und das Ergebnis einer Wahrnehmung zuführen, andererseits muß die Perzeption für vegetativ ablaufende Reflexe verwendet werden. Dabei wird die zentrale Verarbeitung der Rezeptorafferenzen stark durch Informationen aus anderen Sinnessystemen beeinflusst. Dazu zählen hauptsächlich propriozeptive und visuelle Reize.

Die sensorischen Informationen des visuellen Systems haben dabei in der Hierarchie der vestibulären Informationsverarbeitung einen höheren Stellenwert als die Informationen der „eigentlichen“ vestibulären Rezeptororgane. Eine wirkliche Abgrenzung des vestibulären Systems in seiner Struktur ist somit nicht möglich. Auch funktionell entsteht dadurch eine entsprechende integrative Komplexität.

Um die perzeptuellen Leistungen und die facettenreichen klinischen Störungen beim Menschen verstehen zu können ist es notwendig, Struktur und Funktion des vestibulären Systems auf einer systemphysiologischen Ebene zu untersuchen. Das Thema der vorliegenden Arbeit umfasst deshalb Vorgänge von der Reizaufnahme durch die vestibulären Rezeptoren über den Leitungsweg vestibulärer Reflexbögen bis hin zur Beeinflussung der posturalen Kontrolle und der zentralen Kompensation von Gleichgewichtsdefiziten mit Hilfe nicht-vestibulärer sensorischer Stimuli.

Die hier vorgestellten Originalarbeiten beschäftigen sich speziell mit der Otolithenfunktion. Bevor die eigenen Arbeiten zu diesem Thema beschrieben werden, wird zunächst der Stand der Forschung dargestellt. Es soll gezeigt werden, dass die aktuellen Erklärungen zur Regulation des Gleichgewichts hinsichtlich des spezifischen Beitrages der Otolithenorgane an Grenzen stoßen und eine weitergehende Untersuchung der funktionellen Bedeutung von Sacculus und Utriculus unverzichtbar ist.

## 2.3 Charakterisierung des otolithären Systems

### 2.3.1 Utriculus

Das etwas größere statische Sinnesorgan wird aufgrund seiner unregelmäßigen, länglichen Form als Utriculus („Vorhofsäckchen“, lat.) bezeichnet. Dieser befindet sich an der oberen hinteren Wand des Vestibulum labyrinthi unterhalb des Recessus ellipticus. Er ist ca. 4 mm lang und 2 mm breit (Beck und Bader, 1963). Die Fläche seiner Macula beträgt ca. 4,3 mm<sup>2</sup> (Rosenhall, 1972). Er steht in der Ebene des horizontalen Bogengangs und detektiert hauptsächlich horizontale Bewegungen (Abb. 1).

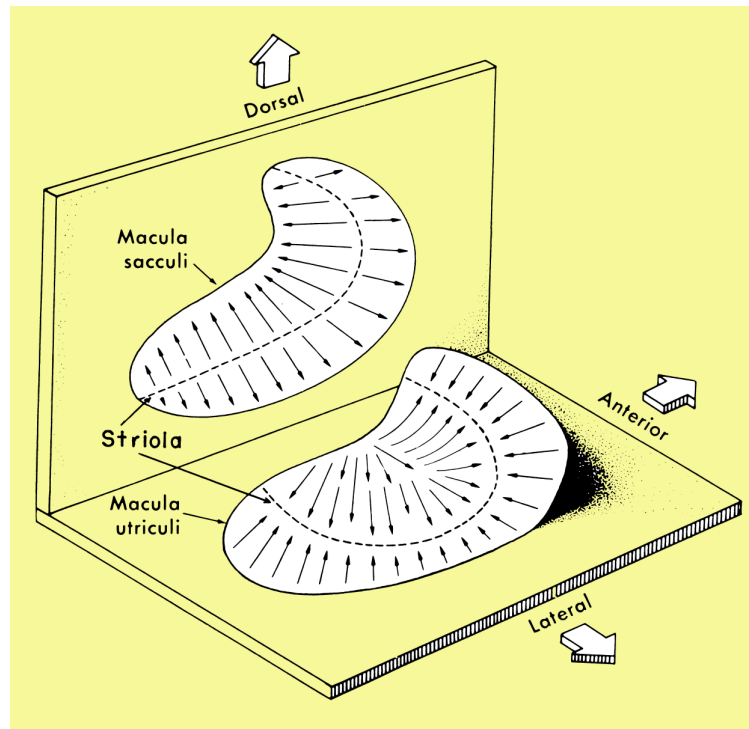


Abbildung 1: Lagebeziehung der Maculae sacculi und utriculi beim Menschen (nach Scherer, 1997).

Der Utriculus ist der phylogenetisch älteste Teil des Gleichgewichtsorgans mit einer gerichteten Wahrnehmungsebene. Er hat sich aus den kugelförmigen Statocysten entwickelt, wie sie z. B. bei Mollusken vorkommen. Diese enthalten als Trägheitsobjekt ein oder mehrere Calciumkarbonatkristalle, die teilweise in einer gallertartigen Substanz eingebettet sind. Die erste Aufweitung zu einer flächigen Macula findet sich bei den Crustaceae. Ab den Knorpelfischen kommt der Utriculus zusammen mit drei Bogengängen (Detektion von Winkelbeschleunigungen) und dem Sacculus vor. Letzterer hat in der Phylogenese zunächst ausschließlich eine Hörfunktion. So verlaufen die Afferenzen des Utriculus und des Sacculus noch beim Menschen nicht im gleichen Fasertrakt des Nervus vestibularis.

Diagnostisch wird die Funktion des Utriculus an der Wahrnehmung horizontaler Verschiebungen geprüft. Als klinisch gut einsetzbar hat sich die Untersuchung der subjektiven, haptischen oder visuellen Vertikale erwiesen. Der Patient stellt dabei unter Zuhilfenahme seiner Hände eine vertikale Linie entweder mit geschlossenen Augen oder unter Blickkontrolle, aber ohne optische Bezugspunkte

(abgedunkelte LCD-Brille, Blick in rotierende Halbkugel) ein. Die Prüfung kann in Ruhe, bei Körper-schräglage und während einer unilateralen Reizung (exzentrische Rotation) erfolgen. Als objektiver Parameter wird die torsionale Augenbewegung oder die Abweichung der Vertikalen (haptisch oder visuell) von der Nulllinie herangezogen.

### **2.3.2 Sacculus**

Im Laufe der Evolution der Wirbeltiere veränderte sich die Funktion des Sacculus („Säckchen“, lat.) vom Hörorgan zum Gleichgewichtsorgan. Beim Menschen hat der Sacculus eine Länge von 2,6 mm und eine Breite von 1,2 mm. Die Fläche der Macula sacculi beträgt ca. 2,4 mm<sup>2</sup> (Rosenhall, 1972). Der Sacculus befindet sich im Recessus sphaericus unweit der Öffnung der Scala vestibuli cochleae. Die Macula sacculi steht nahezu senkrecht zur Macula utriculi. Trotz der etwas gewundenen Struktur (Abb. 1) kann davon ausgegangen werden, dass der Sacculus hauptsächlich vertikale lineare Beschleunigungen detektiert. Außer durch Bewegungsänderungen von und zum Erdmittelpunkt ist der Sacculus auch durch tieffrequente, akustische Stimulation erregbar. Das könnte auf den geringen Abstand zur Stapesfußplatte (ca. 1 mm) zurückzuführen sein. Andererseits ist die biomechanische Struktur des Sacculus seit seiner früheren Funktion als Hörorgan weitgehend konserviert worden. Somit kann er sehr gut durch Frequenzen bis ca. 1 kHz (oberer Hörbereich niederer Wirbeltiere) erregt werden (Fay und Popper, 1980; Cazals et al., 1983).

Eine Reizung mit Hilfe tieffrequenter akustischer Stimuli wird seit Kurzem in der unilateralen Diagnostik der Sacculusfunktion eingesetzt. Dabei wird der vestibulo-collare Reflex ausgelöst und über eine EMG-Messung an der Halsmuskulatur registriert. Diese Reaktion auf akustische Signale ist unabhängig von der cochleären Funktion. Der Test bietet die bisher einzige klinisch anwendbare Möglichkeit, die Funktion des Sacculus unilateral zu prüfen. Leider gibt es derzeit noch keine Übereinkunft über die optimalen Stimulations- und Aufnahmeparameter. Eine qualitative und quantitative Einschätzung der Sacculusfunktion anhand einer Normwertdatenquelle ist bislang auch nicht möglich.

### **2.3.3 Mikrostruktur und Funktion der Otolithenorgane**

Die Otolithenorgane bestehen aus Sinneszellepithelien (Maculae) im Vestibulum des Labyrinths. Sie bilden den Recessus sacculi und utriculi und perzipieren geradlinige Beschleunigungsvorgänge, u. a. auch die Schwerkraft. Die Macula enthält zwei verschiedene Rezeptorzelltypen (Typ I und Typ II). An die flaschenförmigen Typ I-Zellen lagern sich kelchförmige Nervenendigungen an (Rosenhall, 1972). Die Typ II-Zellen sind zylinderförmig und an ihrer Basis mit mehreren knopfartigen afferenten Nervenendigungen verbunden. Somit handelt es sich um primäre Rezeptorzellen, die keine eigenen Axone besitzen. Ihre Afferenzen stammen aus dem Ganglion vestibuli und bilden den Nervus vestibularis. Die efferente Nervenfasern, die vermutlich die Empfindlichkeit des Rezeptors moduliert, setzt bei der Typ II-Zelle direkt am Soma und bei der Typ I-Zelle an ihrer umgebenden afferenten



Nervenendigung an. Beide Haarzelltypen tragen apikal ein Haarbündel, das aus 30 bis 200 Stereozilien und einem einzelnen, exzentrisch positionierten Kinozilium besteht. Dabei sind die Stereozilien und das Kinozilium auf der Membran in Form eines Hexagons äquidistant verteilt. Weiterhin wächst die Länge der Stereozilien in Richtung des Kinoziliums an, wobei die Stereozilien in jeder Reihe des Hexagons gleich lang sind (Shotwell et al., 1981).

An der Lage des Kinoziliums kann man die morphologische und physiologische Polarisierung erkennen. Eine Tangentialverschiebung in Richtung des randständigen Kinoziliums führt zu einer Erhöhung der Spontanaktivität. Werden die Stereozilien und das Kinozilium in die entgegengesetzte Richtung ausgelenkt, erfolgt eine Verringerung der Spontanaktivität (Hypopolarisation). Durch das Prinzip der Frequenzmodulation der Spontanaktivität können Bewegungen in jeweils zwei Richtungen quantitativ codiert werden (Correia, 1992; Hudspeth und Lewis, 1988; Ohmori, 1985). Filamente ("tip links") unterstützen zudem den richtungsspezifischen Polarisierungsmechanismus der Zelle, indem sie die Spitzen der einzelnen Stereozilien verbinden (Furnes und Hackney, 1985; Fettiplace et al., 1992). So werden die Filamente bei einer Abscherung der Stereozilien zum Kinozilium hin angespannt und bei einer Abscherung in entgegengesetzter Richtung entspannt. Abscherungen, die rechtwinklig zur Symmetrie-Ebene der Zilien erfolgen, haben keine Wirkung auf die Filamentverbindungen. Neben der mechanischen Filterung von Scherkräften werden auch elektrische Filtervorgänge vermutet (Howard und Hudspeth, 1987; Roberts et al., 1988; Crawford et al., 1989). Die Reizadaptation des Rezeptorpotentials wird als Ausdruck einer solchen elektrischen Filterung angesehen. So konnten Eatock et al. (1987) an Zellen der Macula sacculi nach Abscherung des Haarbündels ein rasches Abklingen der Rezeptorpotentiale feststellen. Auf diese Weise wird der tonische Einfluss der Schwerkraft herausgefiltert und nur die zeitliche Änderung der Beschleunigung ausgewertet. Dieser Vorgang und insbesondere die Zeitkonstante der Adaptation wird vermutlich über die extrazelluläre Konzentration von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen gesteuert. Der Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen erfolgt dabei über unspezifische Kationenkanäle (Meyer zum Gottesberge, 1988; Eatock und Hutzler, 1992). Der linienförmige Verlauf der morphologischen Umkehrpunkte hinsichtlich der Ausrichtung der Kinozilien wird als Striola bezeichnet. Ab diesem Punkt kehrt sich die Lagebeziehung Kinozilium/Stereozilien und somit die Erregungsrichtung um. Die Striola erstreckt sich jeweils als gebogener Streifen vom antero-superioren zum postero-inferioren Rand (Abb. 1). Die Sinneszellichte entlang der Striola ist um ca. 20 % geringer als im restlichen Epithel. Dafür ist die Nervenfaserdichte in diesem Bereich deutlich erhöht.

Die Sinneszellen sind in der Macula utriculi und Macula sacculi unterschiedlich polarisiert. Bei der Macula utriculi konvergieren sie entlang der Striola. Bei der Macula sacculi divergieren sie hingegen von dieser hinweg (Abb. 1). Somit kann jede erdenkliche Bewegung des Körpers von den Maculae utriculi und sacculi optimal erfasst werden.

Um lineare Beschleunigungsvorgänge detektieren zu können, muss der Rezeptor eine physikalische Trägheitskomponente besitzen. Das heißt, ein frei beweglicher Teil seiner Struktur muss eine deutlich

höhere Dichte aufweisen als das ihn umgebende Medium (Endolymphe). Das wird bei den Otolithenorganen dadurch erreicht, dass eine Otoconia (1,5 bis 20  $\mu\text{m}$  große Calciumkarbonatkristalle (Otolithen) in mukopolysaccharidhaltigem Gel) der Macula aufgelagert ist.

Das mechanische Verhalten der Otolithenorgane wird durch Eigenschaften wie Trägheit, Viskosität und Elastizität bestimmt. Nach Grant und Best (1987) kann der Einfluss dieser Parameter auf die Verschiebung der Otoconia während einer Linearbeschleunigung mit Hilfe folgender Gleichung beschrieben werden:

$$m_o \ddot{x}(t) + B \dot{x}(t) + Kx(t) = A(t)m_o \left[ 1 - \frac{\rho_e}{\rho_o} \right]$$

Dabei ist:

$A(t)$  Scherkomponente der Linearbeschleunigung

$x(t)$  Verschiebung der Otoconia

$m_o$  Trägheitskoeffizient der Otolithenmasse

$B$  Viskositätskoeffizient

$K$  Elastizitätskoeffizient

$\rho_o$  spezifische Dichte der Otoconia

$\rho_e$  spezifische Dichte der Endolymphe.

Die Effizienz des Beschleunigungssensors hängt unmittelbar von der Größe des Unterschiedes zwischen der Dichte der Endolymphe (1,01  $\text{g/cm}^3$ ) (Money et al., 1971) und der Dichte der Otoconia (2,71  $\text{g/cm}^3$ , Carlström et al, 1953) ab. Daraus ergibt sich, dass das dynamische Verhalten des Organs durch zwei Zeitkonstanten effektiv bestimmt wird ( $T_1=B/K$  und  $T_2=m_o/B$  (Grant und Best, 1987)). Berechnungen für diese Zeitkonstanten ergeben Werte von 0,1 s für  $T_1$  und  $2 \times 10^{-4}$  s für  $T_2$  (Grant und Cotton, 1991). Diese Ergebnisse stimmen auch gut mit den Frequenzeigenschaften überein, die für den physiologischen Bereich (0 bis etwa 2 Hz beim Menschen) benötigt werden.

#### 2.3.4 Zentralnervöse Verarbeitung otolithärer Information

Die im Otolithenapparat aufgenommene Information wird zunächst über den Nervus vestibularis zu den Vestibulariskernen im Hirnstamm weitergeleitet.

Dort konvergiert diese nicht nur mit den Informationen der anderen labyrinthären Rezeptoren, sondern es werden auch nicht-vestibuläre (z. B. visuelle und propriozeptive) Informationen integriert (Hamann, 1987). Die Fasern des Utriculus und des Sacculus terminieren in allen 4 anatomisch und zum Teil funktionell verschiedenen Arealen der Vestibulariskerne (superior, lateral, dorsal, medial) (Brodal, 1974) (Abb. 2).

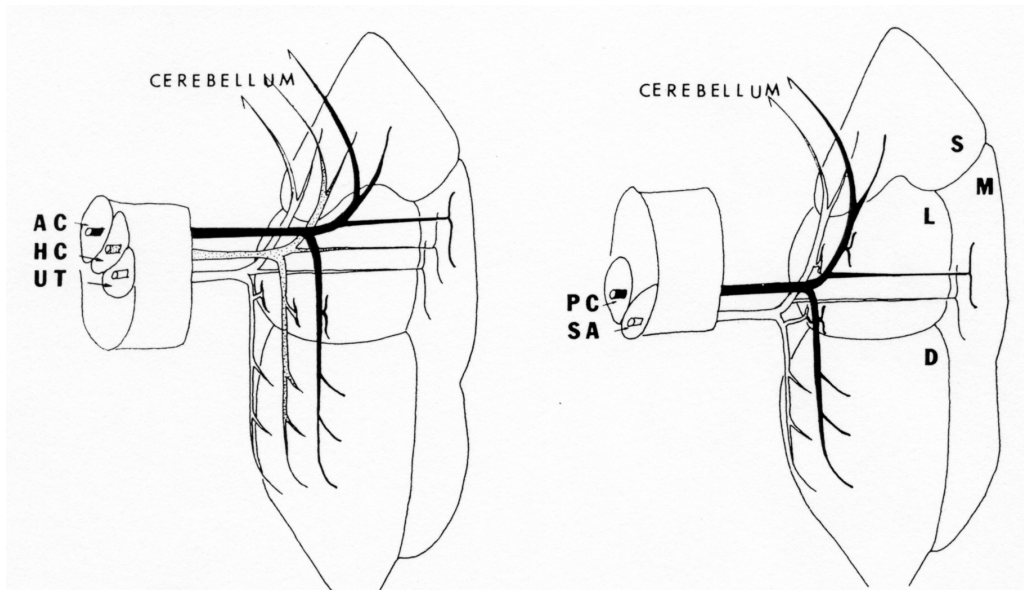


Abbildung 2: Verteilung der peripheren vestibulären Afferenzen auf die Kerngebiete des Nucleus vestibularis (AC - anteriorer Bogengang, HC - horizontaler Bogengang, PC – posteriorer Bogengang, UT – Utriculus, SA – Sacculus, Kerngebiete: S – superior, L – lateral, M – medial, D – dorsal).

Voraussetzung für die normale Funktion des vestibulären Systems ist ein Gleichgewicht hinsichtlich der Spontanaktivität (regulär und irregulär), des Verstärkungsfaktors, des Phasenverhaltens und der Zeitkonstante der Neurone in den Vestibulariskernen beider Körperseiten.

Dieses Gleichgewicht wird mit Hilfe von kommissuralen Nervenfaserverbindungen zwischen den Vestibulariskernen kontrolliert (Shimazu und Precht, 1966; Hamann, 1994). Dabei erfolgt die Verschaltung über inhibitorische, kontralaterale Interneurone sowie durch eine negative Feedbackschleife, ausgehend von der ipsilateralen Formatio reticularis (Abb. 3).

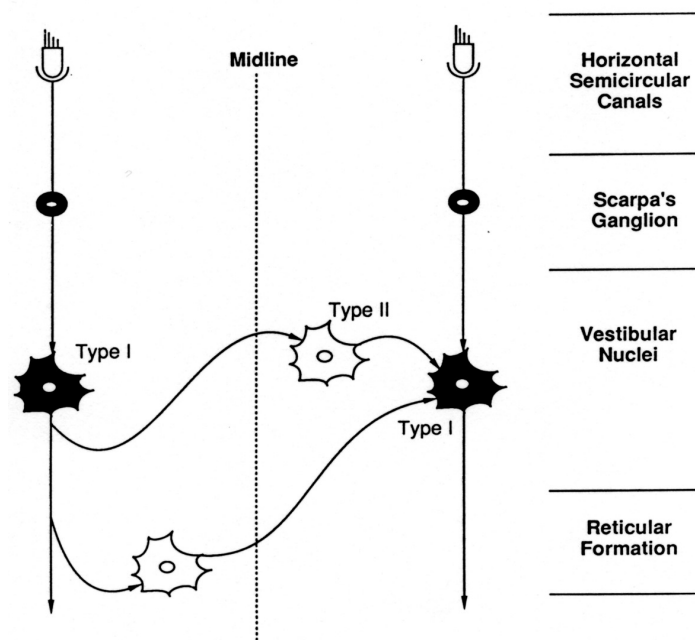


Abbildung 3: Bilaterale Interaktion mit Hilfe von kommissuralen Nervenfaserverbindungen zwischen den Vestibulariskernen (nach Shimazu und Precht, 1966). Typ I-Neuron: exzitatorisch; Typ II-Neuron: inhibitorisch.

Die Otolithenorgane sind maßgeblich an der Auslösung vestibulärer Reflexe (z. B. vestibulo-okulärer Reflex (VOR), vestibulo-collarer Reflex (VCR)) beteiligt.

So werden kompensatorische sowie orientierende Augenbewegungen und Halsmuskelkontraktionen während der Reizung der Macula utriculi oder sacculi durch lineare Beschleunigungen oder Lageveränderungen des Kopfes relativ zum Erdmittelpunkt ausgelöst (Merfeld et al., 1996; Paige und Seitman, 1999, Imai et al., 2001). Die Reflexe gewährleisten, das Gesichtsfeld stabil zu halten und so eine fortwährende Orientierung im Raum zu ermöglichen. Die Beeinträchtigung der Funktion dieser Reflexe hat eine starke Verringerung der posturalen Kontrolle zur Folge.

Bei der Auslösung der Reflexantworten wird der Kopfbeschleunigungsreiz durch eine Integration (Geschwindigkeit - Position) in ein Korrektursignal zur Ansteuerung der Motoneurone umgesetzt (Raphan und Cohen, 2002). Eine erste Integration (Beschleunigung – Geschwindigkeit) erfolgt bereits durch die mechanischen Eigenschaften der Rezeptoren (Robinson, 1975). Diese Signalverarbeitung muss für alle Ebenen im Raum geleistet werden. Für die horizontale Komponente findet sie im Nucleus prepositus hypoglossi der Formatio reticularis pontis paramedianus statt (Cannon und Robinson, 1985), während sich die prämotorischen Neurone für die Verarbeitung der 2. und 3. Dimension (z. B. Aktivierung von reflektorischen vertikalen und torsionalen Augenbewegungen im VOR) im Nucleus interstitialis Cajal (Crawford et al., 1991; Fukushima et al., 1992) und im Nucleus interstitialis rostralis fasciculi longitudinalis medialis (rostraler Teil der Formatio reticularis) (Vilis et al., 1989) befinden.

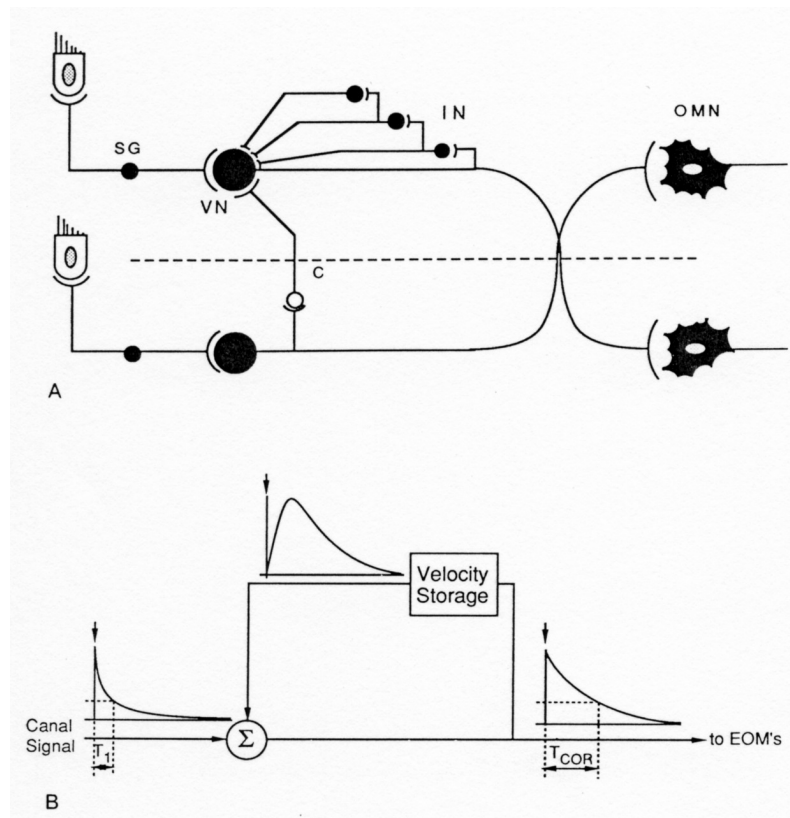


Abbildung 4: Funktionsweise des „velocity storage“ Mechanismus beim VOR. Durch das mehrfache, ipsilaterale, positive Feedback von Interneuronen (IN) auf Neurone der Vestibulariskerne (VN) wird die Erregung am okulomotorischen Motoneuron (OMN) verlängert (aus Highstein et al., 2004).

Neben den direkten, bisynaptischen Projektionen (über einen Drei-Neuronen-Bogen), die mit sehr kurzer Latenzzeit (ca. 14 ms) kompensatorische Reflexe auslösen können, verfügt das vestibuläre System über zahlreiche indirekte Bahnen, die u. a. zum “velocity storage”-Mechanismus (Raphan et al., 1979; Kushiro et al., 2002) (Abb. 4) und zur vestibulären Adaptation beitragen. Es konnte gezeigt werden, dass der Nucleus präpositus hypoglossi zahlreiche afferente Verbindungen von Gebieten empfängt, die an der Steuerung von horizontalen und vertikalen Augenbewegungen beteiligt sind (Graybiel und Hartweg, 1974). Weiterhin wurde in Einzelzelleableitungen nachgewiesen, dass dieses Kerngebiet auf vestibuläre (Blanks et al., 1978; Arai et al., 1990) und optokinetische (Lannou et al., 1980) Reizungen reagiert. Somit ist anzunehmen, dass dieser Nucleus an der Integration von visuellen und vestibulären Informationen beteiligt ist (Buettner und Buettner, 1978). Die Interaktion zwischen visueller, otolithärer und Bogengangsinformation bei der Auslösung des VOR ist in Abb. 5 veranschaulicht.

Wie in der Abbildung ersichtlich, ist die visuelle Komponente jedoch der vestibulären stets übergeordnet. Das ist funktionell bedeutsam, da sich die Projektionen der Afferenzen im VOR auf die okkulomotorischen Motoneurone beziehen. Diese würden im Falle einer vestibulären Dominanz die Willkürmotorik der Augenbewegung einschränken und sich so nachteilig auf die Verhaltensleistung auswirken.

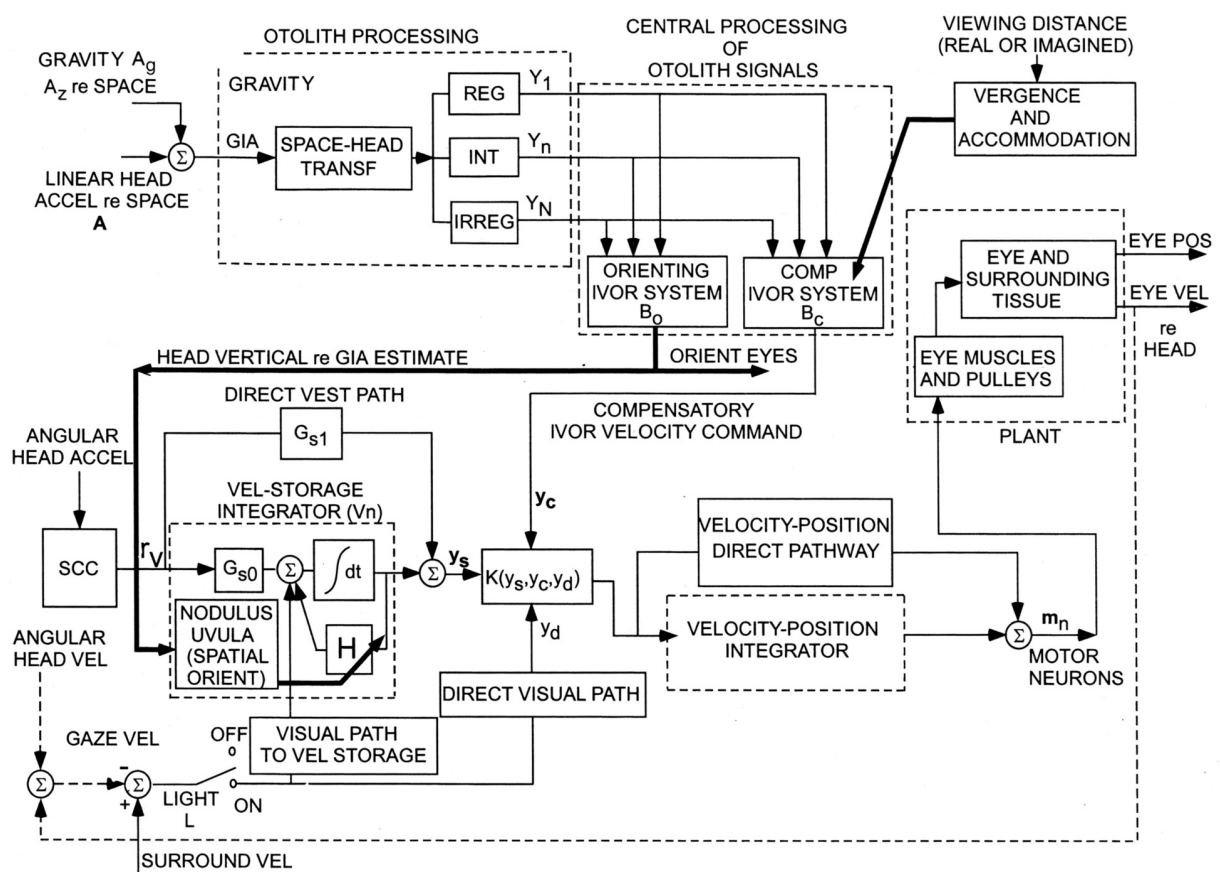


Abbildung 5: Interaktion zwischen visueller-, otolithärer- und Bogengangsinformation bei der Auslösung des VOR (nach Cohen und Raphan, 2004).

Beim VCR terminieren die Afferenzen der Otolithenorgane im lateralen und medialen vestibulospinalen Trakt (Bolton et al., 1992; Ikegami et al., 1994). Dort innervieren sie zervikale Motoneurone. Somit gehört der VCR zu den vestibulospinalen Reflexen. Etwa 30 % der vestibulospinalen Motoneurone empfangen Informationen der Bogengänge und der Otolithenorgane. Die Konvergenz der Signale ist zwischen Sacculus und vertikalem Bogengang enger als zwischen Utriculus und horizontalem Bogengang (Uchino, 2001). Die konvergierenden Fasern verlaufen ausschließlich im lateralen vestibulospinalen Trakt und werden funktionell der Regulation geringer Abweichungen der Kopfneigung (enge, überlappende Kontrolle) zugeordnet. Der Leitungsweg der Mehrheit der afferenten Fasern ist individuell. So konnten Motoneurone mit ausschließlicher Reaktion auf lineare Beschleunigungsvorgänge beschrieben werden (Perlmutter et al., 1999). Der VCR wird zudem auch von nicht vestibulären Inputs beeinflusst, die bei Kopfbewegungen auftreten. Das sind Rückmeldungen des Spindelapparates, der zervikalen Rezeptoren sowie der zentralen Komponente der Willkürmotorik (Abb. 6).

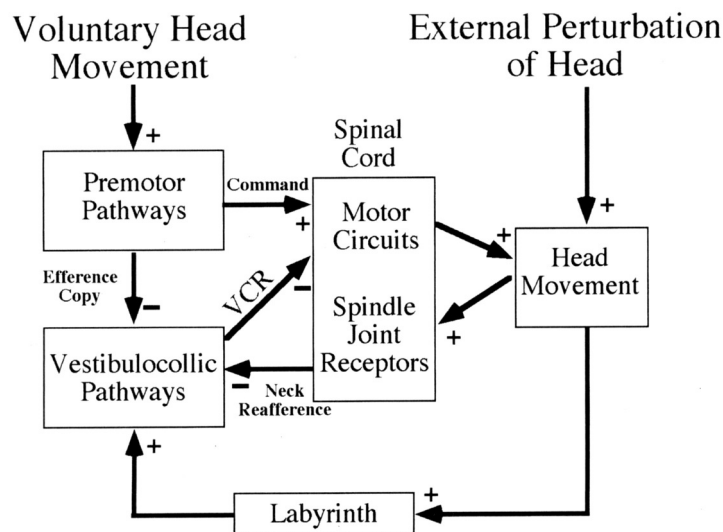


Abbildung 6: Vestibuläre und nicht-vestibuläre Beeinflussung des vestibulo-collaren Reflex (nach Highstein et al., 2004).

Bei der zentralen Verarbeitung otolithärer Informationen spielt die modulatorische Funktion des Cerebellum eine wichtige Rolle (Abb. 5) (Ito, 1975; Buettner und Buettner-Ennever, 1988). Durch elektrophysiologische Ableitungen in den vestibulären Nuclei konnte die Beteiligung des Vestibulocerebellums an der visuell-vestibulären Interaktion demonstriert werden (Waespe et al., 1981, 1983; Waespe und Cohen, 1983). Zum Vestibulocerebellum zählen die Bereiche um den Flocculus und den Nodus - d. h. das Archecerebellum. Der Flocculus ist an der adaptiven Modifikation (gain and phase) des VOR beteiligt (Miles und Lisberger, 1981; Ito, 1984; De Zeeuw et al., 1994). Dabei wirkt der cerebellare Cortex als Integrator visueller und vestibulärer Informationen. Wie in Abb. 7 dargestellt, projizieren visuelle Leitungswege vom unteren Olivenkomplex direkt zu

den Parallelfasern. Hingegen erreichen vestibuläre Informationen den Cortex über Moosfasern und Körnerzellen. Die integrierte Information gelangt von den Purkinjezellen zu den cerebellären bzw. vestibulären Kernen. Die Feedbackschleife wird dann über den Nucleus reticularis tegmenti pontis und mesencephal visuelle Kerngebiete (z. B. Nucleus tegmentum medialis) geschlossen. Durch eine Modifikation der synaptischen Übertragung innerhalb dieser Schleife kann es auch zu einer Anpassung der Reflexantwort durch erlerntes motorisches Verhalten kommen (Hirata und Highstein, 2001).

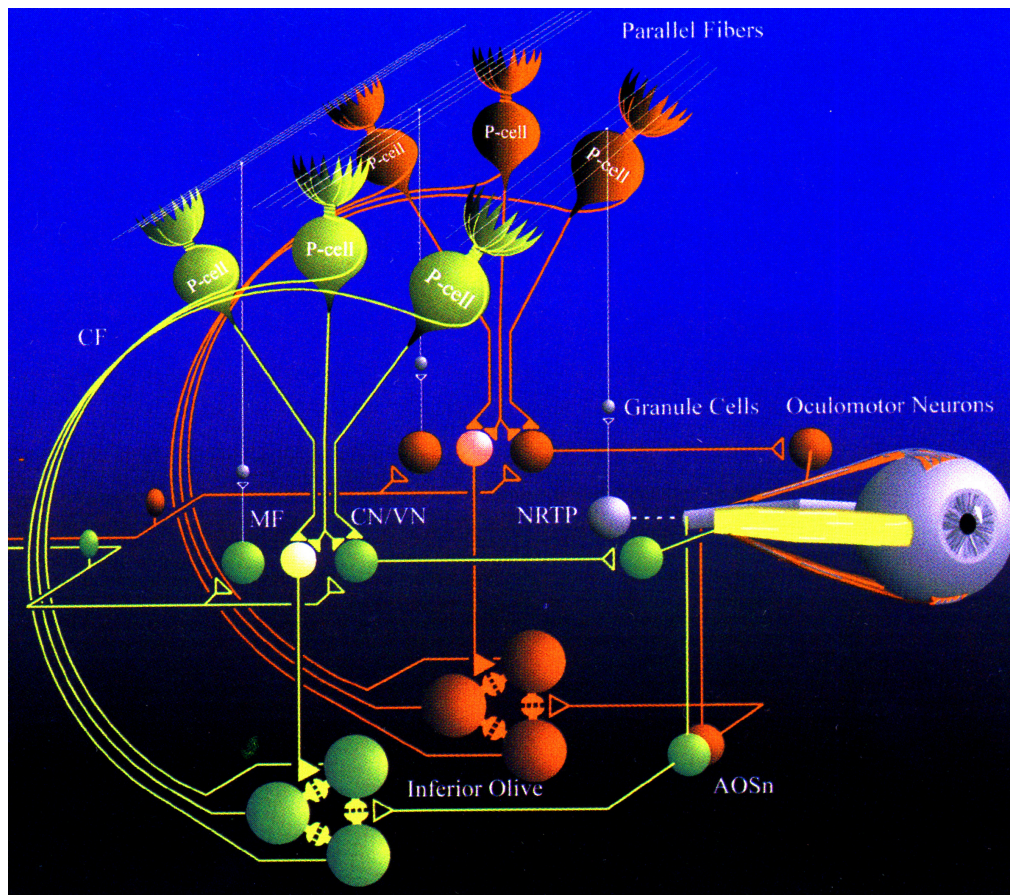


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Integration visueller und vestibulärer Information beim VOR im Cerebellum (aus Highstein et al., 2004).

Der Nodulus empfängt sowohl primäre vestibuläre Afferenzen als auch Afferenzen von den vestibulären Nuclei. Seine efferenten Verbindungen führen zu den vestibulären Nuclei. Durch Läsionsexperimente konnte gezeigt werden, dass der Nodulus am Zustandekommen der vestibulären Habituation (Jaeger und Henn, 1981) und am “velocity storage”-Mechanismus (Abb. 4) beteiligt ist (Waespe et al., 1985). Auch wurde beobachtet, dass eine Läsion im Bereich des Nodulus zu einem Lagenystagmus führt (Fernandez et al., 1960).

Die Verarbeitung von Informationen der Bogengänge und der Otolithenorgane findet in den gleichen Kortextarealen statt (Miyamoto et al., 2005). Diese konnten mit Hilfe von fMRI-Studien, Einzelzelleableitungen und der Messung cortikaler Potentiale während einer Stimulation der



Rezeptororgane identifiziert werden. Relevante Strukturen ergaben sich im Sulcus intraparietalis (Area 2v) (Frederickson et al., 1966), im Sulcus centralis (Area 3aV) (Ödkvist et al., 1974) und im Lobus parietalis inferior (Area 7) (Faugier-Grimaud und Ventre, 1989).

Neuere Untersuchungen schreiben besonders dem parieto-insulären vestibulären Cortex eine besondere Bedeutung als vestibulär assoziiertem Cortexareal zu (Brandt und Dieterich, 1999). Die Neurone dieses Gebietes reagieren auf visuelle, vestibuläre, propriozeptive (zervikal) und somatosensorische Reizungen (Grüsser et al., 1982, 1990). Somit stellt das Areal ein integratives Zentrum für die bewusste Wahrnehmung von Bewegungsreizen dar.

Neben den beschriebenen afferenten Leitungswegen konnte auch die efferente Innervation der vestibulären Rezeptoren anatomisch (Wersäll, 1956; Rasmussen und Gacek, 1958) und neurophysiologisch (Schmidt, 1963) nachgewiesen werden. So ist trotz einseitiger Durchtrennung des vestibulären Nerven eine efferente Aktivität am proximalen Ende des Nervenstumpfes während einer Drehreizung (zur intakten Seite) gemessen worden (Schmidt, 1963; Gleisner und Henriksson, 1964; Hartmann und Klinke, 1980). In den Experimenten konnte eine efferente Aktivität auch durch eine passive Bewegung der Extremitäten hervorgerufen werden. Diese Aktivität ist wahrscheinlich auf eine propriozeptiv-vestibuläre Interaktion zurückzuführen. Es ist möglich, dass die efferente Komponente die afferente Information unterdrückt oder zumindest moduliert. Diese modulierende Funktion des efferenten Systems könnte den dynamischen Bereich der Afferenzen kontinuierlich an aktuelle Beschleunigungsvorgänge anpassen. Eine experimentelle Überprüfung dieser Hypothese steht jedoch noch aus.

Trotz des zunehmenden Wissens über die Mechanismen der Verarbeitung otolithärer Informationen ist es jedoch aufgrund der unzureichenden klinischen Datenlage derzeit nicht möglich, bestimmte Symptome oder posturale Auffälligkeiten eindeutig einer distinkten otolithären Dysfunktion zuzuschreiben. Diese Problematik ist einerseits auf die geringe klinische Verbreitung von Methoden der Funktionsdiagnostik otolithärer Störungen und dem Fehlen von standardisierten Untersuchungsroutinen zurückzuführen. Andererseits ist auch die Untersuchung der posturalen Kontrolle im Freifeld, bei der Körperschwankungen während alltagsrelevanter Stand- und Gangsituationen individuell am Patienten getestet werden können, erst am Anfang der Entwicklung.



### **3. Fragestellungen**

#### **3.1 Physiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens**

Die objektive Funktionsprüfung der vestibulären Rezeptoren beschränkt sich in der klinischen Praxis derzeit hauptsächlich auf die Untersuchung des horizontalen Bogenganges mit Hilfe der kalorischen (thermischen) Prüfung. Dadurch werden wahrscheinlich eine Vielzahl peripher bedingter vestibulärer Störungen nicht erkannt und können somit nicht adäquat therapiert werden. In den letzten Jahren wurden jedoch weitere Diagnostikverfahren entwickelt, die zumindest in Forschungszentren Anwendung finden. Dazu gehört auch die Ableitung der VEMPs. Bei dieser Messung wird davon ausgegangen, dass durch einen tieffrequenten, lauten Ton die Macula sacculi erregt wird, was bereits tierexperimentell bestätigt werden konnte (McCue und Guinan, 1997). Aufgrund der afferenten Funktion der Otolithenorgane im VCR kommt es in Folge der Reizung zu einer Auslösung der motorischen Komponente des Reflexbogens an der ipsilateralen Halsmuskulatur. Nach einer Durchtrennung des Nervus vestibularis sind keine VEMPs mehr registrierbar (Halmagyi und Colebatch, 1995). Da VEMPs unabhängig von der cochleären Funktion auftreten, konnten sie auch bei gehörlosen Patienten nachgewiesen werden (Colebatch et al., 1994). Eine Zuordnung aller an der Entstehung der VEMPs beteiligten vestibulären Rezeptoren war bisher leider nicht eindeutig möglich. Da der Nervus vestibularis inferior neben dem Ductus semicircularis posterior ausschließlich den Sacculus innerviert und der Nervus vestibularis superior die Afferenzen des Ductus semicircularis anterior und lateralis sowie des Utriculus weiterleitet, kann eine Eingrenzung der Rezeptorzuordnung mit Hilfe einer elektrischen Stimulation am inferioren bzw. superioren Teil des Nervus vestibularis getroffen werden. In der vorgestellten Untersuchung wurde deshalb intraoperativ am Menschen geprüft, ob eine direkte, lokale, elektrische Stimulation am Nervus vestibularis inferior oder -superior VEMPs an der ipsilateralen Halsmuskulatur auslösen kann.

Für eine Beschreibung der Physiologie des VCR mit Hilfe der VEMPs ist es unbedingt notwendig, diese unter optimierten, konstanten Bedingungen zu charakterisieren. Dabei sollten möglichst alle Faktoren, die einen physiologischen Einfluss auf die Potentiale ausüben könnten, berücksichtigt werden. Bisher gibt es dazu keine systematischen Untersuchungen, wodurch die Verbreitung und Anwendung der VEMPs in der klinischen Praxis erschwert wird. Es lagen bisher keine physiologischen Werte für die Alters-, Geschlechts- und Stimulusabhängigkeit (Knochen- und Luftleitung) der Latenz und der Amplitude der VEMPs vor. Lediglich die optimale Reizfrequenz war bekannt (Akin und Murnane, 2001). Es ist bisher auch nur exemplarisch beschrieben worden, dass sich VEMPs als sehr empfindlich in Bezug auf die Stimulusart (Click, Ton) (Su et al., 2004), das Alter der Probanden (Zapala und Brey, 2004) und die Höhe des Muskeltonus (Akin et al., 2004) erweisen. Deshalb wurde in den vorliegenden Untersuchungen der Einfluss des Alters, des Geschlechtes, der Stimulusart und der Höhe des Muskeltonus auf die Latenz und Amplitude der VEMPs bei optimaler Frequenz des Stimulustones charakterisiert.

### **3.2 Pathophysiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens**

Eine Funktionsbeeinträchtigung des VCR kann sehr unterschiedliche Ursachen haben. Häufigste Ursache ist jedoch eine Dysfunktion des sensorischen Anteils des Reflexbogens, d. h. der Otolithenorgane. Mikrostrukturelle Veränderungen der Otoconia können die Funktion empfindlich stören (Jones et al., 2004). So verändert sich diese z. B. im Alterungsprozess, wodurch es zu Defiziten in der Rezeption kommt. Die Degeneration von Rezeptorepithelzellen und ihrer neuronalen Verschaltung ist ein weiterer altersphysiologischer Schädigungsmechanismus, der auch durch mechanische Einflüsse bzw. ototoxische Pharmaka bei jüngeren Patienten auftreten kann. Obwohl der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel als häufigster Schwindelform ursächlich auf eine Ablösung von Kristallen aus der Otoconia und deren Wanderung in die Bogengänge zurückgeführt werden kann, ist bedingt durch die relativ jungen Diagnosetechniken bisher wenig über einen möglichen Zusammenhang mit einer veränderten Otolithenfunktion bekannt. Es wurden jedoch bereits funktionelle Korrelationen zwischen pathophysiologischen Zuständen des Sacculus und der Genese des Morbus Meniere (De Waele et al., 1999), des Tullio-Phänomens (Watson et al., 2000) und des Dehizensyndroms im oberen Bogengang (Streubel et al., 2001) beschrieben. Alle drei Krankheitsbilder gehen mit einer Veränderung der Druckverhältnisse im Vestibulum labyrinthi einher. Somit ist es wahrscheinlich, dass unphysiologisch hohe Druckschwankungen in der Endolymphe, die Funktion der Otolithenorgane beeinträchtigen können. Diese Hypothese wurde in den hier vorgestellten Arbeiten an Patienten nach einem unfallbedingtem, leichtem Kopfanpralltrauma bzw. nach der Insertion einer Cochlea-Implantat-Elektrode in die Scala tympani untersucht. Neben dem beschriebenen Mechanismus ist es auch möglich, dass infolge einer Behinderung der Druckausbreitung im Vestibulum labyrinthi die Funktion der Otolithenorgane verändert wird. Diese Möglichkeit wurde an Patienten mit Otosklerose vor und nach einer Stapedotomie getestet. Die Funktion der Otolithenorgane kann zudem auch durch genetisch determinierte, pathophysiologische Eigenschaftsveränderungen der zellulären Struktur der Macula modifiziert werden. Derartige Prozesse sind bereits für das Innenohr beschrieben worden. So kommt es bei einer Mutation des Connexin 26-Kanalproteins zu einer Leitfähigkeitsänderung der entsprechenden Gap-junctions zwischen den Stützzellen des Corti-Organs im Innenohr (Forge et al., 2003; Glindzicz, 2002). Die Rezeptorepithelzellen der Otolithenorgane sind, wie im Corti-Organ, gut durch Gap-junctions miteinander verbunden. Im Utriculus und Sacculus ist das Connexin 26-Kanalprotein dominierend vertreten (Kikuchi et al., 1994). Somit ist es möglich, dass die vestibuläre Funktion auch durch eine Connexin 26-Mutation beeinträchtigt wird. Diese Annahme wurde an homozygoten sowie heterozygoten Trägern der Mutation untersucht. Neben den rezeptorspezifischen, pathophysiologischen Veränderungen des vestibulo-collaren Reflexbogens sind auch Modifikationen des motorischen Anteils bzw. der Leitungsbahnen möglich. So können Neurinome/Schwannome des VIII. Hirnnerven oder eine mikrovaskuläre Kompression dieser Struktur durch eine adhärente Arteria inferior cerebelli anterior den Leitungsweg erheblich

beeinträchtigen. In den vorliegenden Arbeiten wurde der Einfluss beider Erkrankungen und deren operative Behandlung auf die Funktion des VCR geprüft.

Cochlea-Implantat-Systeme werden seit mehr als 20 Jahren erfolgreich zur Behandlung hochgradiger Schwerhörigkeit bzw. Taubheit eingesetzt. Die intracochleären Elektroden stimulieren dabei durch elektrische Impulse die spiralförmig im Modiolus angeordneten Ganglienzellen. Der Elektrodenträger, auf dem sich 16 bis 22 equidistante Kontaktflächen befinden, wird dazu in die Scala tympani inseriert. Die elektrische Stimulation erfolgt meist aufgrund der besseren Lautstärkewahrnehmung in monopolarer Weise, d. h. es wird zwischen Kontakten innerhalb der Cochlea und extracochleären Referenzelektroden stimuliert. Es ist bekannt, dass bei hohen Stromapplikationen das dadurch entstehende große elektrische Feld auch benachbarte Nerven wie den Nervus facialis mitstimulieren kann (Smullen et al., 2005). Diese Nebenwirkung ist deutlich erkennbar und wird vom Patienten als eindeutiges Beschwerdebild beschrieben. Obwohl der Nervus vestibularis entsprechend seiner Lage zur Cochlea ähnliche Voraussetzungen für eine Co-Stimulation aufweist, war diese bislang schwer objektivierbar.

Da der inferiore Anteil des Nervus vestibularis inferior die Informationen des Sacculus zu den Vestibulariskernen leitet, würde eine Co-Stimulation die Funktion des VCR beeinflussen. Bisher ungeklärte, lang anhaltende Schwindelbeschwerden nach Cochlea-Implantat-Operationen könnten durch diesen Effekt erklärt werden (Ito, 1998). Persistierende Schwindelbeschwerden nach Cochlea-Implantat-Operationen treten jedoch relativ selten und unsystematisch auf, was auf stark variierende individuelle Einflüsse schließen lässt (Fina et al., 2003). Somit wäre es notwendig, eine Methode zu entwickeln, mit deren Hilfe es möglich ist, individuell und objektiv während der Operation die Schwelle der Co-Stimulation einschätzen zu können und gegebenenfalls die Elektrodenlage insofern zu optimieren, dass keine Beeinflussung des VCR durch die normale Anwendung des Hörimplantates gegeben ist.

### **3.3 Bedeutung der Otolithenorgane für die posturale Kontrolle**

Patienten mit einer klar definierten Schädigung der Otolithenorgane sind in der klinischen Praxis, möglicherweise aufgrund der geringen Verbreitung der spezifischen, methodisch anspruchsvollen Testverfahren, relativ selten. Deshalb ist auch der Einfluss des Ausfalls der Otolithenorgane auf die posturale Kontrolle bisher sehr wenig untersucht worden. Da die Rezeption der Lage im Raum eine Voraussetzung für die Ausführung von bestimmten Bewegungsabläufen ist, müsste sich eine Einschränkung dieser Wahrnehmung sehr deutlich auf die posturale Kontrolle bei Gang- und Standaufgaben auswirken (Mergner und Becker, 2003). Vor allem bei der zusätzlichen Deprivation sensorischer Inputs sind große Unsicherheiten zu erwarten (Petersen et al., 1995). Diese werden auch stets von den betroffenen Patienten eindeutig beschrieben. Sie sind jedoch mit den derzeit verwendeten überwiegend statischen Prüfmethode nur unzureichend objektivierbar.

Deshalb war es das Ziel der hier vorgestellten Arbeiten herauszufinden, welche möglichst alltagsrelevanten Testkonditionen die Beeinträchtigung der posturalen Kontrolle durch eine Otolithenfunktionsstörung am besten abbilden und wie diese funktionell erfasst werden können. Dabei war es besonders wichtig zu charakterisieren, welche kompensatorischen Strategien Patienten mit kombinierter Utriculus- und Sacculusschädigung bzw. mit isolierter Utriculusstörung für die Gewährleistung der posturalen Kontrolle anwenden.

### **3.4 Zentrale Kompensation von Otolithenfunktionsstörungen**

Wie in den oberen Abschnitten beschrieben, können Funktionsstörungen der Otolithenorgane durch verschiedene endogene und exogene Einflüsse auftreten.

Im Falle einer einseitigen peripher-vestibulären Läsion entsteht ein Seitenunterschied hinsichtlich der zentralen Afferenzen. Das führt zu einem Tonusungleichgewicht, welches sich klinisch als Schwindel äußert. Bei sistierender Seitendifferenz ist es oft möglich, dass sich ein neues Tonusgleichgewicht einstellt und es so zu einer mehr oder weniger kompletten Erholung der oben genannten Symptome kommt (vestibuläre Kompensation) (Lockemann und Westhofen, 1991; Dieringer, 1995).

Diese Erholungsvorgänge werden meist auch durch nicht-vestibuläre, aber mit dem vestibulären System kooperierende Sinneseindrücke (z. B. visuelle oder propriozeptive) unterstützt. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen sind spezielle Behandlungsverfahren im Sinne eines vestibulären Trainings zur Förderung der zentralvestibulären Kompensation entwickelt worden. Das Grundprinzip des vestibulären Trainings besteht darin, durch gezielte wiederholte Reizungen eine Kompensation anzustreben. So gibt es z. B. Trainingsprogramme, die verschiedene Balanceaufgaben (Szturm et al., 1994) oder spezielle Tai Chi-Übungen (McGibbon et al., 2004) verwenden. Bei anderen Methoden befindet sich der Patient in einem Simulator, mit dessen Hilfe Übungen in einer virtuellen Realität durchgeführt werden (Viirre und Sitarz, 2002; Pavlou et al., 2004).

Die Therapie zur Kompensation der Otolithenfunktionsstörung ist leider bei der Verwendung von konventionellen Trainingsmethoden wenig erfolgreich. Nur 35 % der Patienten geben z. B. eine geringfügige Verbesserung der Gleichgewichtskontrolle nach Absolvierung eines Trainingsprogramms auf dem Balancebrett an (Ernst et al., 2005).

Aktuelle Therapieansätze verfolgen deshalb die Optimierung des Trainings durch die simultane Darbietung von nichtvestibulären Informationen über die Richtung und das Ausmaß der Körperschwankung bei bestimmten Gleichgewichtsübungen. Diese Neurofeedbacksysteme leiten ihre Informationen über taktile (Kentala et al., 2003; Wall und Weinberg, 2003), galvanische (Tyler et al., 2003) oder auditorische (Hegemann et al., 2005) Signalwege dem Patienten zu. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Patienten mit einem Ausfall der Bogengangsfunktion während der Aktivierung eines auditorischen Feedbacksystems ihre Körperschwankung signifikant verringern (Hegemann et al., 2005; Dozza et al., 2007). Deshalb sollte in der hier vorgestellten Untersuchung ein

Trainingsprogramm für die Rehabilitation von Patienten mit einer Otolithenfunktionsstörung unter Verwendung eines auditorischen Feedbacksystems entwickelt werden.

## **4. Methoden**

### **4.1 Vestibulär evozierte myogene Potentiale**

Der motorische Anteil des VCR kann als Aktivität der Halsmuskulatur mit Hilfe eines EMG-Gerätes gemessen werden. Die Antwort tritt mit sehr kurzer Latenz (ca. 14 ms) nach einer Reizung des Sacculus auf. Eine adäquate Reizung des Rezeptors ist dabei sehr schwierig. Der Patient müsste mit ausreichender Kraft repetitiv vertikal bewegt werden, um ein objektiv messbares Signal zu erhalten. Dieses Procedere wird wahrscheinlich von einem Patienten mit Schwindelbeschwerden nicht toleriert. Es gibt jedoch schon umfangreiche Erfahrungen mit nichtadäquater Reizung von Gleichgewichtsrezeptoren im Rahmen der Funktionsdiagnostik (z. B. kalorische Prüfung). Frühe Studien haben gezeigt, dass die Macula sacculi nicht nur durch vestibuläre Stimuli, sondern auch durch akustische Signale erregbar ist (Cody und Bickford, 1969; Townsend und Cody, 1971). Erst in den späten 1990er Jahren wurde begonnen, diese nicht-adäquate Reizung der Macula sacculi für diagnostische Zwecke einzusetzen (Halmagyi und Curthoys, 1999). Zur Stimulation werden dabei kurze Clicks oder Töne hoher Intensität (meist > 95 dB) über Luft- oder Knochenleitung appliziert. Die gemittelten EMG-Antworten der Halsmuskulatur werden als vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) bezeichnet. Die Latenz und die Amplitude der Antwort werden zur Auswertung herangezogen. Für die Messung ist ein ausreichender Muskeltonus eine wesentliche Voraussetzung, da die Aktivität der Macula sacculi die ipsilaterale Halsmuskulatur inhibiert. Ohne ausreichende Muskelaktivität entsteht deshalb kein VEMP. In den im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorgestellten Untersuchungen wurde die Muskelspannung durch eine Drehung des Kopfes zur kontralateralen Schulter gewährleistet. Die EMG-Ableitung erfolgte am Musculus sternocleidomastoideus oder am Musculus trapezius. Die Elektroden (EMG-Klebelektroden) wurden in der Mitte des Muskels (aktive Elektrode) und am oberen Sternum (Referenz) positioniert. Die Erdungselektrode wurde an der Stirn angebracht. Der Elektrodenwiderstand war bei allen Messungen < 3 k $\Omega$ . Nach dem Erreichen eines ausreichenden und stabilen Muskeltonus wurden über Luft- (115 dB SPL) bzw. Knochenleitung (140 dB FL) Töne mit einer Frequenz von 500 Hz (5/s) appliziert. Die Muskelpotentiale wurden verstärkt (5000x), gefiltert (Bandpass 20-1500 Hz) und gemittelt (130x). Beispiele für die Ableitung der VEMPs während Luft- und Knochenleitungsstimulation sind in Abbildung 8 dargestellt. Der Ausfall von VEMPs wird als Hinweis auf eine Funktionsstörung des Sacculus gewertet. Vergleichswerte für eine exakte Auswertung der Amplitude und der Latenzen fehlten bisher und wurden deshalb im Laufe der Untersuchungen erstellt.

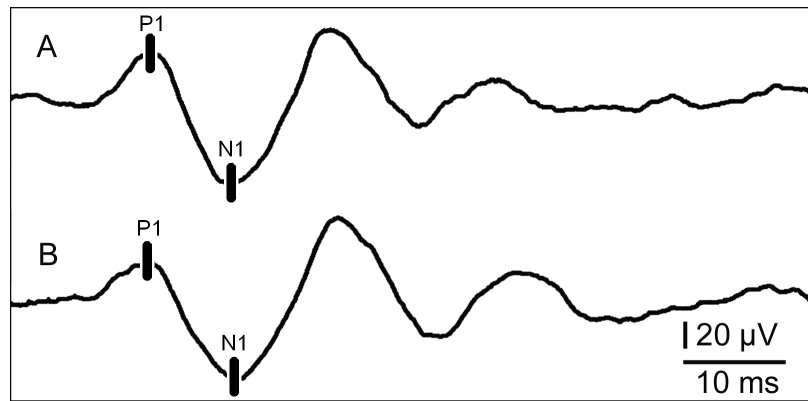


Abbildung 8: Vestibulär evozierte myogene Potentiale am Musculus sternocleidomastoideus während akustischer Stimulation (500 Hz) über Luft- (A) oder Knochenleitung (B).

## 4.2 Intraoperative intrakranielle Neurostimulation

Für die intraoperative Identifizierung von Hirnnerven ist es möglich, diese direkt und lokal mit Hilfe einer bipolaren Stimulationselektrode elektrisch zu stimulieren und die motorische Antwort an der innervierten Muskulatur zu registrieren (Moller, 1995). Üblicherweise wird dabei ein Strom repetitiv im Bereich zwischen 0,2 und 1,5 mA appliziert. Um Muskelantworten messen zu können ist es notwendig, den Patienten während der Narkose nicht zu relaxieren. Das wurde durch eine Propofol/Fentanyl-Anästhesie gewährleistet.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Nervus vestibularis inferior oder Nervus vestibularis superior im chirurgisch exponierten Kleinhirnbrückenwinkel des Patienten lokal mit einer Stromstärke zwischen 0,4 und 1 mA (Dauer 0,2 ms, 5/s) elektrisch stimuliert. Die Aktivität des Musculus sternocleidomastoideus und Musculus trapezius wurde mit Nadelelektroden abgeleitet. Die Positionierung der Elektroden sowie die Signalaufnahme und -verarbeitung wurde entsprechend Punkt 4.1 durchgeführt. Aufgrund der Größe und Klarheit des Signals waren jedoch nur ca. 40 Mittelungen nötig.

## 4.3 Subjektive visuelle Vertikale bei exzentrischer und zentrischer Rotation

Die exzentrischer Rotation des Patienten hat sich als unilateraler Reiz bei der seitengetrenten Funktionsprüfung des Utriculus bewährt (Westhofen, 1994; Clarke et al., 2003).

Die Otolithenorgane liegen etwa 3,25 cm lateral vom Zentrum des Schädels entfernt (Curthoys et al., 1977), so dass während einer kopfzentrischen Drehung in jedem Labyrinth eine der Drehgeschwindigkeit proportionale Beschleunigung auftritt. Bei Verwendung einer exzentrischen Drehung zur Erzeugung einer einseitigen Otolithenreizung wird der Proband soweit vom Drehzentrum verlagert, dass ein Labyrinth in der Rotationsachse liegt. Damit wirkt die Zentrifugalkraft stärker auf das "äußere" Otolithenorgan, während das "innere" etwa in der Rotationsachse liegt und dadurch nicht gereizt wird. Eine konstante Drehgeschwindigkeit von 240°/Sekunde entspricht einer Beschleunigung von etwa 0,1 g im "äußeren" Otolithenorgan. Dieser Wert liegt deutlich über der Schwelle für die subjektive Wahrnehmung von Linearbeschleunigungen (< 0,01 g). Bei der beschriebenen Anordnung

wird eine subjektive Kippung der visuellen Vertikale wahrgenommen. Diese kann für die Diagnostik bewertet werden. Dabei wird der Patient nach dem Abklingen des durch die Beschleunigung aufgetretenen horizontalen Nystagmus aufgefordert, einen Leuchtbalken in einem Kreis vertikal auszurichten. Eine zu geringe Abweichung von der realen Vertikalen deutet auf eine Unterfunktion, eine zu starke Abweichung auf eine Überfunktion hin. Der Normalbereich wird durch die Quartile bzw. das 5 - 95%-Konfidenzintervall einer gesunden Vergleichsgruppe angegeben. Während der Messung ist der Körper des Patienten einschließlich des Kopfes fixiert und die Drehachse steht senkrecht zur Macula utriculi. Der Patient stellt mit Hilfe von Tastern manuell die vertikale Ausrichtung des Leuchtbalkens ein. Die Messung wird mehrfach für jede Seite durchgeführt und ein Mittelwert aus den Ergebnissen gebildet. Das gleiche Procedere wurde auch während der zentrischen Rotation verwendet.

#### **4.4 Dynamische Posturographie bei Stand- und Gangaufgaben**

Die posturale Kontrolle von Patienten bzw. Probanden wurde entweder mit dem stationären Equitest<sup>®</sup>-System (Neurocom, USA) oder mit dem mobilen Swaystar<sup>®</sup>-System (Balance International Innovations, Schweiz) untersucht. Mit dem Equitest<sup>®</sup>-System ist nur die Testung von Standaufgaben unter verschiedenen sensorischen Konditionen möglich. Dabei steht der Proband auf einer Plattform, unter der sich Kraftaufnehmer befinden. Diese ermitteln, wie das Gewicht innerhalb der vorgegebenen Standfläche verlagert wird, um eine aufrechte Körperhaltung zu gewährleisten (Abb. 9 A). Zudem ist bei einigen Testkonditionen eine Kippung der Plattform nach vorn und hinten möglich, die der Proband ausgleichen muss. Während der Testung ist er durch ein sturzabfangendes Gurtsystem gesichert.

Mit dem Equitest<sup>®</sup> wurden der seit ca. 15 Jahren etablierte „Sensorische Organisationstest“ (SOT) und der „Motorische Kontrolltest“ (MCT) durchgeführt (Nashner et al., 1989). Der SOT beinhaltet folgende sechs Standaufgaben:

- Stehen mit offenen/geschlossenen Augen
- der künstliche Horizont bewegt sich entsprechend der Gewichtsverteilung auf der Fußplatte
- die Fußplatte ist nach vorn und hinten schwenkbar (Augen offen/Augen geschlossen)
- die Fußplatte ist nach vorn und hinten schwenkbar und der künstliche Horizont bewegt sich entsprechend der Fußplatte (Augen offen).

Beim MCT wird die Plattform stochastisch ruckartig 3-mal nach vorn und danach 3-mal nach hinten bewegt. Die Winkelgeschwindigkeit der Bewegung wird zudem bei jeder der 3 Wiederholungen in den Stufen 2,6; 6 und 8°/s variiert.

In einigen der hier vorgestellten Untersuchungen wurde während der Messungen zusätzlich die Schwankung des Oberkörpers mit Hilfe des Swaystar<sup>®</sup>-Systems (Abb. 9 B) erfasst. Dieses System

wird durch einen Lendengurt am Körper fixiert und ermöglicht die Körperschwankungsanalyse auch während Gang- und Standaufgaben im Freifeld. Das Gerät enthält zwei orthogonal zueinander ausgerichtete Gyrometer, die über die Corioliskraft die Winkelgeschwindigkeit und die Winkelauslenkung während einer Bewegung bestimmen.

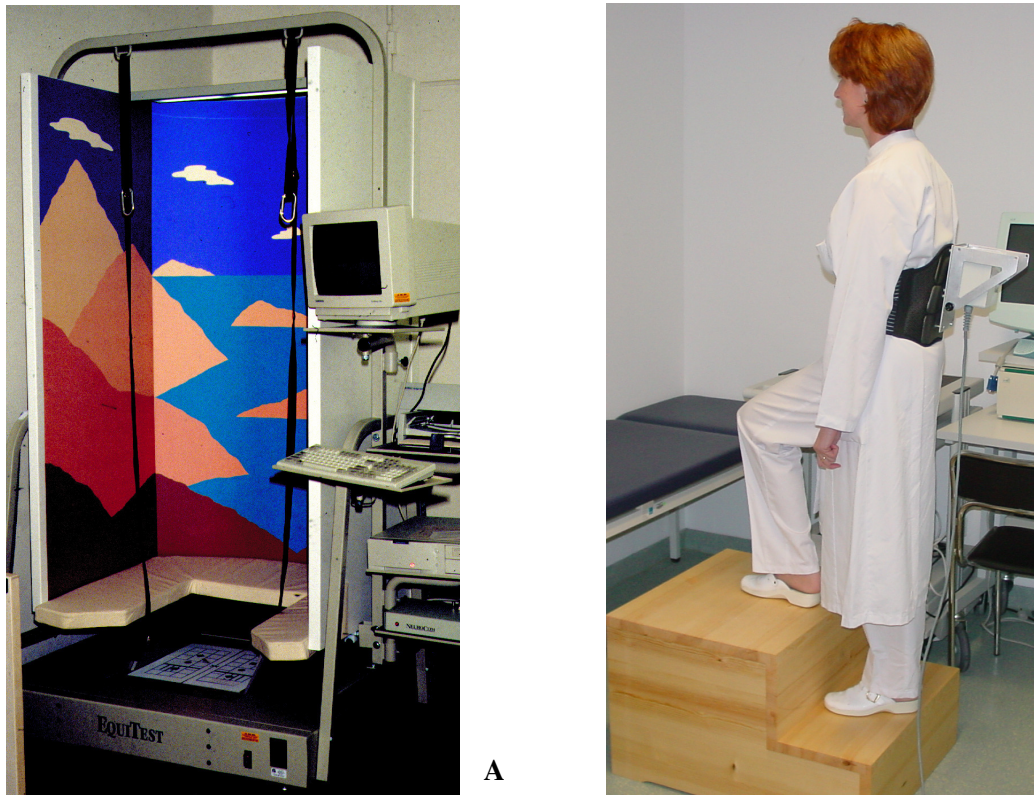


Abbildung 9: Darstellung des Equitest<sup>®</sup> - (A) und des Swaystar<sup>®</sup>-Systems (B) zur Messung der Körperschwankung unter verschiedenen motorischen und sensorischen Bedingungen.

Für die Testung der posturalen Kontrolle im Freifeld wurden die 15 Übungen des „Standard Balance Deficit Test“ (SBDT) verwendet. Diese haben sich als besonders aussagefähig im Zusammenhang mit der Messerfassung durch das Swaystar<sup>®</sup>-System erwiesen (Sjostrom et al., 2003; Basta et al., 2005a).

#### 4.5 Auditorisches Biofeedback

In den letzten Jahren wurden verstärkt Therapieansätze zur Kompensation von Gleichgewichtsdefiziten mit Hilfe von Feedbackverfahren entwickelt. So ist von vibrotaktilen (Kentala et al., 2003; Wall und Weinberg, 2003), galvanischen (Tyler et al., 2003) und auditorischen (Hegemann et al., 2005) Feedbacksystemen berichtet worden. Für das in den hier vorgestellten Untersuchungen verwendete Audiofeedback wurde das Swaystar<sup>®</sup>-System durch einen Controller und Audioverstärker erweitert. Dadurch war es möglich, dem Patienten das Überschreiten übungsspezifischer Schwellen der Körperschwankung mithilfe eines Tonsignals anzuzeigen. Dabei war zu bedenken, dass sich ein Feedbacksystem auf einen konkreten Parameter für das Feedback beziehen muss. Frühere Untersuchungen (Basta et al., 2005a) zeigen, dass Schwankungen von Patienten mit



einer Otolithenfunktionsstörung bei Gang- und Standaufgaben besonders sensitiv durch die Winkelgeschwindigkeit charakterisiert werden. Deshalb wurde dieser Parameter in der hier vorgestellten Untersuchung als Sollwertparameter für die Feedbackschleife verwendet.

Der Ton kam jeweils aus der Richtung, in der die Schwelle für die Körperschwankung überschritten wurde. Die Tonhöhe des Signals unterschied sich zudem in jeder Richtung, um die Zuordnung der Signalquelle zu erleichtern. Der Ton wurde bei einer überschwelligen Schwankung um so lauter (maximal 80 dB), je größer die Differenz zwischen dem Schwellenwert und dem Messwert war. Die Werte für die Ansprechschwellen des auditorischen Feedbacks wurden vor jedem Training patienten- und übungsspezifisch angepasst. Dabei sind die Schwellen so gewählt worden, dass der Patient noch in der Lage war, erfolgreich durch Ausgleichsbewegungen auf die Feedbacksignale zu reagieren. Mit Hilfe des Feedbacksystems absolvierten die Patienten täglich über einen Zeitraum von zwei Wochen vier Übungen aus dem SBDT, die entsprechend früherer Untersuchungen (Basta et al., 2005a) für Patienten mit otolithärer Störung eine besondere Schwierigkeit darstellen.

Das Training wurde mit Hilfe der folgenden Übungen durchgeführt:

- Stehen (Augen geschlossen)
- Stehen auf Schaumstoff (Augen offen)
- Stehen auf Schaumstoff (Augen geschlossen)
- 8 Tandemschritte auf Schaumstoff (Augen offen).

Der Übungsablauf wurde 3-mal wiederholt. Vor und nach jedem Training wurde die Gleichgewichtsleistung in jeder Übung ohne Feedback bestimmt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Physiologie des vestibulo-collaren Reflexes

*Basta, D., Todt, I., Eisenschenk, A., Ernst, A. (2005c): Vestibular evoked myogenic potentials induced by intraoperative electrical stimulation of the human inferior vestibular nerve. Hear. Res. 204(1-2), 111-114.*

*Basta, D., Todt, I., Ernst, A. (2005b): Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts. Clin. Neurophysiol. 116(9), 2216-2219.*

Für die erste Untersuchung (Basta et al., 2005c) wurden 7 Patienten mit normaler Utriculus- und Sacculusfunktion herangezogen. Die Utriculusfunktion konnte durch die Beurteilung der subjektiven visuellen Vertikale unter exzentrischer Rotation und die Sacculusfunktion mit Hilfe der VEMPs seitengetreunt geprüft werden. Während operativer Eingriffe am Kleinhirnbrückenwinkel (mikrovaskuläre Dekompression, Vestibularisneurektomie) wurde bei bipolarer Stimulation (0,4-1,0 mA) des Nervus vestibularis inferior ein dem VEMP entsprechendes Potential ausschließlich am ipsilateralen Musculus sternocleidomastoideus bzw. Musculus trapezius registriert. Wurde am Nervus vestibularis superior stimuliert, konnte weder ipsi- noch kontralateral ein Potential gemessen werden. Für die zweite hier vorgestellte Untersuchung (Basta et al., 2005b) wurden VEMPs von gesunden Probanden beidseitig registriert. In der Studie wurde der Einfluss der Stimulationsart, des Geschlechts, des Alters und der tonischen Muskelaktivität auf die Latenzen und die Größe der Amplituden ermittelt. Bei den gewählten Stimulationsparametern (500 Hz, 115dB SPL Luftleitung bzw. 140 dB FL Knochenleitung) zeigten die Latenzen weder eine Abhängigkeit zur Stimulationsart (Knochen- oder Luftleitung) noch zum Geschlecht oder Alter. Für den effektivsten und am häufigsten verwendeten Stimulus (500 Hz) ergaben unsere Messungen Grenzwerte (oberer Normwertbereich) der Latenzen von 20,3 ms (P1) und 28,0 ms (N1). Diese Werte errechnen sich aus dem Mittelwert aller Messungen, addiert mit dem Zweifachen der Standardabweichung. Um die interindividuelle Varianz zu minimieren, wurde die interaurale Differenz der Latenzen jedes Probanden errechnet. Auch diese Werte zeigten keine Abhängigkeit von der Stimulationsart (Knochen-/Luftleitung), dem Geschlecht oder dem Alter. Eine Schwelle, ab der eine Seitendifferenz als pathologisch gewertet werden kann, ließ sich aufgrund der großen Streuung (nicht normalverteilte Daten) nicht ermitteln. Die VEMP-Amplituden zeigten sich als nicht abhängig vom Geschlecht oder von der Stimulationsart. Mit zunehmendem Alter nimmt jedoch die Amplitude ab, obwohl sich die tonische Aktivität der Halsmuskulatur zwischen den Altersgruppen nicht unterscheidet. Die in der vorgestellten Untersuchung herausgearbeitete Altersabhängigkeit des Verhältnisses zwischen Amplitude und tonischer Aktivität der Halsmuskulatur sollte bei VEMP-Messungen unbedingt berücksichtigt werden. Obwohl ältere Patienten meist eine geringere tonische Aktivität bei der Messung erreichen als jüngere,

ist bei gleicher Muskelaktivierung auch bei Gesunden eine geringere VEMP-Amplitude zu erwarten. So konnte eine Berechnungsgrundlage entwickelt werden (Abb. 10), mit deren Hilfe sich altersspezifisch die Minimalamplitude der VEMPs bei gegebenem Muskeltonus errechnen lässt. Die Formeln geben die untere Grenze des altersbezogenen 90 %-Konfidenzintervalls eines Normalkollektivs wieder.

$$20-40 \text{ Jahre: } y = 0,4527x - 42,318$$

$$41-60 \text{ Jahre: } y = 0,3703x - 41,044$$

$$60-76 \text{ Jahre: } y = 0,2213x - 23,183$$

$$y = \text{VEMP - Amplitude, } x = \text{tonische Muskelaktivität}$$

Abbildung 10: Berechnung der minimalen physiologischen VEMP-Amplitude unter Berücksichtigung des Alters und der tonischen Aktivität der Halsmuskulatur.

*Basta, D., Todt, I., Eisenschenk, A., Ernst, A. (2005c): Vestibular evoked myogenic potentials induced by intraoperative electrical stimulation of the human inferior vestibular nerve. Hear. Res. 204(1-2), 111-114.*

*Basta, D., Todt, I., Eisenschenk, A., Ernst, A. (2005c): Vestibular evoked myogenic potentials induced by intraoperative electrical stimulation of the human inferior vestibular nerve. Hear. Res. 204(1-2), 111-114.*

*Basta, D., Todt, I., Eisenschenk, A., Ernst, A. (2005c): Vestibular evoked myogenic potentials induced by intraoperative electrical stimulation of the human inferior vestibular nerve. Hear. Res. 204(1-2), 111-114.*

*Basta, D., Todt, I., Eisenschenk, A., Ernst, A. (2005c): Vestibular evoked myogenic potentials induced by intraoperative electrical stimulation of the human inferior vestibular nerve. Hear. Res. 204(1-2), 111-114.*

*Basta, D., Todt, I., Ernst, A. (2005b): Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts. Clin. Neurophysiol. 116(9), 2216-2219.*



*Basta, D., Todt, I., Ernst, A. (2005b): Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts. Clin. Neurophysiol. 116(9), 2216-2219.*

*Basta, D., Todt, I., Ernst, A. (2005b): Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts. Clin. Neurophysiol. 116(9), 2216-2219.*

*Basta, D., Todt, I., Ernst, A. (2005b): Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts. Clin. Neurophysiol. 116(9), 2216-2219.*

## 5.2 Pathophysiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens

*Basta, D., Todt, I., Goepel, F., Ernst, A. (2008b): Loss of saccular function after cochlear implantation: The diagnostic impact of intracochlear electrically elicited VEMPs. Audiology & Neurotology 13(3), 187-192.*

*Ernst, A., Basta, D., Seidl, R. O., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A. (2005): Management of posttraumatic vertigo. Otolaryngol. Head & Neck Surg. 132(4), 554-558.*

*Singbartl, F., Basta, D., Seidl, R.O., Ernst, A., Todt, I. (2006): Perioperative recordings of vestibular-evoked myogenic potentials in otosclerosis. Otol. Neurotol. 27(8), 1070-1073.*

*Todt, I., Hennies, H. C., Basta, D., Ernst, A. (2005): Vestibular dysfunction of patients with mutations of Connexin 26. Neuroreport 16(11), 1179-1181.*

*Ernst, A., Todt, I., Seidl, R. O., Eisenschenk, A., Blödw, A., Basta, D. (2006): The application of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in otoneurosurgery. Otolaryngol. Head & Neck Surg 135, 286-290.*

### *Funktionsdefizite aufgrund von Druckveränderungen im Vestibulum labyrinthi*

Bei keinem der Patienten mit präoperativ normalen Luftleitungs-VEMPs waren diese nach Insertion einer Cochlea-Implantat-Elektrode noch auslösbar. Jedoch konnten mit Hilfe der Knochenleitungsstimulation postoperativ bei 37,5 % der Patienten VEMPs evoziert werden (Basta et al., 2008b). Die Funktion des Utriculus und die Bogengangserregbarkeit wurden hingegen nicht durch die Implantation beeinträchtigt. Eine intracochleäre elektrische Stimulation über die Cochlea-Implantat-Elektrode konnte im monophasischen Modus (0,4 bis 1,2 mA) bei allen Patienten VEMPs induzieren. Die mit Hilfe dieser neu entwickelten Methodik gemessenen Potentiale wurden als eVEMPs bezeichnet. Die Schwelle der eVEMPs lag bei  $0,83 \pm 0,02$  mA für apikale Elektroden und bei  $0,94 \pm 0,02$  mA für basale Elektroden. Bei bipolarer Stimulation war die Auslösung von eVEMPs bis zur maximalen Reizstromstärke von 1,2 mA nicht möglich.

In der zweiten hier vorgestellten Untersuchung wurde bei 25,4 % der Patienten mit Schwindelbeschwerden nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma (Sturz, Stoßverletzung) eine Dysfunktion der Otolithenorgane festgestellt (Ernst et al., 2005). Einige Patienten zeigten gleichzeitig auch Symptome des BPPV. In 87,5 % der Fälle waren Utriculus und Sacculus gleichermaßen betroffen. Bei nur 12,5 % der Patienten blieb zumindest die Sacculusfunktion erhalten. Neben den beschriebenen plötzlichen Veränderungen können auch otosklerotische Prozesse die Funktion des Sacculus modifizieren. So waren von 25 Patienten, bei denen eine Otosklerose diagnostiziert werden konnte, in der hier vorgestellten Untersuchung (Singbartl et al., 2006) nur in 11 Fällen (44 %) normale

VEMPs ableitbar. Es wird angenommen, dass sich die Dysfunktion des Sacculus durch otosklerotisch bedingte Volumenveränderungen im Vestibulum labyrinthi ergibt. Diese Hypothese wird auch dadurch gestützt, dass sich nach einer erfolgreichen Stapedotomie die Sacculusfunktion zumindest bei 12 % der Patienten wieder normalisiert.

#### *Dysfunktion der Otolithenorgane bei Patienten mit Connexin 26-Mutationen*

Von den 7 in der hier beschriebenen Studie (Todt et al., 2005) untersuchten Patienten waren 6 heterozygote Träger der Mutation. Alle Patienten wiesen einen Hörverlust auf, der jedoch individuell sehr variabel ausgeprägt war. Die Bogengangsfunktion wurde während einer kalorischen Stimulation mit Hilfe von video-okulographischer Nystagmusauswertung bestimmt. Sie war bei allen Patienten unauffällig. Der Utriculus zeigte bei 6 von 7 Patienten eine normale Funktion. Hingegen konnte die Sacculusfunktion (geprüft mit Hilfe der Knochenleitungs-VEMP-Messung) bei nur 2 Patienten als normal klassifiziert werden.

#### *Modifikation des VOR und VCR durch Erkrankungen am VIII. Hirnnerven*

Für die in diesem Abschnitt dargestellte Studie (Ernst et al., 2006), wurden Patienten mit einem radiologisch diagnostizierten Neurinom (AKN) bzw. einem mikrovaskulären Kompressionssyndrom (MVKS) am VIII. Hirnnerven hinsichtlich der Funktion des Gleichgewichtssystems untersucht. Im Funktionstest des VOR (Bogengangsstimulation auf der betroffenen Seite) zeigten 33,3 % der Patienten mit einem AKN pathologische Werte. Der VCR war hingegen bei 78 % der Patienten nicht auslösbar (Sacculusstimulation auf der betroffenen Seite). Nach der Tumorentfernung konnte bei 14 % der Patienten ein normaler VCR (normales VEMP) festgestellt werden. Die Wiederherstellung dieser Funktion war dabei stark abhängig von der Tumorgroße. Während der Tumorentfernung zeigte sich die direkte elektrische Stimulation des Nervus vestibularis inferior (Basta et al., 2005c) als sehr hilfreich hinsichtlich des Mappings der neuronalen Strukturen und bei der Funktionskontrolle des Nerven.

Von den Patienten mit einem MVKS hatten 15 % eine pathologische Funktion des VOR. Bei 37 % war der VCR nicht auslösbar. Nach einer erfolgreichen Dekompression des 8. Hirnnerven konnte jedoch bei 78 % der Patienten eine normale Funktion mit Hilfe der VEMPs nachgewiesen werden.

*Basta, D., Todt, I., Goepel, F., Ernst, A. (2008b): Loss of saccular function after cochlear implantation: The diagnostic impact of intracochlear electrically elicited VEMPs. Audiology & Neurotology 13(3), 187-192.*

*Basta, D., Todt, I., Goepel, F., Ernst, A. (2008b): Loss of saccular function after cochlear implantation: The diagnostic impact of intracochlear electrically elicited VEMPs. Audiology & Neurotology 13(3), 187-192.*

*Basta, D., Todt, I., Goepel, F., Ernst, A. (2008b): Loss of saccular function after cochlear implantation: The diagnostic impact of intracochlear electrically elicited VEMPs. Audiology & Neurotology 13(3), 187-192.*



*Basta, D., Todt, I., Goepel, F., Ernst, A. (2008b): Loss of saccular function after cochlear implantation: The diagnostic impact of intracochlear electrically elicited VEMPs. Audiology & Neurotology 13(3), 187-192.*

*Basta, D., Todt, I., Goepel, F., Ernst, A. (2008b): Loss of saccular function after cochlear implantation: The diagnostic impact of intracochlear electrically elicited VEMPs. Audiology & Neurotology 13(3), 187-192.*

*Basta, D., Todt, I., Goepel, F., Ernst, A. (2008b): Loss of saccular function after cochlear implantation: The diagnostic impact of intracochlear electrically elicited VEMPs. Audiology & Neurotology 13(3), 187-192.*

*Ernst, A., Basta, D., Seidl, R. O., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A. (2005): Management of posttraumatic vertigo. Otolaryngol. Head & Neck Surg. 132(4), 554-558.*

*Ernst, A., Basta, D., Seidl, R. O., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A. (2005): Management of posttraumatic vertigo. Otolaryngol. Head & Neck Surg. 132(4), 554-558.*

*Ernst, A., Basta, D., Seidl, R. O., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A. (2005): Management of posttraumatic vertigo. Otolaryngol. Head & Neck Surg. 132(4), 554-558.*

*Ernst, A., Basta, D., Seidl, R. O., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A. (2005): Management of posttraumatic vertigo. Otolaryngol. Head & Neck Surg. 132(4), 554-558.*

*Ernst, A., Basta, D., Seidl, R. O., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A. (2005): Management of posttraumatic vertigo. Otolaryngol. Head & Neck Surg. 132(4), 554-558.*



*Singbartl, F., Basta, D., Seidl, R.O., Ernst, A., Todt, I. (2006): Perioperative recordings of vestibular-evoked myogenic potentials in otosclerosis. Otol. Neurotol. 27(8), 1070-1073.*

*Singbartl, F., Basta, D., Seidl, R.O., Ernst, A., Todt, I. (2006): Perioperative recordings of vestibular-evoked myogenic potentials in otosclerosis. Otol. Neurotol. 27(8), 1070-1073.*

*Singbartl, F., Basta, D., Seidl, R.O., Ernst, A., Todt, I. (2006): Perioperative recordings of vestibular-evoked myogenic potentials in otosclerosis. Otol. Neurotol. 27(8), 1070-1073.*

*Singbartl, F., Basta, D., Seidl, R.O., Ernst, A., Todt, I. (2006): Perioperative recordings of vestibular-evoked myogenic potentials in otosclerosis. Otol. Neurotol. 27(8), 1070-1073.*

*Todt, I., Hennies, H. C., Basta, D., Ernst, A. (2005): Vestibular dysfunction of patients with mutations of Connexin 26. Neuroreport 16(11), 1179-1181.*

*Todt, I., Hennies, H. C., Basta, D., Ernst, A. (2005): Vestibular dysfunction of patients with mutations of Connexin 26. Neuroreport 16(11), 1179-1181.*

*Todt, I., Hennies, H. C., Basta, D., Ernst, A. (2005): Vestibular dysfunction of patients with mutations of Connexin 26. Neuroreport 16(11), 1179-1181.*

*Ernst, A., Todt, I., Seidl, R. O., Eisenschenk, A., Blödow, A., Basta, D. (2006): The application of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in otoneurosurgery. Otolaryngol. Head & Neck Surg 135, 286-290.*



*Ernst, A., Todt, I., Seidl, R. O., Eisenschenk, A., Blödow, A., Basta, D. (2006): The application of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in otoneurosurgery. Otolaryngol. Head & Neck Surg 135, 286-290.*

*Ernst, A., Todt, I., Seidl, R. O., Eisenschenk, A., Blödow, A., Basta, D. (2006): The application of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in otoneurosurgery. Otolaryngol. Head & Neck Surg 135, 286-290.*

*Ernst, A., Todt, I., Seidl, R. O., Eisenschenk, A., Blödow, A., Basta, D. (2006): The application of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in otoneurosurgery. Otolaryngol. Head & Neck Surg 135, 286-290.*

*Ernst, A., Todt, I., Seidl, R. O., Eisenschenk, A., Blödow, A., Basta, D. (2006): The application of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in otoneurosurgery. Otolaryngol. Head & Neck Surg 135, 286-290.*

### 5.3 Bedeutung der Otolithenorgane für die posturale Kontrolle

*Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. J. Vest. Res. 17 (1), 25-31.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

In der ersten Untersuchung (Basta et al., 2007) wurde die Gleichgewichtskontrolle von 22 Patienten mit ausschließlicher Otolithenfunktionsstörung simultan mit Hilfe des Equitest<sup>®</sup>- und des Swaystar<sup>®</sup>-Systems untersucht. Das Equitest<sup>®</sup>-System ermittelte dabei unter Verwendung einer Kraftaufnehmerplatte die Gewichtsverteilung über die Fußflächen, währenddessen das Swaystar<sup>®</sup>-System die Winkelgeschwindigkeit der Oberkörperbewegung registrierte. Die Testbatterie enthielt 10 Standaufgaben unter verschiedenen sensomotorischen Bedingungen. Das waren im Einzelnen:

Sensorischer Organisationstest (SOT)

*standing with eyes open/eyes closed (1/2), the visual surround moves while standing with eyes open (3), tilting the platform (pitch direction), standing with eyes open/eyes closed (4/5), the visual surround moves while tilting the platform, standing with eyes open (6)*

Motorischer Kontrolltest (MCT)

*backward (translational) movement of the platform while standing with eyes open (6°/s) (8)*

*backward (translational) movement of the platform while standing with eyes open (8°/s) (9)*

*forward (translational) movement of the platform while standing with eyes open (6°/s) (11)*

*forward (translational) movement of the platform while standing with eyes open (8°/s) (12)*

Die Ergebnisse wurden mit alters- und geschlechtsrelationierten gesunden Probanden verglichen.

Die Messungen mit dem Equitest<sup>®</sup>-System ergaben nur bei den Konditionen 4 und 5 einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit kombinierter Utriculus- sowie Sacculusfunktionsstörung und gesunden Probanden. Patienten mit isolierter Dysfunktion des Utriculus zeigten in keiner Kondition signifikant größere Körperschwankungen als die Kontrollgruppe. Bei einem Vergleich der Ergebnisse mit den im Equitest<sup>®</sup>-System implementierten Normwerten wurde die Körperschwankung bei nur maximal 41 % der Patienten mit Utriculusfunktionsstörung und 75 % der Patienten mit Sacculus- und Utriculusfunktionsstörung in mindestens einer Kondition als pathologisch bewertet.

Die simultane Registrierung der Oberkörperschwankung ergab hingegen signifikante Unterschiede in den Konditionen 2; 3 und 5 zwischen Patienten mit isolierter Dysfunktion des Utriculus und der Kontrollgruppe. Patienten mit kombinierter Utriculus- und Sacculusfunktionsstörung zeigten sogar in den Konditionen 1 bis 6 signifikant höhere Schwankungswerte als gesunde Probanden.

In der zweiten, in diesem Abschnitt vorgestellten Studie (Basta et al., 2005a) wurde die Oberkörperschwankung von Patienten mit Otolithenfunktionsstörungen unter verschiedenen

sensorischen Bedingungen während komplexer Gang- und Standaufgaben untersucht. Patienten mit isolierter Dysfunktion des Utriculus bzw. mit einer kombinierten Sacculus- und Utriculusfunktionsstörung aber mit normaler Bogengangsfunktion absolvierten den Standard Balance Defizit-Test (SBDT), der die folgenden Konditionen enthält:

Stehen (Augen offen/geschlossen) (1/2), Stehen auf einem Bein (Augen offen/geschlossen) (3/4), Tip-Top Schritte (5), Stehen auf Schaumstoff (Augen offen/geschlossen) (6/7), Stehen auf Schaumstoff auf einem Bein (8), Tip-Top Schritte auf Schaumstoff (9), Laufen und Kopf rotieren (10), Laufen und Kopfnicken (11), Laufen mit geschlossenen Augen (12), Treppensteigen (13), Laufen über Hindernisse (23 cm hoch) (14).

Außerdem wurden die vestibulospinalen Tests nach Romberg und Unterberger durchgeführt.

Nur 40 % der Patienten mit isolierter Utriculusdysfunktion hatten pathologische Ergebnisse in den vestibulospinalen Tests. Im SBDT zeigten hingegen 66,7 % pathologische Oberkörperschwankungen bei komplexen Gangübungen, die zumeist auf Schaumstoff oder mit geschlossenen Augen absolviert wurden. Bei einfachen Stehübungen mit geschlossenen Augen auf Schaumstoff oder auf festem Boden erreichten noch 61,1 % pathologische Werte.

Lag eine Funktionsstörung sowohl des Utriculus als auch des Sacculus vor, wurden 46,2 % in den vestibulospinalen Tests als pathologisch bewertet. Im SBDT wiesen sogar 84,6 % der Patienten pathologische Schwankungen beim Stehen mit geschlossenen Augen auf einer Schaumstoffmatte auf. Beim Stehen mit geschlossenen Augen auf festem Boden wurden immerhin noch 76,9 % als pathologisch hinsichtlich ihrer Oberkörperschwankung klassifiziert. Wie auch schon bei den Patienten mit isolierter Utriculusfunktionsstörung zeigten auch Patienten mit kombinierter Otolithenfunktionsstörung sehr häufig bei komplexen Bewegungsabläufen (z. B. tandem steps) signifikant größere Körperschwankungen als alters- und geschlechtsrelationierte gesunde Probanden.

*Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. J. Vest. Res. 17 (1), 25-31.*

*Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. J. Vest. Res. 17 (1), 25-31.*



*Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. J. Vest. Res. 17 (1), 25-31.*

*Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. J. Vest. Res. 17 (1), 25-31.*

*Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. J. Vest. Res. 17 (1), 25-31.*

*Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. J. Vest. Res. 17 (1), 25-31.*

*Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. J. Vest. Res. 17 (1), 25-31.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*



*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*



*Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. Hum. Mov. Sci. 24/2, 268-279.*

## 5.4 Zentrale Kompensation von Otolithenfunktionsstörungen

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

In der hier dargestellten Untersuchung (Basta et al., 2008c) führten 26 Patienten mit einer Otolithenfunktionsstörung ein vestibuläres Rehabilitationstraining durch. Dabei wurden Übungen absolviert, bei denen Patienten mit einer Sacculus- oder Utriculusdysfunktion besonders häufig pathologische Körperschwankungen zeigen (Basta et al., 2005a).

Folgende Übungen wurden täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen (ohne Wochenende) jeweils 5x absolviert:

- Stehen (Augen geschlossenen)
- Stehen auf Schaumstoff (Augen offen)
- Stehen auf Schaumstoff (Augen geschlossen)
- 8 Tandemschritte auf Schaumstoff (Augen offen).

Zudem wurde bei jeder Session vor und nach dem Training eine Messung der Körperschwankung unter den spezifischen Übungsbedingungen durchgeführt.

Insgesamt 13 Patienten erhielten während des Trainings auditorische Feedbackinformationen über ihre Oberkörperschwankungen. Während der Messungen wurden diese nicht angeboten. Dadurch konnte festgestellt werden, ob die Veränderung nicht nur direkt während der Aktivierung des Feedbacksystems, sondern auch nach der Übung und ohne Feedback vorhanden war.

Die anderen 13 zur Feedbackgruppe alters- und geschlechtsrelationierten Patienten führten das Training ohne auditorische Feedbacksignale durch.

Etwa 85 % der Patienten zeigten eine signifikant geringere Körperschwankung nach dem 10-tägigen Training in mindestens einer Kondition. Dabei war die Übung „8 Tandemschritte auf Schaumstoff (Augen offen)“ am häufigsten erfolgreich. Die größte Verringerung der Körperschwankung trat jedoch bei der Übung „Stehen auf Schaumstoff (Augen geschlossen)“ auf.

Zwei Patienten wiesen keine Verbesserung der posturalen Kontrolle durch das Feedbacktraining auf. Die Ursache dafür ist bisher unklar.

Patienten der Trainingsgruppe ohne Feedback zeigten zu keinem Zeitpunkt des Trainings eine signifikante Veränderung der Körperschwankung.

Die Mittelwerte der prozentualen Veränderung der Schwankung zwischen der Messung vor und nach dem Trainingsprogramm unterschied sich zudem signifikant in allen Übungen zwischen den Patienten mit und ohne Feedbacktraining.

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*



*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*



*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

*Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. Gait & Posture 28/3,397-404.*

## 6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Funktion der Otolithenorgane im vestibulären System des Menschen und ihre Bedeutung bei der Gewährleistung der posturalen Kontrolle dargestellt. Neben der Charakterisierung des VCR und der Weiterentwicklung von Methoden für die Otolithenfunktionsdiagnostik konnten Schädigungsmechanismen und deren Einfluss auf die posturale Kontrolle aufgezeigt werden. Abschließend wird ein Therapieansatz beschrieben, der für die erfolgreiche zentrale Kompensation von Gleichgewichtsdefiziten ein Neurofeedback-Training verwendet.

### 6.1 Physiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens

Die Ergebnisse der direkten elektrischen Stimulation des Nervus vestibularis inferior belegen erstmals eindeutig am Menschen, dass VEMPs durch die Aktivität des Sacculus ausgelöst werden. Das hat für die Funktionsdiagnostik eine große Bedeutung. Zusätzlich eröffnet die in der vorgestellten Studie neu entwickelte Technik der Ableitung elektrisch evozierter VEMPs die Möglichkeit, intraoperativ den superioren vom inferioren Anteil des Nervus vestibularis objektiv zu separieren (z. B. bei partieller Neurektomie oder Tumorentfernung). Mikroskopisch ist die Unterscheidung im Operationssitus fast unmöglich, da die Anteile des VIII. Hirnnerven beim Menschen sehr eng und verdrillt aneinander liegen. Mit Hilfe der neu entwickelten Methode ist es zudem möglich, Funktionsprüfungen des Nervus vestibularis inferior im Rahmen von intraoperativem Monitoring durchzuführen (z. B. bei der Entfernung eines häufig vom Nervus vestibularis inferior ausgehenden Schwannoms). Die deutlich verkürzte Latenz der Antwort gegenüber akustisch ausgelösten VEMPs entspricht den Erfahrungen aus dem Vergleich der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale mit elektrisch evozierten.

Es konnte auch gezeigt werden, dass die Latenzen der VEMPs stark vom verwendeten akustischen Stimulus abhängen. Deshalb wurden Normwerte mit dem effektivsten akustischen Stimulus (500 Hz) (Akin und Murnane, 2001) für den standardisierten Einsatz in der Funktionsdiagnostik erstellt.

Eine besondere Aussagekraft über die Funktionalität der Macula sacculi ist von den VEMP-Amplituden zu erwarten. Stellen die Latenzen der Antwort nur die Leitungsgeschwindigkeit peripherer und zentraler Bahnen dar, könnten die Amplituden qualitative und quantitative Aussagen über den Zustand des Sinnesepithels zulassen. Die tonische Aktivität der Halsmuskulatur hat beim Gesunden den bisher größten bekannten Einfluss auf die Amplitude der VEMPs (Akin et al., 2004).

Durch die in der Arbeit beschriebene Berechnung ist es erstmals möglich, auch quantitative Aussagen über den Zustand der Macula sacculi eines Patienten zu machen. Ist die gemessene Amplitude kleiner als der errechnete Wert, ist eine Unterfunktion der Macula sacculi anzunehmen.

Andererseits zeigen die Ergebnisse, dass auch beim Gesunden keine VEMP-Antwort erwartet werden kann, wenn die tonische Aktivität der Halsmuskulatur geringere Werte als 93,5  $\mu\text{V}$  (20 bis 40 Jahre), 104,8  $\mu\text{V}$  (41 bis 60 Jahre) oder 110,8  $\mu\text{V}$  (60 bis 76 Jahre) annimmt (Basta et al., 2008a). Liegt dieser minimale Muskeltonus nicht vor, ist eine Bewertung der VEMP-Messung nicht möglich. Um eine

quantitative Aussage über den Zustand der Macula sacculi machen zu können, sollte die tonische Aktivität sogar deutlich über diesen Werten liegen.

## **6.2 Pathophysiologie des vestibulo-collaren Reflexbogens**

In der klinischen Praxis ist die Frage nach möglichen Schädigungsmechanismen der Otolithenfunktion von besonderer Bedeutung. So war z. B. die Ursache des nach einer Cochlea-Implantat-Operation einsetzenden und teilweise lang anhaltenden Schwindelgefühls bisher ungeklärt (Ito, 1998; Fina et al., 2003) und kann nun auf eine Einschränkung der Sacculusfunktion zurückgeführt werden.

Wahrscheinlich ist die räumliche Nähe des Sacculus zum Ort der Insertion der Elektrode (am runden Fenster) für die besondere Vulnerabilität der Macula sacculi verantwortlich. Histologische Untersuchungen an Cochlea-Implant-Patienten (post mortem) unterstützen diese Annahme (Tien und Linthicum, 2002). Die Modifikation der Insertionstechnik und insbesondere des Insertionsortes scheint eine vielversprechende Strategie zur Vermeidung einer operationsbedingten Sacculusfunktionsstörung darzustellen (Todt et al., 2008).

Doch nicht nur der chirurgische Eingriff, sondern auch die Aktivierung des Cochlea-Implantat-Systems kann zu einem persistierenden postoperativen Schwindel beitragen. So konnte gezeigt werden, dass hohe aber dennoch nicht ungewöhnliche intracochleäre Stromreizungen im monopolaren Modus VEMPs an der ipsilateralen Halsmuskulatur auslösen können. Diese Sonderform der VEMPs wurde als eVEMPs bezeichnet. Die unterschiedlich hohen Schwellen für die Auslösbarkeit der eVEMPs innerhalb der Cochlea sind wahrscheinlich dadurch begründet, dass der apikale Teil der Cochlea näher am Nervus vestibularis liegt als der basale. Die Latenzen der Antworten entsprechen in etwa denen bei direkter elektrischer Stimulation des Nervus vestibularis inferior (Basta et al., 2005c). Deshalb ist es auch wahrscheinlich, dass eVEMPs nicht auf eine Co-Stimulation der Macula sacculi, sondern auf eine direkte Stimulation des Nervus vestibularis inferior zurückzuführen sind. Durch den Vergleich der eVEMP-Schwellen mit den ebenfalls intraoperativ ermittelten objektiven Schwellen der Hörnervpotentiale kann nun individuell eingeschätzt werden, ob möglicherweise eine Co-Stimulation des Nervus vestibularis inferior bei normaler Anwendung des Implantat-Systems zu erwarten ist. Gegebenenfalls kann zu diesem Zeitpunkt die Elektrodenlage noch optimiert werden, um postoperativ auftretende Schwindelsymptome bei Aktivierung des Implantat-Systems zu verhindern.

Aber nicht nur invasive Eingriffe können die Funktion der Otolithenorgane beeinflussen. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, kann die Funktion der Schweresinnesorgane durch eine plötzliche hohe lineare Beschleunigung (z. B. durch ein Kopfanpralltrauma) oder durch otosklerotische Veränderungen im Bereich des Vestibulum labyrinthi beeinträchtigt werden. Bisher wurden derartige Mechanismen und deren Ursächlichkeit für meist lang anhaltende und schwer zu therapierende Beschwerden stark unterschätzt.

Die Beeinflussung der Leitungsfähigkeit des VIII. Hirnnerven kann ähnliche Schwindelsymptome auslösen wie eine Schädigung der Otolithenorgane selbst. So konnte bei MVKS- aber vor allem bei

AKN-Patienten ein Ausfall des VCR auf der betroffenen Seite festgestellt werden. Der große Unterschied hinsichtlich der Erfolgsrate einer operativen Funktionswiederherstellung des VCR zwischen den Patienten mit AKN und MVKS kann dadurch erklärt werden, dass dauerhafte histologische Schäden am Nervus vestibularis inferior eher durch die Tumorgnese als durch eine vaskuläre Kompression zu erwarten sind. Tumore am VIII. Hirnnerven entwickeln sich zudem meist aus dem inferioren Anteil des Nerven, was einen Untergang dieser Struktur spätestens bei der chirurgischen Tumorentfernung zur Folge hat.

Als kongenitale Ursache für eine Sacculusfunktionsstörung konnte die Connexin 26-Mutation charakterisiert werden. Interessanterweise sind durch die Mutation vor allem der Sacculus und weniger der Utriculus und die Bogengänge betroffen, obwohl im Utriculus und Sacculus das Connexin 26-Kanalprotein gleichermaßen vertreten ist (Kikuchi et al., 1994). Die unterschiedlichen Effekte der Mutation auf die verschiedenen vestibulären Rezeptoren können mit Hilfe der variablen Expression der Connexine 30 und 43 erklärt werden. Es wird angenommen, dass eine Mutation des Connexin 26 zu einer Upregulation dieser Proteine im Utriculus und in den Cristae führt. Hingegen bleibt diese in der Cochlea und ihrer phylogenetisch verwandten Struktur, dem Sacculus, aus. Die Schädigung setzt deshalb vornehmlich dort an. Unterstützt wird die Annahme auch durch histologische Befunde, die bei Patienten mit einer Connexin 26-Mutation degenerative Veränderungen speziell im Sacculus und der Cochlea beschreiben (Tsuzuku et al., 1992).

### **6.3 Bedeutung der Otolithenorgane für die posturale Kontrolle**

Patienten mit einer Otolithenfunktionsstörung zeigten eine erheblich beeinträchtigte posturale Kontrolle während Stand- und Gangübungen. In besonderem Maße war das bei der Reduzierung von propriozeptiven und/oder visuellen Inputs zu beobachten (Petersen et al., 1995). Es konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten mit Otolithenfunktionsstörungen verstärkt Oberkörperbewegungen für die Aufrechterhaltung der posturalen Kontrolle einsetzen. Eine zusätzliche Funktionsstörung des Sacculus (neben der des Utriculus) steigert zudem die Empfindlichkeit der Patienten auf sensomotorische Reize deutlich.

Patienten mit einer isolierten oder kombinierten Otolithenfunktionsstörung schwanken signifikant häufiger pathologisch seitwärts als nach vorn und hinten. Dabei sind die Werte der Winkelgeschwindigkeit signifikant häufiger pathologisch als die eigentlichen Schwankungswinkel. Inwiefern diese Ergebnisse eine Otolithenfunktionsstörung charakterisieren, kann erst durch die Untersuchung dieser Parameter an Patienten mit anderen vestibulären Funktionsstörungen festgestellt werden.

### **6.4 Zentrale Kompensation von Otolithenfunktionsstörungen**

Es konnte deutlich gezeigt werden, dass Patienten mit einer Otolithenfunktionsstörung die zusätzliche Information hinsichtlich ihrer Körperschwankung über den auditorischen Signalweg sinnvoll

verarbeiten können und dadurch ihre posturale Kontrolle auch unter eingeschränkten sensorischen Bedingungen verbessern. Das ist sehr bedeutsam, da Situationen mit depriviertem visuellen und propriozeptiven Input für das untersuchte Patientenklientel im Alltag eine besonders große Schwierigkeit darstellen.

Die Verwendung eines sensorischen Feedbacksystems im Rahmen des Gleichgewichtstrainings scheint zudem in erheblichem Maße die zentrale Kompensation einer Otolithenfunktionsstörung zu unterstützen. Wahrscheinlich liegen diesem Vorgang Prozesse des Reiz-Reaktions-Lernens zugrunde, wobei der unbedingte Reiz das Feedbacksignal darstellt. Den bedingten Reiz bilden die entsprechend der gewählten Konditionen (Schaumstoff, Augen geschlossen) verbliebenen kinästhetischen Afferenzen der Propriozeption. Das Feedbacksignal übernimmt in der initialen Phase des Trainings seine Signalfunktion durch eine komplexe operante Konditionierung hinsichtlich der Vermeidung einer Tonperzeption. Nur durch diese Prozesse ist es zu erklären, dass der Patient seine Körperhaltung nach dem Training auch ohne das Feedbacksignal signifikant besser kontrollieren kann als zuvor. Es bleibt zu untersuchen, wie lange der Trainingseffekt anhält. Da zentrale vestibuläre Signalkreise eng mit dem limbischen System verknüpft sind (Balaban, 2004), kann davon ausgegangen werden, dass sich der hohe Extinktionswiderstand emotional verknüpfter Konditionierungen (LaBar et al., 1998) auf die längerfristigen Erfolgsaussichten der Therapie positiv auswirkt.



## 7. Literatur

Akin, F. W., Murnane, O. D. (2001): Vestibular evoked myogenic potentials: Preliminary report. *J. Am. Acad. Audiol.* 12, 445-452.

Akin, F. W., Murnane, O. D., Panus, P. C., Caruthers, S. T., Wilkinson, A. E., Proffitt, T. M. (2004): The influence of voluntary tonic EMG level on the vestibular-evoked myogenic potential. *J. Rehab. Res. Dev.* 41, 473-480.

Arai, Y., Suzuki, J. I., Hess, B. J. M., Henn, V. (1990): Caloric nystagmus in three dimensions under otolithic control in rhesus monkeys. *ORL* 52, 218-225.

Balaban, C. D. (2004): Projections from the parabrachial nucleus to the vestibular nuclei: potential substrates for autonomic and limbic influences on vestibular responses. *Brain Res.* 996(1), 126-37.

Basta, D., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A., Ernst, A. (2005a): Postural control in otolith disorders. *Hum. Mov. Sci.* 24/2, 268-279.

Basta, D., Todt, I., Ernst, A. (2005b): Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts. *Clin. Neurophysiol.* 116(9), 2216-2219.

Basta, D., Todt, I., Eisenschenk, A., Ernst, A. (2005c): Vestibular evoked myogenic potentials induced by intraoperative electrical stimulation of the human inferior vestibular nerve. *Hear. Res.* 204(1-2), 111-114.

Basta, D., Clarke, A., Ernst, A., Todt, I. (2007): Stance performance under different sensorimotor conditions in patients with post-traumatic otolith disorders. *J. Vest. Res.* 17 (1), 25-31.

Basta, D., Todt, I., Ernst, A. (2008a): Characterization of age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *J. Vest. Res.* (in press).

Basta, D., Todt, I., Goepel, F., Ernst, A. (2008b): Loss of saccular function after cochlear implantation: The diagnostic impact of intracochlear electrically elicited VEMPs. *Audiol. Neurotol.* 13(3), 187-192.

Basta, D., Singbartl, F., Todt, I., Clarke, A., Ernst, A. (2008c): Vestibular rehabilitation by auditory feedback in otolith disorders. *Gait & Posture* 28/3, 397-404.

Beck, C., Bader, J. (1963): A contribution to the fine anatomy of the human inner ear comprehensively demonstrated on a new labyrinth model. *Arch. Ohren Nasen Kehlkopfheilkd.* 181, 245-67.

Blanks, R. H. I., Anderson, J. H., Precht, W. (1978): Response characteristics of semicircular canal and otolith systems in the cat. II. Response of trochlear motoneurons. *Exp. Brain Res.* 25, 369-390.

Bolton, P. S., Endo, K., Goto, D., Imagawa, M., Sasaki, M., Ochino, Y., Wilson, V. Y. (1992): Connections between otic nerve and dorsal neck motoneurons of the decerebrate cat. *J. Neurophysiol.* 67(6), 1695-1697.

Brandt, T., Dieterich, M. (1999): The vestibular cortex: Its locations, functions and disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 871, 293-312.

Brodal, A. (1974): Anatomy of the vestibular nuclei and their connections. In: Kornhuber, H. H. (ed.) *Handbook of sensory physiology, The vestibular system.* Springer Verlag, New York.

Büttner, U., Büttner, U. W. (1978): Parietal Cortex (2v) neuronal activity in the alert monkey during natural vestibular and optokinetic stimulation. *Brain Res.* 153, 92-397.

Büttner, U., Büttner-Ennever, J. A. (1988): Present concepts of oculomotor organization In: Büttner-Ennever, J. (ed.) *Neuroanatomy of the oculomotor system.* Elsevier, Amsterdam.

Cannon, S. C., Robinson, D. A. (1985): Neural integrator failure from brain stem lesions in monkey. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (Suppl 3)* 26, 57-63.

Carlström, D., Engström, H., Hjorth, S. (1953): Electron microscope and x-ray diffraction studies of otoconia. *Laryngoscope* 63, 1052-1057.

Cazals, Y., Aran, J. M., Erre, J. P. (1983): Intensity difference thresholds assessed with eighth nerve and cortex potentials: Compared values from cochlear and vascular responses. *Hear. Res.* 10, 263-268.

Clarke, A., Schonfeld, U., Helling, K. (2003): Unilateral examination of utricle and saccule function. *J. Vest. Res.* 13, 215-225.

- Cody, D. T. R., Bickford, R. G. (1969): Average evoked myogenic responses in normal man. *Laryngoscope* 79, 400-446.
- Cohen, B., Raphan, T. (2004): The Physiology of the vestibuloocular reflex (VOR). In: Highstein, S. M., Fay, R. R., Popper, A. N. (eds.) *The vestibular system*. Springer Verlag, New York.
- Colebatch, J. G., Halmagyi, G. M., Skuse, N. F. (1994): Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *Neurosurg. Psychiatry* 57, 190-197.
- Correia, M. J. (1992): Filtering properties of hair cells. *Ann. NY. Acad. Sci.* 656, 49-57.
- Crawford, A. C., Evans, M. G., Fettiplace, R. (1989): Activation and adaptation of transducer currents in turtle hair cells. *J. Physiol.* 419, 405-434.
- Crawford, J. D., Cadera, W., Vilis, T. (1991): Generation of torsional and vertical eye position signals by interstitial nucleus of Cajal. *Science* 252, 1551-1553.
- Curthoys, I. S., Blanks, R. H. I., Markham, C. H. (1977): Semicircular Canal Functional Anatomy in Cat, Guinea Pig and Man. *Acta Otolaryngol.(Stockh)* 83, 258-265.
- Davis, A., Moorjani, P. (2003): The epidemiology of hearing and balance disorders. In: Luxon, M. C., Furmann, I. M., Martini, A., Stephens, D. (eds.) *Textbook of Audiological Medicine*, Dunitz Verlag, London, 89-99.
- De Waele, C., Huy, P. T., Diard, J. P., Freyss, G., Vidal, P. (1999): Saccular dysfunction in Meniere's disease. *Am. J. Otol.* 20, 223-232.
- De Zeeuw, C. I., Wylie, D. R., Digiorgi, P. L., Simpson, J. I. (1994): Projections of individual PURKINJE cells of identified zones in the flocculus to the vestibular and cerebellar nuclei in the rabbit. *J. Comp. Neurol.* 349, 428-448.
- Dieringer, N. (1995): 'Vestibular compensation': neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Prog. Neurobiol.* 46(2-3), 97-129.
- Dozza, M., Horak, F. B., Chiari, L. (2007): Auditory biofeedback substitutes for loss of sensory information in maintaining stance. *Exp. Brain Res.* 32, 37-48.

Eatock, R. A., Corey, D. P., Hudspeth, A. J. (1987): Adaptation of mechano-electrical transduction in hair cells of the bullfrog sacculus. *J. Neurosci.* 7, 2821-2836.

Eatock, R. A., Hutzler, M. J. (1992): Ionic currents of mammalian vestibular hair cells. *Ann. NY. Acad. Sci.* 656, 58-74.

Ernst, A., Basta, D., Seidl, R. O., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A. (2005): Management of posttraumatic vertigo. *Otolaryngol. Head & Neck Surg.* 132(4), 554-558.

Ernst, A., Todt, I., Seidl, R. O., Eisenschenk, A., Blödown, A., Basta, D. (2006): The application of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in otoneurosurgery. *Otolaryngol. Head & Neck Surg* 135, 286-290.

Faugier – Grimaud, S., Ventre, J. (1989): Anatomic connections of the inferior parietal cortex (area 7) with subcortical structures related to vestibulo-ocular function in monkey. *J. Comp. Neurol.* 280, 1-14.

Fay, R. R., Popper, A. N. (1980): Structure and function in teleost auditory system. In: Popper, A. N., Fay, R. R. (eds.) *Comparative studies of hearing in vertebrates.* Springer Verlag, New York.

Fernandez, C., Alzate, R., Lindsay, J. R. (1960): Experimental observations on postural nystagmus. II. Lesions of the nodulus. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 69, 94-114.

Fettiplace, R., Crawford, A. C., Evans, M. G. (1992): The hair cell's mechano-electrical transducer channel. *Ann. NY. Acad. Sci.* 656, 1-11.

Fina, M., Skinner, M., Goebel, J. A., Piccirillo, J., Neely, J. G., Black, O. (2003): Vestibular dysfunction after cochlear implantation. *Otol. Neurotol.* 24(2), 234-242.

Forge, A., Becker, B., Casalotti, S., Edwards, J., Marziano, N., Nevill, G. (2003): Gap junctions in the inner ear: comparison of distribution patterns in different vertebrates and assessment of connexin composition in mammals. *J. Comp. Neurol.* 467, 207–231.

Fredrickson, J. M., Figge, U., Scheid, P., Kornhuber, H. H. (1966): Vestibular Nerve Projection to the Cerebral Cortex of the Rhesus Monkey. *Exp. Brain Res.* 2, 318-327.

Fukushima, K., Kaneko, C. R. S., Fuchs, A. F. (1992): The neuronal substrate of integration in the oculomotor system. *Progress in Neurobiology* 39, 609-639.

- Furness, D. N., Hackney, C. M. (1985): Cross-links between stereocilia in the guinea pig cochlea. *Hearing Res.* 18, 177-188.
- Gleisner, L. L., Henriksson, N. G. (1964): Efferent and afferent activity pattern in the vestibular nerve of the frog. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 58(Suppl. 192), 90-103.
- Glindzicz, B. (2002): Hereditary deafness and phenotyping in humans. *Br. Med. Bull.* 63, 73–94.
- Grant, J. W., Best, W. A. (1987): Otolith-organ mechanics: lumped parameter model and dynamic response. *Aviat. Space Environ. Med.* 58, 970-976.
- Grant, J. W., Cotton, J. R. (1991): A model for otolith dynamic response with a viscoelastic gel layer. *J. Vest. Res.* 1, 139-151.
- Graybiel, A., Hartweg, E. A. (1974): Some afferent connections of the oculomotor complex in the cat. *Brain Res.* 81, 543-551.
- Grüsser, O. J., Pause, M., Schreier, U. (1982): Neuronal responses in the parietoinsular vestibular cortex of alert Java monkeys (*Macaca fascicularis*). In: Roucoux, A., Crommelinck, M. (eds.) *Physiological and Pathological Aspects of Eye Movements*. W. Junk Publications, The Hague.
- Grüsser, O. J., Pause, M., Schreier, U. (1990): Localization and responses of neurons in the perieto-insular vestibular cortex of the awake monkeys. *J. Physiol.* 430, 537-557.
- Halmagyi, G. M., Colebatch, J. G. (1995): Vestibular evoked myogenic potentials in the sternomastoid muscle are not of lateral canal origin. *Acta Otolaryngol.* 520, 1-3.
- Halmagyi, G. M., Curthoys, I. S. (1999): Clinical testing of otolith function. *Ann. NY. Acad. Sci.* 871, 195-204.
- Hamann, K.-F. (1987): Diagnostik bei Schwindelbeschwerden In: Hamann, K.-F. *Training gegen Schwindel*. Springer Verlag, New York, 2-6.
- Hamann, K.-F. (1994): Physiologie und Pathophysiologie des vestibulären Systems In: Naumann, H. H., Helms, J., Herberhold, C., Kastenbauer, E. (eds.) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis in 3 Bänden*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 260-297.

- Hartmann, R., Klinke, R. (1980): Efferent activity in the goldfish vestibular nerve and its influence on afferent activity. *Pflügers Arch.*, 388, 123-128.
- Hegemann, J., Honegger, F., Kupper, M., Allum, J. H. J. (2005): The balance control of bilateral peripheral vestibular loss subjects and its improvement with auditory prosthetic feedback. *J. Vest. Res.* 15, 1-8.
- Highstein, S. M., Fay, R. R., Popper, A. N. (1997): *The vestibular system*. Springer, New York.
- Hirata, Y., Highstein, S. M. (2001): Acute adaptation of the vestibuloocular reflex: Signal processing by floccular and ventral parafloccular PURKINJE cells. *J. Neurophysiol.* 85, 2267-2288.
- Howard, J., Hudspeth, A. J. (1987): Adaptation of mechano-electrical transduction in hair cells. *Discussions in Neurosciences* 4, 138-145.
- Hudspeth, A. J., Lewis, R. S. (1988): A model for electrical resonance and frequency tuning in saccular hair cells of the bullfrog (*Rana catesbeiana*). *J. Physiol.* 400, 275-297.
- Ikegami, H., Sasaki, M., Ochino, Y. (1994): Connections between otic nerve and neck flexor motoneurons of decerebrate cats. *Exp. Brain Res.* 98, 373-378.
- Imai, T., Moore, S. T., Raphan, T., Cohen, B. (2001): Interaction of the body, head and eyes during walking and turning. *Exp. Brain Res.* 136, 1-18.
- Ito, M. (1975): The vestibulo-cerebellar relationships: Vestibulo-ocular reflex arc and flocculus. In: Naunton, R. F. (ed.) *The Vestibular System*. Academic, New York.
- Ito, M. (1984): *The cerebellum and neural control*. Raven Press, New York.
- Ito, J. (1998): Influence of the multichannel cochlear implant on vestibular function: *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 118(6), 900-902.
- Jaeger, J., Henn, V. (1981): Habituation of the vestibuloocular reflex (VOR) in the monkey during sinusoidal rotation in the dark. *Exp. Brain Res.* 41, 108-112.

- Jones, S. M., Erway, L. C., Johnson, K. R., Yu, H., Jones, T. A. (2004) Gravity receptor function in mice with graded otoconial deficiencies. *Hear. Res.* 191, 34-40.
- Kentala, E., Vivas, J., Wall, C. (2003) Reduction of postural sway by use of vibrotactile balance prosthesis in subjects with vestibular deficits. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 112, 404-409.
- Kikuchi, T., Adams, J. C., Paul, D. L., Kimura, R. S. (1994): Gap junctional systems in the rat vestibular labyrinth: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Acta Otolaryngol.* 114, 520-528.
- Kushiro, K., Dai, M. J., Kunin, M., Yakushin, S. B., Cohen, B., Raphan, T. (2002): Compensatory and orienting eye movements induced by off-vertical axis rotation (OVAR) in monkeys. *J. Neurophysiol.* 88, 2445-2462.
- Kushiro, K., Dai, M. J., Kunin, M., Yakushin, S. B., Cohen, B., Raphan, T. (2002): Compensatory and orienting eye movements induced by off-vertical axis rotation in monkeys. *J. Neurophysiol.* 88,244-2462.
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., Phelps, E. A. (1998): Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 20(5), 937-945.
- Lannou, J., Cazin, L., Hamann, K. F. (1980): Responses of central vestibular neurons to horizontal linear acceleration in the rat. *Pflügers Arch.* 385, 123-129.
- Lockemann, U., Westhofen, M. (1991): Course of early vestibular compensation after acute labyrinthine lesions. A clinical-experimental longitudinal study. *Lar. Rhin. Otol.* 70, 326-329.
- McCue, M. P., Guinan, J. J. (1997): Sound evoked activity in primary afferent neurons of a mammalian vestibular system. *Am. J. Otol.* 18, 355-360.
- McGibbon, C. A., Wayne, P. M., Scarborough, D. M., Parker, S. W. (2004): Tai Chi and vestibular rehabilitation effects on gaze and whole-body stability. *J. Vest. Res.* 14(6), 467-478.
- Merfeld, D. M., Teiwes, W., Clarke, A. H., Scherer, H., Young, L. R. (1996): The dynamic Contribution of the Otolith organs to human ocular torsion. *Exp. Brain Res.* 110, 315-321.

- Mergner, T., Becker, W. (2003): A modelling approach to the human spatial orientation system. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1004, 303–315.
- Meyer zum Gottesberge, A. (1988): Imbalanced calcium homeostasis and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 460, 18-27.
- Miles, F. A., Lisberger, S. G. (1981): Plasticity in the vestibulo-ocular reflex: a new hypothesis. *Ann. Rev. Neurosci.* 4, 273-299.
- Miyamoto, T., Fukushima, K., Takada, T., de Wale, C., Vidal, P-P. (2005): Saccular projections in the human cerebral cortex. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1039, 124-131.
- Moller, A. R. (1995): *Intraoperative neurophysiologic monitoring.* Harwood, Luxembourg.
- Money, K. E., Bonen, L., Beatty, J. D., Kuehn, L. A., Sokoloff, M., Weaver, R. S. (1971): Physical properties of fluids and structures of vestibular apparatus of the pigeon. *Am. J. Physiol.* 220, 140-147.
- Nashner, L. M., Shupert, C. L., Horak, F. B., Black, F. O. (1989): Organization of posture controls: an analysis of sensory and mechanical constraints. *Prog. Brain Res.* 80, 411-418.
- Neuhauser, H. K., von Brevern, M., Radtke, A., Lezius, F., Feldmann, M., Ziese, T., Lempert, T. (2005): Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology* 65, 898-904.
- Ochino, Y. (2001): Otolith and semi circular canal inputs to single vestibular neurons in the cat. *Jpn. Biol. Science space* 15, 375-381.
- Ödkvist, L. M., Schwarz, D. W. F., Fredrickson, J. M., Hassler, R. (1974): Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*saimiri sciureus*). *Exp. Brain Res.* 21, 97-105.
- Ohmori, H. (1985): Mechano-electrical transduction currents in isolated vestibular hair cells of the chick. *J. Physiol.* 359, 561-581.
- Paige, G. D., Seitman, S. H. (1999): Characteristics of the VOR response to linear acceleration. *Ann. NY. Acad. Science* 871, 123-135.



- Pavlou, M., Lingeswaran, A., Davies, R. A., Gresty, M. A., Bronstein, A. M. (2004): Simulator based rehabilitation in refractory dizziness. *J. Neurol.* 251(8), 983-995.
- Perlmutter, S. I., Iwamoto, Y., Baker, J. F., Peterson, B. W. (1999): Spacial alignment of rotational and static tilt responses of vestibulospinal neurons in the cat. *J. Neurophysiol.* 82, 855-862.
- Petersen, H., Magnusson, M., Johansson, R. (1995): Vestibular stimulation perturbs human stance also at higher frequencies. *Acta Otol.* 520, 443 –446.
- Rasmussen, G. L., Gacek, R. (1958): Concerning the question of an efferent fibre component of the vestibular nerve of the cat. *Anat. Res.* 130, 361-362.
- Roberts, W. M., Howard, J., Hudspeth, A. J. (1988): Hair cells: transduction, tuning and transmission in the inner ear. *Ann. Rev. Cell Biol.* 4, 63-92.
- Robinson, T. (1975): Oculomotor control signals. In: Lennerstrand, G., Bach-Y-Rita, P. (eds.) *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical Implications.* Oxford, Pergamon Press, 337-374.
- Rosenhall, U. (1972): Vestibular macular mapping in man. *Ann. Oto. Rhinol. Laryngol.* 81, 339-351.
- Scherer, H. (1997): *Das Gleichgewicht.* Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- Schmidt, R. S. (1963): Frog labyrinthine efferent impulses. *Acta Otolaryngol. (Stockholm)* 50, 51-64.
- Sjostrom, H., Allum, J. H. J., Carpenter, M. G. (2003): Trunk sway measures of postural stability during clinical balance tests in patients with chronic whiplash injury symptoms. *Spine* 28, 1725-1734.
- Shimazu, H., Precht, W. (1966): Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. *J Neurophysiol.* 29(3):467-92.
- Shotwell, S. L., Jacobs, R., Hudspeth, A. J. (1981): Directional sensitivity of individual vertebrate hair cells to controlled deflection of their hair bundles. *Ann. NY. Acad. Sci.* 374, 1-10.
- Singbartl, F., Basta, D., Seidl, R.O., Ernst, A., Todt, I. (2006): Perioperative recordings of vestibular-evoked myogenic potentials in otosclerosis. *Otol. Neurotol.* 27(8), 1070-1073.
- Sloane, P. D. (2001): Dizziness. State of science. *Ann. Intern. Med.* 134, 823 - 832.

Smullen, J. L., Polak, M., Hodges, A. V., Payne, S. B., Telischi, F. F., Balkany, T. J. (2005): Facial nerve stimulation after cochlear implantation. *Laryngoscope* 115(6), 977-982.

Streubel, S. O., Cremer, P. D., Carey, J. P., Weg, N., Minor, L. B. (2001): Vestibular-evoked myogenic potentials in the diagnosis of superior canal dehiscence syndrome. *Acta Otolaryngol.* 545, 41-49.

Su, H. C., Huang, T. W. , Cheng, P. W. (2004): Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol. Neurotol.* 25, 977-980.

Szturm, T., Ireland, D. J., Lessing-Turner, M. (1994): Comparison of different exercise programs in the rehabilitation of patients with chronic peripheral vestibular dysfunction. *J. Vest. Res.* 4(6), 461-479.

Tien, H. C., Linthicum, F. H. J. (2002): Histopathologic changes in the vestibule after cochlear implantation. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 127(4), 260-264.

Todt, I., Basta, D., Ernst, A. (2008): Does the surgical approach in cochlear implantation influence the occurrence of postoperative vertigo? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138(1), 8-12.

Todt, I., Hennies, H. C., Basta, D., Ernst, A. (2005): Vestibular dysfunction of patients with mutations of Connexin 26. *Neuroreport* 16(11), 1179-1181.

Townsend, G. L., Cody, D. T. R. (1971): The averaged inion response evoked by acoustic stimulation: Its relation to the saccule. *Ann. Otol. Rhin. Laryngol.* 80, 121-131.

Tsuzuku, T., Kaga, K., Kanematsu, S., Shibata, A., Ohde, S. (1992): Temporal bone findings in keratitis, ichthyosis and deafness syndrome. *Ann. Otolaryngol. Rhinol. Laryngol.* 101, 413-416.

Tyler M., Danilov Y., Bach-Y-Rita, Y. (2003): Closing an open loop control system: vestibular substitution through the tongue. *J. Integr. Neurosci.* 2, 159-164.

Uchino, Y. (2001): Otolith and semicircular canal inputs to single vestibular neurons in cats. *Biol. Sci. Space* 15(4), 375-381.

Vilis, T., Hepp, K., Schwarz, U., Henn, V. (1989): On the generation of vertical and torsional rapid eye movements in the monkey. *Exp. Brain Res.* 77, 1-11.

Viiire, E., Sitarz, R. (2002): Vestibular rehabilitation using visual displays: preliminary study. *Laryngoscope* 112(3), 500-503.

von Stuckrad-Barre, S. (2002): Leitsymptom Schwindel - Ein häufiges Symptom mit unterschiedlichen, aber oftmals gut behandelbaren Ursachen. *Hess. Ärztebl.* 5, 261 - 266.

von Stuckrad-Barre, S., Strupp, M. (2000): Schwindel bei älteren Patienten von enormer Relevanz. *Geriatrie in der Praxis. Der Hausarzt* 10, 62 - 68.

Waespe, W., Büttner, U., Henn, V. (1981): Input-Output Activity of the Primata Flocculus During Visual-Vestibular Interaction. *Ann. NY. Acad. Sci.* 374, 491-503.

Waespe, W., Cohen, B. (1983): Flocculectomy and Unit Activity in the Vestibular Nuclei During Visual-Vestibular Interactions. *Exp. Brain Res.* 51, 23-35.

Waespe, W., Cohen, B., Raphan, T. (1983): Role of the Flocculus and Paraflocculus in Optokinetic Nystagmus and Visual-Vestibular Interactions. *Exp. Brain Res.* 50, 9-33.

Waespe, W., Cohen, B., Raphan, T. (1985): Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science* 228, 199-202.

Wall, C., Weinberg, M. S. (2003): Balance prosthesis for postural control. *IEEE BME* 22, 84-90.

Watson, S. R. D., Halmagyi, G. M., Colebatch, J. G. (2000): Vestibular hypersensitivity to sound (Tullio phenomenon) structural and functional assessment. *Neurology* 54, 722-728.

Wersäll, J. (1956): Studies on the structures and innervation of the sensory epithelium of the cristae ampullares in the guinea pig. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 126, 1-85.

Westhoven, M. (1994): Eccentric rotation – A unilateral otolith function test. *Eur. Arch. Oto. Rhino. Laryngol.* 205, 479.

Zapala, D. A., Brey, R. H. (2004): Clinical experience with the vestibular evoked myogenic potential. *J. Am. Acad. Audiol.* 15, 198-215.

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich zunächst Herrn Prof. Dr. Arne Ernst für die hervorragenden Forschungsbedingungen danken, die mir ein effektives und pragmatisches Arbeiten in seiner Klinik ermöglichten. Durch seine offene und hilfreiche Art gab er mir stets Motivation und Unterstützung bei der Realisierung und Koordination der verschiedenen Forschungsprojekte.

Herrn Prof. Dr. Uwe Heinemann möchte ich für die jahrelange unermüdliche Hilfestellung bei der Durchführung der verschiedensten neurowissenschaftlichen Projekte danken. Durch ihn und seine Mitarbeiter wurden aus Vorhaben erst Messungen.

Auch möchte ich Frau PD Dr. Barbara Tzschentke herzlich danken. Sie hat mir geholfen, ein Standbein in der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung zu erhalten und die Forschungsmöglichkeiten in diesem Bereich weiter auszubauen.

Meiner Frau danke ich für das Verständnis, dass sie meinem Forschungsinteresse entgegengebracht hat und für ihre große Unterstützung bei der Bewältigung der familiären Herausforderungen.

## ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift