

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ein neuartiger Ansatz zur klinischen Diagnostik
der unilateralen Utrikulusfunktion**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Uwe Schönfeld

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr.-Ing. A. Clarke

2. Prof. Dr. med. T. Lempert

3. Prof. Dr. med. M. Westhofen

Datum der Promotion: 24. Februar 2012

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	2
1.1 Abstract	2
1.2 Einleitung.....	3
1.3 Zielstellung	4
1.4 Methodik.....	5
1.4.1 Utrikulusstimulation.....	5
1.4.2 Subjektive Visuelle Vertikale.....	5
1.4.3 Untersuchungsablauf	6
1.4.4 Verifizierung der Methodik	7
1.4.5 Klinische Studien.....	7
1.5 Ergebnisse.....	8
1.5.1 Verifizierung der Methodik	8
1.5.2 Kategorisierung und Modellbildung der Befunde bei unilateraler Prüfung	9
1.5.3 Wertigkeit der bilateralen Prüfungen gegenüber der unilateralen Prüfung	9
1.5.4 Vergleich der Utrikulusfunktion zur Bogengangs- bzw. Sakkulusfunktion	10
1.6 Diskussion	11
1.7 Literatur	14
2. Anteilserklärung	17
3. Ausgewählte Publikationen.....	19
4. Lebenslauf	20
5. Publikationsliste	21
6. Selbstständigkeitserklärung.....	24
7. Danksagung.....	25

Diese Dissertation entstand im Rahmen einer Publikationspromotion auf der Basis folgender Veröffentlichungen:

- (1) Schönfeld U, Clarke AH. A Clinical Study of the Subjective Visual Vertical during Unilateral Centrifugation and Static Tilt. Acta Otolaryngol 2011; 131: 1040-1050.
- (2) Schönfeld U, Helling K, Clarke AH. Evidence of unilateral isolated utricular hypofunction. Acta Otolaryngol 2010; 130(6):702-707.
- (3) Schönfeld U. Zur Validität von Screeninguntersuchungen. In: Scherer H. (Editor): Der Gleichgewichtssinn: Neues aus Forschung und Klinik 6. Hennig Symposium. Springer-Verlag, Wien, 2008, 17-24.
- (4) Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. Treatment of Ménière's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function. Laryngoscope 2007; 117: 2244-2250.
- (5) Helling K, Schönfeld U, Scherer H, Clarke AH. Testing utricular function by means of on-axis rotation. Acta Otolaryngol 2006; 126: 587-593.
- (6) Clarke AH, Schönfeld U, Helling K. Unilateral examination of utricle and saccule function. J Vestib Res 2003; 13: 215-225.
- (7) Clarke AH, Schönfeld U, Hamann C, Scherer H. Measuring unilateral otolith function via the otolith-ocular response and the subjective visual vertical. Acta Otolaryngol Suppl 2001; 545: 84-87.

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract

Die klinische Funktionsdiagnostik des Gleichgewichtsorgans im Innenohr erfordert seitengetrennte und isolierte Untersuchungen für alle fünf Teilorgane (3 Bogengänge sowie den Otolithenorganen Sakkulus und Utrikulus). Die etablierten Prüfverfahren geben jedoch nur Auskunft über die Bogengangs- (kalorische Prüfung, Drehpendelprüfung, postrotatorische Prüfung, Kopfpulstest) und Sakkulusfunktion (cVEMP). Ein Untersuchungsverfahren zur Utrikulusfunktion stand bisher nicht zur Verfügung und wurde in dieser Arbeit entwickelt.

Die verwendete Methode ist eine Kombination aus dem Messverfahren zur Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) mit dem Stimulusverfahren des unilateralen Zentrifugierens (UC). Neben der technischen Entwicklung des Verfahrens waren die Hauptziele der Arbeit dessen Verifizierung, die Einbindung in die klinische Routine und die Durchführung erster klinischer Studien. Zusätzlich wurden technisch einfachere aber bilateral wirkende Stimulationsverfahren (statische Kippung, zentrische Rotation) in die Studien mit einbezogen, um deren Aussagekraft zu bewerten.

Die Ergebnisse zeigen, dass die SVV-Untersuchung mit UC eine adäquate Methode für die unilaterale Utrikulusfunktionsdiagnostik darstellt und gut für die klinische Diagnostik geeignet ist. Eine Vergleichstudie mit Normalpersonen und Patienten mit einseitig durchtrenntem N. vestibularis ergab, dass die Methode eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. Die geringe Abbruchquote von 13% bei inzwischen insgesamt 778 durchgeführten Untersuchungen (637 Patienten) beweist die hohe Akzeptanz durch die Patienten.

Von den bilateralen Stimulationsverfahren stellt die zentrische Rotation einen akzeptablen Kompromiss dar und ist mit vielen bereits installierten Drehstühlen umsetzbar. Nur bei Patienten mit guter zentraler Kompensation eines Defizits würde die Gefahr von falsch negativen Befunden bestehen.

Mit dem Verfahren konnte erstmals gezeigt werden, dass offenbar eine isolierte Utrikulusfunktionsstörung bei intakter Bogengangs- und Sakkulusfunktion auftreten kann. Bei 46 Patienten konnte eine entsprechende Befundkombination (asymmetrische SVV bei UC und symmetrische kalorische Erregbarkeit sowie cVEMPs) nachgewiesen werden.

Neben der Lokalisation einer Utrikulüsläsion gibt die zusätzliche Bewertung der Reizantworten auf der gesunden Seite und bei der bilateral wirkenden zentrischen Rotation die Möglichkeit, unterschiedliche Grade einer zentral vestibulären Kompensation eines peripheren Defizits ableiten zu können.

Mit dieser Arbeit wurde erstmals eine vollständige Differentialdiagnostik des Gleichgewichtsorgans möglich. Aufgrund der wesentlichen Funktion der Otolithenorgane, permanent die Stellung des Kopfes in Relation zum Gravitätsvektor zu erfassen, wirken sich Funktionsstörungen auf die gesamte Körperkoordination aus. Untersuchungen von Schwindelpatienten mit dem neuen Verfahren zur Utrikulusfunktion können nun dazu beitragen, das Verständnis der durch die Otolithenorgane verursachten Störungen zu verbessern.

1.2 Einleitung

Das Gleichgewichtsorgan im Innenohr dient der Registrierung jeglicher Kopfbewegungen im dreidimensionalen Raum und besteht aus zwei Teilsystemen, den Bogengängen und den Otolithenorganen. Die drei zueinander orthogonal ausgerichteten Bogengänge erfassen Drehbeschleunigungen des Kopfes, während die beiden Otolithenorgane, Sakkulus und Utrikulus, auf Linearbeschleunigungen reagieren. Die räumliche Anordnung dieser fünf Teilstrukturen im Labyrinth ermöglicht es, alle rotatorischen und translatorischen Freiheitsgrade von Kopfbewegungen vollständig zu erfassen. Den Otolithenorganen kommt neben der Messung von Translationen die besondere Bedeutung zu, durch die Registrierung der Erdbeschleunigung permanent die Stellung des Kopfes relativ zum Gravitationsvektor zu bestimmen. Dies unterstützt die Koordination des Bewegungsapparates und ermöglicht die Regelung der aufrechten Körperhaltung in allen Bewegungssituationen.

Die gesamten Informationen des peripheren Vestibularorgans werden über den achten Hirnnerv, den Nervus vestibulocochlearis, zu den entsprechenden Kernstrukturen im Hirnstamm, dem Cerebellum und zum vestibulären Kortex weitergeleitet. Dieser kann als sensorisch-integratives Zentrum für die Wahrnehmung von Bewegungsreizen angesehen werden.

Die räumliche Orientierung und der koordinierte Ablauf aller Körperbewegungen wird aber erst durch die Zusammenarbeit von mehreren Sinnessystemen - die vestibuläre, visuelle und somatosensorische Wahrnehmung - ermöglicht. Bei einer Funktionsstörung auch nur eines der beteiligten Sinnesorgane, der neuronalen Verarbeitung oder bei voneinander abweichenden Informationen der Systeme können Augenbewegungsstörungen (sog. Nystagmen) sowie Schwindelsymptome, in Form von Bewegungsillusionen als Dreh- oder Schwankempfindungen, auftreten. Dies führt zu einer gestörten Regelung der aufrechten Körperhaltung und verursacht Stand- und Gangunsicherheiten. Darüber hinaus wird Schwindel oft von vegetativen Reaktionen des Körpers wie Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch, Herzbeschleunigung und Kreislaufkollaps begleitet.

Für die Funktionsdiagnostik des peripheren Vestibularsystems sind unilaterale und isolierte Prüfverfahren für alle Teilstrukturen des Gleichgewichtsorgans erforderlich. Da diese Teilstrukturen nicht direkt zugänglich sind, muss auf indirekte Messungen von Reflexen oder subjektive Prüfungen der Wahrnehmungen zurückgegriffen werden. Die etablierten Funktionsprüfungen zur Bogengangdiagnostik - kalorische Prüfung, Drehpendelprüfung, postrotatorische Prüfung und der neuere Kopfpulstest - basieren auf der Messung von Augenbewegungen, die durch den "vestibulo-okulären Reflex" (VOR) ausgelöst werden. Für die Untersuchung der Sakkulusfunktion hat sich in den letzten Jahren die Ableitung der cervikalen vestibulär evozierten myogenen Potentiale (cVEMP) verbreitet.

Dagegen existierte zu Beginn dieser Arbeiten für die Utrikulusfunktionsdiagnostik noch kein etabliertes, klinisches Prüfungsverfahren. Als mögliche Messgrößen eignen sich die Messung des otolith-okulären Reflexes (OOR) bzw. der Augengegenrollung [Diamond and Markham 1983; Collewijn et al. 1985; Clarke et al. 1996, 1999, Wuyts et al. 2003] oder die

Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) [Fischer 1927; Schöne 1962; Mittelstaedt 1983, 1999].

Die Sensitivität und Spezifität dieser Prüfungen hängen jedoch wesentlich vom verwendeten Stimulus ab. Die einfach durchführbaren Messungen in normaler aufrechter Haltung oder während statischer seitlicher Kippungen relativ zur Schwerkraft haben den Nachteil, dass nicht nur eine gleichgerichtete, bilaterale vestibuläre Reizung sondern auch eine konfundierte Reizung beider Otolithenorgane erfolgt. Im Gegensatz stellt die von Wetzig et al. 1990 vorgestellte Methode des unilateralen Zentrifugierens (engl.: unilateral centrifugation; UC) prinzipiell eine seitengetrennte Stimulation der Utrikuli dar.

Dieser Ansatz wurde wegen des technischen Aufwands anfangs nur von wenigen Arbeitsgruppen weiterverfolgt, findet aber zunehmend Anwendung in der klinischen Diagnostik. In Vorstudien der Arbeitsgruppe des Labors für exp. Gleichgewichtsforschung der Charité wurde die Methode des unilateralen Zentrifugierens aufgebaut und verifiziert, indem der OOR in Form von systematische Augentorsionen als Reaktion auf die Linearbeschleunigungsreize gemessen wurden [Clarke et al. 1996; Clarke und Engelhorn 1998; Clarke et al. 1999]. Zeitlich parallel stellten Böhmer und Mast [1999] ebenfalls eine Studie mit dieser Stimulustechnik und Verwendung der SVV als Messgröße vor. Sie führten ihre Untersuchungen allerdings nicht weiter.

1.3 Zielstellung

Gegenstand der Arbeit ist die Entwicklung und Verifizierung eines klinisch einsetzbaren Verfahrens zur seitengetrennten Utrikulusfunktionsdiagnostik. Nachdem Vorarbeiten mit der Messung des OOR gezeigt hatten, dass trotz eines hohen Auswertungsaufwands der Messdaten nicht immer verwertbare Ergebnisse erzielt werden konnten, wird als Alternative die Bestimmung der SVV verwendet.

Die Arbeit umfasst die Entwicklung eines SVV-Messsystems sowie dessen Integration in der Drehstuhlanlage und eine Computer gestützte Ablaufsteuerung. Der zu entwickelnde Untersuchungsablauf soll eine hohe Akzeptanz und Verträglichkeit bei Patienten mit Schwindelsymptomen sicherstellen.

Da ein Schwerpunkt der Arbeit auf der Praktikabilität für die Routinediagnostik liegt, werden technisch einfachere aber bilateral wirkende Stimulationsverfahren (statische Kippung und zentrische Rotation) in die Untersuchungen mit einbezogen, um einen Vergleich mit herkömmlichen Ansätzen zu ermöglichen und deren Aussagekraft und Nutzen für die Utrikulusfunktionsdiagnostik zu vergleichen.

Eine Verifizierung der Methodik erfolgt mit einer Gruppe von Normalpersonen ohne vestibuläre Symptome, deren Daten Normalwerte darstellen, und Patienten mit bekannter Dysfunktion des Gleichgewichtsorgans. Mit weitergehenden Untersuchungen an Patienten mit verschiedenen vestibulären Krankheitssymptomen wird ein klinisches Diagnostikschema erarbeitet und erste wissenschaftliche Studien zur Utrikulusfunktion durchgeführt.

1.4 Methodik

1.4.1 Utrikulusstimulation

Die seitengetrennte Utrikulusreizung durch unilaterales Zentrifugieren nach Wetzig et al. [1990, 1992] basiert auf dem Prinzip, dass bei einer Drehung der Testperson mit konstanter Geschwindigkeit um deren Körperlängsachse die in der Horizontalebene wirkenden Zentrifugalkräfte auf die exzentrisch zur Drehachse positionierten und ebenfalls horizontal ausgerichteten Utrikuli als Reizgröße verwendet werden können.

Befindet sich die Drehachse im Kopfmittelpunkt werden beide Utrikuli durch die Zentrifugalkraft gleichzeitig, jedoch in entgegengesetzter Richtung stimuliert. Bei beiderseits intakter Organfunktion führt dies zur Wahrnehmung einer aufrechten Körperhaltung.

Durch eine laterale Verschiebung der Testperson um den Abstand zwischen Labyrinth und Kopfmittelpunkt wird erreicht, dass die Drehachse durch das eine Gleichgewichtsorgan verläuft, welches somit keiner Zentrifugalkraft ausgesetzt ist, und nur das andere exzentrisch gelegene Organ durch die Zentrifugalkraft stimuliert wird. Diese asymmetrische Stimulation führt bei einer normalen Utrikulusfunktion zu einer deutlichen Kippempfindung. Bei einer Drehgeschwindigkeit um die Körperachse von z. B. 300 °/s und einer lateralen Verschiebung um 3,5 cm entsteht auf das exzentrische Labyrinth (Abstand zur Drehachse 7 cm) eine Kippung des gravito-inertialen Vektors von 11°.

Die technische Umsetzung erfolgte mit Hilfe der Drehstuhlanlage im Labor für exp. Gleichgewichtsforschung der HNO Klinik der Charité-CBF. Diese Anlage erlaubt sowohl die beschriebene exzentrische Drehung zur unilateralen Utrikulusreizung als auch die Positionierung der Testperson in seitlichen Kipplagen,

Eine zweite vereinfachte Drehstuhlanlage wurde für Screening-Untersuchungen im klinischen Bereich aufgebaut. Diese Anlage ermöglicht SVV-Messungen in aufrechter Haltung ohne und mit Drehung bei einer Drehgeschwindigkeit von 240 °/s.

1.4.2 Subjektive Visuelle Vertikale

Als Messgröße für Kippempfindungen dient die Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV). Hierzu befindet sich im abgedunkelten Raum vor dem Kopf der Testperson eine um die naso-okzipitale Achse drehbare Leuchtlinie, die von der Testperson ohne visuelle Informationen entsprechend der subjektiv empfundenen Raumvertikalen bzw. der Lotrechten ausgerichtet wird.

Die entwickelte Messeinheit besteht aus einer 20 cm langen, roten Leuchtlinie, die zum Ausschluss jeglicher Orientierungsmöglichkeiten in einer schwarzen Halbkugel eingebaut ist. Sie ist so auf dem Drehstuhl montiert, dass sie sich in einem Abstand von ca. 40 cm in Augenhöhe vor der Testperson befindet und einen freien binokulären Blick auf die Linie erlaubt. Mit Hilfe einer Fernbedienung richtet die Testperson die motorgetriebene Leuchtlinie

aus verschiedenen per Computer zufällig bestimmten Ausgangspositionen entsprechend der subjektiv empfundenen Vertikalen aus.

Bei jedem Stimulus wurden drei bis fünf Messungen durchgeführt und der Median bestimmt. Zur Beschreibung von Seitenunterschieden zwischen beiden Labyrinthen wurde der Asymmetriefaktor nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Asymmetriefaktor} = \frac{|SVV_{\text{gesunde Seite}}| - |SVV_{\text{kranke Seite}}|}{|SVV_{\text{gesunde Seite}}| + |SVV_{\text{kranke Seite}}|} \times 100$$

1.4.3 Untersuchungsablauf

Zur Durchführung der Untersuchung wurde ein Computerprogramm erstellt, das die Drehstuhlansteuerung, die Ablaufsteuerung der SVV-Messung und die Datenerfassung ermöglicht. Folgender Untersuchungsablauf hat sich nach erfolgreicher Testphase als praktikabel erwiesen.

Die aufrecht sitzende Testperson wurde auf dem Drehstuhl mit einem Sechspunkt-Gurt und ihre Beine mit zusätzlichen Gurten gesichert. Der Kopf wurde mit Hilfe eines Helms mit aufblasbaren Seitenpolstern so positioniert, dass sich der Mittelpunkt des Kopfes im Schnittpunkt der vertikalen und horizontalen Achsen der Drehstuhlanlage befindet.

Grundsätzlich wurde immer zuerst die Untersuchung in aufrechter Haltung, dann mit statischer seitlicher Kippung und anschließend bei unilateralem Zentrifugieren durchgeführt. Diese Reihenfolge hat sich bewährt, da zuerst die weniger belastenden und für das Erlernen des Messprinzips einfacheren Tests durchgeführt wurden.

Die seitlichen Kipplagen betragen 15°, 30° und 60° und wurden mit aufsteigendem Winkel zur linken bzw. rechten Seite angefahren. Um Bogengangreizungen und damit verbundene Schwindelgefühle zu minimieren, wurde der Stuhl jeweils mit der langsamen Geschwindigkeit von 3 °/s gekippt. Bei den Patienten, bei denen die erkrankte Seite bekannt war oder vermutet wurde, wurde immer mit der gesunden Seite begonnen.

Für das unilaterale Zentrifugieren wurde die Testperson mit einer Drehgeschwindigkeit von 300 °/s um die Körperlängsachse gedreht. Zur Beschleunigung wurde ein für die Bogengänge unterschwelliger Wert von 3 °/s² bzw. 2 °/s² bei Patienten mit starken Schwindelgefühlen verwendet. Nach Erreichen der Endgeschwindigkeit wurde ein bis zwei Minuten gewartet, um den perrotatorischen Nystagmus abklingen zu lassen und dessen möglichen Einfluss auf die SVV-Untersuchungen [Smith et al. 1995, Pavlou et al. 2003] auszuschließen. Zuerst wurden Messungen in zentrischer Rotation durchgeführt. Die Prüfungen mit Lateralverschiebung wurden wie bei den Kippuntersuchungen zuerst auf der vermutlich gesunden Seite durchgeführt. Nach Beendigung der SVV-Messungen erfolgte das Abbremsen des Drehstuhls ebenso langsam wie die Beschleunigung.

1.4.4 Verifizierung der Methodik

Die Verifizierung der SVV-Untersuchungen mit UC erfolgte an 42 gesunden Normalpersonen (15 bis 52 Jahre) ohne vestibuläre oder neurologische Vorerkrankungen. Die Probanden wurden angewiesen, 24 Stunden vor der Untersuchung keinen Alkohol und keine Medikamente zu sich zu nehmen. Vergleichend dazu wurden 15 Patienten (25 bis 66 Jahre), bei denen bei einer Entfernung eines Akustikusneurinoms (AcN) einseitig der N. vestibularis durchtrennt wurde, untersucht. Der postoperative Zeitraum erstreckte sich von 6 Monaten bis 20 Jahre (Median: 4,6 Jahre). Am Tag der Messung waren alle Patienten weitestgehend ohne vestibuläre Beschwerden [Clarke et al. 2001].

1.4.5 Klinische Studien

Die klinischen Studien dieser Arbeit gliedern sich in mehrere Teilprojekte auf. Dafür wurden Untersuchungsergebnisse von verschiedenen Probanden- bzw. Patientengruppen ausgewertet. Neben speziell für diese Arbeit rekrutierten Probanden bzw. gezielt ausgesuchten Patienten wurden auch Untersuchungen mit Patienten aus der klinischen Schwindelsprechstunde mit verschiedenen vestibulären Symptomen durchgeführt. Im Zeitraum von 2000 bis 2010 wurden mit 637 Patienten insgesamt 778 Untersuchungen mit dem beschriebenen Ablauf durchgeführt. Alle Daten wurden in einer erstellten Datenbank verwaltet.

Kategorisierung und Modellbildung der Befunde bei unilateraler Prüfung

Eine Kategorisierung der häufig vorkommenden SVV-Befunde bei UC wurde an Hand von 554 Patienten (ohne Wiederholungsmessungen) vorgenommen. Dabei wurden die Messergebnisse als pathologisch definiert, wenn sie mindestens bei einer unilateralen Prüfung außerhalb des 5-95%-Bereich des Normalbereichs lagen. Die Befunde aller Patienten konnten in sieben Gruppen eingeteilt werden. Für jede dieser Gruppen wurde ein mathematisches Modell entworfen, mit dem die typischen Reizantworten der Gruppen simuliert werden können [Schönfeld 2008; Schönfeld und Clarke 2011].

Wertigkeit der bilateralen Prüfungen gegenüber der unilateralen Prüfung

Die Aussagekraft der bilateralen Stimuli in Form der aufrechten Haltung, statischen Kippung und zentrischen Rotation wurde durch eine statistische Analyse der Häufigkeit identischer bzw. abweichender Befunde gegenüber denen bei UC ausgewertet [Schönfeld 2008; Schönfeld und Clarke 2011].

In einer gesonderten Studie wurden bilaterale SVV-Messungen (n = 230) in aufrechter Haltung und in zentrischer Rotation auf der vereinfachten zweiten Drehstuhlanlage (Drehgeschwindigkeit: 240 °/s) im Rahmen der klinischen Routinediagnostik durchgeführt und statistisch analysiert [Helling et al. 2006].

Vergleich der Utrikulusfunktion zur Bogengangs- bzw. Sakkulusfunktion

In zwei Studien wurden der Frage nachgegangen, in wie weit Funktionsstörungen der Teilstrukturen des Gleichgewichtsorgans durchweg kombiniert auftreten oder ob auch isolierte Pathomechanismen existieren.

Die Fragestellung von möglichen isolierten Funktionsstörungen einzelner Teilstrukturen des Gleichgewichtsorgans wurde an 110 Patienten untersucht, bei denen die Daten einer vollständigen Diagnostik zur Verfügung standen. Für die Bogengänge wurde die kalorische Prüfung, die Drehpendelprüfung sowie der Kopfpuls-Test und für den Sakkulus die VEMP-Messung verwendet [Clarke et al. 2003; Schönfeld et al. 2010].

Die toxische Wirkung von Gentamicin auf die einzelnen Teilstrukturen wurde an neunzehn Patienten mit einseitiger Erkrankung an M. Ménière untersucht. Allen Patienten wurde als Therapie der Erkrankung einmalig (n = 12) bzw. zweimalig (n = 7) eine geringe Dosis von 12 mg Gentamicin intratympanal injiziert. Vor und 4 - 8 Wochen sowie 12 - 16 Wochen nach der Behandlung wurde eine vollständige Diagnostik des Gleichgewichtsorgans (kalorische Prüfung, VEMP und SVV bei UC und Kippung) durchgeführt [Helling et al. 2007].

1.5 Ergebnisse

1.5.1 Verifizierung der Methodik

- aus den Publikationen 7 [Clarke et al. 2001] bzw. 1 [Schönfeld und Clarke 2011] -

Die Messungen mit Normalpersonen ergaben bei unilateraler Stimulation von der realen Vertikalen deutlich abweichende, symmetrische (5-95%-Perzentilbereich der Asymmetriefaktoren: -36.6% - 35.8%) und bei zentrischer Rotation weitestgehend vertikale SVV-Einstellungen (Abb. 1). Diese Ergebnisse bildeten den Normalbereich, der als Referenzdatensatz für weitere Studien diente.

Demgegenüber waren bei allen Patienten mit einseitig durchtrennten N. vestibularis die SVV-Werte auf der erkrankten Seite deutlich kleiner und außerhalb des Normalbereichs (Abb.1). Auf der gesunden Seite waren die Werte leicht erhöht und bei zentrischer Rotation ebenfalls deutlich verschoben. In allen Prüfpositionen war der Unterschied signifikant ($p < 0.05$; Mann-Whitney U Test).

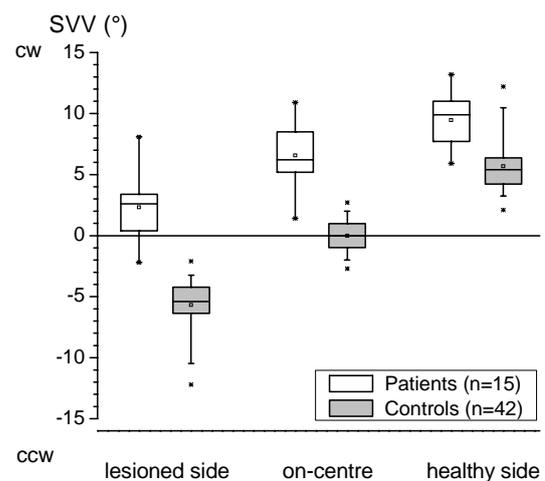


Abb. 1: Verteilung der SVV-Einstellungen von Normalpersonen und Patienten mit einseitig durchtrenntem N. Vestibularis

Die Praktikabilität bzw. Akzeptanz der Methode wurde an Hand der Abbruchquote auf der Basis aller Untersuchungen ermittelt. Bei statischer Kippung konnte die Untersuchung in 97% der Fälle erfolgreich durchgeführt werden. Ursachen für einen Abbruch waren Schwindel mit Übelkeit (2%) oder Angst vor der Untersuchungssituation bzw. Platzangst im Drehstuhl (1%). Die Durchführung der UC-Messung sagten weitere 4% bereits vor Beginn ab, weil Angst vor einer möglichen Übelkeit während des Drehens (3%) oder anhaltender Schwindel (1%) bestand. Während des Drehens wurde bei weiteren 6% die Untersuchung

ohne ausreichendes Ergebnis wegen starken Schwindels mit Übelkeit abgebrochen. Letztendlich konnten bei 87% der Patienten die Messungen mit beiden Untersuchungsteilen erfolgreich durchgeführt werden.

1.5.2 Kategorisierung und Modellbildung der Befunde bei unilateraler Prüfung

- aus den Publikationen 3 [Schönfeld 2008] bzw. 1 [Schönfeld und Clarke 2011] -

Die Kategorisierung der Ergebnisse bei UC ergab bei 24% der Patienten normale Reizantworten in allen drei Positionen, bei 2% eine beiderseits deutliche Unterschätzung und bei 8% eine beiderseits oder einseitige Überschätzung der SVV-Winkel. 61% der Fälle zeigten eine einseitige Unterschätzung der SVV-Winkel. In 5% der Fälle war eine Zuordnung aufgrund stark streuender Werte nicht möglich.

Die Patienten mit einseitiger Unterschätzung der SVV-Winkel, was eine einseitige Funktionsstörung eines Utrikulus vermuten lässt, wurden in weitere drei Gruppen unterteilt. Abb. 2 zeigt für diese Gruppen (Typ I - III) exemplarische Ergebnisse bei UC. Die Typ I-Patienten stellten bei zentrischer Rotation und Prüfung der Gegenseite normale SVV-Werte ein. Bei den Typ II-Patienten sind auch bei zentrischer Rotation die Einstellungen abweichend. Dagegen zeigten sich bei den Typ III-Patienten nahezu gleiche Werte in allen UC-Positionen.

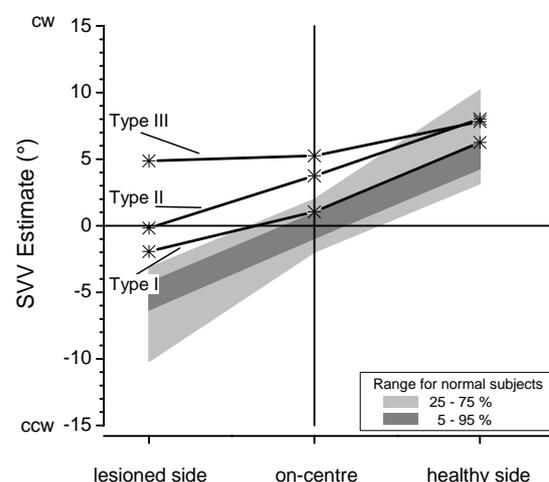


Abb. 2: Typische Untersuchungsergebnisse für die drei Patientengruppen mit einseitiger Unterschätzung der SVV-Winkel (jeweils der Median der Verteilungen)

Verlaufsuntersuchungen bei Patienten nach einem einseitigen Labyrinthausfall zeigten, dass kurz nach dem Ausfall vornehmlich Ergebnisse des Typs III auftraten, die im

Verlauf in einen Typ II und folgend nach ca. drei Monaten in einen Typ I übergingen.

Die Simulation der SVV-Reizantworten der einzelnen Gruppen in dem mathematischen Modell erforderte Parameter sowohl für die beiden Utrikuli als auch für die zentrale Verarbeitung. Die Einbeziehung der Parameter für zentrale Mechanismen war zur Simulation der Typ I und III-Befunde erforderlich.

1.5.3 Wertigkeit der bilateralen Prüfungen gegenüber der unilateralen Prüfung

- aus den Publikationen 5 [Helling et al. 2006], 3 [Schönfeld 2008] bzw. 1 [Schönfeld, Clarke 2011] -

Bei den Patienten mit einseitiger Unterschätzung der SVV bei UC ergab ein Vergleich der Ergebnisse mit bilateralen Stimuli gegenüber der UC, dass bei 73% der Patienten mit zentrischer Rotation trotz des bilateralen Stimulus die erkrankte Seite eindeutig wie bei UC bestimmt werden konnte [Schönfeld 2008]. Dagegen war die Erkennungsrate bei den Prüfungen mit seitlicher Kippung (50%) und aufrechter Haltung (47%) deutlich geringer.

Darüber hinaus hängt die Erkennungsrate der bilateralen Stimuli bei den Patienten mit einseitiger Unterschätzung der SVV-Winkel signifikant von den Teilgruppen (siehe 5.2) ab. Bei den Typ III-Patienten mit einem Offset in allen drei UC-Positionen war die höchste Übereinstimmung zwischen bilateralen und unilateralen Prüfungen zu verzeichnen. Dagegen zeigten die Typ-I-Patienten bei den drei bilateralen Stimuli eine sehr hohe Anzahl an Normalbefunden und damit falsch negative Befunde [Schönfeld und Clarke 2011].

Den klinischen Nutzen der alleinigen zentrischen Rotation wurde in einer weiteren Studie mit der technisch weniger aufwendigeren Drehstuhl-Anlage untersucht. Bei 18% der Patienten mit einem Normalbefund ohne Drehung ergab die zentrische Rotation nun abweichende SVV-Werte und bei bereits abweichenden Ergebnissen in der Prüfung ohne Drehung traten signifikant stärkere Abweichung in der Prüfung mit Drehung ($p > 0,001$, Wilcoxon-Test) auf.

1.5.4 Vergleich der Utrikulusfunktion zur Bogengangs- bzw. Sakkulusfunktion

- aus den Publikationen 6 [Clarke et al. 2003], 4 [Helling et al. 2007] bzw. 2 [Schönfeld et al. 2010] -

Nachdem in der Publikation im Jahr 2003 über Einzelfälle isolierter Utrikulusfunktionsstörung bei intakter Bogengangs- und Sakkulusfunktion berichtet wurde, wurden die Daten gezielt auf diesen Zusammenhang hin ausgewertet. Letztendlich konnte bei 46 Patienten eine deutliche asymmetrische und vom Normalbereich abweichende SVV als Ausdruck eines einseitigen Utrikulusdefizits gefunden werden, während die kalorische Erregbarkeit und die VEMPs symmetrisch und normal ausgeprägt waren (Abb. 3). Die statistische Prüfung ergab hochsignifikante Unterschiede zwischen den Verteilungen der Asymmetriefaktoren ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis Test).

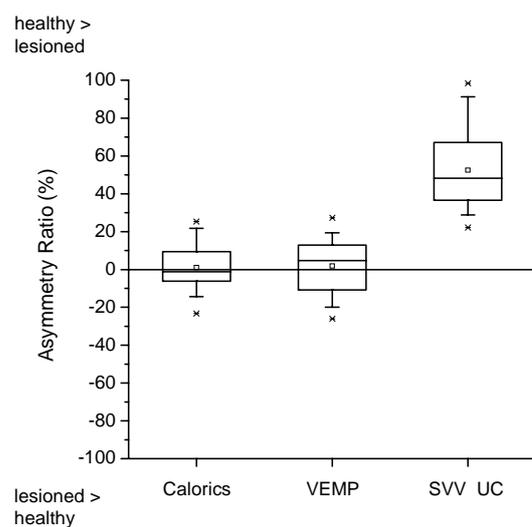


Abb. 3: Verteilung der Asymmetriefaktoren der kalorischen Prüfung, VEMP- und SVV-Messung bei Patienten mit isoliertem Utrikulusdefizit (n=46)

In einer weiteren Studie bei Patienten mit M. Ménière ergab die Untersuchung von kombinierten Funktionsstörungen der Teilstrukturen auf der erkrankten Seite sehr unterschiedliche Befunde. Bei der kalorischen Prüfung ergaben sich bei 84% der Patienten vom Normalbereich abweichende Reizantworten, während bei den VEMP-Messungen es nur 30% und bei den SVV-Untersuchung mit UC 42% waren. Nach einer Gentamicin-Injektion, die einen Funktionsverlust aller Teilstrukturen verursachen sollte, zeigte die SVV-Untersuchung mit UC nur bei 63% der Patienten deutlich reduzierte Reizantworten. Dagegen konnten bei keinem Patienten ein VEMP oder eine kalorische Reizantwort gemessen werden [Helling et al. 2007].

1.6 Diskussion

Um dem Ziel einer vollständigen Funktionsdiagnostik aller Teilstrukturen des Gleichgewichtsorgans näher zu kommen, wurde in dieser Arbeit ein klinisch einsetzbares Verfahren zur unilateralen Utrikulusfunktionsdiagnostik basierend auf der SVV Untersuchung während UC entwickelt und verifiziert.

Die Messung der SVV ist eine subjektive Prüfung und basiert wie bei allen Empfindungsgrößen neben der Reiztransformation in den Haarzellen auf den afferenten neuronalen Bahnen und der zentralen Verarbeitung im vestibulären Kortex. Hinzu kommt, dass die räumliche Orientierung auf einem komplexen System aus vestibulären, visuellen und somatosensorischen Informationen beruht. Die Tatsache, dass die Messergebnisse trotzdem vornehmlich die periphere Utrikulusfunktion widerspiegeln, hängt vom verwendeten Stimulus und den Rahmenbedingungen der Untersuchung ab.

Prinzipiell wirken die Fliehkräfte bei der UC auf alle Teilstrukturen des Gleichgewichtsorgans und nicht nur auf die Utrikuli alleine. Die Annahme einer isolierten Utrikulusstimulation beruht auf der Tatsache, dass die radial gerichtete Zentrifugalkraft auf die vornehmlich horizontal gelegenen Utrikuli wirkt. Die Bogengänge werden als Drehbeschleunigungssensoren bei einer konstanten Drehgeschwindigkeit nicht mehr stimuliert, was im Abklingen des post-rotatorischen Nystagmus deutlich wird. Eine Wirkung der Fliehkräfte auf die Sakkuli ist bei der vertikalen Anordnung unwahrscheinlich, aber wegen deren gekrümmten Form nicht vollends auszuschließen.

Ein idealer unilateraler Utrikulusreiz erfolgt nur, wenn ein Utrikulus exakt entlang der Drehachse positioniert ist. Somit ist die Stimulationswirkung auch von dem individuellen interlabyrinthären Abstand abhängig und eine individuelle Vermessung mittels bildgebender Verfahren wäre prinzipiell sinnvoll. Nowé et al. [2003] bestimmten den interlabyrinthären Abstand bei 50 Personen mit $7,22 \text{ cm} \pm 0,42 \text{ cm}$ (Frauen: $6,99 \text{ cm}$, Männer $7,45 \text{ cm}$). Eine interindividuelle Variabilität der Labyrinthposition vom Kopfmittelpunkt von $\pm 0,21 \text{ cm}$ ($0,42 \text{ cm} / 2$) führt bei einer Drehgeschwindigkeit von $300 \text{ }^\circ/\text{s}$ zu einer Variabilität des unilateralen Kippreizes um $\pm 0,3^\circ$. Dies resultiert in einen SVV-Wert von $0,3/2 = 0,15^\circ$ (siehe math. Modell), welcher deutlich kleiner als die übliche Streuung bei mehreren aufeinander folgenden Messungen mit einer gesunden Testperson ($\pm 0,41^\circ$) ist. Außerdem ist die anatomische Variation in die 5-95%-Streubreite des Normalbereiches ($3,2^\circ$ bis $10,2^\circ$) mit eingegangen. Somit stellt die Verwendung einer konstanten Verschiebung von $3,5 \text{ cm}$ eine pragmatische Vorgehensweise dar.

Während visuelle Orientierungsmöglichkeiten durch die Dunkelheit leicht ausgeschlossen werden können, können somatosensorische Reize bei der UC nicht vollständig unterdrückt werden. Die exzentrische Positionierung während UC bewirkt, dass die Testperson seitlich leicht gegen den Sitz gedrückt wird und taktile Reize ausgelöst werden. Dieser Einfluss ist aber bei den Patienten mit asymmetrischen SVV-Reizantworten offenbar sehr gering.

Jedoch besteht das Restrisiko, dass die somatosensorischen Informationen falsche negative Befunde verursachen.

Dass die SVV-Untersuchung mit UC eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, ergab eine Vergleichsstudie mit Normalpersonen und Patienten mit einseitiger Labyrinthdysfunktion [Clarke et al. 2001]. Ähnliches konnte bei Messungen des OORs bei UC-Stimulation gemessen werden [Clarke und Engelhorn 1998]. Der OOR hat zwar den Vorteil eine objektive Messgröße zu sein, doch erfordert diese Methode eine aufwändigere, erst offline durchführbaren Auswertung und kann bei einigen Patienten wegen schlechter Messbedingungen zu keinen eindeutigen Ergebnissen führen. Die SVV-Untersuchung führt dagegen zu sofortigen und nur in seltenen Fällen bei zumeist unkooperativen Patienten zu unklaren Ergebnissen.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass neben der eindeutigen Lokalisation einer Utrikululäsion bei zusätzlicher Bewertung der Reizantworten auf der gesunden Seite und bei der bilateral wirkenden zentrischen Rotation eine weitere Differenzierung der SVV-Befunde möglich ist. Für die Patienten mit einseitiger Funktionsstörung konnten drei Gruppen mit unterschiedlichen Kombinationen der SVV-Werte herausgearbeitet werden [Schönfeld und Clarke 2011]. Die durchgeführten Analysen lassen vermuten, dass diese Gruppen jeweils einen unterschiedlichen Grad einer zentral vestibulären Kompensation einer Utrikululäsion widerspiegeln. Die Typ I-Patienten zeigen ein eindeutiges unilaterales Defizit bei UC, während die sehr häufigen Normalbefunde bei den bilateralen Tests (zentrische Rotation, aufrechte Haltung und statische Kippung) eine fortgeschrittene Kompensation des Defizits vermuten lassen. Dagegen spiegeln die Reizantworten der Typ II-Patienten ausschließlich ein peripheres Defizit ohne Kompensation wider. Die Ergebnisse der Typ III Patienten sind durch eine extrem schlechte Kompensation oder womöglich eine zentrale Läsion geprägt, die zu einem Stimulus unabhängigen Offset der Kippwahrnehmung führt. Solche Abweichungen von SVV-Einstellungen bei Patienten mit zentraler Läsion wurden bereits in mehreren Studien mit Messungen in aufrechter Haltung dokumentiert [Dieterich und Brandt 1983; Zwergal et al. 2008, Kim et al. 2009].

Die neue Möglichkeit einer Utrikulusdiagnostik ergab auch die Gelegenheit, die Funktion aller Teilstrukturen im Gleichgewichtsorgan isoliert zu untersuchen. Bei einer Gruppe von 46 Patienten konnte erstmals gezeigt werden, dass es isolierte Hypo- bzw. Dysfunktionen der Utrikuli bei weitestgehend normaler Bogengang- und Sakkulusfunktion gibt [Schönfeld et al. 2010]. Die Basis für diesen Verdacht ist die jeweilige seitengleiche kalorische Erregbarkeit und normalen VEMPs sowie deutlich abweichende SVV-Befunde bei UC. Dies ist von klinischer Relevanz, weil damit für einige Patienten erstmals nach zum Teil langer, unklarer Perspektive eine eindeutige Diagnose für ihre Beschwerden erstellt werden konnte.

Die gute Eignung der vorgestellten Untersuchungsverfahren für die klinische Routinediagnostik beweist die geringe Abbruchquote von 13%, obwohl prinzipiell die verwendeten

Stimuli Schwindel mit Übelkeit und Angst auslösen können. Dies wurde vor Allem durch die verwendeten geringen Drehbeschleunigungen ermöglicht, die nur schwache Bogengangsreizungen induzieren. Die konstante Drehung mit hoher Geschwindigkeit von $300^\circ/\text{s}$ während der UC-Untersuchung bewirkt dagegen keine Stimulation der Bogengänge und ist bei Vermeidung von Kopfbewegungen des Patienten mit Hilfe einer guten Kopffixierung unkritisch. Die auf den gesamten Körper wirkenden Zentrifugalkräfte sind allerdings psychisch belastend und können Ängste auslösen.

Einschränkend für die Verbreitung des Verfahrens in der vorgestellten Form ist die verwendete spezielle Drehstuhl-anlage für seitliche Kippungen und unilateralem Zentrifugieren, die nicht weit verbreitet ist und einen hohen technischen Aufwand darstellt.

Im Vergleich zu anderen Studien, in denen die SVV-Untersuchungen entweder nur in aufrechter Haltung [z. B. Friedman 1970, Halmagyi und Curthoys 1999, Vibert und Häusler 2000] oder seitlicher Kippung [Bergenius et al. 1996, Bronstein 1999, Tribukait 2006] durchgeführt wurden, ergibt die UC Methode wesentlich konsistentere und eindeutiger Befunde. Die vorliegende Arbeit sowie weitere UC Studien [Hong et al. 2008, Byun et al. 2010, Janky und Shepard 2011, Valko et al. 2011] belegen, dass die SVV-Untersuchungen mit UC die höchste diagnostische Wertigkeit zur Utrikulusfunktionsdiagnostik hat.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass allein die Messung mit zentrischer Rotation bei Drehgeschwindigkeiten von mindestens $240^\circ/\text{s}$ einen akzeptablen Kompromiss darstellt. Nur bei Patienten mit guter zentraler Kompensation eines Defizits (Typ I-Gruppe) würde die Gefahr von falsch negativen Befunden bestehen. Der technische Aufwand ist jedoch erheblich geringer und mit vielen bereits installierten Drehstühlen umsetzbar.

In den letzten Jahren wurde die VEMP-Methodik durch die Messung von okulären VEMPs (oVEMP), die von den extraokulären Augenmuskeln bei akustischer Stimulation oder bei Vibrationsreizen abgeleitet werden, erweitert [Todd 2007]. Die Reizantworten bei Vibrationsstimulation werden in der Literatur den Utrikuli zugeordnet [Iwasaki et al. 2009, Curthoys 2010, Manzari et al. 2010], allerdings wird der neuropsychologische Hintergrund und die Aussagekraft momentan noch sehr kontrovers diskutiert [Colebatch 2010, Welgampola und Carey 2010], sodass der Test noch nicht klinisch etabliert ist. Valko et al. 2011 zeigten in einer Studie mit SVV-Messungen bei UC und oVEMP-Messungen, dass beide Methoden eine vergleichbare Sensitivität aufweisen. Die oVEMP-Messungen müssen jedoch als dynamischer Test mit einem hochfrequenten Stimulus gegenüber dem eher statischen Stimulus bei den UC-Messungen angesehen werden. Daher sollten beide Verfahren als sich ergänzende Tests für die Utrikulusdiagnostik angesehen werden.

Gegenüber den Diagnosemöglichkeiten anderer Sinnessysteme wie dem Gehör oder dem Auge ist die Funktionsprüfung des Gleichgewichtsorgans und des gesamten vestibulären Systems weiterhin noch sehr unzureichend. Häufig reduziert sich die Aussagekraft der Untersuchungen auf eine Ja/Nein-Entscheidung. Der komplexe Aufbau der Organe im

Labyrinth insbesondere der Otolithenorgane mit 10000 - 12000 Haarzellen lässt jedoch eine sehr komplexere Erfassungstechnik bezüglich Richtung, Intensität und Dynamik oder auch möglicher aktiver Prozesse, wie es von den Zellsystemen in der Cochlea oder der Retina her bekannt ist, vermuten.

Für die Diagnostik des Gleichgewichtsorgans sind somit weitere verfeinerte, selektive Untersuchungsverfahren notwendig. Mit dem vorgestellten Verfahren zur Utrikulusfunktionsdiagnostik besteht nun erstmals die Möglichkeit die Funktion alle Teilstrukturen isoliert zu untersuchen, was die Voraussetzung ist, um Pathomechanismen besser zu verstehen und folgend auch neue Therapieansätze entwickeln zu können.

1.7 Literatur

1. Bergenius J, Tribukait A, Brantberg K. The subjective horizontal at different angles of roll-tilt in patients with unilateral vestibular impairment. *Brain Res Bull* 1996; 40: 385–91.
2. Böhmer A, Mast F. Assessing otolith function by the subjective visual vertical. *Ann NY Acad Sci* 1999; 871:221–230.
3. Böhmer A, Mast F. Chronic unilateral loss of otolith function revealed by the subjective visual vertical during off center yaw rotation. *J Vestib Res* 1999; 9:413-22.
4. Bronstein AM. The interaction of otolith and proprioceptive information in the perception of verticality. The effects of labyrinthine and CNS disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 871:324-33.
5. Byun JY, Hong SM, Yeo SG, Kim SH, Kim SW, Park MS. Role of subjective visual vertical test during eccentric rotation in the recovery phase of vestibular neuritis. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37:565-9.
6. Clarke AH, Engelhorn A, Scherer H. Ocular counter-rolling in response to asymmetric radial acceleration. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:652-656.
7. Clarke AH, Engelhorn A. Unilateral testing of utricular function. *Exp Brain Res* 1998; 121: 457–64.
8. Clarke AH, Engelhorn A, Hamann C, Schönfeld U. Measuring the otolith-ocular response by means of unilateral radial acceleration. *Ann NY Acad Sci* 1999; 871: 387-391
9. Clarke AH, Schönfeld U, Hamann C, Scherer H. Measuring unilateral otolith function via the otolith-ocular response and the subjective visual vertical. *Acta Otolaryngol Suppl* 2001; 545: 84-87.
10. Clarke AH, Schönfeld U, Helling K. Unilateral examination of utricle and saccule function. *J Vestib Res* 2003; 13: 215-225.
11. Colebatch JG. Sound conclusions? *Clin Neurophysiol.* 2010;121(2):124-6.
12. Collewijn H, van der Steen J, Ferman L, Jansen TC. Human ocular counterroll: assessment of static and dynamic properties from scleral coil recordings. *Exp Brain Res* 1985; 59: 185-196

13. Curthoys IS. A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(2):132-44.
14. Diamond SG, Markham CH. Ocular Counterrolling as an Indicator of Vestibular function. *Neurology* 1983; 33:1460-1469
15. Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol* 1993; 33:292-299.
16. Fischer MHZ. Messende Untersuchungen über die Gegenrollung der Augen und die Lokalisation der scheinbaren Vertikalen. *v Graefe's Arch Ophthal*, 1927; 118: 633-680
17. Friedmann G. The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. *Brain* 1970; 93:313-28.
18. Halmagyi GM, Curthoys IS. Clinical testing of otolith function. *Ann NY Acad Sci* 1999; 871: 195–204.
19. Helling K, Schönfeld U, Scherer H, Clarke AH. Testing utricular function by means of on-axis rotation. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 587-593.
20. Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. Treatment of Ménière's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function. *Laryngoscope* 2007; 117: 2244-2250.
21. Hong SM, Park MS, Cha CI, Park CH, Lee JH. Subjective visual vertical during eccentric rotation in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol.* 2008; 29:1167-70
22. Iwasaki S, Chihara Y, Smulders YE, Burgess AM, Halmagyi GM, Curthoys IS, Murofushi T. The role of the superior vestibular nerve in generating ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration at Fz. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(3):588-93.
23. Janky KL, Shepard NT. Unilateral centrifugation: utricular assessment and protocol comparison. *Otol Neurotol* 2011;32:116-21.
24. Kim HA, Lee H, Yi HA, Lee SR, Lee SY, Baloh RW. Pattern of otolith dysfunction in posterior inferior cerebellar artery territory cerebellar infarction. *J Neurol Sci* 2009; 280:65-70.
25. Manzari L, Tedesco A, Burgess AM, Curthoys IS. Ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone-conducted vibration in superior vestibular neuritis show utricular function. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(2):274-80.
26. Mittelstaedt H. A new solution to the problem of the subjective vertical. *Naturwissenschaften* 1983; 70: 272-281.
27. Mittelstaedt H. The role of the otoliths in perception of the vertical and in path integration. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 871:334-344
28. Nowé V, Wuyts FL, Hoppenbrouwers M, Van de Heyning PH, De Schepper AM, Parizel PM. The interutricular distance determined from external landmarks. *J Vestib Res* 2003;13:17-23.
29. Pavlou M, Wijnberg N, Faldon ME, Bronstein AM. Effect of semicircular canal stimulation on the perception of the visual vertical. *J Neurophysiol* 2003; 90:622-30.
30. Schöne H. Über den Einfluss der Schwerkraft auf die Augenrollung und die Wahrnehmung der Lage im Raum. *Z. vergl. Physiol.* 1962; 46:57-87
31. Schönfeld U. Zur Validität von Screeninguntersuchungen. In: Scherer H. (Editor): *Der Gleichgewichtssinn: Neues aus Forschung und Klinik* 6. Hennig Symposium. Springer-Verlag, Wien, 2008, 17-24

32. Schönfeld U, Helling K, Clarke AH. Evidence of unilateral isolated utricular hypofunction. *Acta Otolaryngol* 2010; 130(6):702-707.
33. Schönfeld U, Clarke AH. A Clinical Study of the Subjective Visual Vertical during Unilateral Centrifugation and Static Tilt. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 1040-1050.
34. Smith ST, Curthoys IS, Moore ST. The human ocular torsion position response during yaw angular acceleration. *Vision Res.* 1995;35:2045-55.
35. Todd NP, Rosengren SM, Aw ST, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(2):381-90.
36. Tribukait A. Subjective visual horizontal in the upright posture and asymmetry in roll-tilt perception: independent measures of vestibular function. *J Vestib Res* 2006; 16:35-43.
37. Valko Y, Hegemann SC, Weber KP, Straumann D, Bockisch CJ. Relative diagnostic value of ocular vestibular evoked potentials and the subjective visual vertical during tilt and eccentric rotation. *Clin Neurophysiol* 2011;122:398–404.
38. Vibert D, Häusler R. Long-term evolution of subjective visual vertical after vestibular neurectomy and labyrinthectomy. *Acta Otolaryngol* 2000;120:620-2.
39. Welgampola MS, Carey JP. Waiting for the evidence: VEMP testing and the ability to differentiate utricular versus saccular function. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(2):281-3.
40. Wetzig J, Hofstetter-Degen K, Maurer J, von Baumgarten R. Clinical verification of a unilateral otolith test. *Acta Astronautica* 1992; 27:19-24
41. Wetzig J, Reiser M, Martin E, Bregenzer N, Baumgarten RJ. Unilateral centrifugation of the otoliths as a new method to determine bilateral asymmetries of the otolith apparatus in man. *Acta Astronautica* 1990;21:519-525.
42. Wuyts FL, Hoppenbrouwers M, Pauwels G, Van de Heyning PH. Utricular sensitivity and preponderance assessed by the unilateral centrifugation test. *J Vestib Res* 2003;13:227-34.
43. Zwergal A, Büttner-Ennever J, Brandt T, Strupp M. An ipsilateral vestibulothalamic tract adjacent to the medial lemniscus in humans. *Brain* 2008;131:2928-35.

2. Anteilserklärung

Publikation 1

Schönfeld U, Clarke AH. *A Clinical Study of the Subjective Visual Vertical during Unilateral Centrifugation and Static Tilt.* *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 1040-1050.

80 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee, Konzept und Design der Studie, Durchführung der Messungen, Aufarbeitung der Ergebnisse und statistische Auswertung, Erstellung der Grafiken, Ausarbeitung der Publikation in Zusammenarbeit mit Prof. Clarke

Publikation 2

Schönfeld U, Helling K, Clarke AH. *Evidence of unilateral isolated utricular hypofunction.* *Acta Otolaryngol* 2010; 130(6):702-7.

75 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee, Konzept und Design der Studie, Durchführung der Messungen, Aufarbeitung der Ergebnisse und statistische Auswertung, Erstellung der Grafiken, Ausarbeitung der Publikation in Zusammenarbeit mit Prof. Clarke

Publikation 3

Schönfeld U. *Zur Validität von Screeninguntersuchungen.* In: Scherer H. (Editor): *Der Gleichgewichtssinn.* Springer-Verlag, Wien, 2008, 17-24

100 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee, Konzept und Design der Studie, Aufarbeitung der Ergebnisse und statistische Auswertung, Erstellung der Grafiken, Ausarbeitung der Publikation

Publikation 4

Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. *Treatment of Ménière's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function.* *Laryngoscope* 2007; 117: 2244-2250.

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung am Konzept und Design der Studie, Durchführung der Messungen, Aufarbeitung der Ergebnisse mit K. Helling, statistische Auswertung, Erstellung der Grafiken, Ausarbeitung der Publikation in Zusammenarbeit mit K. Helling und Prof. Clarke

Publikation 5

Helling K, Schönfeld U, Scherer H, Clarke AH. Testing utricular function by means of on-axis rotation. Acta Otolaryngol 2006; 126: 587-593

40 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee, Konzept und Design der Studie, Aufbau des Messsystems, Aufarbeitung der Ergebnisse mit K. Helling, statistische Auswertung, Erstellung der Grafiken, Ausarbeitung der Publikation in Zusammenarbeit mit K. Helling und Prof. Clarke

Publikation 6

Clarke AH, Schönfeld U, Helling K. Unilateral examination of utricle and saccule function. J Vestib Res 2003; 13: 215-225.

25 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Messungen, Aufarbeitung der Ergebnisse, Erstellung der Grafiken, Mitarbeit bei der Erstellung der Publikation

Publikation 7

Clarke AH, Schönfeld U, Hamann C, Scherer H. Measuring unilateral otolith function via the otolith-ocular response and the subjective visual vertical. Acta Otolaryngol Suppl 2001; 545: 84-87.

60 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee, Konzept und Design der Studie; Entwicklung und Aufbau des Messsystems und der Software, Planung und Durchführung der Messreihen in Zusammenarbeit mit C. Hamann, Aufarbeitung der Ergebnisse und statistische Auswertung, Erstellung der Grafiken, Ausarbeitung der Publikation in Zusammenarbeit mit Prof. Clarke

3. Ausgewählte Publikationen

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

4. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5. Publikationsliste

A Zeitschriftenartikel per review

- 1) Jovanovic S, Anft D, Schönfeld U, Berghaus A, Scherer H. Tierexperimentelle Untersuchungen zur CO₂-Laser-Stapedotomie. Laryngol Rhinol Otol 1995; 74: 26-32.
- 2) Jovanovic S, Schönfeld U, Prapavat V, Berghaus A, Fischer R, Scherer H, Müller G. Die Bearbeitung der Steigbügel Fußplatte mit verschiedenen Lasersystemen. Teil I: Kontinuierlich strahlende Laser. HNO 1995; 43: 149-158.
- 3) Jovanovic S, Schönfeld U, Prapavat V, Berghaus A, Fischer R, Scherer H, Müller G. Die Bearbeitung der Steigbügel Fußplatte mit verschiedenen Lasersystemen. Teil II: Gepulste Laser. HNO 1995; 43: 223-233.
- 4) Jovanovic S, Anft D, Schönfeld U, Berghaus A, Scherer H. Experimental studies on the suitability of the erbium laser for stapedotomy in an animal model. Eur Arch Otorhinolaryngol 1995; 252: 422-427.
- 5) Jovanovic S, Schönfeld U, Fischer R, Döring M, Prapavat V, Müller G, Scherer H. Thermische Belastung des Innenohres bei der Laser-Stapedotomie. Teil I: Kontinuierlich strahlende Laser. HNO 1995; 43: 702-709.
- 6) Jovanovic S, Schönfeld U. Application of the CO₂ laser in stapedotomy. Adv otorhinolaryngol 1995; 49: 95-100.
- 7) Jovanovic S, Schönfeld U, Fischer R, Döring M, Prapavat V, Müller G, Scherer H. Thermische Belastung des Innenohres bei der Laser-Stapedotomie. Teil II: Gepulste Laser. HNO 1996; 44: 6-13.
- 8) Jovanovic S, Schönfeld U, Prapavat V, Berghaus A, Fischer R, Scherer H, Müller GJ. Effects of continuous - wave laser systems on stapes footplate. Lasers Surg Med 1996; 19: 424-432.
- 9) Reuter W, Schönfeld U, Gross M, Fischer R. Höruntersuchungen im erweiterten Hochtonbereich bei Kindern im Vorschulalter - erste Ergebnisse. HNO 1997; 45: 147-152.
- 10) Jovanovic S, Schönfeld U, Prapavat V, Berghaus A, Fischer R, Scherer H, Müller G. Effects of pulsed laser systems on stapes footplate. Lasers Surg Med 1997; 21: 341-350.
- 11) Reuter W, Schönfeld U, Gross M, Fischer R. Extended high frequency audiometry in pre-school children. Audiology 1998; 37: 285-294.
- 12) Jovanovic S, Schönfeld U, Fischer R, Döring M, Prapavat V, Müller G, Scherer H. Thermic effects in the "vestibule" during laser stapedotomy with pulsed laser systems. Lasers Surg Med 1998; 23: 7-17.
- 13) Jamali Y, Jovanovic S, Schönfeld U, Anft D, Ertl T, Scherer H, Berghaus A, Müller G. Wirkung des gepulsten Er:YSGG- und Ho:YAG-Laser auf das Corti-Organ der Meerschweinchen-Cochlea - eine rasterelektronenmikroskopische Studie. Laryngo-Rhino-Otol 1998; 77: 689-694.
- 14) Sedlmaier B, Blödown A, Schönfeld U, Jovanovic S. Das CO₂-Laserotoskop - ein neues Applikationssystem für die Parazentese. HNO 1998; 46: 870-875.
- 15) Jovanovic S, Anft D, Schönfeld U, Berghaus A, Scherer H. Influence of CO₂ Laser Application of the Guinea-Pig Cochlea on Compound Action Potentials. Am J Otol 1999; 20: 166-173.

- 16) Clarke AH, Engelhorn A, Hamann Ch, Schönfeld U. Measuring the otolith-ocular response by means of unilateral radial acceleration. Ann NY Acad Sci 1999; 871: 387-391.
- 17) Jovanovic S, Jamali J, Anft D, Schönfeld U, Scherer H, Müller G. Influence of pulsed lasers on the morphology and function of the guinea-pig cochlea. Hear Res 2000; 144: 97-108.
- 18) Sedlmaier B, Tägl P, Gutzler R, Schönfeld U, Jovanovic S. Experimentelle und klinische Erfahrungen mit dem Er:YAG-Laserotoskop. HNO 2000; 48: 816-821.
- 19) Clarke AH, Schönfeld U, Hamann C, Scherer H. Measuring unilateral otolith function via the otolith-ocular response and the subjective visual vertical. Acta Otolaryngol Suppl 2001; 545: 84-87.
- 20) Hamann C, Schönfeld U, Clarke AH. Der otolith-okuläre Reflex bei linearen Beschleunigungen mit niedrigen Frequenzen. HNO 2001; 49: 818-824.
- 21) Clarke AH, Ditterich J, Drüen K, Schönfeld U, Steineke C. Using high frame-rate CMOS sensors for three-dimensional eye tracking. Behav Res Methods Instrum Comput 2002; 34(4): 549-560.
- 22) Clarke AH, Schönfeld U, Helling K. Unilateral examination of utricle and saccule function. J Vestib Res 2003; 13: 215-225.
- 23) Jovanovic S, Schönfeld U, Scherer H. CO₂ laser stapedotomy with the "one shot" technique – clinical results. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 131/5: 750-757.
- 24) Helling K, Schönfeld U, Scherer H, Clarke AH. Testing utricular function by means of on-axis rotation. Acta Otolaryngol 2006; 126: 587-593.
- 25) von Brevern M, Schmidt T, Schönfeld U, Lempert T, Clarke AH. Utricular dysfunction in patients with benign paroxysmal positional vertigo. Otol Neurotol 2006; 27: 92-96.
- 26) Jovanovic S, Schönfeld U, Scherer H. "Ein-Schuss"-CO₂-Laser-Stapedotomie. HNO 2006; 54: 842-850.
- 27) Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. Treatment of Ménière's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application - effect on otolith function. Laryngoscope 2007; 117: 2244-2250.
- 28) Schönfeld U, Clarke AH, Helling K. Evidence of isolated unilateral utricular dysfunction. Acta Otolaryngol 2010;130(6):702–707.
- 29) Schönfeld U, Clarke AH. A Clinical Study of the Subjective Visual Vertical during Unilateral Centrifugation and Static Tilt. Acta Otolaryngol 2011; 131: 1040-1050

B Zeitschriftenartikel ohne review

- 1) Jovanovic S, Prapavat V, Schönfeld U, Berghaus A, Beuthan J, Scherer H, Müller G. Experimentelle Untersuchungen zur Optimierung der Parameter verschiedener Lasersysteme zur Stapedotomie. Lasermedizin 1992; 8: 174-181.
- 2) Jovanovic S, Schönfeld U, Fischer R, Döring M, Prapavat V, Müller G, Scherer H. Temperaturmessungen im Innenohr-Modell bei Laserbestrahlung. Lasermedizin 1995; 11: 11-18.
- 3) Jovanovic S, Sedlmaier B, Schönfeld U, Scherer H, Müller G. Die CO₂-Laser-Parazentese - tierexperimentelle und klinische Erfahrungen. Lasermedizin 1995; 11: 5-10.

- 4) Jovanovic S, Anft D, Schönfeld U, Prapavat V, Berghaus A, Scherer H, Müller G. Eignung gepulster Lasersysteme für die Stapedotomie - eine tierexperimentelle Studie. *Lasermedizin* 1995; 11: 140-149.
- 5) Jovanovic S, Sedlmaier B, Schönfeld U, Desinger K, Scherer H. Ein neues Applikationssystem für die Laserparazentese - erste Ergebnisse. *Minimal Invasive Medizin* 1996; 7(2) : 76-78.
- 6) Jovanovic S, Schönfeld U, Hensel H, Scherer H. Clinical Experiences with the CO₂ Laser in Revision Stapes Surgery. *Lasermedizin* 1997; 13: 37-40.
- 7) Clarke AH, Hamann Ch, Schönfeld U. The otolith-ocular response to low frequency linear acceleration. *Arch Ital Biol* 1999; 137 (Suppl): 75-76.
- 8) Sedlmaier B, Blödown A, Jovanovic S, Schönfeld U, Nagli L, Eberle HG. IR Lasers and Application Systems for Myringotomy. *Lasers Med Sci* 2000; 15: 162-168.
- 9) Jovanovic S, Schönfeld U, Scherer H. New Developments in CO₂ Laser Stapedotomy. *Med Laser Appl* 2002; 17(3): 202-213.
- 10) Jovanovic S, Schönfeld U, Scherer H. CO₂ laser stapedotomy in Primary and Revision Cases. *Pro Otology* 2003; 2-3: 77-85.

C Buchbeiträge

- 1) Schönfeld U, Reuter W, Fischer R, Gross M. Hearing Thresholds of "Otologically Normal Subjects" in the Extended High-Frequency Range using the Earphone HDA200. In: Richter U. (Editor): Characteristic data of different kinds of earphones used in the extended frequency range for pure-tone audiometry. PTB-Bericht: PTB-MA 72; Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 2003, S:12-16
- 2) Schönfeld U. Zur Validität von Screeninguntersuchungen. In: Scherer H. (Editor): *Der Gleichgewichtssinn*. Springer-Verlag, Wien, 2008, 17-24

6. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Uwe Schönfeld, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ein neuartiger Ansatz zur klinischen Diagnostik der unilateralen Utrikulusfunktion“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 24. Juni 2010

Uwe Schönfeld

7. Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Arbeitsgruppe des „Labors für experimentelle Gleichgewichtsforschung“ nicht möglich gewesen, der ich hiermit für die langjährige produktive und menschliche Begleitung während der Erstellung dieser Arbeiten danke.

Den größten Anteil dabei hatte zweifelsfrei der Leiter des Labors *Hr. Prof. Dr.-Ing. A. Clarke*, der die Anregung zu dieser Arbeit gegeben hat und sich immer mit kreativen Anregungen und Ideen aktiv beteiligt hat. Während seiner langjährigen Laborleitung hat er die Grundlagenforschung zur Physiologie der Otolithenorgane und deren Bedeutung für die Körperkoordinierung sowie die Notwendigkeit einer adäquaten klinischen Diagnostik angeleitet und gefördert. Den weiteren Mitarbeitern des Labors *Hr. W. Bierhals*, *Hr. W. Krzok* und *Fr. G. Minarek* (2009 verstorben) danke ich für Ihre Unterstützung und Mitarbeit im Rahmen der täglichen Arbeit bei der technischen Umsetzung der Messmethodik und der Patientenbetreuung.

Die intensive Forschung zum vestibulären System an dieser Klinik ermöglichte grundlegend erst der ehemalige Direktor der Hals-Nasen–Ohrenklinik des Campus Benjamin Franklin an der Charité *Hr. Prof. Dr. med. H. Scherer*.

Hr. Prof. Dr. med. K. Helling war in seinen Berliner Zeiten immer ein engagierte klinischer Partner für die Arbeit im Labor und einige von ihm angeregte Studien führten zu Publikationen, die Bestandteil dieser Dissertation sind.

Von den vielen zeitbefristeten Mitarbeitern, studentischen Hilfskräfte, Diplomanden und Doktoranden, die in den Jahren im Labor tätig waren und positiv zum Arbeitsklima beigetragen haben, möchte ich *Hr. Dr. med. C. Hamann* hervorheben. In den Anfängen dieser Studie hat er mit großer Leidenschaft dieses Thema begleitet und geholfen, anfängliche Hürden zu meistern.

Den Gutachter der Publikationen danke ich für viele kritische Anregungen.

Meine Familie *Beate*, *Nils* und *Ronja* hat mit ihrer Liebe sowie ihrem Verständnis und Toleranz zu meiner Arbeit mir den für die Arbeiten nötigen Freiraum und die Energie gegeben.

Allen ein recht, recht herzlichen Dank.