

Aus dem
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychatrie

Klinik für Neurochirurgie

Direktor: Professor Dr. med. Peter Vajkoczy

Habilitationsschrift

**Vestibulo-oculäres Monitoring
bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma
zur Prognose des Outcomes**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurochirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. med. Hans-Georg Schlosser

geboren am 28. Mai 1971 in Berlin

Eingereicht : November 2009

Dekanin: Professor Dr. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. Volker Seifert / Frankfurt am Main

2. Gutachter: Prof. Dr. Detlef Kömpf / Lübeck

Vorwort

Diese Habilitationsschrift beruht auf der Forschungsarbeit, bei der das Verfahren des vestibulo-oculären Monitorings entwickelt und im Anschluss in der Klinik angewendet wurde. Der Inhalt dieser Schrift ist in den nachfolgend aufgelisteten Publikationen wiedergegeben. Damit wird die nach der Habilitationsordnung vom 10. Januar 2005 gegebene Möglichkeit (§2 1.2) eine kumulative Habilitationsschrift vorzulegen genutzt.

Weitere Publikationen des Habilitanden, die nicht in dieser kumulativen Habilitationsschrift verwendet wurden, sind im separaten Schriftenverzeichnis aufgeführt. Thematisch behandeln die folgenden Publikationen die Entwicklung und Anwendung des Vestibulo-oculären Monitorings bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma zur Prognose des Outcomes. Hierfür wird zunächst die sinusförmige galvanische Labyrinthpolarisation am Tiermodell (A-B) erstmalig vorgestellt, dann die technische Beschreibung der Zusammenführung von galvanischer Labyrinthpolarisation und Videoculographie (C) sowie die Anwendung beim Menschen (D-F) dargestellt.

- A Schlosser et al. **Neuroreport**. 2001 12:1443-7
- B Schlosser et al. **Med Sci Monit**. 2009 15(5):MT69-76
- C Schlosser et al. **DPMA**. 2006
- D Schlosser et al. **Eur J Neurosci**. 2008; 28(2): 372-78
- E Schlosser et al. **J Neurosci Methods**. 2005 145: 127-31
- F Schlosser et al. **Crit Care**. 2009 13: R192-202

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	2
INHALTSVERZEICHNIS	3
TABELLENVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGEN	5
TEIL 1 VESTIBULO-OCULÄRES MONITORING BEI SCHWEREM SCHÄDEL- HIRN-TRAUMA	7
1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	7
1.2 THERAPIERICHTLINIEN.....	9
1.3 VERLÄUFE UND OUTCOME.....	12
1.4 VERFAHREN ZUR VORHERSAGE DES OUTCOME.....	14
1.5 HYPOTHESE UND FORDERUNGEN AN DAS VESTIBULO-OCULÄREN MONITORING..	18
TEIL 2 ZUSAMMENFASSUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE	20
2.1 DIE GALVANISCHE LABYRINTHPOLARISATION IM RATTENMODELL - SCHLOSSER ET AL. NEUROREPORT. 2001 12:1443-7 ³⁵	20
2.2 DIE GALVANISCHE LABYRINTHPOLARISATION WIRD REIZSPECIFISCH VERARBEITET - SCHLOSSER ET AL. MED SCI MONIT. 2009 15(5):MT69-76 ³⁸	26
2.3 DAS PATENT „GALVANISCH EVOZIERTES VESTIBULOOCULÄRES MONITORING“ - SCHLOSSER DPMA. 2006 ³⁹	35
2.4 DIE GALVANISCHE LABYRINTHPOLARISATION BEI WACHEN VERSUCHSPERSONEN - SCHLOSSER ET AL. EUR J NEUROSCI. 2008 28(2):372-278 ⁴⁰	36
2.5 DAS VESTIBULOOCULÄRE MONITORING BEI KOMATÖSEN PATIENTEN - SCHLOSSER ET AL. J NEUROSCI METHODS. 2005 145: 127-31 ⁴²	44
2.6 DAS VESTIBULOOCULÄRE MONITORING BEI PATIENTEN NACH SCHWEREM SCHÄDEL-HIRN TRAUMA - SCHLOSSER ET AL. CRIT CARE. 2009 13 :R192-202 ⁴³	50
TEIL 3 DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG	62
3.1 DISKUSSION.....	62
3.2 ZUSAMMENFASSUNG.....	67
3.3 LITERATURVERZEICHNIS.....	70
3.4 DANKSAGUNG.....	76
3.5 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Epidemiologie	8
Tabelle 2 Glasgow Coma Scale (GCS)	10
Tabelle 3 Einschätzung der Schwere des SHT anhand GCS.....	11
Tabelle 4 Glasgow Outcome Scale (GOS)	13
Tabelle 5 Marshall-Klassifikation	15
Tabelle 6 Firsching-Klassifikation	16

Abkürzungen

AANS	American Association of Neurological Surgeons
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CPP	Cerebraler Perfusionsdruck
CT	Computer Tomogramm
DGNC	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
EBIC	The European Brain Injury Consortium
EEG	Elektroencephalogramm
EP	Evozierte Potentiale
GaLa	Galvanische Labyrinthpolarisation
GCS	Glasgow Coma Score
GOS	Glasgow Outcome Score
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification
ICP	Intrakranieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nervus

NICU	Neurochirurgische Intensivpflege Station
S 06.-	Intrakranielle Verletzung (nach ICD –10-GM)
SEP	Somatisch evoziertes Potential
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
sSHT	Schweres Schädel-Hirn-Trauma
VidOc	Video-oculographie
VOM	Vestibulo-oculäres Monitoring

Teil 1 Vestibulo-Oculäres Monitoring bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma

1.1 Epidemiologie

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist in den industriellen Ländern die häufigste Todesursache von Jugendlichen und Erwachsenen bis zum vierzigsten Lebensjahr. In Deutschland erleiden jährlich etwa 30 000 Menschen ein schweres Schädel-Hirn-Trauma (sSHT). Davon versterben circa 10.000, weitere 4.500 überleben schwerstbehindert und bleiben pflegebedürftig. Entsprechend den aktuellen Daten des Statistischen Bundesamtes (2008), erlitten im Jahr 2006 214.971 Personen in Deutschland eine intrakranielle Verletzung (S 06.-, darunter auch leichte und mittelschwere SHT, nach ICD-10-GM kodiert), von ihnen verstarben 7.880 Patienten. Diese Zahlen entsprechen den Daten für Europa aus einer Übersichtsarbeit ¹ und den Daten aus dem Jahr 2000 einer Übersichtsarbeit aus Deutschland ² (siehe Tabelle 1). Häufige Ursache für das SHT sind Verkehrsunfälle mit dem Fahrrad, als Fußgänger, mit dem PKW oder Motorrad, Stürze, Arbeits- oder Sportunfälle.

Tabelle 1 Epidemiologie

Bezugsjahr	Bezugsregion	Quelle	Inzidenz SHT	Mortalität SHT
2006	Deutschland	Bundesamt für Statistik 2008	261/100.000	9,58/100.000
2000	Deutschland	Steudel 2005	337/100.000 (1998)	9/100.000
1980-2003	Europa	Tagliaferri 2006	235/100.000	15/100.000

1.2 Therapierichtlinien

Der Begriff SHT beschreibt einen pathologischen Zustand nach einer Krafteinwirkung auf das Gehirn, aufgrund derer eine Hirnverletzung vorliegt. In den meisten Fällen bedingt diese Hirnverletzung eine Funktionseinschränkung. Die Hirnverletzung, die während des Traumas (Impact) entsteht, determiniert den primären Hirnschaden. Der primäre Hirnschaden entsteht einerseits aus irreversibel geschädigten Nerven-, Stütz- und Gefäßzellen, andererseits aus passager geschädigten Zellen, bei denen eine Erholung und Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit möglich ist. Zum überwiegenden Teil besteht der primäre Hirnschaden jedoch nach aktueller Auffassung aus dem irreversiblen Anteil. Daher ist dieser Primärschaden im Laufe der Therapie nicht zu beeinflussen. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde dank intensiver klinischer und experimenteller Forschung das Verständnis der Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas bedeutend erweitert. Eine der wichtigsten Erkenntnisse dieser Forschungsarbeit ist, dass das Ausmaß des neurologischen Schadens nicht allein im Moment der Gewalteinwirkung auf das Gehirn entsteht ³. Der sich entwickelnde zum Teil mediatorvermittelte, posttraumatische Schaden wird als Sekundärschaden bezeichnet. Er kann zusätzlich zum Primärschaden zur irreversiblen Zunahme der Hirnschädigung führen. Dank der zunehmenden Aufklärung einzelner Ursachen des Sekundärschadens konnte die spezifische Therapie des Schädel-Hirn-Traumas in den letzten Jahren bereits verbessert werden ³.

Diese Erkenntnisse finden Eingang in die Therapieempfehlungen. Hier wird die Linderung oder Verhinderung eines Sekundärschadens als eigentliches Therapieziel in der Akutphase des SHT benannt.

Die Therapierichtlinien wurden durch die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) als Leitlinie (Konsensusversion 2), das European Brain Injury Consortium (EBIC), die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) oder auch die Association of American Neurological Surgeons (AANS) erstellt und publiziert.

Die Einteilung des SHT erfolgt aufgrund der Schwere. Unterscheidungen, bei denen die Einzelkomponenten der Verletzungen oder die Intaktheit der Dura Mater berücksichtigt werden, dienen lediglich der Benennung. Zur Charakterisierung der Schwere des SHT wurde von Tönnis ⁴ eine Einteilung in drei Schweregrade vorgenommen (I-III). Diese beruht auf der Einteilung anhand der Dauer der neurologischen Funktionsstörungen. Um jedoch in der Akutphase nach dem Trauma eine Einschätzung der Schwere des SHT vornehmen zu können und auch um die Dynamik des Sekundärschadens zu beurteilen, muss eine Einteilung benutzt werden, die zu einem Zeitpunkt ohne retrospektive Wertung durchgeführt wird. Teasdale ^{5,6} entwickelte daher die Glasgow Coma Score Skala, die einfach und repetitiv durchzuführen ist. Eine Punktwertung von 3 bis 15 gibt hierbei die Tiefe des Komas an (siehe Tabelle 2). Anhand dieser Skalenwerte erfolgt die Einteilung in leichtes, mittelschweres und schweres SHT (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2 Glasgow Coma Scale (GCS)

Augenöffnen		beste Antwort		beste motorische Reaktion	
4	spontan	5	orientiert	6	auf Aufforderung
3	auf Aufforderung	4	desorientiert	5	gezielte Schmerzabwehr
2	auf Schmerzreiz	3	inadäquat	4	ungezielte Schmerzabwehr
1	Keine Reaktion	2	unverständlich	3	Beugesynergismen
		1	keine Antwort	2	Strecksynergismen
				1	keine Motorik

Tabelle 3 Einschätzung der Schwere des SHT anhand GCS

GCS 15 – 13	leichtes SHT
GCS 12 – 9	mittelschweres SHT
GCS 8 – 3	schweres SHT

Trotz methodischer Einschränkungen, bei denen Funktionseinschränkungen nicht komabedingt sind, ist diese Skala weltweit und in unterschiedlichen Fachdisziplinen in der Anwendung.

Durch die Einschätzung der Schwere des SHT wird anhand der genannten Therapierichtlinien über die Verfahren der Untersuchungen, gegebenenfalls der Operation und über die Monitorisierung des Patienten entschieden.

1.3 Verläufe und Outcome

Das SHT ist häufig aufgrund des Unfallmechanismus mit Mehrfachverletzungen oder einem Politrauma kombiniert⁷. Durch diese Kombination wird zwar der Verlauf in der Akutphase beeinflusst, da die Therapie der einzelnen Verletzungen koordiniert erfolgt, die Prognose des Patienten wird jedoch maßgeblich durch das SHT bestimmt⁸. Während der Akutphase werden die Maßnahmen in verschiedene Intervalle gegliedert: Die *Reanimationsphase* dient der Wiederherstellung und Stabilisierung der Vitalfunktionen. In der *Operativen Phase 1* erfolgt die Versorgung unmittelbar lebensbedrohlicher Zustände. In der *Stabilisierungsphase* werden Sekundärfolgen des Traumas wie Gerinnungsstörung und Hypothermie korrigiert. In der *Operativen Phase 2* erfolgen weitere Eingriffe, die nicht die Priorität der Phase 1 besitzen. Zwischen diesen vier Phasen erfolgt gegebenenfalls eine aktuelle Diagnostik, insbesondere ein craniales CT.

Nach der Phase der Akutbehandlung schließt sich für die Patienten mit sSHT eine Phase der Rehabilitation an. Da sich der Zustand der Patienten, die die Intensivstation der Akutklinik häufig noch stark bewusstseinsgemindert verlassen, im Verlauf noch bessern kann, wird die Erhebung des Outcomes nach sechs Monaten durchgeführt^{9,10}. Auch nach diesem Zeitraum kann sich der Zustand der Patienten noch bessern. Das Outcome wird üblicherweise mittels der Glasgow Outcome Scale erhoben (siehe Tabelle 4). Hierfür wird ein standardisiertes Interview mit dem Patienten oder seinem Betreuer durchgeführt.

Tabelle 4 Glasgow Outcome Scale (**GOS**)

Punktwert	Bedeutung
5	Gute Erholung, normale Lebensführung
4	Moderate Behinderung, Lebensführung unabhängig von fremder Hilfe
3	Schwere Behinderung, von Hilfe abhängig
2	Coma vigile, keine Kommunikation, eventuell Augenöffnen
1	Tod

Wie oben (siehe 1.1) dargestellt, verstirbt die Hälfte Patienten mit sSHT oder bleibt pflegebedürftig.

Bei einem derartig langen Krankheitsverlauf und einer derartig langen Rehabilitationsphase für Patienten mit sSHT wäre eine Prognosestellung in der Frühphase der Erkrankung, in der statistisch eine breite Verteilung über das Outcome von Guter Erholung bis zum Versterben möglich ist, hilfreich.

Bedeutung für die Prognose haben das Patientenalter, der Komagrad und die Komadauer. Klinische Faktoren sind Hypotonie, Hypoxämie und ICP-Werte über 60mmHg. Wie oben (siehe 1.1) dargelegt, ist ein großer Anteil der Patienten mit sSHT jünger als vierzig Jahre alt, der initiale GCS kleiner 9 Punkte. Das Koma dauert meist einige Tage an und zur Vermeidung von Sekundärschäden muss eine tiefe analgosedierende Therapie durchgeführt werden. Die genannten klinischen Faktoren werden auf der NICU optimiert, wobei Hypotonie und Hypoxämie bei ausgeprägten Begleitverletzungen besonders therapiert werden müssen. Für die individuelle Prognosestellung muss also auf technische Verfahren zurückgegriffen werden ^{11,12}.

1.4 Verfahren zur Vorhersage des Outcome

Unterschiedliche technische Verfahren werden zur Prognosestellung und damit zur Vorhersage des Outcomes herangezogen. Anwendung finden sie hauptsächlich bei Patienten mit sSHT, da bei ihnen das Koma einige Tage andauert und eine klinisch begründete Vorhersage meist nur deutlich eingeschränkt möglich ist.

Routine ist die Verwendung von elektrophysiologischen Techniken wie somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP), akustisch evozierten Potentialen (AEP) und Elektroenzephalogramm (EEG). Die Durchführung dieser Untersuchungen ist in der Umgebung der NICU nicht immer einfach. Der Einfluss von Narkotika auf die ableitbaren Potentiale oder elektrische Spannungsquellen mit Störeinstrahlung können die Untersuchungsergebnisse beeinträchtigen. Beachtet werden muss auch gerade bei den Patienten mit Begleitverletzung, dass bei SSEP die peripheren Nerven (N. medianus, N. tibialis) und der Plexus brachialis ungeschädigt sein müssen, um eine zentrale Ableitung zu erhalten. Bei dem AEP muss eine Innenohrverletzung und eine Verletzung des N. cochlearis durch eine Felsenbeinfraktur ausgeschlossen sein. Jedoch können SSEP und AEP für die Prognose nach sSHT herangezogen werden ¹³⁻¹⁷.

Die Monitorisierung der Patienten mittels intracerebraler Sauerstoffpartialdruckmessung ¹⁸, Nah-Infrarot-Spektroskopie ¹⁹ oder von lokalen Stoffwechselsituationen durch Mikrodialyse nach Implantation einer Sonde ^{20 21} im Rahmen des multimodalen Monitorings spiegeln lokale Situationen wieder, deren Übertragung die aktuelle Situation des Patienten beschreiben kann. Die Verfahren beim multimodalen Monitoring dienen daher der Erkennung von akuten Änderungen

im Stoffwechsel und bieten die Möglichkeit durch gezielte Therapie die Entstehung von Sekundärschäden zu begrenzen^{22 23}.

Die Computertomographie (CT), die die einzelnen Verletzungskomponenten des SHT abbildet und daher in der Notfalldiagnostik stets herangezogen wird, ist hilfreich bei der Planung der nächsten Behandlungsschritte. Operationsindikationen werden meist mittels CT-Befunden gestellt. Die Marshall-Klassifikation²⁴ dient der Einteilung des SHT anhand der CT-Befunde (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Marshall-Klassifikation

1)	Diffuse Hirnverletzung I	Alle diffusen SHT, bei denen keine pathologischen Befunde im CT auffindbar sind
2)	Diffuse Hirnverletzung II	Basale Cisternen vorhanden, Mittellinienverlagerung unter 5mm und/oder Massenbefund unter 25cm ²
3)	Diffuse Hirnverletzung III	Hirnschwellung mit basalen Cisternen komprimiert oder fehlend und Mittellinienverlagerung 0-5 mm ohne Massenbefund über 25cm ²
4)	Diffuse Hirnverletzung IV	Mittellinienverlagerung über 5mm, ohne Massenbefund über 25cm ²
5)	Massenläsion	Massenbefund >25cm ² , vor oder nach operativer Therapie
6)	Operierter Patient	Mit präoperativem Befund 1, 2, 3 oder 4

Mit höherem Wert der Marshall-Klassifizierung steigt auch die Mortalität, eine genaue oder individuelle Prognose lässt sich jedoch aufgrund dieser Klassifikation nicht stellen.

Ursache hierfür könnte die Limitierung des Verfahrens auf Abbildungen von größeren strukturellen Läsionen, die supratentoriell oder cerebellär gelegen sind, sein. Diffuse

Axonschäden ²⁵⁻²⁸ oder Läsionen des Hirnstammes können nicht sicher identifiziert werden ²⁹. Die Bedeutung der Läsionen im Hirnstamm für die Prognose bei sSHT wird jedoch in den Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) deutlich. Einerseits zeigen sich beim sSHT viele Patienten mit Läsionen des Hirnstammes, andererseits sind diese auch mit dem Outcome korreliert ³⁰. Die Firsching-Klassifikation ³⁰ teilt das SHT entsprechend ein und lässt eine Vorhersage des Outcomes zu (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Firsching-Klassifikation

1)	Isolierte supratentorielle Läsion	
2)	Hirnstammläsion mit oder ohne supratentorieller Läsion	Einseitige Läsion auf beliebigem Niveau
3)	Hirnstammläsion mit oder ohne supratentorieller Läsion	Beidseitige Läsion im Mesencephalon
4)	Hirnstammläsion mit oder ohne supratentorieller Läsion	Beidseitige pontine Läsion

Die klinische Untersuchung von komatösen Patienten nach sSHT erfolgt durch die Analyse der Funktion der extraoculären Muskulatur, um schnell eine vorläufige Diagnostik im Hinblick auf die beteiligten geschädigten Hirnstrukturen zu ermöglichen. Untersucht werden hierbei die Deviation der oculären Achse, spontane Augenbewegungen und Untersuchungen zur Testung der Hirnstamm-Funktion durch reflexhafte Augenbewegungen ³¹⁻³⁴. Für diese Untersuchungen der extraoculären Reflexe ist die Untersuchung mittels calorischer Spülung und oculocephalischer Testung bekannt. Für die Auslösung des oculocephalen Reflexes ist eine intakte Halswirbelsäule Voraussetzung. Dies ist bei etlichen Traumapatienten nicht gegeben,

da eine Wirbelsäulenverletzung das SHT begleitet (6% der SHT sind von einem Wirbelsäulentrauma begleitet ⁷). Außerdem muss die Halswirbelsäule für die Manipulation während der Untersuchung frei beweglich sein. Bei der calorischen Spülung ist eine intakte Membrana typani Voraussetzung, was otoskopisch bei Blutkoageln im äußeren Gehörgang schwer zu beurteilen sein kann. Sowohl für die oculocephale Testung als auch für die calorische Spülung lassen sich die Stimulus Amplituden kaum steuern und sind nicht zu dokumentieren.

Es stehen also zur Beurteilung des Outcomes nach sSHT mehrere Verfahren zur Verfügung, sie sind jedoch aufgrund einer unsicheren individuellen Prognose oder den technischen Schwierigkeiten bei der Anwendung auf der NICU eingeschränkt einsetzbar. Ein optimiertes Verfahren zur Prognose des Outcomes nach sSHT müsste also an den Zentren der Maximalversorgung vorzuhalten sowie resistent gegen Störungen auf der NICU und resistent gegen Störungen durch die Intensivtherapie (z.B. Analgosedierung) sein. Das optimierte Verfahren sollte wenig Vorbereitungs- Untersuchungs- oder Transportzeit beanspruchen und durch geschultes Personal ohne Spezialisierung durchführbar sein. Die laufende Therapie sollte nicht behindert werden, außerdem sollte das Verfahren den Patienten weder direkt noch indirekt gefährden und auch bei Mehrfachverletzten ohne Einschränkung anwendbar sein. Das Ergebnis sollte reproduzierbar und auch für die kontinuierliche Monitorisierung mit hoher Prognosesicherheit geeignet sein.

1.5 Hypothese und Forderungen an das Vestibulo-oculären Monitoring

In Teil II dieser Schrift wird über die eigenen Arbeiten an einem Verfahren berichtet, das zur Prognosebestimmung bei Patienten nach sSHT herangezogen werden kann. Dabei soll eine Prognosestellung bereits in einer frühen Phase der Erkrankung, also in der Akutphase, möglich sein und ein Outcome nach der GOS sechs Monate nach Trauma vorhersagen können.

Die am Ende des vorhergehenden Kapitels „Verfahren zur Vorhersage des Outcome“ genannten Aspekte zur Optimierung eines derartigen Verfahrens sollten größtenteils umgesetzt werden. Bei der Entwicklung des Vestibulo-oculären Monitorings (VOM) wird von folgenden Hypothesen ausgegangen:

1. Es besteht eine Abhängigkeit der Augenbewegungen von einem vestibulären Stimulus.
2. Diese Funktion ist über den VOR verschaltet.
3. Dysfunktionen im Hirnstamm führen zu Dysfunktionen im VOR.
4. Eine Läsion im Hirnstamm führt zu einer Veränderung dieser Augenbewegung.
5. Dies gilt auch bei Läsionen im Hirnstamm nach SHT.

Das VOM besteht aus der Kombination zweier Verfahren. Einerseits wird durch die Galvanische Labyrinthpolarisation (GaLa) ein vestibulärer, in Amplitude und Frequenz definierter Stimulus appliziert (Input), andererseits wird durch die Videoculographie (VidOc) eine dreidimensionale Augenbewegung registriert und in der horizontalen, vertikalen und torsionalen Komponente analysiert (Output).

In Teil II wird zunächst die GaLa als spezifischer vestibulärer Stimulus tierexperimentell mittels Einzelzelleableitungen untersucht und die sinusförmige Stimulation eingeführt. Es folgt die Patentierung des Konzeptes des VOM. Die ersten Anwendungen von GaLa und VidOc wird an wachen Versuchspersonen durchgeführt. Hierbei lassen sich auch die subjektiven Effekte der GaLa beschreiben und die Punkte 1. und 2. der Hypothese bestätigen. Es folgt die erste Anwendung des VOM auf der NICU, wodurch sich 3. und 4. bestätigen lassen. In einer Studie zu VOM und sSHT wird 5. bestätigt und die Prognosemöglichkeit des VOM untersucht.

Teil 2 Zusammenfassung der Eigenen Ergebnisse

2.1 Die Galvanische Labyrinthpolarisation im Rattenmodell - Schlosser et al. Neuroreport. 2001 12:1443-7³⁵

Erstmalig wird eine sinusförmige GaLa Stimulation angewendet. Hierbei wird eine bipolare Stimulation des Vestibularorganes etabliert, so dass das linke und rechte Vestibularorgan unabhängig voneinander stimuliert werden können.

Die zentrale Verarbeitung des vestibulären Inputs im Tierversuch ist spezifisch und reizsynchron. Durch Einzelzelleitungen an vestibulären cerebellären Neuronen kann dies nachgewiesen werden. Eine Verarbeitung des Inputs erfolgt lediglich im vestibulären System und der sinusförmige Reiz wird als Sinus prozessiert. Hierbei findet bei der neuronalen Verarbeitung eine Modifikation von Amplitude und Phasenlage statt.

Mit der binauralen GaLa können im Nucleus fastigius des Cerebellums bei der Ratte anhand der vestibulären Charakteristik neue Zelltypen beschrieben werden. Es zeigt sich eine Unterscheidung durch die Seiten der vestibulären Eingänge in Monaural- und Binaural Responder. Auch im Frequenzbereich der Stimulation zeigen sich die Neurone des Nucleus fastigius anders als in den direkt verbundenen Zellen des Hirnstammes³⁶ und der Purkinjezellen des cerebellären Cortex³⁷ in der Reaktion spezifisch getunt, so dass sich Up-to 1Hz und Up-to 10Hz Responder sowie Sharp tuning Responder unterscheiden lassen.

2.2 Die Galvanische Labyrinthpolarisation wird reizspezifisch verarbeitet - Schlosser et al. Med Sci Monit. 2009 15(5):MT69-76

38

Die sinusförmige binaurale GaLa Stimulation wird im Tierversuch zur Erzeugung von natürlich nicht auftretenden vestibulären Reizkonstellationen verwendet. Dabei werden alle vestibulären Afferenzen von Otholiten und Kanälen stimuliert und der Sinusreiz von linkem und rechtem Vestibularorgan schrittweise in der Phase gegeneinander verschoben. Bei den Einzelzelleitungen zeigt sich wie bei der vorhergehenden Arbeit ³⁵ eine spezifische und reizsynchrone Reizverarbeitung.

In dieser Studie wird die Interaktion bei der Integration der Eingänge von linkem und rechtem Labyrinth im Nucleus fastigius der Ratte beschrieben. Hierfür wird mittels der binauralen GaLa Technologie eine phasenverschobene Sinusstimulation der Labyrinth erzeugt. Die so vorgegebenen Reize werden mit den Reaktionen der Einzelzellen verglichen. Dabei kann eine vektorielle Addition der Reize demonstriert werden. Durch ein daraus abgeleitetes Modell lassen sich die zuvor entdeckten Zelltypen Up-to 1Hz und Up-to 10Hz Responder sowie Sharp tuning Responder erklären.

2.3 Das Patent „Galvanisch evoziertes vestibulooculäres Monitoring“ - Schlosser DPMA. 2006 ³⁹

Das Vestibulo-oculäre Monitoring besteht aus der Kombination zweier Verfahren und soll bei der Beurteilung und Monitorisierung von bewusstseinsgeminderten Patienten eingesetzt werden. Eine Stimulation des vestibulären Systems (Input) erfolgt über die GaLa Technologie, wie sie in den vorhergehenden Arbeiten entwickelt wurde ^{35,38}. Als Output wird die Augenbewegung in den drei möglichen Bewegungsachsen gemessen. Dies erfolgt durch die Registrierung der Bewegungen mittels einer Infrarotkamera und einer anschließenden computergestützten Auswertung für die horizontale, vertikale und torsionale Komponente.

Das VOM ist also dadurch gekennzeichnet, dass eine galvanische Sinusstimulation des vestibulären Systems eines Patienten durch Polarisation des linken und des rechten Labyrinthes nach sowohl linksseitigem als auch rechtsseitigem Anlegen von epicutanen Elektroden am Mastoid und zwischen den Schulterblättern mithilfe eines Vestibularstimulators als Konstantstromquelle erfolgt. Die resultierenden Augenbewegungen des Patienten werden in allen Bewegungskomponenten mithilfe der Videooculographie registriert. Es erfolgt eine Analyse der Funktion der Augenbewegungen in Abhängigkeit von der Stimulation.

2.4 Die Galvanische Labyrinthpolarisation bei wachen Versuchspersonen - Schlosser et al. Eur J Neurosci. 2008 28(2):372-278⁴⁰

Die sinusförmige GaLa wird bei wachen Versuchspersonen angewendet. Hierbei kann die Technik, im besonderen in Hinblick auf die angewendeten Stromstärke- und Frequenzbereiche der Vorversuche am Tiermodell modifiziert und angepasst werden. Bei der Auswertung des subjektiven Erlebens der GaLa wird von einem Pendeln des Körpers oder des Kopfes synchron zur Stimulationsfrequenz (2Hz) berichtet. Die Dysaesthesie im Bereich der Stimulationselektroden ist aufgrund deren großen Querschnittes und der Sinusform des Stromes im Vergleich zu anderen Studien, bei denen galvanische Polarisation verwendet wird⁴¹, gering ausgeprägt. Für die objektive Auswertung des Stimulationseffektes werden die Augenbewegungen mittels VidOc aufgezeichnet. Hier zeigt sich bei allen Versuchspersonen eine frequenzsynchrone Augenbewegung.

In dieser Studie wird die GaLa-Technologie mit einer Messung des Blutflusses durch die transcranielle Dopplersonographie kombiniert. So kann ein Anstieg der Durchblutung im Bereich der Arteria media bei vestibulärer Stimulation festgestellt werden. Eine einseitige Stimulation führt dabei zu einer beidseitigen Durchblutungssteigerung, so dass bilaterale Projektionen vom Hirnstamm zu den Hemisphären aufgezeigt werden.

2.5 Das Vestibulooculäre Monitoring bei komatösen Patienten - Schlosser et al. J Neurosci Methods. 2005 145: 127-31 ⁴²

Das VOM wird bei komatösen Patienten auf der NICU angewendet. Dabei lassen sich unter den klinischen Bedingungen Daten guter Qualität erheben. Weder ist das VOM durch das intensivmedizinische Umfeld gestört, noch werden die Therapieabläufe durch das VOM beeinträchtigt.

Im Rahmen dieser Machbarkeits-Studie werden komatöse Patienten nach Subarachnoidalblutung und Patienten nach SHT untersucht.

Bei fünf Patienten mit einem GCS von 3 wird das VOM angewendet. Vier von ihnen zeigen eine Augenbewegung synchron zur GaLa Stimulation, ein Patient zeigt keine Reaktion. Der letztgenannte Patient verstirbt, die vier Patienten mit Augenbewegungen werden im Verlauf in zu einer Rehabilitation verlegt. Diese Daten zeigen, dass die Hirnfunktion bei komatösen Patienten mittels VOM untersucht werden kann.

2.6 Das Vestibulooculäre Monitoring bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn Trauma - Schlosser et al. Crit Care. 2009 13 :R192-202⁴³

Das VOM wird bei Patienten nach sSHT in der Akutphase (innerhalb der ersten drei Tage nach Trauma) angewendet. Die GaLa erfolgt mit 0,41Hz. Es werden die Augenbewegungen ohne Stimulation (spontan) und während Stimulation analysiert. Hierbei wird das Frequenzspektrum der Bewegungen durch eine Fast-Fourier-Transformation nach stimulussynchronen Bewegungen abgesucht. Zeigt sich eine stimulussynchrone Augenbewegung während GaLa kann von einem intakten vestibulo-oculären Reflexbogen im Hirnstamm⁴⁴ ausgegangen werden. Bei 15 Patienten (57,5%) wird eine Augenbewegung registriert, bei 11 Patienten (42,3%) lässt sie sich nicht auslösen. Die meisten der Patienten sind während der VOM-Untersuchung sediert. Bei den Patienten (81,5% männlich) liegen in vielen Fällen Politraumen vor. Das Alter beträgt durchschnittlich 44,6 Jahre. Als Outcome wird der GOS nach 6 Monaten erhoben. Bei der Aufteilung von vorhandenem oder nicht vorhandenem Augenbewegungskriterium und Outcome in einer Kreuztabelle lassen sich die Patienten in zwei Gruppen mit GOS1-2 (n=13) und GOS3-5 (n=13) unterscheiden.

Durch das VOM in der Akutphase kann ein Outcome innerhalb der Gruppe GOS1-2 oder innerhalb der Gruppe 3-5 vorhergesagt werden (zweiseitiger exakter Fisher-Test $p < 10^{-3}$).

Teil 3 Diskussion und Zusammenfassung

3.1 Diskussion

Die epidemiologischen Daten (siehe 1.1) zeigen, dass das sSHT eine häufig auftretende Erkrankung ist, bei welcher der langfristige Verlauf und das Outcome eine breite Variabilität aufweist. Die Spanne des Outcomes reicht von einem Versterben bis zur vollständigen Erholung und Wiedereingliederung in Beruf und soziales Umfeld. Diese Wiedereingliederung ist von besonderer Bedeutung, da viele jüngere Menschen ein sSHT erleiden.

Für die Therapie des sSHT wurden Richtlinien entwickelt, die die Entwicklung des Sekundärschadens nach dem Trauma begrenzen sollen (siehe 1.2). Dabei wird zur Monitorisierung auf invasive und nicht invasive Verfahren zurückgegriffen^{22,23}. Direkt intracerebral implantierte Messsonden geben einen Überblick über die aktuelle Gewebesituation^{19-21,45}, repetitiv angewendete bildgebende Verfahren zeigen strukturelle intrakranielle Änderungen. Trotz der Aufnahme dieser aufwendigen Untersuchungen in die Richtlinien und trotz etlicher Verfahren der Prognosevorhersage (siehe 1.4) ist die individuelle Prognose eines Patienten in der Akutphase nach dem Trauma nur unter bestimmten Bedingungen lediglich mit einiger Wahrscheinlichkeit möglich.

In dieser Schrift wird die Entwicklung und Anwendung des VOM dargelegt. Die Untersuchung des VOR ist bereits eine etablierte Technik zur Untersuchung von

komatösen Patienten^{31,33,34}. Hierbei wird häufig die kalorische Spülung angewendet, die jedoch bei Lacerationen der Membrana tympani oder bei Hämatomen im Meatus akustikus externus, die nach Trauma häufig vorliegen, nicht angewendet werden kann. Daher muss der Gehörgang inspiziert werden und in vielen Fällen ist vor der kalorischen Spülung eine Hinzuziehung des Hals-Nasen-Ohren Arztes indiziert. Die Untersuchung der vestibulo-oculären Funktion durch den cervico-oculären Reflex setzt eine unverletzte Halswirbelsäule und einen unverletztes Cervico-occipiales Gelenk voraus³². Daher können Patienten nach sSHT mit Halswirbelsäulenverletzung nicht durch den cervico-oculären Reflex untersucht werden. Bei 22% der Patienten nach sSHT liegt eine Kombination von sSHT und Halswirbelsäulenverletzung jedoch vor⁴³. Das VOM kann bei Patienten nach sSHT ohne diese Einschränkungen angewendet werden. Ein Trauma des Gehörganges oder der Membrana tympani haben keinen Einfluss auf die GaLa-Stimulation, da hier der Reiz am vestibulären Nerv appliziert wird. Eine Lagerungsänderung oder Bewegung der Wirbelsäule des Patienten ist für das VOM ebenfalls nicht notwendig⁴².

Die erste Anwendung eines sinusförmigen GaLa wird in 2.1 beschrieben. Der spezifisch vestibuläre Effekt der GaLa, die Verwendung der Technik mit binauraler Stimulation und die reizformkonstante Verarbeitung des Sinusstromes, die lediglich in Amplitude und Phasenlage modifiziert wird zeigt sich im Tierexperiment (siehe 2.1 und 2.2). Der Ansatz des VOM, die Monitorisierung der Funktion des Hirnstammes bei Patienten wird entwickelt (siehe 2.3). Die Anwendung dieser Technologie erfolgt bei wachen Versuchspersonen und bestätigt die reizkonstante Verarbeitung des Sinusreizes (siehe 2.4). Von den Versuchspersonen wird ein Pendeln wahrgenommen und die Augen bewegen sich sinusförmig. Die ersten für die Entwicklung des VOM vorausgesetzten Hypothesen „Es besteht eine Abhängigkeit

der Augenbewegungen von einem vestibulären Stimulus“ und „Diese Funktion ist über den VOR verschaltet“ (siehe 1.5) können so bestätigt werden. Die dritte Hypothese „Dysfunktionen im Hirnstamm führen zu Dysfunktionen im VOR“ und folglich auch die vierte Hypothese „Eine Läsion im Hirnstamm führt zu einer Veränderung dieser Augenbewegung“ wird durch die Anwendung bei komatösen Patienten auf der NICU bestätigt (siehe 2.5). Der Hirnstamm wird hierbei allerdings keiner morphologischen Untersuchung unterzogen. An dieser Stelle bietet sich die Möglichkeit zu ergänzenden Untersuchungen und Vergleichen von VOM mit bildgebenden Verfahren. Da die Machbarkeit von VOM auf der NICU so gezeigt ist, schließt sich die Untersuchung von Patienten nach sSHT in der Akutphase an (siehe 2.6). Hierbei kann die fünfte Hypothese bestätigt werden „Eine Läsion im Hirnstamm führt zu einer Veränderung dieser Augenbewegung und dies gilt auch bei Läsionen im Hirnstamm nach SHT“. Aufgrund der Augenbewegungen kann in der Akutphase eine Zuordnung zum Outcome nach sechs Monaten zu den Gruppen GOS1-2 oder GOS3-5 mit sehr hoher individueller Sicherheit erfolgen.

Aus den Ergebnissen dieser Schrift lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- das VOM ist ein auf der NICU einsetzbares Verfahren
- das Ergebnis der Untersuchung mittels VOM wird durch die Intensivtherapie (Analgesedierung) nicht beeinflusst
- eine Vorhersage des Outcomes nach sSHT ist mittels VOM möglich.

Aktuell wird die weitergehende Differenzierung bei der Klassifikation des sSHT als eines der Hauptziele der SHT-Forschung angesehen ⁴⁶. Durch die neue Definition von Schädigungsmustern im Gehirn, bei denen pathophysiologische Mechanismen und pathoanatomische Umstände berücksichtigt werden sollen, wird eine Verbesserung der spezifischen Behandlung des individuellen Patienten und dadurch eine Verbesserung der individuellen Prognose erwartet. Das VOM kann in diesem

Rahmen zur funktionellen pathoanatomischen Analyse des Schädigungsmusters nach sSHT beitragen.

Noch offen für weitere Studien ist der Vergleich zwischen den Ergebnissen des VOM und den morphologischen Befunden im Bereich des Hirnstammes. Ebenso noch nicht untersucht ist der Vergleich zwischen den Ergebnissen des VOM mit denen anderer Prognoseverfahren (siehe 1.4). Es zeigte sich bereits eine Überlegenheit des VOM gegenüber dem Kriterium Patientenalter und Pupillenweite ⁴³. EP werden zur Prognoseeinschätzung nach sSHT in der frühen posttraumatischen Phase herangezogen ^{11,47-50}. Bei der praktischen Anwendung der EP sollten etliche Einschränkungen berücksichtigt werden. AEP können durch Schalleitungsstörungen durch vorbestehende oder traumatische audiologische Pathologien gestört sein. Zum Teil muss daher bei der Anwendung der AEP nach SHT eine zusätzliche Untersuchung erfolgen. MEP und SEP nach SHT bedürfen eines Ausschlusses von efferenten oder afferenten Nerv- oder Plexusschädigungen.

Noch ausstehend ist der Vergleich von VOM und bildgebenden Verfahren. Eine Klassifizierung von Patienten nach sSHT durch das CCT unter Berücksichtigung von Hirnverschiebung, Kompression der Cisternen und der Größe von Hämatomen ist bereits in der Anwendung ²⁴. Hierdurch kann individuell jedoch nur eine unsichere Prognose gegeben werden, vermutlich da diffuser Axonschaden und Hirnstammläsion nicht sicher beurteilt werden können ^{26,28,30}. Daher hat sich die aktuelle Forschung auf dem Gebiet zur Prognose nach sSHT durch bildgebende Verfahren auf den Hirnstamm fokussiert. Angewendet wird hierbei zunächst die MRT. Eine hohe Korrelation zwischen Hirnstammläsion und schlechtem Outcome führten zu einer Klassifikation ²⁹. Eine Studie, in der VOM und MRT-Befund verglichen werden, um ein Outcome nach sSHT zu prognostizieren, ist daher sicherlich von großem Interesse. Da in einigen Untersuchungen mittels MRT Patienten ohne

sichtbaren Hirnstammschaden ein schlechtes Outcome hatten und Patienten mit Hirnstammschaden in der Bildgebung ein gutes Outcome hatten ⁵¹, sind bereits spektroskopische Verfahren in der Bildgebung des Hirnstammes untersucht worden ⁵².

Es wurde eine ungünstige Prognose mit schlechtem Outcome bei pathologischem SEP dargestellt. Daher können EP zur Klassifizierung nach sSHT herangezogen werden, die Beeinflussung des neurotraumatologischen Vorgehens alleine durch diese Klassifizierung ist jedoch begrenzt ⁵³.

Die in dieser Schrift aufgeführten Kriterien für ein optimiertes Verfahren zur Prognose des Outcomes nach sSHT (siehe 1.4) sind durch das neue Verfahren zum Teil umgesetzt. An Zentren, an denen Patienten mit sSHT behandelt werden, könnte ein Gerät für das VOM vorgehalten werden. Eine Version für Anwender müsste jedoch aus den verwendeten Komponenten der Entwicklung hergestellt werden. Die Durchführung der Untersuchungen gestaltet sich einfach und komplikationslos. Eine Störung durch das intensivmedizinische Umfeld oder die intensivmedizinische Therapie gibt es nicht. Auch die Analgosedierung der Patienten beeinflusst die Untersuchungsergebnisse nicht. Durch Anwenderschulungen kann das VOM bei entsprechenden Gerätevoraussetzungen ohne spezialisiertes Personal eingesetzt werden. Ein Transport der Patienten ist nicht erforderlich. Die Untersuchung ist nach wenigen Minuten beendet und eine laufende Therapie muss weder unterbrochen werden noch ist die Therapie eingeschränkt. Das VOM ist frei von unerwünschten Wirkungen auf den Patienten und kann auch bei politraumatisierten Patienten angewendet werden. Die Untersuchung kann wiederholt werden und das Ergebnis ist reproduzierbar.

3.2 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Entwicklung des Vestibulo-oculären Monitorings mit den ersten Experimenten am Tiermodell bis zur klinischen Anwendung auf der Neurochirurgischen Intensivstation zur Prognosebestimmung in der Akutphase bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn Trauma dargestellt. Für das Vestibulo-oculäre Monitoring werden Galvanische Labyrinthpolarisation und Video-oculographie miteinander kombiniert. Durch die Galvanische Labyrinthpolarisation wird ein Gleichgewichtsreiz am Vestibulären Nerv induziert. Mit Hilfe der Video-oculographie werden die hierdurch ausgelösten Augenbewegungen mittels eines Infrarot-Aufnahmesystemes digital registriert und im Anschluss in den Bewegungsachsen horizontal, vertikal und torsional ausgewertet. Für das Vestibulo-oculäre Monitoring und dessen Anwendung bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn Trauma ließen sich fünf Hypothesen bilden: 1. Es besteht eine Abhängigkeit der Augenbewegungen von einem vestibulären Stimulus. 2. Diese Funktion ist über den Vestibulo-oculären Reflex (VOR) verschaltet. 3. Dysfunktionen im Hirnstamm führen zu Dysfunktionen im VOR. 4. Eine Läsion im Hirnstamm führt zu einer Veränderung dieser Augenbewegung. 5. Dies gilt auch bei Läsionen im Hirnstamm nach SHT. Durch die durchgeführten Experimente an Tieren und gesunden Probanden sowie durch Untersuchungen an Patienten wurden diese Hypothesen bestätigt. Die sinusförmige galvanische Labyrinthpolarisation wurde am Rattenmodell entwickelt und die Spezifität der vestibulären Stimulation dieser Technologie dargestellt. Experimente an Probanden zur Untersuchung der Reizverarbeitung beim

gesunden Menschen folgten. Sowohl durch die Tierexperimente als auch durch die Untersuchungen an den Probanden ließ sich eine reizsynchrone und vestibulär spezifische Verarbeitung des galvanischen Sinusreizes darstellen. Bei vestibulärer Stimulation durch galvanische Labyrinthpolarisation mit Sinusfrequenzen um 0,5Hz werden Augenbewegungen induziert, die in der Frequenz und Form der Stimulation entsprechen.

Die Kombination der galvanischen Labyrinthpolarisation und der zeitgleichen Video-oculographie zur Untersuchung des Nervensystems und seiner Defektzustände konnte beim Deutschen Marken- und Patentamt aufgrund der erstmaligen Beschreibung und Einmaligkeit des Verfahrens als Vestibulo-oculäres Monitoring patentiert werden.

Nachdem das Mess-Setup und die Messparameter definiert waren, wurde das Vestibulo-oculäre Monitoring in der Anwendung auf der Neurochirurgischen Intensivstation getestet. Das Setup wurde an die intensivmedizinische Umgebung angepasst und es wurden komatöse Patienten nach Schädel-Hirn Trauma und Subarachnoidalblutung untersucht. Auf der Intensivstation ließen sich unter klinischen Bedingungen Daten von guter Qualität erheben. Bereits bei der Machbarkeits-Studie zeigte sich der Zusammenhang zwischen dem Outcome der Patienten und den Ergebnissen des Vestibulo-oculären Monitorings.

Die Anwendung des Vestibulo-oculären Monitorings in der Akutphase bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn Trauma zur langfristigen Prognosebestimmung folgte. Innerhalb der ersten drei Tage nach schwerem Schädel-Hirn Trauma wurde bei Patienten auf der Neurochirurgischen Intensivstation das Vestibulo-oculäre Monitoring durchgeführt. Die Analyse der einzelnen Bewegungskomponenten der Augenbewegungen erfolgte mittels Fast-Fourier-Transformation. Aufgrund dieser Daten ließen sich die Patienten in Responder, die eine Augenbewegung

stimulationssynchron zeigten, und Non-Responder, ohne stimulationsinduzierte Augenbewegung, einteilen. Sechs Monate nach dem Unfallereignis wurde bei den Patienten der Glasgow Outcome Score erhoben. Ein schlechtes Outcome mit häufigem Versterben liess sich bei den Non-Respondern feststellen, während die Responder ein signifikant besseres Outcome ohne Versterben hatten.

Das Vestibulo-oculäre Monitoring lässt sich folglich als Messverfahren zur frühzeitigen Vorhersage des langfristigen Outcomes bei Patienten, die ein schwere Schädel-Hirn Trauma erlitten haben, einsetzen.

3.3 Literaturverzeichnis

1. Tagliaferri, F., Compagnone, C., Korsic, M., Servadei, F. & Kraus, J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* **148**, 255-68; discussion 268 (2006).
2. Steudel, W. I., Cortbus, F. & Schwerdtfeger, K. Epidemiology and prevention of fatal head injuries in Germany--trends and the impact of the reunification. *Acta Neurochir (Wien)* **147**, 231-42; discussion 242 (2005).
3. Maas, A. I., Stocchetti, N. & Bullock, R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* **7**, 728-41 (2008).
4. Tönnis, W. & Loew, F. Einteilung der gedeckten Hirnschädigungen. *Aerztl Praxis* **5**, 13-14 (1953).
5. Teasdale, G. & Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* **2**, 81-4 (1974).
6. Teasdale, G. Assessment of head injuries. *Br J Anaesth* **48**, 761-6 (1976).
7. Wilberger, J. E. in *Principles of Neurosurgery* (eds. Rengachary, S. S. & Wilkins, R. H.) Chapter 15 (Mosby-Wolfe, London, England, 1995).
8. Sarrafzadeh, A. S. et al. Secondary insults in severe head injury--do multiply injured patients do worse? *Crit Care Med* **29**, 1116-23 (2001).
9. Jennett, B. & Bond, M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* **1**, 480-4 (1975).
10. Jennett, B., Teasdale, G., Braakman, R., Minderhoud, J. & Knill-Jones, R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet* **1**, 1031-4 (1976).

11. Gaetz, M. The neurophysiology of brain injury. *Clin Neurophysiol* **115**, 4-18 (2004).
12. Amantini, A. et al. Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs. *Clin Neurophysiol* **116**, 229-35 (2005).
13. Klug, N. & Csecsei, G. S. Evoked potentials and brain stem reflexes. *Neurosurg Rev* **8**, 63-84 (1985).
14. Klug, N. & Csecsei, G. Electrically elicited blink reflex and early acoustic evoked potentials in circumscribed and diffuse brain stem lesions. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* **40**, 57-94 (1987).
15. Zentner, J. & Rohde, V. The prognostic value of somatosensory and motor evoked potentials in comatose patients. *Neurosurgery* **31**, 429-34 (1992).
16. Zentner, J. & Rohde, V. SEP and MEP in comatose patients. *Neurol Res* **16**, 89-92 (1994).
17. Stohr, M., Riffel, B., Trost, E. & Ullrich, A. Short-latency somatosensory evoked potentials in brain death. *J Neurol* **234**, 211-4 (1987).
18. Meixensberger, J. et al. Brain tissue oxygen guided treatment supplementing ICP/ CPP therapy after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**, 760-4 (2003).
19. Kirkpatrick, P. J., Smielewski, P., Czosnyka, M., Menon, D. K. & Pickard, J. D. Near-infrared spectroscopy use in patients with head injury. *J Neurosurg* **83**, 963-70 (1995).
20. Bullock, R. et al. Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg* **89**, 507-18 (1998).

21. Hillered, L., Valtysson, J., Enblad, P. & Persson, L. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **64**, 486-91 (1998).
22. Bouma, G. J., Muizelaar, J. P., Choi, S. C., Newlon, P. G. & Young, H. F. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* **75**, 685-93 (1991).
23. Chesnut, R. M. et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* **34**, 216-22 (1993).
24. Marshall, L. F. et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* **9 Suppl 1**, S287-92 (1992).
25. Strich, S. J. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **19**, 163-85 (1956).
26. Gennarelli, T. A. et al. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* **12**, 564-74 (1982).
27. Adams, J. H., Doyle, D., Graham, D. I., Lawrence, A. E. & McLellan, D. R. Diffuse axonal injury in head injuries caused by a fall. *Lancet* **2**, 1420-2 (1984).
28. Adams, J. H., Doyle, D., Graham, D. I., Lawrence, A. E. & McLellan, D. R. Microscopic diffuse axonal injury in cases of head injury. *Med Sci Law* **25**, 265-9 (1985).
29. Firsching, R. et al. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)* **143**, 263-71 (2001).
30. Firsching, R. et al. Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *J Neurosurg* **89**, 707-12 (1998).

31. Buettner, U. W. Ocular motor dysfunction in stupor and coma. *Baillieres Clin Neurol* **1**, 289-300 (1992).
32. Buettner, U. W. & Zee, D. S. Vestibular testing in comatose patients. *Arch Neurol* **46**, 561-3 (1989).
33. Toglia, J. U., Adam, R. U. & Stewart, G. Galvanic vestibular tests in the assessment of coma and brain death. *Ann Neurol* **9**, 294-6. (1981).
34. Mueller-Jensen, A., Neunzig, H. P. & Emskotter, T. Outcome prediction in comatose patients: significance of reflex eye movement analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **50**, 389-92. (1987).
35. Schlosser, H. G., Guldin, W. O. & Grusser, O. J. Tuning in caudal fastigial nucleus units during natural and galvanic labyrinth stimulation. *Neuroreport* **12**, 1443-7 (2001).
36. Grüsser, O.-J., Kleine, J. (ed. Neurosci., S.) 1192 (Soc. Neurosci, Washington, 1994).
37. Grüsser-Cornehls, U., Niemschynski, A. & Plassmann, W. Vestibular responses of flocculus and vestibular nuclei neurons in mice (B6CBA). Variation of stimulus amplitude and frequency. *Exp Brain Res* **107**, 17-25 (1995).
38. Schlosser, H. G. & Guldin, W. O. Evidence for vestibular processing using vector addition in caudal fastigial nucleus. *Med Sci Monit* **15 (4)**, MT69-76 (2009).
39. Schlosser, H.-G. in *Deutsches Patent- und Markenamt, München* (Akt.Z. 102 49 624.2-35, Germany, 2006).
40. Schlosser, H. G., Guldin, W. O., Fritzsche, D. & Clarke, A. Transcranial Doppler ultrasound depicts central vestibular processing in galvanic labyrinth

- polarization - demonstrating bilateral vestibular projection. *Eur J Neurosci* **28(2)**, 372-8 (2008).
41. Stephan, T. et al. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *Neuroimage* **26**, 721-32 (2005).
 42. Schlosser, H. G., Unterberg, A. & Clarke, A. Using video-oculography for galvanic evoked vestibulo-ocular monitoring in comatose patients. *J Neurosci Methods* **145**, 127-31 (2005).
 43. Schlosser, H. G., Lindemann, J. N., Vajkoczy, P. & Clarke, A. Vestibulo-ocular Monitoring in severe Traumatic Brain Injury - Prediction of Outcome. *Critical Care* **13**, R 192 (2009).
 44. Lorente de Nó, R. Vestibulo-ocular reflex arc. *Arch. Neurol. Psychiatr.* **30**, 245-291 (1933).
 45. Meixensberger, J. Xenon 133--CBF measurements in severe head injury and subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* **59**, 28-33 (1993).
 46. Saatman, K. E. et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma* **25**, 719-38 (2008).
 47. Rappaport, M. et al. Evoked brain potentials and disability in brain-damaged patients. *Arch Phys Med Rehabil.* **58**, 333-8. (1977).
 48. Greenberg, R. P., Mayer, D. J., Becker, D. P. & Miller, J. D. Evaluation of brain function in severe human head trauma with multimodality evoked potentials. Part 1: Evoked brain-injury potentials, methods, and analysis. *J Neurosurg* **47**, 150-62 (1977).
 49. Greenberg, R. P., Becker, D. P., Miller, J. D. & Mayer, D. J. Evaluation of brain function in severe human head trauma with multimodality evoked potentials. Part 2: Localization of brain dysfunction and correlation with posttraumatic neurological conditions. *J Neurosurg* **47**, 163-77 (1977).

50. Riffel, B., Kroiß, H. & Stöhr, M. *Diagnostik und Prognostik mit Evozierten Potentialen in der Intensivmedizin* (Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln, 1994).
51. Mannion, R. J. et al. Mechanism-based MRI classification of traumatic brainstem injury and its relationship to outcome. *J Neurotrauma* **24**, 128-35 (2007).
52. Carpentier, A. et al. Early morphologic and spectroscopic magnetic resonance in severe traumatic brain injuries can detect "invisible brain stem damage" and predict "vegetative states". *J Neurotrauma* **23**, 674-85 (2006).
53. Marshall, L. F. & Marshall, S. B. in *Neurosurgery* (eds. Wilkins, R. H. & Rengachary, S. S.) 2717-2722 (McGraw-Hill, New York, St. Louis, San Francisco, 1996).

3.4 Danksagung

Das Zustandekommen dieser Schrift ist außer auf die wissenschaftlichen Kooperationen und die Voraussetzungen an unser Klinik und der Universitätsmedizin Berlin auf die Unterstützung meiner Familie zurückzuführen.

Mein Dank gilt daher meiner Frau Johanna mit unseren Zwillingen Maja und Victor.

Für die Diskussionen bei der Entwicklung des VOM danke ich Professor Dr. Andrew Clarke und für gerätetechnische Umsetzung den Mitarbeitern des Vestibular Research Laboratory der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Charité am Campus Benjamin Franklin.

Die ersten Ansätze der Idee der Monitorisierung von Patienten nach sSHT mittels VOM wurden von Professor Dr. Hans Landolt, Direktor der Neurochirurgischen Klinik am Kantospital Aarau, an dem ich zu dieser Zeit in der Facharztausbildung war, unterstützt, wodurch mein Begeisterung für die weitere Entwicklung angespornt wurde.

In der Universitätsmedizin Berlin, Charité, fand ich die Möglichkeit am VOM intensiv zu arbeiten, indem mir die Nachwuchskommission unter dem Vorsitz von Professor Dr. Roland Wauer, ein Habilitationsstipendium gewährte. Die Direktoren der Neurochirurgischen Klinik ermöglichten mir die klinische Forschung. Die Zeit der Etablierung des VOM wurde von Professor Dr. Wolfgang Lanksch begleitet. Zu dieser Zeit entstand mit der Unterstützung von Professor Dr. Andreas Unterberg auch

die erste klinische Arbeit mit dem VOM. Professor Dr. Dr. h.c. Mario Brock stand mir in der Phase der Anwendung der Technik zur Seite. Die Zusammenfassung der Ergebnisse und die Erstellung dieser Schrift sowie die weiteren Untersuchungen werden von Professor Dr. Peter Vajkoczy begleitet.

Für die Arbeit in der Klinik bedanke ich mich bei Frau Sabine Seidlitz für die Unterstützung bei der Zusammenfassung der klinischen Daten, Herrn Deniz Saydan für die Unterstützung bei der Analyse der Augenbewegungen und bei Frau Corinna Naujoks für die Erstellung der Abbildungen in unseren Publikationen.

3.5 Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet 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