

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

DISSERTATION

Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der
subjektiven Vertikalen bei gesunden Probanden und bei
Patienten mit Morbus Menière

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Samira Ira Zabaneh
aus Berlin

Datum der Promotion: 03. Dezember 2021

1 Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits in der deutschsprachigen HNO-Zeitschrift „HNO“ im April 2019 publiziert (2). Weitere Ergebnisse sind für die Zeitschrift „Journal of Vestibular Research“ eingereicht.

Zudem wurden Teile auf dem deutschen HNO-Kongress 2016 in Düsseldorf (7) und auf der Herbsttagung der ADANO 2016 in Berlin (8) in Form von Vorträgen präsentiert. Auf dem deutschen HNO-Kongress in Erfurt 2017 (1, 9) sind zwei Poster veröffentlicht und erläutert worden. Die bereits veröffentlichten Texte und Abbildungen betreffen Teile des Abstracts sowie Grafiken.

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	2
2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
3	Abstract auf Deutsch	9
4	Abstract in English	11
5	Einleitung	12
5.1	Anatomie und Physiologie des Ohres	12
5.1.1	Äußeres und Mittelohr.....	12
5.1.2	Anatomische und physiologische Grundlagen des Innenohres	12
5.2	Wahrnehmung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV).....	15
5.3	Funktionsdiagnostik des Utrikulus	16
5.3.1	Die subjektive Vertikale.....	17
5.3.2	Exzentrische Rotation	19
5.3.3	Okuläre vestibulär-evozierte myogene Potentiale	19
5.4	Definition von Schwindel.....	19
5.5	Morbus Menière	20
5.5.1	Epidemiologie	20
5.5.2	Ätiologie	20
5.5.3	Klinik	21
5.5.4	Diagnostik	23
5.5.5	Differentialdiagnosen	26
5.5.6	Therapieansätze	28
5.6	Die Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit.....	30
6	Methoden	33
6.1	Probanden- und Patientenkollektiv	33
6.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	33
6.3	Versuchsablauf	34
6.3.1	Die SVV-Bucket-Tests	34
6.3.2	Die SVV-Brille: C-SVV®.....	37
6.3.3	Die 3D-Videookulographie (3D-VOG).....	38
6.3.4	Der dreidimensionale Rumpfxkursionsstuhl (3D-RES).....	38
6.4	Statistische Methoden.....	41

7	Ergebnisse	44
7.1	Fragestellung 1: „Ist die SVV ein geeignetes Diagnostik-Kriterium für den M. Menière in der chronischen Phase und welche Untersuchungsmethode eignet sich am besten zur Bestimmung der SVV, in diesem Fall SVV-Bucket oder C-SVV®?“	44
7.1.1	Vergleich der Bucket-Tests zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit M. Menière	44
7.1.2	Analyse der Bucket-Testergebnisse	45
7.1.3	Vergleich der C-SVV®-Ergebnisse	46
7.1.4	Analyse der C-SVV®-Ergebnisse	47
7.1.5	Vergleich der Sensitivität und Spezifität von Bucket und C-SVV®	47
7.1.6	Cut-off-Werte	48
7.2	Fragestellung 2: „Gibt es eine Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei M. Menière?“	49
7.2.1	Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei Patienten mit M. Menière	49
7.3	Fragestellung 3: „Gibt es einen Einfluss durch Betahistineinnahme auf die SVV?“	50
7.3.1	Abhängigkeit der SVV-Abweichung von der Betahistineinnahme bei M. Menière-Patienten	50
7.4	Fragestellung 4: „Ist die SPV ein vestibulär gesteuerter Parameter und daher bei M. Menière pathologisch?“	51
7.4.1	Vergleich der SPV auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière	51
7.4.2	Vergleich der SPV auf dem 3D-RES mit Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière	52
7.4.3	Vergleich zwischen der SPV auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung bei der Kontrollgruppe	53
7.4.4	Vergleich zwischen der SPV auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung bei Patienten mit M. Menière	54
7.5	Fragestellung 5: „Wie beeinflussen Kopf- und Körperposition die SVV?“	55
7.5.1	Vergleich der SVV bei geneigtem Kopf zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière	55
7.5.2	Vergleich der SVV bei geradem Kopf und bei geneigtem Kopf	56
7.5.3	Seite der SVV-Abweichung abhängig von der Kopfneigung	58
7.5.4	Vergleich zwischen der SVV bei geneigtem Kopf und bei Auslenkung auf dem 3D-RES	59
7.6	Auswertung der Ergebnisse der 3D-VOG	61

8	Diskussion.....	62
8.1	Zusammenfassung	62
8.2	Diskussion der Methoden	62
8.2.1	Dizziness Handicap Inventory (DHI).....	62
8.2.2	Buckets	62
8.2.3	C-SVV®	63
8.2.4	3D-VOG	63
8.2.5	3D-RES.....	64
8.3	Diskussion der Ergebnisse	64
8.3.1	Probandenkollektiv.....	64
8.3.2	Vergleich der Bucket-Tests und C-SVV® bei der Kontrollgruppe und bei Patienten mit M. Menière (Fragestellung 1).....	65
8.3.3	Einfluss des Alters auf die Ergebnisse.....	67
8.3.4	Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei M. Menière (Fragestellung 2).....	67
8.3.5	Vergleich der SVV-Abweichung bei Betahistineinnahme (Fragestellung 3)	68
8.3.6	Vergleich SPV auf dem 3D-RES ohne Fixierung und mit Fixierung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière (Fragestellung 4).....	68
8.3.7	Vergleich der SVV bei geradem und bei geneigtem Kopf (Fragestellung 5)	70
8.3.8	Vergleich der SVV bei geneigtem Kopf und bei Auslenkung auf dem 3D-RES bei einem Teil der gesunden Kontrollgruppe.....	71
8.4	Zusammenfassung	72
8.5	Schlussfolgerung	73
9	Literaturverzeichnis.....	74
10	Anhang	81
10.1	Teilnehmerinformation	81
10.2	Einwilligungserklärung	84
10.3	Dizziness Handicap Inventory (DHI).....	86
11	Eidesstattliche Versicherung	87
12	Lebenslauf.....	90
13	Publikationsverzeichnis.....	92
14	Danksagung	93

2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 - Cochleawindung mit Hörorgan (aus (3))	13
Abbildung 2 - Unterschiedliche Orientierung der Stereozilien im Vestibularapparat (Crista ampullaris und Macula statica) (aus (3)).....	14
Abbildung 3 - Schematische Zeichnung der zentralen Regionen und Signalwege, welche in die Verarbeitung der Otolithen-dominierenden vertikalen Wahrnehmung (SVV-Bestimmung) involviert sind (aus (4) – mit freundlicher Genehmigung Springer Nature).....	16
Abbildung 4 – Reflektorische Verbindung zwischen der Nackenmuskulatur und derer propriozeptiver Leistung zum Vestibulariskernkomplex (Nucleus vestibularis superior, medialis, inferior sowie lateralis hier in Blau gekennzeichnet) sowie die Verschaltung mit der Augenmuskulatur über den Fasciculus medialis longus. 11 okulomotorische Kerne in Rot, 13 Verschaltung auf Höhe des Rückenmarks (Aus [27]).....	18
Abbildung 5 - Audiogramm bei M. Menière links	23
Abbildung 6 - Schematische Darstellung der Endolymphbewegung durch die kalorische Testung im gesunden membranösen Labyrinth (A) und bei Hydrops (B) (nach (6) – mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons)	24
Abbildung 7 - Untersuchung der SVV mit dem Bucket.....	36
Abbildung 8 - Analoges Bucket und VisualVertical App.....	36
Abbildung 9 - Anwendung der SVV-Brille bei geneigtem Kopf.....	37
Abbildung 10 - C-SVV® - mit freundlicher Genehmigung von Diatec Diagnostics GmbH	37
Abbildung 11: 3D-RES mit Vierpunktgurt der Marke Recaro (links), Soll-Bruch-Stelle mit Not-Aus-Knopf (unten rechts) und der am Magneten fixierte Helm (oben rechts) (aus (5) – mit freundlicher Genehmigung von L. Voß).....	39
Abbildung 12 - Proband auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung (links) und mit Kopffixierung (rechts) in der Frontalebene ausgelenkt.....	40
Abbildung 13 – Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière in der SVV-Bestimmung mittels analogem Bucket-Test.....	45
Abbildung 14 - Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière in der SVV-Bestimmung mittels Visual Vertical App	45
Abbildung 15 - Vergleich von Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière bei SVV-Bestimmung mit der C-SVV®	46

Abbildung 16 – ROC-Kurven des analogen Buckets und der C-SVV®.....	48
Abbildung 17 - Vergleich der SVV-Abweichung in Abhängigkeit von der Betahistinneneinnahme bei M. Menière-Patienten mittels analogem Bucket-Test	50
Abbildung 18 - Vergleich der SVV-Abweichung in Abhängigkeit von der Betahistinneneinnahme bei M. Menière-Patienten mittels C-SVV®.....	51
Abbildung 19: Vergleich der subjektiven posturalen Vertikale auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière	52
Abbildung 20: Vergleich der SPV auf dem 3D-RES mit Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière	53
Abbildung 21: Vergleich zwischen der SPV auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung bei der Kontrollgruppe	54
Abbildung 22: Vergleich zwischen der subjektiven posturalen Vertikale auf dem RES ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung bei Patienten mit M. Menière (bereits veröffentlicht in (2)).....	55
Abbildung 23 - Vergleich der SVV bei nach rechts geneigtem Kopf zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière	56
Abbildung 24 - Vergleich der SVV bei nach links geneigtem Kopf zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière	56
Abbildung 25: Vergleich der SVV bei geradem Kopf und bei nach rechts geneigtem Kopf bei der Kontrollgruppe (bereits veröffentlicht in (2)).....	57
Abbildung 26: Vergleich der SVV bei geradem Kopf und bei nach links geneigtem Kopf bei der Kontrollgruppe (bereits veröffentlicht in (1, 2))	58
Abbildung 27: Vergleich zwischen der SVV bei nach rechts geneigtem Kopf und bei Auslenkung auf dem 3D-RES nach rechts (bereits veröffentlicht in (2))	60
Abbildung 28: Vergleich zwischen der SVV bei nach links geneigtem Kopf und bei Auslenkung auf dem 3D-RES nach links (ähnlich bereits veröffentlicht in (1, 2))	60
Tabelle 1 - Statistische Analyse der Ergebnisse von Bucket und C-SVV®-Brille	41
Tabelle 2 - Statistische Analyse der Ergebnisse von 3D-RES und SVV-Bestimmung bei Kopfneigung	42
Tabelle 3 – Wahrheitsmatrix für den Bucket-Test	46
Tabelle 4 – Wahrheitsmatrix der C-SVV®.....	47

Tabelle 5 – Wahrheitsmatrix für den analogen Bucket mit neuem Cut-off ($> 1,125^\circ$ pathologisch)	48
Tabelle 6 – Wahrheitsmatrix für die C-SVV® mit neuem Cut-off ($> 2,5^\circ$ pathologisch)	49
Tabelle 7 - Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei Patienten mit M. Menière (Ergebnisse des Bucket-Tests)	49
Tabelle 8: Seite der SVV-Abweichung abhängig von der Kopfneigung	59
Tabelle 9: Seite der SVV-Abweichung bei der SVV-Bestimmung auf dem 3D-RES abhängig von der Auslenkungsrichtung	61

3 Abstract auf Deutsch

In dieser Arbeit betrachteten wir zwei Parameter des Gleichgewichtssinns und ihre Bedeutung in der Diagnostik des endolymphatischen Hydrops. Die subjektive visuelle Vertikale (SVV) ist ein Parameter, der die Funktion des Utrikulus widerspiegelt und mit verschiedenen Methoden bestimmt werden kann. Die subjektive posturale Vertikale (SPV) ist ein propriozeptiver Parameter, der bei Rumpfxursion bestimmt werden kann. In der Literatur finden sich zudem Angaben zu verkippter SVV bei gesunden Probanden bei Kopfneigung.

In dieser klinisch prospektiven Studie verglichen wir mit verschiedenen Methoden die SVV bei gesunden Probanden und bei Patienten mit M. Menière in der chronischen Phase sowohl bei geradem Kopf als auch bei Kopfneigung sowie die SPV auf dem 3D-Rumpfxursionsstuhl (3D-RES) mit und ohne Kopffixierung. Bei einer Stichprobe von gesunden Probanden ermittelten wir die SVV auf dem 3D-RES in ausgelenkter Position ohne Fixierung des Kopfes.

Bei 39 gesunden Probanden (medianes Alter 25 Jahre, 30 weiblich, 9 männlich) und 26 Patienten mit M. Menière (medianes Alter 54,5 Jahre, 15 weiblich, 9 männlich) wurden die SVV bzw. die SPV mittels zwei verschiedenen SVV-Bucket-Tests (analog und digital), C-SVV®-Brille, 3D-Videookulographie und 3D-RES untersucht. 21 der gesunden Probanden wurden auf dem 3D-RES in Frontalebene ausgelenkt und haben die SVV erneut mittels C-SVV® bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 25.

Es gibt einen signifikanten Unterschied in der SVV-Wahrnehmung zwischen den gesunden Probanden und Patienten mit M. Menière. Der analoge Bucket-Test zeigt sich überlegen im Vergleich zur digitalen Variante. Es lässt sich eine Korrelation der SVV-Abweichung mit der Läsionsseite zeigen. Ein Einfluss von Betahistin auf das Untersuchungsergebnis wurde ausgeschlossen.

Bei der SPV-Bestimmung gibt es zwischen den gesunden Probanden und den Patienten keine signifikanten Unterschiede, weder bei frei beweglichem Kopf noch bei Kopffixierung.

Bei geneigtem Kopf gibt es sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten eine signifikant stärkere Abweichung der SVV. Dieses Phänomen verstärkt sich, wenn die gesunden Probanden auf dem 3D-RES ausgelenkt werden.

Eine verkippte SVV in Richtung der Läsion bei M. Menière kann ein Hinweis auf eine Utrikulus-Beteiligung auch in der chronischen Erkrankungsphase sein. Der analoge Bucket-Test überzeugte hierbei als präziseste Untersuchungsmethode. So kann dieser einfache, kostengünstige Test als zusätzliche diagnostische Methode bei M. Menière routiniert genutzt werden.

Unsere Ergebnisse bestätigten, dass die SPV-Wahrnehmung hauptsächlich auf propriozeptivem Input beruht.

4 Abstract in English

The subjective visual vertical (SVV) is a parameter which evaluates the function of the utricle. In cases of menière's disease (MD), the utricle can be affected by the endolymphatic hydrops so a deviation of the SVV can be expected. The subjective postural vertical (SPV) is mainly detected by proprioceptive input while the vestibular system is involved. In the literature, a description of a deviation of the SVV in healthy adults if the head is tilted can be found.

In this study we compared the SVV in healthy adults and patients with MD while holding their head upright as well as tilted by using different methods as well as the SPV using a three-dimensional trunk-excursion chair (3D-TEC) with head moving freely and head fixed. In a sample of healthy adults we investigated the SVV while being tilted on the 3D-TEC.

39 healthy adults and 26 patients with at least probable MD were examined by using two different SVV-buckets (analog and digital), the C-SVV® goggles, the 3D-video-oculography (3D-VOG) and 3D-TEC. 21 healthy adults set the SVV also while being tilted in roll axis on the 3D-TEC. Statistical procedures were performed on SPSS 25.

There is a significant difference in the perception of SVV between the control group and patients with MD. The analog bucket test showed better results than the digital one. The SVV in patients is more likely to be tilted to the side of the lesion.

An influence of betahistine in patients with MD was excluded.

In the investigation of the SPV, there were no significant differences between the two groups, neither with the head moving freely nor with the head fixed.

While tilting the head, the control group and patients showed a significant deviation of the SVV compared to the head being hold upright. This phenomenon is bigger when healthy adults perceived the SVV on the 3D-TEC.

A tilted SVV to the side of the lesion in MD can be a hint to an affection of the utricle. The analog SVV-bucket showed the most sensitive results compared to the other examination tools. So this easy, cheap test can be used as an additional diagnostic method in MD.

Our results confirmed the mainly proprioceptive input in the perception of the SPV.

5 Einleitung

5.1 Anatomie und Physiologie des Ohres

5.1.1 Äußeres und Mittelohr

Das Hörorgan lässt sich einteilen in das äußere Ohr, das Mittelohr und das Innenohr. Die Schallwellen werden zunächst vom äußeren Ohr, der Ohrmuschel (Auricula), eingefangen und über den Gehörgang an das Trommelfell geleitet. Dieses stellt die Grenze zum Mittelohr dar. Das in Schwingung versetzte Trommelfell leitet den Schall nun über die Gehörknöchelchenkette, bestehend aus Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes), an das ovale Fenster weiter, der Grenze zum Innenohr. Der Stapes wird dabei wie ein Stempel auf das ovale Fenster gedrückt, woraufhin die Perilymphe der Cochlea in Schwingung versetzt wird. Dies führt zu einer Reizung der Rezeptorzellen, sodass mechanische in elektrochemische Impulse umgewandelt werden (Details s.u.) (3).

5.1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen des Innenohres

Das Innenohr (Labyrinth) liegt gut geschützt in der Pars petrosa des Felsenbeins, dem härtesten Knochen des Körpers (10, 11).

Es ist ein sensorisches Organ, welches das Hör- und das Gleichgewichtsorgan enthält (3). Es besteht aus einem knöchernen und einem membranösen Anteil, die analog zueinander geformt sind. Der knöcherner Anteil enthält die natriumreiche Perilymphe, während der membranöse Anteil von kaliumreicher Endolymphe durchflossen wird.

5.1.2.1 Das Hörorgan

Das Hörorgan wird gebildet aus dem knöchernen Anteil der Cochlea und dem darin enthaltenen membranösen Schneckengang. Dieser ist beim Erwachsenen ca. 30-35 mm lang und windet sich etwa $2\frac{1}{2}$ Mal um seine knöcherner Achse, den Modiolus. Im Querschnitt stellen sich drei Kompartimente des Schneckengangs dar: der obere und untere Anteil, die mit Perilymphe gefüllten Scala vestibuli und Scala tympani, in der Mitte lässt sich der Ductus cochlearis mit der Endolymphe darstellen. Die beiden Perilymphräume kommunizieren an der Spitze der Schnecke, dem Helicotrema, während der Ductus cochlearis dort blind endet. Zur Scala vestibuli ist der Ductus

cochlearis durch die Reissner-Membran, zur Scala tympani durch die Basilarmembran getrennt. Die Basilarmembran entspringt einem knöchernen Vorsprung des Modiolus (Lamina spiralis ossea); sie wird von der Basis zur Spitze hin immer breiter und bildet damit die Grundlage der Tonotopie: hohe Frequenzen (bis 20.000 Hertz (Hz)) werden an den schmalen, tiefe Töne (bis etwa 200 Hz) an den breiteren Abschnitten wahrgenommen werden. Auf dem Boden des Ductus cochlearis und damit auf der Basilarmembran und der Lamina spiralis ossea sitzt das eigentliche Hörorgan, das Corti-Organ. Aufgebaut ist es aus einem System von Stütz- und Sinneszellen, über denen die Tektorialmembran (Membrana tectoria) liegt; dies ist ein zellfreies, gallertiges Gebilde. Die inneren und äußeren Haarzellen bilden die Sinneszellen und sind damit die Rezeptoren des Corti-Organs. Apikal besitzen sie etwa 50-100 Stereozilien. Im Ductus cochlearis ist ebenfalls die Stria vascularis lokalisiert, ein mit Blutgefäßen durchzogenes Epithel, das die Endolymphe bildet (Abb. 1).

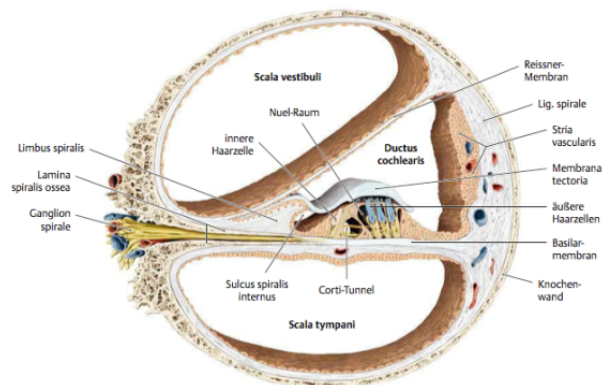


Abbildung 1 - Cochleawindung mit Hörorgan (aus (3))

5.1.2.1.1 Entstehung der Hörwahrnehmung

Der Schall versetzt das Trommelfell in Schwingung, der dann über die Gehörknöchelchenkette zum ovalen Fenster (Fenestra vestibuli) geleitet wird. Dessen Membran wird wiederum durch den Schalldruck in Schwingungen versetzt; dies wird über die Perilymphe auf die Basilarmembran des Innenohres übertragen. Über das runde Fenster (Fenestra cochleae) findet der Druckausgleich statt.

Die Schallwelle beginnt als „Wanderwelle“ am Fenestra vestibuli und läuft über die Scala vestibuli aufwärts bis zur Schneckenspitze. Das Amplitudenmaximum wird je nach Schallfrequenz an einer bestimmten Stelle des Schneckenganges erreicht; dort werden die Rezeptoren des Corti-Organs erregt. Durch eine maximalen Auslenkung der Basilarmembran und damit der Tektorialmembran entstehen Scherbewegungen der beiden Membranen gegeneinander, wodurch die Stereozilien der äußeren Haarzellen abgelenkt werden. Durch die aktive Änderung der Länge der Haarzellen wird lokal die

Wanderwelle verstärkt, sodass auch die Stereozilien der inneren Haarzellen abgebogen werden. Hier findet die Umwandlung des mechanischen Reizes in ein elektrochemisches Potential statt: es kommt am basalen Pol zu einer Glutamat-Freisetzung. Dies führt zu einem exzitatorischen Potential an den afferenten Nervenfasern, das an das Gehirn weitergeleitet wird (3).

5.1.2.2 Das Gleichgewichtsorgan

Zum Gleichgewichtsorgan gehören die drei Bogengänge (Ductus semicirculares) sowie die Maculaorgane Sacculus und Utrikulus. Während die häutigen Bogengänge jeweils einzeln von einer knöchernen Hülle (Canales semicirculares) umgeben sind, liegen Sacculus und Utrikulus in einer gemeinsamen Knochenkapsel, dem Vestibulum.

Die Bogengänge sind etwa in einem Winkel von 45° zu den Hauptebenen des Kopfes (frontal, horizontal, sagittal) angeordnet und dienen der Wahrnehmung von Drehbeschleunigungen. Die Maculaorgane stehen annähernd in der Vertikalen (Sacculus) bzw. in der Horizontalen (Utrikulus) und reagieren auf entsprechende Linearbeschleunigungen.

Am Ende jedes Bogenganges sitzt eine Erweiterung (Ampulla), in die eine quer stehende Bindegewebsleiste mit Sinnesepithel hineinragt (Crista ampullaris). Auf der Crista ampullaris sitzt eine gallertartige „Kuppel“ (Cupula), die am Dach der Ampulle befestigt ist. Die einzelnen Sinneszellen der Crista ampullaris (ca. 7000) besitzen an ihrem apikalen Pol jeweils ein langes Kinozilium und etwa 80 kürzere Stereozilien, welche in die Cupula hineinragen. Drehbewegungen des Kopfes in der jeweiligen Ebene des Bogenganges führen aufgrund der Trägheit der Endolymphe zu einer stärkeren Auslenkung der Cupula, was wiederum zum Abknicken der Stereozilien führt. Abhängig von der Abscherrichtung der Zilien werden die Sinneszellen entweder depolarisiert (Reiz) oder hyperpolarisiert (Hemmung) (3).

Sacculus und Utrikulus sind von Epithel ausgekleidet, in dem sich jeweils ein oval angeordnetes Feld von Sinnes- und Stützzellen mit einem mittleren Durchmesser von 2 mm befindet (3). Die Polarisationsachsen sind nicht streng in einer

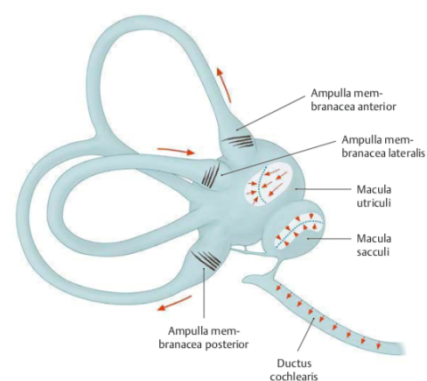


Abbildung 2 - Unterschiedliche Orientierung der Stereozilien im Vestibularapparat (Crista ampullaris und Macula statica) (aus (3))

definierten Raumebene angeordnet: die Maculae utriculi sind relativ zur Horizontalebene etwa 30° nach oben und etwa 15° nach medial gekippt, wogegen die Maculae sacculi einen Winkel von etwa 10° nach anterolateral mit der Sagittalachse bilden (12).

Ähnlich wie die Sinneszellen der Crista ampullaris tragen auch die Sinneszellen der Makulaorgane apikal zahlreiche Zilien, die in eine Gallertschicht hineinragen, die sog. Statolithenmembran. Auf dieser befinden sich jedoch noch zusätzlich mikroskopisch kleine Kristalle, die Statolithen, die durch ihr hohes spezifisches Eigengewicht bei Linearbeschleunigungen zur Scherbewegung der Zilien führen. Je nach Ausrichtung der Zilien kommt es zu De- oder Hyperpolarisation.

Jede Sinneszelle besitzt ein langes Kinozilium und ca. 80 unterschiedlich lange, orgelpfeifenartig angeordnete Stereozilien. Kommt es zu einer Scherbewegung in Richtung des Kinoziliums, wird eine Depolarisation ausgelöst und die Aktionspotential-Impuls-Frequenz steigt, es wird vermehrt Glutamat ausgeschüttet. Bei Ablenkung der Stereozilien vom Kinozilium weg hingegen hyperpolarisiert die Sinneszelle und die Aktionspotential-Impuls-Frequenz wird verringert. Auf diese Weise erhält das Zentralnervensystem (ZNS) Informationen über die Richtung und das Ausmaß der Bewegung bzw. der Lageveränderung.

Die Sinneszellen der verschiedenen Bogengänge sind in drei unterschiedlichen Ebenen angeordnet, damit jede Lage im Raum oder Kopfbewegung detektiert wird. So sind die Ebenen von Sacculus und Utrikulus nahezu orthogonal zueinander angeordnet, auch wenn es hier Überlappungen der Ausrichtung der Sinneszellen gibt (3, 12) (Abb. 2).

5.2 Wahrnehmung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV)

Die Otolithen nehmen durch Bewegung der Otokonien sowohl Neigungen des Kopfes als auch translationale Bewegungen wahr. Der N. vestibularis innerviert beide Otolithenorgane. Es besteht zudem eine hohe „firing rate“, wenn der Kopf gerade ist (13).

Unsere Wahrnehmung von Vertikalität wird bestimmt durch den tonischen bilateralen Einfluss der peripheren Vestibularorgane und stabilisiert Augen, Kopf und Körper entsprechend der Schwerkraft in einer aufrechten Position in den drei Ebenen des Raumes. Die Achsen der Augen und des Kopfes sind in der Primärposition horizontal ausgerichtet, das Empfinden für horizontale und vertikale Strukturen entspricht damit

der objektiven Horizontalen oder Vertikalen. Die Rezeptoren für die Schwerkraft im Vestibularapparat sind die Otolithen. Die Empfindung horizontaler und vertikaler Strukturen kann mit der SVV gemessen werden (14).

Der otolith-okuläre Reflex für die Wahrnehmung der SVV beginnt am Utrikulus. Die Otolithensignalverarbeitung läuft über den VIII. Hirnnerven in den Hirnstamm zum primären vestibulären Kernkomplex. Vestibulärer Input kommt auch vom Kleinhirn. Weiter aufsteigende Signalwege durch den Hirnstamm erreichen den posterolateralen Thalamus und laufen nach entsprechender Umschaltung weiter zum insulären Kortex und anderen multisensorischen Regionen im temporoparietalen Kortex wie dem Gyrus temporalis superior (4).

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass es keinen „primären vestibulären Kortex“ gibt, sondern verschiedene multisensorische Areale, die unter mehreren sensorischen Eingängen auch solche für vestibuläre Informationen aufweisen. Als ein Integrationszentrum aller vestibulären Signale, die kortikal verarbeitet werden, gilt der parietoinsuläre vestibuläre Kortex (PIVC) (14) (s.a. Abb. 3).

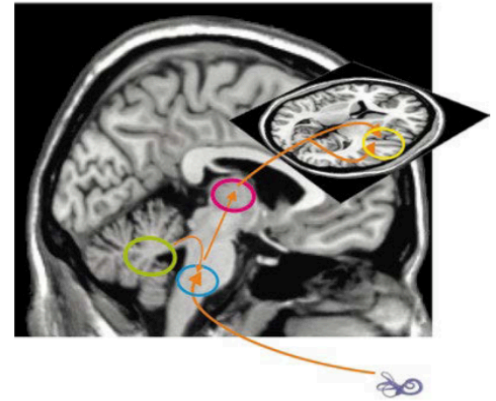


Abbildung 3 - Schematische Zeichnung der zentralen Regionen und Signalwege, welche in die Verarbeitung der Otolithen-dominierenden vertikalen Wahrnehmung (SVV-Bestimmung) involviert sind (aus (4) – mit freundlicher Genehmigung Springer Nature).

grüner Kreis: Kleinhirn

blauer Kreis: Hirnstamm

roter Kreis: posterolateraler Thalamus

gelber Kreis: Gyrus temporalis superior

5.3 Funktionsdiagnostik des Utrikulus

Die Lageempfindung und Orientierung im Raum ist von der Wahrnehmung des Vertikaleindrucks abhängig (15). Diese Wahrnehmung generiert sich aus visuellen und propriozeptiven Informationen sowie aus dem Input der vestibulären Maculae. Liegt eine Störung der multisensoriellen Wahrnehmung vor, kommt es zu einem veränderten okulären Reflexverhalten und dadurch zur einer gestörten motorischen Stabilisierung, die in einer Veränderung des Vertikaleindrucks resultiert. Dies kann sich klinisch als „ocular tilt reaction“ zeigen: Läsionen des peripheren Nerven sowie im Hirnstamm von der Medulla bis zum Mittelhirn verursachen Augenbewegungsstörungen (Skew, Augenverrollung) und Wahrnehmungsstörungen (Auslenkung der subjektiven visuellen

Vertikalen). Hingegen führen Läsionen im Thalamus und Kortex nicht mehr zu Augenbewegungsstörungen, sondern nur zu Wahrnehmungsstörungen (4, 16).

5.3.1 Die subjektive Vertikale

Als Screening-Verfahren für die Untersuchung des Utrikulus eignen sich die Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV), der subjektiven haptischen Vertikalen (SHV) sowie die Messung torsionaler Augenbewegungen (17).

Zur Bestimmung der SVV stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Bei der ersten Methode sitzt der Proband vor einer weißen Halbkugel in einem vollständig abgedunkeltem Raum. In einer Entfernung von 40 cm stellt der Proband eine leuchtende Linie mit Hilfe einer Fernbedienung so ein, dass er sie als senkrecht empfindet (12, 17). Eine neuere Variante wurde von Zwergal 2009 entwickelt: der sogenannte Bucket-Test (18). Hierbei handelt es sich um einen Eimer, auf dessen Boden eine senkrechte Linie zu sehen ist. Auf dessen Rückseite ist eine Skala mit einem Pendel, die der Untersucher betrachtet. Dem Probanden wird der Eimer nun vorgehalten, sodass dieser die Linie senkrecht einstellen kann, während der Untersucher die Einstellung auf der Rückseite des Eimers ablesen kann. Gesunde Probanden weichen nicht mehr als 2° von der objektiven Vertikale ab (19).

Die SVV gilt als sehr sensitiver Test für eine akute einseitige Utrikulüsläsion, gleichzeitig ist zu beachten, dass im Laufe der Zeit eine zentral-vestibuläre Kompensation stattfindet, die zu einer Normalisierung der SVV führen kann (17). Zudem wird die Untersuchung binokulär durchgeführt, sodass keine seitengetrennte Untersuchung des Utrikulus stattfindet.

Die SHV wird nach ähnlichem Prinzip bestimmt, hierbei zeichnet der Proband mit geschlossenen Augen eine senkrechte Linie auf eine Tafel. Um propriozeptive Informationen und somit eine Orientierung zu unterdrücken, sollten die Füße des Patienten während der Untersuchung nicht den Boden berühren (17).

Die Untersuchung torsionaler Augenbewegungen beruht auf dem physiologischen Mechanismus, dass es bei einer Lateralverkipfung des Kopfes um 20° bis 30° für ca. 5 Sekunden zu einer kompensatorischen Torsion des Oberpols der Augen um 2° bis 5° zur Gegenseite kommt („ocular counterrolling“). Dies kann mit der Frenzelbrille oder der dreidimensionalen Videookulographie (3D-VOG) dargestellt werden. Kommt es zu

einem akuten einseitigen Utrikulusdefizit, ist die Gegenrollung der Augen bei ipsiversiver Kopfneigung im Seitenvergleich reduziert (17).

Während die SVV und die SHV die Vertikalität von gesehenen bzw. von gefühlten Objekten vermitteln, detektiert die subjektive posturale Vertikale (SPV) die eigene Vertikalität. Die akkurate Wahrnehmung der SPV ist essentiell für aufrechtes Stehen und Gehen; diese wird auch u.a. von visuellen und vestibulären Parametern bestimmt, wobei die propriozeptive Wahrnehmung hierbei den größten Beitrag leistet (20).

Wie in Abbildung 4 dargestellt, sind auch die propriozeptiven Rezeptoren mit dem vestibulären Kernkomplex, den Augenmuskeln und den zentralen vestibulären Strukturen verbunden. Bei funktionierendem otolith-okulären Reflex (OOR) kann man bisher ihre isolierte Funktion nicht darstellen. In Vorstudien unserer Arbeitsgruppe konnten wir auf das Vorhandensein von propriozeptiver Verarbeitung hinweisen. Es ließ sich belegen, dass auch ohne intrakranielle vestibuläre Sensorbeteiligung, wie es bei der Erhebung der subjektiven Rumpfvertikalen (SRV) bei fixierter Kopfposition der Fall ist, eine SRV bei Gesunden bis zu einer Präzision von $7,7^\circ$ (SD $3,5^\circ$) bei jungen und $7,8^\circ$ (SD $3,1^\circ$) bei älteren gesunden Probanden im Median bestimmbar ist (21). Das heißt, bei fehlenden Signalen aus den Otolithenorganen durch Fixierung der Kopfposition übernehmen die propriozeptiven Rezeptoren die Vertikalitätsbestimmung von Kopf zu Rumpf.

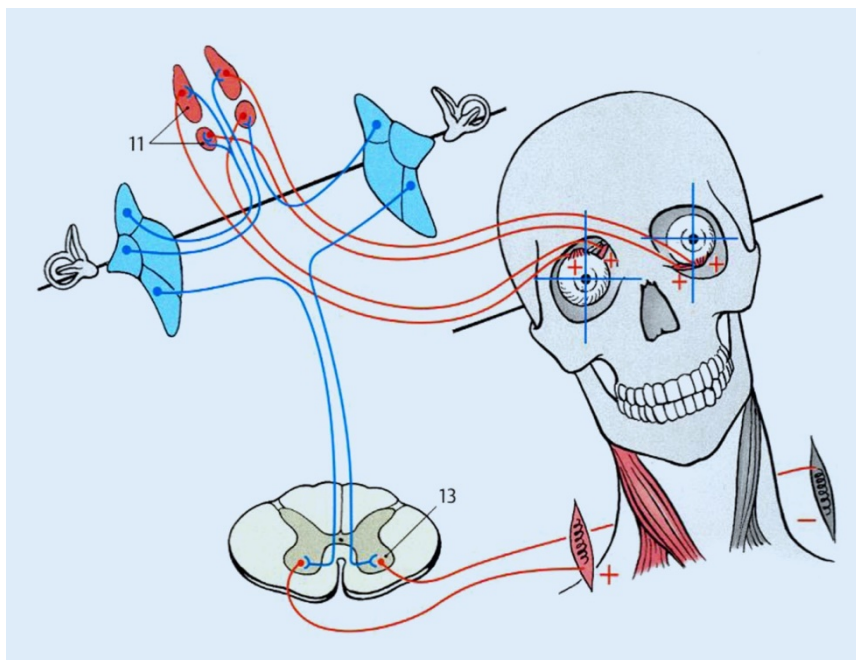


Abbildung 4 – Reflektorische Verbindung zwischen der Nackenmuskulatur und derer propriozeptiver Leistung zum Vestibulariskernkomplex (Nucleus vestibularis superior, medialis, inferius sowie lateralis hier in Blau gekennzeichnet) sowie die Verschaltung mit der Augenmuskulatur über den Fasciculus medialis longus. 11 okulomotorische Kerne in Rot, 13 Verschaltung auf Höhe des Rückenmarks (Aus [27]).

5.3.2 Exzentrische Rotation

Als Goldstandard für die Utrikulusdiagnostik gilt derzeit die exzentrische Rotation mit Bestimmung der Augentorsion. Hierbei befindet sich der Proband auf einem Drehstuhl, dessen Rotationsachse um 3,5 cm z.B. nach rechts verschoben wird und damit durch den rechten Utrikulus läuft. Bei der Drehung wirken die Zentrifugalkräfte also lediglich auf den linken Utrikulus, wodurch eine einseitige Utrikulusstimulation erreicht wird. Währenddessen wird entweder die Augentorsion von 3° bis 6° detektiert, oder der Proband bestimmt während der exzentrischen Rotation die SVV. Durch die einseitige Utrikulusstimulation ist diese gegenüber der Erdvertikalen verkippt. Diese Verkipfung ist bei einem einseitigen Utrikulusdefizit geringer ausgeprägt als beim vestibulär Gesunden (17).

5.3.3 Okuläre vestibulär-evozierte myogene Potentiale

Eine weitere, weniger aufwändige und für die Probanden belastende Untersuchung ist die Bestimmung der okulären vestibulär-evozierten myogenen Potentiale (oVEMPs). Hierbei wird der Utrikulus durch akustische oder Vibrationsreize stimuliert, woraufhin ein Reflexbogen beginnt, der über den N. vestibularis superior zu den Vestibulariskerngebieten führt. Dort erfolgt die Verschaltung über den Fasciculus longitudinalis medialis auf die Augenmuskelkerne der Gegenseite, wodurch letztendlich eine Kontraktion des kontralateralen M. obliquus inferior ausgelöst wird. Diese kann mittels EMG gemessen werden (17). Durch diesen Versuchsaufbau ist eine seitgengetrennte Untersuchung der Utriculi möglich, wobei eine Mitbeteiligung des Sacculus an der Reflexschleife wahrscheinlich ist (genauer s.u.)

5.4 Definition von Schwindel

Schwindel bezeichnet ein Symptom, welches entsteht, sofern Informationen für Gleichgewicht und Kopf-Rumpf-Koordination nicht im Einklang stehen und so diskrepante sensorische Informationen des optischen Systems, der Vestibularorgane, des Halteapparats und des ZNS zusammenkommen (22). Der Patient hat demnach das Gefühl der Schwebbewegung, auch bei geschlossenen Augen, obwohl keine stattfindet. Die Ätiologie des Schwindels kann grob unterschieden werden in vestibuläre Ursachen und nicht-vestibuläre, darunter fällt auch der zentrale Schwindel. Der M.

Menière, der im Folgenden genauer erläutert wird, gilt als klassisches Beispiel eines vestibulären Schwindels.

5.5 Morbus Menière

5.5.1 Epidemiologie

M. Menière gilt als seltene Erkrankung, weshalb es schwierig ist, verlässliche Daten für Inzidenz und Prävalenz anzuführen (23). Aufgrund unterschiedlicher Methoden in verschiedenen Studien gibt es eine große Spannweite in der Angabe von Prävalenz und Inzidenz. Eine Langzeitstudie aus Rochester erfasste zwischen 1951 und 1980 eine Inzidenz von 15,3/ 100.000 Einwohner bei keinem signifikanten Geschlechtsunterschied (24). Die Punktprävalenz liegt bei 218,2/ 100.000; eine finnische Studie von 2005 ermittelte hingegen eine Prävalenz von 513/ 100.000. Eine aktuelle Studie aus den USA gibt eine Prävalenz von 190/ 100.000 an, während Frauen signifikant häufiger betroffen sind als Männer, zudem steigt die Prävalenz mit dem Alter (25). Bei Kindern ist der M. Menière sehr selten. Es existieren zusätzlich familiäre, genetisch bedingte Menière-Fälle, deren Häufigkeit auf ca. 5% geschätzt wird (26). Aufgrund der häufigen Symptome Schwindel, Schwerhörigkeit und Tinnitus gilt der M. Menière als überdiagnostiziert (23) – nicht bei jeder Trias sind die Beschwerden auf einen Endolymphhydrops zurückzuführen; eine Reihe von Differentialdiagnosen werden unten genauer erläutert.

5.5.2 Ätiologie

Prosper Menière schrieb 1861 den Symptomkomplex Schwindel, Tieftonschwerhörigkeit und Tinnitus als erster dem Innenohr bzw. dem Labyrinth zu, bis dahin galt diese als cerebrale Erkrankung (27). 1938 entdeckten Hallpike und Cairns und zeitgleich unabhängig davon Yamakawa das histopathologische Korrelat des endolymphatischen Hydrops bei der Autopsie von an M. Menière Erkrankten (28, 29). Hier kommt es zu einem Aufstau der Lymphflüssigkeit im Labyrinth des Innenohres. Dabei kann es sowohl zu einer Überproduktion als auch zu einem gestörten Abfluss der Endolympe im Saccus endolymphaticus kommen (30). In einer Studie, in der 23 Temporalknöchel mit endolymphatischen Hydrops untersucht wurden, sind regelmäßig Deformitäten des Labyrinths sowie Veränderungen der Reissner-Membran festgestellt

worden. Bei 93% der Ohren mit der Diagnose M. Menière zeigte sich ein Hydrops. Zusätzlich bestand eine statistische Korrelation zwischen der Vergrößerung der Cochlea und dem Hörverlust (31). Weiterhin konnte die Beteiligung des Utrikulus und des Sacculus am endolymphatischen Hydrops gemessen werden (32).

Zudem besteht die Hypothese, dass es im akuten Anfall zu einer Vermischung von Peri- und Endolymphe kommt. Dabei gelangt die kaliumreiche Endolymphe in die natriumreiche Perilymphe und führt dort kurzzeitig zur Elektrolytverschiebung. Dies ist vermutlich auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Reissner-Membran im apikalen Pol der Cochlea zurückzuführen (33).

5.5.3 Klinik

Die klassische Symptomtrias bei M. Menière umfasst episodische Schwindelattacken, eine Hörminderung im Tieftonbereich sowie Tinnitus. Zusätzlich beklagen die Patienten häufig ein Völlegefühl bzw. einen Druck im betroffenen Ohr, posturale Instabilität, Übelkeit und Erbrechen während der Attacken (34).

5.5.3.1 Schwindel

Da „Schwindel“ ein sehr häufiges Symptom ist, das ca. 21% der Bevölkerung betrifft (35), gilt es hier, zwischen den verschiedenen Arten von Schwindel, die einen Hinweis auf die Ätiologie geben können, zu unterscheiden. Bei M. Menière wird klassisch von einem plötzlichen Einsetzen von (Dreh-)Schwindelattacken berichtet, die mindestens 20 Minuten, oft auch mehrere Stunden andauern, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Patienten können auch von Schwankschwindel oder Gang- und Standunsicherheit berichten, diese zählen jedoch nicht als Kriterien für den definitiven M. Menière (36). Eine Schwindelattacke wird typischerweise von einem charakteristischem Augenzucken, dem Nystagmus, begleitet. Dieser verläuft bei M. Menière, wie bei den meisten peripheren Schwindelerkrankungen, meist in horizontaler Richtung (26). Zunächst kann man einen Reiznystagmus in Richtung des betroffenen Ohres beobachten, danach kommt es zu einem paralytischen Nystagmus zum nicht betroffenen Ohr (37, 38).

Der Schwindel tritt vornehmlich attackenweise auf, im Verlauf kann es jedoch auch zu chronischer Gleichgewichtsstörung und dauerhafter Hörminderung kommen (26).

Neben den klassischen Menière-Anfällen kann es zu sog. Sturzattacken (Vestibular Drop Attacks, Tumarkin-Krisen) kommen; hier kommt es zu plötzlich einsetzenden Sturzereignissen ohne Bewusstseinsverlust, die Patienten können also plötzlich nicht mehr aufrecht stehen (26). Pathophysiologisch liegt wahrscheinlich eine plötzliche mechanische Deformation der Otolithenmembran von Utrikulus oder Sacculus aufgrund von Druckgradienten im Innenohr zugrunde (39).

5.5.3.2 Tieftonschwerhörigkeit

Zu Beginn der Erkrankung gibt es eine zeitliche Assoziation der Schwindelanfälle mit Ohrsymptomen: so wird während des Schwindels häufig von einer eintretenden Hörminderung berichtet (36), besonders im Tieftonbereich. Zeitgleich können ein Ohrdruck sowie ein Tinnitus auftreten (26). Nach rezidivierenden Attacken kann die Hörminderung fortschreiten und permanent werden, es muss dann keine Assoziation zum Schwindel bestehen (36).

Auch kann der Hörverlust dem Schwindel lange vorausgehen; eine Tieftonschwerhörigkeit kann somit als „Vorbote“ für Schwindelanfälle gelten bzw. kann man von einem „verspäteten Hydrops“ sprechen (40).

Verbessert sich das Hörvermögen während der Schwindelattacke, so wird dies als Lermoyez-Syndrom bezeichnet und ist als Variante des M. Menière anzusehen.

5.5.3.3 Tinnitus

Der Tinnitus bezeichnet ein Symptom, bei dem ein Geräusch wahrgenommen wird, dem keine äußere Schallquelle zugeordnet werden kann. Charakter und Intensität können hierbei bspw. zwischen hohen und tiefen Tönen wechseln, diese Fluktuation ist typisch für den M. Menière. Wenn auch der Schwindel subjektiv häufig das größere Leiden darstellt, kann der Tinnitus als sehr störend empfunden werden und tritt besonders in der anfallsfreien Zeit in den Vordergrund der Beschwerden (30).

Zusätzlich berichten Betroffene während der Attacken von einem Druck- bzw. Völlegefühl im Ohr, welches sich wie eine Mittelohrentzündung anfühlen kann; teilweise werden Geräusche auch verzerrt wahrgenommen (30).

5.5.4 Diagnostik

Die aktuelle klinische Klassifikation des M. Menière stammt von dem Classification Committee of the Bárány Society, welche 2015 vorgestellt wurde. Diese basiert auf den Klassifikationskriterien der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) von 1995. Der M. Menière wird hier in die zwei Kategorien „wahrscheinlich“ und „gesichert“ unterteilt (36):

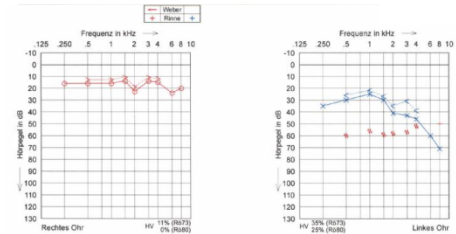


Abbildung 5 - Audiogramm bei M. Menière links

Wahrscheinlicher M. Menière

- zwei oder mehr Episoden mit Drehschwindel oder unsystematischem Schwindel, jeweilige Dauer 20 Minuten bis 24 Stunden
- fluktuierende Ohrsymptome (Hören, Tinnitus oder Völlegefühl) im betroffenen Ohr
- nicht besser durch andere vestibuläre Diagnosen erklärbar

Gesicherter M. Menière

- zwei oder mehr Episoden mit Drehschwindel, jeweilige Dauer 20 Minuten bis 12 Stunden
- audiometrisch gesicherter nieder- oder mittelfrequenter sensorineuraler Hörverlust des betroffenen Ohres zu mindestens einem Zeitpunkt vor, während oder nach einer Drehschwindelepisode
- fluktuierende Ohrsymptome (Hören, Tinnitus oder Völlegefühl) im betroffenen Ohr
- nicht besser durch andere vestibuläre Diagnosen erklärbar

Bezugnehmend auf diese Klassifikation fällt auf, dass kein genauer oder objektiver Messwert existiert, an dem der M. Menière diagnostiziert werden kann, es ist vielmehr eine Zusammenschau von Symptomen und Befunden des Hörtestes und der Prüfung des Gleichgewichtsorgans, die eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit der Erkrankung treffen.

5.5.4.1 Audiometrie

Ein typischer Befund im Reintonaudiogramm bei M. Menière ist die Schallempfindungsschwerhörigkeit in den tiefen Frequenzen (26), wie in Abb. 5 dargestellt. In der Anfangsphase der Erkrankung ist das Hörvermögen fluktuierend,

während ein gesicherter M. Menière laut Bárány-Klassifikation (s.o.) einen audiometrisch dokumentierten Hörverlust fordert. Zudem zeigen McCullen et al. eine signifikante Korrelation zwischen Dauer der Erkrankung und ipsilateralem Hörverlust (41).

5.5.4.2 Kalorischer Test

Diese Untersuchung des Gleichgewichtsorgans, genauer des horizontalen Bogengangs, erfolgt durch Warm- und Kaltspülung des Ohres und gibt Auskunft über die Erregbarkeit des Labyrinths. Während eines Schwindelanfalls zeigt ein pathologischer Test ein vestibuläres Funktionsdefizit als Ursache an. In der chronischen Phase zeigen die meisten Patienten eine abnehmende Leistung des horizontalen Bogengangs mit zunehmenden pathologischen Befunden in der Kalorik (41). Dies liegt vermutlich an der Erweiterung des membranösen Labyrinths durch den Hydrops, der einen Fluss der Endolymphe innerhalb des Endolymphkanals ermöglicht. Dadurch kann es bei Temperaturunterschieden während des Tests nicht zu einem Druckaufbau und folglich zur Cupula-Reizung kommen, wie es in einem normalen Labyrinth bei kalorischer Stimulation der Fall wäre, daher fällt die Antwort kleiner aus (6) (Abb. 6).

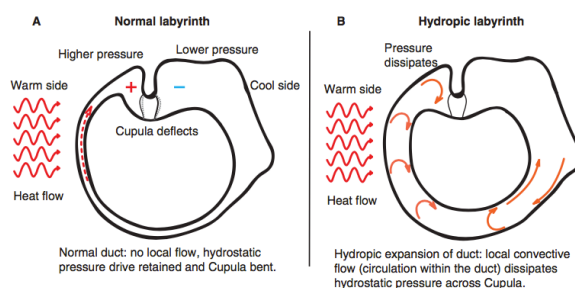


Abbildung 6 - Schematische Darstellung der Endolympfbewegung durch die kalorische Testung im gesunden membranösen Labyrinth (A) und bei Hydrops (B) (nach (6) – mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons)

5.5.4.3 Kopfpulstest (KIT)

Auch dieser Test gibt Auskunft über die Funktion des horizontalen Bogengangs. Hier wird der vestibulookuläre Reflex getestet. Dabei fixiert der Patient die Nase des Untersuchers, während der Kopf ruckartig nach rechts oder links bewegt wird. Bei intaktem Bogengang kann der Patient die Nase weiter fixieren, während es bei einem

pathologischen Befund zu Korrektursakkaden der Augen kommt. Bei M. Menière ist dieser Test seltener als die Kalorik auffällig (6, 42), vermutlich, da der erhöhte Durchmesser des Labyrinths beim Hydrops einen geringeren Effekt auf die Rotation des Kopfes hat als die Temperaturänderung bei der Kalorik (6).

5.5.4.4 Elektrocochleographie (ECochG)

Im Rahmen der ECochG werden akustisch evozierte Potentiale der Haarsinneszellen und des Ganglion spirale aufgezeichnet. Dabei wird die Ableitelektrode möglichst nahe an der Cochlea angebracht, z.B. am Promontorium in der Paukenhöhle (invasiv) oder am Trommelfell (nicht-invasiv). Klinisch relevant sind hierbei das Summationspotential (SP) und das Aktionspotential (AP) des N. cochlearis sowie das Verhältnis von beiden zueinander (SP/AP-Ratio) (26). Bei M. Menière erwartet man charakteristischerweise eine Erhöhung der SP-Amplitude im Vergleich zur AP-Amplitude (43), dies findet man bei ca. 64% der Patienten (44).

5.5.4.5 Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)

Die VEMPs ergänzen die vestibuläre Diagnostik, indem sie die Funktion von Sacculus und Utrikulus eruieren. Dafür werden über einen Kopfhörer Click-Reize gesetzt, die eine Reflexschleife über den Sacculus, den N. vestibularis, die Vestibulariskerne, die Interneurone und Motoneurone bis zum ipsilateralen Musculus sternocleidomastoideus auslösen (cVEMPs) bzw. über den Utrikulus zu den kontralateralen unteren Augenmuskeln (30). Die Reizantworten werden mittels EEG über den entsprechenden Muskeln abgeleitet und können daher seitengetreunt die Funktion der Innenohr-Organen untersuchen. Bei dieser Untersuchungsmethode zeigen in der Literatur etwa die Hälfte der Menière-Patienten pathologische Ergebnisse im Sinne einer reduzierten Amplitude (45), wobei die oVEMPs als unspezifischer gelten als die cVEMPs, da eine Mitbeteiligung des Sacculus bei der Reflexschleife als gesichert gilt (17).

5.5.4.6 Subjektive Vertikale

Mithilfe der SVV ist man in der Lage, die Funktion des Utrikulus zu eruieren. Als Teil des Gleichgewichtsorgans kann der Utrikulus ebenfalls vom endolymphatischen Hydrops betroffen sein (s.o.), womit sich das Interesse begründet, dessen Beteiligung bei Menière-Patienten zu eruieren. Kumagami et al. untersuchten hierzu die SVV bei

Patienten mit M. Menière während des akuten Anfalls. Hier zeigte sich bei 63,6% eine abnormale Deviation, woraus sie schlussfolgerten, dass eine utriculäre Dysfunktion bei M. Menière vorkommt bzw. sich bei akuter Attacke verschlechtert (46). Gleichzeitig zeigte sich bei fast allen Patienten eine SVV-Normalisation nach 14 Tagen, sodass die Evaluation des Utrikulus mittels SVV in der chronischen Phase zu diskutieren bleibt.

Die SVV kann bei geradem Kopf genauer bestimmt werden als bei geneigtem Kopf – die Grundlagen hierzu beschrieben Aubert und Müller.

Aubert beschrieb 1860 das A-Phänomen: ist der Kopf z.B. um ca. 90° nach rechts geneigt, nehmen wir eine Leuchtlinie im Dunkeln nach links verkippt wahr (47); das E(entgegengesetzt)-Phänomen, 1916 durch Müller erstmalig erwähnt, tritt ein, wenn der Kopf weniger stark geneigt ist und somit die Leuchtlinie in Richtung der Neigung des Kopfes verkippt erscheint (48).

5.5.4.7 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Darstellung des endolymphatischen Hydrops mittels 3-Tesla-MRT gilt als größter Fortschritt in der Forschung des M. Menière in den letzten Jahren (26). 2007 gelang es erstmals, den endolymphatischen Hydrops nach intratympanaler Gadolinium-Injektion zu visualisieren (49). Inzwischen ist auch eine intravenöse Gabe des Kontrastmittels möglich, was sowohl weniger invasiv ist als auch eine kontinuierliche beidseitige Darstellung der Cochlea ermöglicht. Hier sieht man im betroffenen Ohr einen höheren Kontrast als im nicht-betroffenen Ohr. Die intratympanale Gabe zeigt dennoch ein höheres perilymphatisches Enhancement, sodass die sinnvollste Applikation individuell zu evaluieren ist (50).

5.5.5 Differentialdiagnosen

Da die Symptome des M. Menière sehr vielseitig in Erscheinung treten können und vor allem anfangs nicht immer zusammen erscheinen, kann die Diagnose eine Herausforderung sein. Dabei muss die Erkrankung von verschiedenen anderen Störungen mit ähnlichen Symptomen abgegrenzt werden:

5.5.5.1 Vestibuläre Migräne

Die vestibuläre Migräne geht ebenfalls mit einer Schwindelsymptomatik einher, die von auditiven Symptomen wie Hörminderung, Tinnitus und Ohrdruck begleitet sein kann, wobei diese geringer ausgeprägt sind und es zu keinem progredienten Hörverlust kommt (51). Zudem haben die Patienten definitionsgemäß nach der Klassifikation von Bárány eine Anamnese von Migräne-Kopfschmerzen, die mit den vestibulären Symptomen zeitlich assoziiert ist (52). Die Unterscheidung zwischen beiden Krankheitsbildern kann dennoch schwierig sein, zumal eine Migräneanamnese bei Menière-Patienten in über 50% positiv ist (53).

5.5.5.2 Vestibularisschwannom

Das Vestibularisschwannom bezeichnet einen gutartigen Tumor im inneren Gehörgang oder im Kleinhirnbrückenwinkel, der meist vom N. vestibularis ausgeht. Die Symptome entstehen durch Druck auf den VIII. Hirnnerven: zunehmende einseitige Hörminderung, Ohrensausen, ggf. Schwindel und Gleichgewichtsstörungen (54). Hier gibt es Ähnlichkeiten zu der Menière-Symptomatik, wobei sich ein Akustikusneurinom eher schleichend manifestiert und nicht so attackenartig wie M. Menière (30). Zur Abgrenzung kommen diagnostisch die Hirnstammaudiometrie (BERA) sowie bildgebend das MRT zum Einsatz (54).

5.5.5.3 Vestibularisparoxysmie

Eine Vestibularisparoxysmie geht mit sekunden- bis minutenlangen Schwindelattacken einher, wobei auch auditive Symptome dazu kommen können. Die Attacken werden teilweise durch bestimmte Kopfbewegungen ausgelöst. Als Ursache lassen sich hier Irritationen des VIII. Hirnnerven durch kleine Arterien bei den meisten Patienten finden. Mittels Carbamazepin kommt es zu einer signifikanten Symptomreduktion (55).

5.5.5.4 Peri- und endolymphatische Druckschwankungen

Diese entstehen bei Verbindungen des Innenohrs zum intrakraniellen Raum oder dem Mittelohr, z.B. bei der Perilymphfistel oder der Dehiszenz des oberen Bogengangs. Hier kommt es zu Schwindel bei Valsalva-Manöver sowie bei lautem Schall (Tullio-Phänomen) (26, 54). Eine übersteigerte oVEMP-Antwort spricht differentialdiagnostisch

eher für die Bogengangsdehiszenz. Die Therapie besteht in einer operativen Abdeckung des Defektes.

5.5.6 Therapieansätze

Die Therapie bei M. Menière folgt einem Stufenschema, das mit dem Patienten individuell besprochen werden kann. Neben der symptomatischen Therapie im Anfall mit Antivertiginosa kommen verschiedene prophylaktische Maßnahmen in Betracht, von denen einige im Folgenden vorgestellt werden.

5.5.6.1 Betahistin

Betahistin ist ein Abkömmling von Histamin und wirkt agonistisch an H1- und H2-Rezeptoren, gleichzeitig antagonistisch an H3-Rezeptoren. So soll das Medikament u.a. durchblutungsfördernd auf die Stria vascularis wirken (56). In der BEMED-Studie von 2016 wird die Betahistin-Therapie sowohl niedrig- als auch hoch-dosiert mit Placebo verglichen: hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapiearmen, Betahistin wirkt laut dieser Studie also nicht besser als Placebo (57). Gleichzeitig kreuzt sich diese Erkenntnis mit zahlreichen Erfahrungswerten aus der klinischen Alltagssituation, bei denen viele Patienten von einer Therapie mit Betahistin profitiert haben sollen, sodass das Thema kontrovers diskutiert bleibt.

5.5.6.2 Intratympanale Glucocorticoid-Applikation

Die intratympanale Gabe von Glucocorticoiden hat in letzter Zeit an Interesse gewonnen; aktuell wird eine Beeinflussung des Ionentransports als Wirkmechanismus angenommen (58). In einer Studie von Albu et al. erreicht die Therapie eine signifikante Reduktion der Schwindelanfälle, gleichzeitig wird kein signifikanter Unterschied zu einer Therapie mit hochdosiertem Betahistin gezeigt (59). Die Kombination von intratympanaler Glucocorticoid-Applikation mit hochdosiertem Betahistin oral zeigt eine noch bessere Reduktion des Schwindels (60) als eine alleinige Gabe von Glucocorticoiden intratympanal. Eine Studie von Patel et al. zeigte eine Reduktion der Schwindelattacken um 90% durch intratympanale Glucocorticoidgaben im Vergleich zu 87% Reduktion durch Gentamicin intratympanal (61).

5.5.6.3 Intratympanale Labyrinthanästhesie

Die Datenlage zur Wirksamkeit der intratympanalen Labyrinthanästhesie mit Lidocain ist spärlich, jedoch zeigt die klinikinterne Anwendung eine vielversprechende Wirkung im Sinne einer Symptomkontrolle.

5.5.6.4 Intratympanale Gentamicin-Therapie

Gentamicin ist ein Antibiotikum mit ototoxischen Eigenschaften, die man sich bei der Therapie des M. Menière zunutze machen kann. Es gilt als Ablationsverfahren, d.h. das Gleichgewichtsorgan wird gezielt ausgeschaltet und somit wird die klassische Symptomatik unterbunden. Es gibt verschiedene Applikationsmethoden, von einmalig über mehrmalig bis zu einer kontinuierlichen Medikamentengabe über einen Katheter intratympanal (26). Die Therapie ist stets unter audiometrischen Kontrollen durchzuführen, um einen Hörverlust durch das Gentamicin frühzeitig zu detektieren und ggf. die Therapie abubrechen.

5.5.6.5 Paukenröhrchen

Die Einlage eines Paukenröhrchens kann bei Patienten klinischen Berichten zufolge zu einer Symptomkontrolle bzw. Symptomverbesserung führen. Im klinischen Alltag zeigt sich, dass besonders Patienten mit stark ausgeprägtem Ohrdruck hiervon profitieren. Obgleich der Wirkmechanismus recht unspezifisch und vermutlich auf einen veränderten Mittelohrdruck zurückzuführen ist (62), kann ein solcher Therapieversuch bei geringer Nebenwirkungsrate einer Paukendrainage angebracht sein, zumal sich über diesen Zugang Medikamente (z.B. Glucocorticoide, Lidocain, Gentamicin) applizieren lassen könnten.

5.5.6.6 Operationen am Saccus endolymphaticus

Der Saccus endolymphaticus ist ein Teil des Endolymphsystems im Felsenbein und ist für die Resorption der Endolymphe zuständig (3). Damit nimmt er bei der Regulation des Endolymphvolumens eine zentrale Rolle ein, was ihn als Ziel von chirurgischen Interventionen bei M. Menière interessant macht (26). Es sind verschiedene Techniken beschrieben, die den Saccus „entlasten“ sollen – mittels Freilegung, Inzision oder Shunt-Einlage. Wenn auch der Mechanismus sehr unspezifisch ist und daher die

Operation sehr kontrovers diskutiert wird, profitieren mehr als 75% der Menière-Patienten von dem Eingriff (26).

5.5.6.7 Operative Ablationsverfahren: Labyrinthektomie und vestibuläre Neurektomie

Diese beiden Verfahren dienen der operativen Ausschaltung des jeweiligen Gleichgewichtsorgans. Zur Labyrinthektomie gehört die Mastoidektomie sowie die Eröffnung aller Bogengänge inklusive des Vestibulums und schließlich dem Entfernen des vestibulären Neuroepithels. Die Neurotomie beschreibt die Nervendurchtrennung, wobei die Neurektomie zusätzlich die Entfernung des vestibulären Ganglions umfasst (26). Die Therapien gelten als erfolgreich, wobei beachtet werden muss, dass M. Menière im Verlauf auch beidseitig auftreten kann (63) und diese ablativen Therapieformen in jenen Fällen kontraindiziert sind.

5.5.6.8 Cochlea-Implantate (CI)

Bei hochgradigem Hörverlust bis zur Ertaubung im Verlauf der Erkrankung oder durch die ablativen Therapieverfahren kann eine Cochlea-Implantation erwogen werden. Diese ist auch nach Labyrinthektomie möglich. Typischerweise zeigen CI-Träger, die aufgrund des Hörverlustes durch einen Morbus Menière implantiert wurden eine bessere Sprachverständlichkeit als die anderen CI-Träger. Menièreartige Drehschwindelattacken mit Tinnitus und Fluktuationen des Gehörs nach Cochlea-Implantation sind selten oder werden zu wenig beschrieben, da sie selbstlimitierend sind. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob dies einem Hydrops zugesprochen werden kann (64).

5.6 Die Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die SVV als Diagnostik-Kriterium für M. Menière zu evaluieren und die beste Untersuchungsmethode hierfür abzuleiten.

Mit der Audiometrie und der Kalorik können bereits die Funktion Cochlea sowie die der Bogengänge zuverlässig gemessen werden. Zur Erweiterung der Diagnostik des Gleichgewichtsapparats, insbesondere des Sacculus und Utrikulus stehen bisher die VEMPs zur Verfügung, die allmählich zur Routinediagnostik werden. Die oVEMPs zur Utrikulusdiagnostik sind aktuell noch in der Entwicklung, sodass eine verlässliche

Aussage zur Utrikulusfunktion ausbleibt. Mit der SVV soll hier ein weiterer Parameter untersucht werden, der Aufschluss über die Funktion des Utrikulus geben kann. Es zeigte sich bereits eine Beteiligung des Utrikulus während der akuten Menière-Attacke; es bleibt offen, ob eine SVV-Deviation auch bei Patienten in der chronischen Phase nachweisbar ist. Die SPV ist in ihrer Bedeutung noch unklar. Es erscheint bislang nicht ausreichend untersucht, ob die propriozeptive Vertikale nicht vielmehr als eigener Parameter verstanden werden sollte und getrennt von der visuellen Vertikalen untersucht werden müsste, um eine präzise Aussage über eines der beiden vertikalitätsbestimmenden Systeme zu erhalten. Voruntersuchungen an Gesunden zeigten, dass die eigentlich hierarchisch nachgeordneten propriozeptiven Rezeptoren bei isolierter Reizung Aufgaben des Utrikulus übernehmen (21).

Dazu wird die SVV mit verschiedenen Methoden (Bucket, C-SVV®) erhoben und zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière in der chronischen Phase verglichen. Die Methoden der SVV-Bestimmung werden nochmals untereinander verglichen, um die Untersuchung mit der besten Testgüte zu erarbeiten. Zusätzlich wird die SPV mittels eines 3D-Rumpfxursionsstuhls gemessen, um die vestibuläre Komponente hierbei zu ermitteln.

Unsere Arbeitshypothese war es, dass auch in der anfallsfreien Phase bei M. Menière-Patienten eine Beteiligung des Utrikulus nachzuweisen ist und die Propriozeptoren einen Teil der Aufgaben des Utrikulus übernehmen. Deshalb untersuchten wir neben dem Einfluss der chronischen vestibulären Läsion im Rahmen eines M. Menière auf die SPV auch die Beeinflussung der Kopf- und Körperposition der SVV und SPV bei gesunden Probanden, um zu prüfen, wie unabhängig die SPV von vestibulären (gravizeptiven) Signalen des Innenohrs sowohl bei chronischen M. Menière- Patienten als auch bei Gesunden ist.

Fragestellungen:

- 1) Ist die SVV ein geeignetes Diagnostik-Kriterium für den M. Menière in der chronischen Phase und welche Untersuchungsmethode eignet sich am besten zur Bestimmung der SVV, in diesem Fall SVV-Bucket oder C-SVV®?

- 2) Gibt es eine Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei M. Menière?
- 3) Gibt es einen Einfluss durch Betahistineinnahme auf die SVV?
- 4) Ist die SPV ein vestibulär gesteuerter Parameter und daher bei M. Menière pathologisch?
- 5) Wie beeinflussen Kopf- und Körperposition die SVV?

6 Methoden

Die vorliegende Studie ist durch die lokale Ethikkommission (EA1/276/15) genehmigt.

6.1 Probanden- und Patientenkollektiv

40 gesunde Probanden (Kontrollgruppe) und 34 Patienten mit M. Menière (Patienten) wurden für diese Studie im Zeitraum von Februar 2016 bis August 2016 untersucht. Es wurden letztlich die Daten von 39 Probanden in der Kontrollgruppe (Geschlechterverhältnis w/m 30/9, medianes Alter 25 Jahre) und 26 Patienten (w/m 15/11, medianes Alter 54,5 Jahre) ausgewertet, da nach weitergehender Diagnostik ein Proband aus der Kontrollgruppe und acht Patienten nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte mittels Aushang am Lehrecampus und einer Anzeige im Intranet. Die Patienten wurden über die Hochschulambulanz der HNO-Klinik Charité Mitte und mit Hilfe einer HNO-Praxis rekrutiert.

6.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Probanden der Kontrollgruppe im Alter von 20 bis 80 Jahren ohne neurootologische Erkrankungen.

Die Patienten sollten mindestens die Diagnose „wahrscheinlicher M. Menière“ aufweisen, die klinisch mittels der Klassifikation der Bárány Society gestellt wurde:

- zwei oder mehr Episoden mit Drehschwindel oder unsystematischem Schwindel, jeweilige Dauer 20 Minuten bis 24 Stunden
- fluktuierende Ohrsymptome (Hören, Tinnitus oder Völlegefühl) im betreffenden Ohr
- nicht besser durch andere vestibuläre Diagnosen erklärbar

Patienten im akuten Schwindelanfall wurden nicht untersucht.

Weitere Ausschlusskriterien in beiden Untersuchungsgruppen waren Schwangerschaft, Stillphase, Erkrankungen der Halswirbelsäule sowie ein Körpergewicht über 100 kg.

6.3 Versuchsablauf

Zuerst wurden die Probanden über die Art und den Ablauf der Studie mündlich und schriftlich in Form einer Teilnehmerinformation (s. Anhang) aufgeklärt. Nachdem die Einwilligungserklärung (s. Anhang) ausgefüllt und unterschrieben wurde, füllten die Probanden den Dizziness Handicap Inventory (DHI) aus. Dies ist ein Fragebogen, der die Schwindelbeschwerden klassifiziert. Nach einer kurzen Anamnese und Untersuchung der Beweglichkeit der Halswirbelsäule mittels Goniometer wurde die Untersuchung mit den SVV-Buckets begonnen. Anschließend wurde die SVV mittels C-SVV® von Interacoustics® bestimmt, danach wurde die 3D-Videookulographie (3D-VOG) zur Messung der Kopfhaltung verwendet. Im Anschluss wurde die Untersuchung mit dem dreidimensionalen Rumpfxkursionsstuhl (3D-RES) durchgeführt. Der komplette Ablauf dauerte ca. 75 min.

ca. 10 min	ca. 8 min	ca. 10 min	ca. 2 min	ca. 45 min
Aufklärung	SVV-Buckets I: analog II: digital (VisualVertical-App)	C-SVV® bei gerader Kopfhaltung Kopfseitneigung rechts/ links	3D-VOG Seitneigung rechts/ links Ante- und Retroflexion	3D-RES ohne Kopffixierung mit Kopffixierung
Unterzeichnung der Einwilligungserklärung				
Ausfüllen des DHI- Fragebogens				
Anamnese				

Im Folgenden wird auf die verschiedenen Untersuchungsmethoden im Speziellen eingegangen.

6.3.1 Die SVV-Bucket-Tests

Um die subjektive visuelle Vertikale möglichst einfach und kostengünstig zu bestimmen, entwickelten 2009 Zwergal et al. (18) den SVV-Bucket (nachfolgend als Bucket bezeichnet). Hierbei handelt es sich um einen Eimer, auf dessen Boden eine schwarze Linie eingezeichnet ist. Auf der Rückseite befindet sich eine Gradskala mit einem Pendel, wobei die 0°-Linie exakt dem Verlauf der schwarzen Linie auf dem Eimerboden entspricht. Anhand einer bestehenden einfach konstruierten Bucket-Vorlage aus der Klinik haben wir einen Bucket zunächst mit eigen erstellter Skala und Pendel gebaut. Um eine einwandfreie Konstruktion mit genauer Übereinstimmung von schwarzer Linie

und 0°-Skala zu gewährleisten, wurden die Buckets für die Untersuchungen schließlich von der Werkstatt der Charité (CWW: Centrum für wissenschaftliche Werkstätten) entworfen und umgesetzt. Für den Eimer wurde ein schwarzer Papierkorb von Helit mit 32 cm Durchmesser verwendet. Der Boden des Eimers wurde entfernt und durch eine Aluminiumplatte ersetzt, die beidseitig mit einer wasser- und ölabweisenden weißen Folie beklebt wurde. Diese ist vorher auf einer Seite mit der schwarzen Linie, auf der anderen Seite mit einer Grad-Skala bis $\pm 45^\circ$ bedruckt worden. Auf der Seite der Grad-Skala wurde oben an der Platte ein Pendel angebracht, bestehend aus einem blauen Ethylon-Faden der Stärke 2.0 und einem kleinen Metall-Gewicht.

Mit der Werkstatt zusammen haben wir zusätzlich eine neuartige Konstruktion des Buckets entwickelt, bei der auf der Rückseite des Buckets eine Smartphone-Halterung von HAM für das iPhone 6 angebracht wurde. Vor dem Versuch wird also das iPhone in die Halterung eingespannt und die Kompass-App geöffnet. Diese hat zusätzlich zur Kompass-Funktion die Möglichkeit, wie eine Wasserwaage die vertikale oder horizontale Ausrichtung eines Objektes zu bestimmen (65). Hier besteht somit die Möglichkeit, beim analogen Bucket sowohl mittels Pendel als auch mittels iPhone als Untersucher die SVV-Abweichung abzulesen.

Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, die SVV digital mittels Eimer und einer speziell dafür entwickelten App namens VisualVertical zu bestimmen. Die App ist im App Store (für 11,99 €) erhältlich und wurde von Clear Health Media entwickelt. Dazu wurde ein einfacher schwarzer Eimer genommen, der auf dem Boden mit drei Patafix-Kugeln beklebt wurde. Darauf kann nun das iPhone geheftet und die App gestartet werden. Sobald man sich für eine gegebene Zeit sowie zwischen Einzel- und Serienmessung entscheidet, wird auf dem gesamten Display eine rote Linie auf einem grauen Hintergrund angezeigt, begleitet von einem sekundlichen Piepton. In der vorgegebenen Zeit kann sich der Proband den Bucket so einstellen, dass die Linie auf dem iPhone subjektiv vertikal verläuft. Anschließend kann man sich das Ergebnis anzeigen lassen: das Smartphone kann also die SVV mit Hilfe des Bewegungssensors des iPhones bestimmen. Die verschiedenen Buckets sind in Abb. 7 und 8 dargestellt.

Der Bucket war während aller Untersuchungen auf einem Stativ der Marke Velbon fixiert, um möglichst reproduzierbare Untersuchungsbedingungen zu ermöglichen.

Der Proband saß auf einem Hocker möglichst in direkter Nähe des Buckets, so dass ein direktes Hineinschauen ermöglicht wurde und keine weiteren Einflüsse der Umwelt wahrgenommen werden konnten. Der Bucket wurde zuerst um 45° nach rechts im Uhrzeigersinn gedreht und anschließend vom Untersucher langsam zurückgedreht. Der Proband signalisierte „Stopp“, wenn die für ihn subjektive visuelle Vertikale erreicht wurde, also die schwarze Linie senkrecht erschien. Eventuelle Feineinstellungen konnten dann von dem Probanden selbst am Bucket vorgenommen werden. Das Ergebnis wurde notiert und gleiches Procedere zur linken Seite (Auslenkung um 45°) ausgeführt.

Die digitale Bucket-Messung wurde mit der VisualVertical-App durchgeführt. Das Smartphone wurde im Eimer befestigt, sodass die Probanden auf die von der App produzierte rote Linie blicken konnten. Der Bucket wurde den Probanden um ca. 45° (zuerst im Uhrzeigersinn) gedreht eingestellt und diese hatten dann 20 Sekunden Zeit, den Eimer so zu drehen, dass die Linie auf dem Smartphone für sie senkrecht erschien. Nach Ablauf der Zeit konnte dann das Ergebnis abgelesen werden.

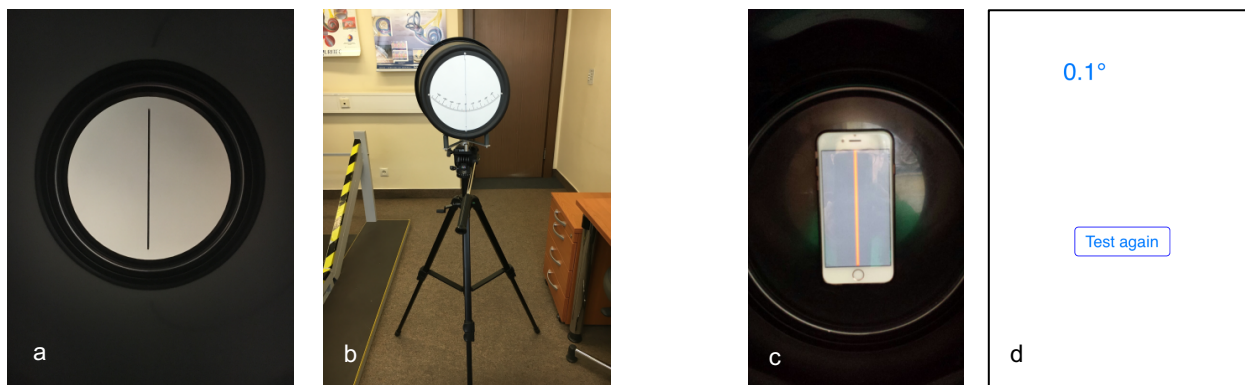


Abbildung 7 - Analoges Bucket und VisualVertical App

- Sicht auf den analogen Bucket für den Probanden
- Sicht auf den analogen Bucket für den Untersucher
- Sicht auf den digitalen Bucket mit der VisualVertical App für den Probanden
- Ergebnis der VisualVertical App für den Untersucher

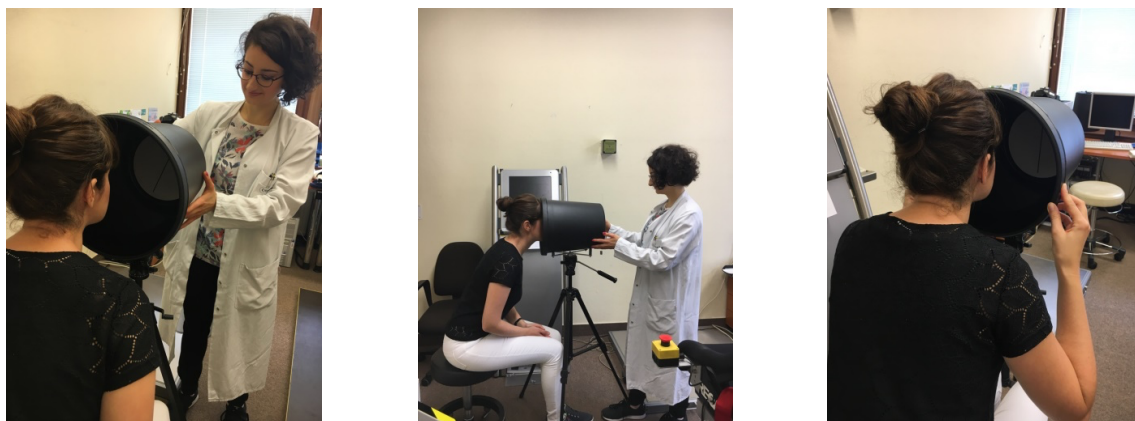


Abbildung 8 - Untersuchung der SVV mit dem Bucket

6.3.2 Die SVV-Brille: C-SVV®

Die C-SVV® ist uns von der Firma Interacoustics® zur Verfügung gestellt worden (Abb. 10). Es handelt sich um eine Brille zur digitalen Bestimmung der SVV mittels Fernbedienung. Diese ist mit einem Computer der Marke DELL und dem entsprechenden Programm „OtoAccess™“ verbunden. Nach Eingabe der Probandendaten setzte der Proband die Brille auf, sodass die Augen komplett abgedunkelt waren. Beim Einschalten der Brille durch den Untersucher über die Fernbedienung erschien für den Probanden in der Brille der Schriftzug „C-SVV“. Der Untersucher konnte nun im Programm einstellen, bei welcher Kopfposition die Messung stattfinden soll. Wir haben die Messungen bei 0°, -45° und +45° jeweils als Serienmessung, also fünf Mal hintereinander, durchgeführt. Beim Start sah der Proband eine leuchtende orangefarbene Linie, die in eine durch den Computer zufällig bestimmte Richtung verkippt wurde. Der Proband konnte nun mit einer Fernbedienung, die mit der Brille über ein Kabel verbunden ist, die Linie mittels Pfeiltasten senkrecht stellen. Zur Orientierung ist über der Linie ein kleiner Strich, der in der Einstellung oben sein soll. Wurde die subjektive Vertikale erreicht, drückt der Proband auf OK. Dieser Vorgang wiederholte sich fünf Mal, zwischen den Messungen waren jeweils fünf Sekunden Pause. Die Brille ist zusätzlich in der Lage, die Kopfneigung des Probanden in die Messung miteinzubeziehen, die Differenz wurde also herausgerechnet. Nach Durchführung der SVV-Bestimmung bei gerader Kopfhaltung wurde der Proband gebeten, seinen Kopf maximal nach links zu neigen. Diese Kopfhaltung wurde bei dem Programm eingestellt und die SVV-Bestimmung begann erneut, ebenfalls fünf Mal. Nach einer kurzen Pause wurde der Vorgang bei Kopfneigung nach rechts wiederholt (Abb. 9).



Abbildung 9 - Anwendung der SVV-Brille bei geneigtem Kopf



Abbildung 10 - C-SVV® - mit freundlicher Genehmigung von Diatec Diagnostics GmbH

6.3.3 Die 3D-Videookulographie (3D-VOG)

Bei der 3D-VOG von der Firma SMI (SensoMotoric Instruments) handelt es sich um eine Brille, die mit Hilfe von eingebauten Kameras die Augen erfasst und so eventuelle Nystagmen messen kann. Bei unseren Untersuchungen machten wir von der Möglichkeit Gebrauch, die Kopfneigung in der Frontal- sowie in der Sagittalebene zu messen. Der Proband setzte also die Brille auf, bei der ebenfalls die Augen lichtundurchlässig abgedeckt sind. Nun hat er seinen Kopf maximal nach links geneigt, verharrte kurz in dieser Position, anschließend bewegte er seinen Kopf wieder in die subjektive Vertikale. Dabei kann die 3D-VOG kontinuierlich die Stellung des Kopfes in Gradzahlen angeben. Die maximale Auslenkung des Kopfes sowie die erreichte subjektive Nullstellung wurden dokumentiert. Der gleiche Vorgang wurde bei Rechtsneigung sowie bei Anteflexion und Reklination des Kopfes durchgeführt.

6.3.4 Der dreidimensionale Rumpfxursionsstuhl (3D-RES)

Um sich der isolierten „zervikovestilären Sensorleistung“ innerhalb der multimodalen subjektiven Vertikalen methodisch bestmöglich annähern zu können, wurde von unserer Forschungsgruppe der 3D-RES verwendet, welcher bereits in Vorstudien an gesunden Probanden genutzt wurde (21). Der Stuhl ist nach dem Pendelprinzip in ein metallisches Rahmengerüst integriert (Abb. 11). Der 3D-RES erlaubt sowohl eine anterior-posteriore Flexion des Rumpfes als auch eine Rumpfseitkipfung beidseits bis maximal 40° sowie eine Rumpftorsion bis 90°. Ein Hartschalensitz integriert einen 4-Punkt-Gurt zur Rumpfsicherung. Es ist möglich, einen Probandenhelm mittels Magneten am Stuhlgerüst zu fixieren oder eine Untersuchung ohne Kopffixierung durchzuführen. Der 3D-RES gewährleistet während der Messung mittels fixiertem Kopf eine selektive Rumpfauslenkung (Punctum mobile) und folglich eine rein *extrakranielle* propriozeptive Sensoraktivierung. Somit wird gezielt eine adäquate vestibuläre Reizgebung mit genanntem Versuchsaufbau verhindert. Die Orientierung des Probanden ist durch die Kopffixierung in der objektiven Erdvertikalen (Punctum fixum) sowie eine Augenabdunkelung eingeschränkt.

Der Proband hatte zur Aufgabe, seine Rumpfvertikale bei der Zurückführung des ausgelenkten Rumpfes selbst zu bestimmen, der Zielparameter wurde als SPV bezeichnet. Es wurde jeweils die Abweichung von der objektiven Erdvertikalen gemessen, anhand einer Skala konnte die SPV nach erfolgter Auslenkung abgelesen

werden. Vergleichbare Referenzwerte gibt es nicht. Insgesamt sind 15 M. Menière-Patienten und 34 gesunde Probanden mit dem 3D-RES untersucht worden. In einem weiteren Kollektiv von 21 gesunden Probanden wurde zusätzlich die SVV mittels der C-SVV®-Brille bei ausgelenkter Rumpfkippung ohne Kopffixierung erhoben.

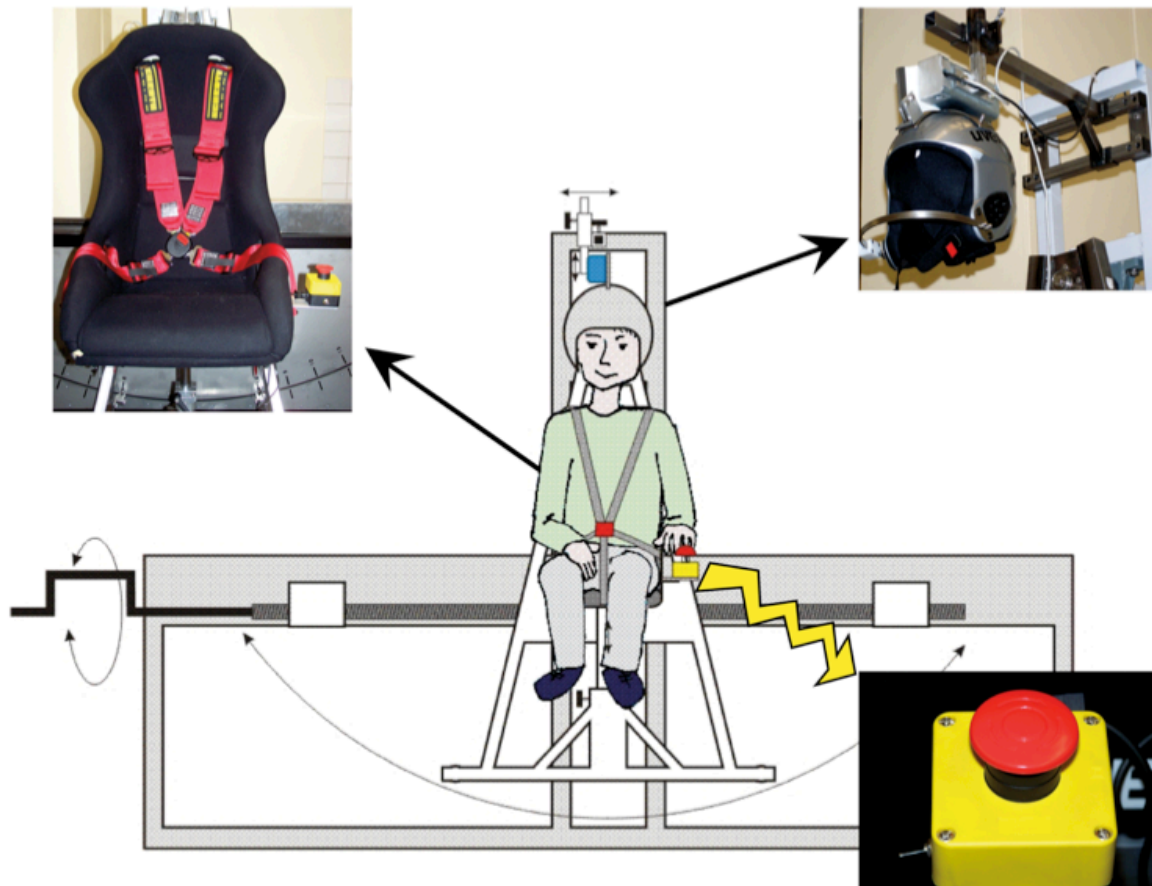


Abbildung 11: 3D-RES mit Vierpunktgurt der Marke Recaro (links), Soll-Bruch-Stelle mit Not-Aus-Knopf (unten rechts) und der am Magneten fixierte Helm (oben rechts) (aus (5) – mit freundlicher Genehmigung von L. Voß)

6.3.4.1 Durchführung der Untersuchungen

Zuerst wurden die Auslenkungen ohne Kopffixierung durchgeführt. Die Probanden setzten sich auf den Stuhl und wurden mit dem Vierpunktgurt angeschnallt. Anschließend wurde entweder die C-SVV® oder die 3D-VOG zur Abdunkelung aufgesetzt. Nun konnte der Proband mit Hilfe einer Kurbel durch den Versuchsleiter zunächst in Uhrzeigerrichtung ausgelenkt werden. Die maximale Auslenkung beträgt

40°. Falls der Proband vorher anhalten wollte, konnte er Bescheid geben. Der Proband verharrte ca. 15 Sekunden in der Auslenkung, danach wurden die Probanden zurückgelenkt und sollten „Stopp“ sagen, wenn sie das Gefühl hatten, wieder gerade zu sein und damit die subjektive posturale Vertikale erreichten. Das Ergebnis wurde ihnen mitgeteilt und falls es nicht bei 0 lag, wurden die Probanden dann in die Nullstellung zurückgelenkt. Nach einer kurzen Pause zur Reorientierung fand dann die Auslenkung in die andere Richtung statt (Abb. 12, links).

Bei einer ausgewählten Stichprobe von Probanden aus der Kontrollgruppe wurde bei der Auslenkung nach rechts und links die subjektive visuelle Vertikale mittels C-SVV® bestimmt, bevor die Probanden zurückgelenkt wurden.

Nach den Auslenkungen in der Frontalebene wurde der Stuhl um 90° gedreht, sodass die Auslenkungen nach vorne und hinten für den Probanden möglich sind. Auch hier geht es bis maximal 40° und die Probanden gaben beim Zurücklenken Bescheid, wenn sie sich gerade fühlten.

Anschließend wurden die Auslenkungen mit Kopffixierung durchgeführt. Dazu setzten die Probanden einen Helm auf, der an einem Gerüst über dem Stuhl mit einem Magneten fixiert werden kann. Zusätzlich wurde die 3D-VOG zur Abdunkelung aufgesetzt. Bei der folgenden Auslenkung hat sich also nur der Rumpf bewegt, während der Kopf in seiner Position im Helm blieb (Abb. 12, rechts). Die Auslenkungen waren die gleichen wie ohne Kopffixierung, dazu kam noch die Rotation bei fixiertem Kopf: der Stuhl wird nach rechts und links rotiert, während der Kopf fixiert bleibt; beim Zurückdrehen sagen die Probanden, wann sie sich subjektiv wieder gerade fühlen.

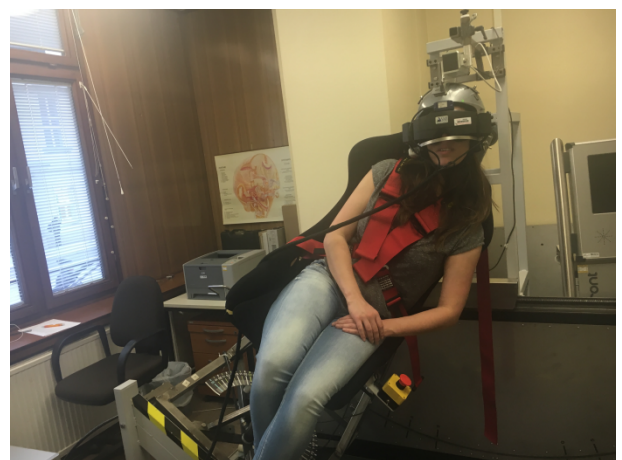


Abbildung 12 - Proband auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung (links) und mit Kopffixierung (rechts) in der Frontalebene ausgelenkt

6.4 Statistische Methoden

Die Statistik wurde mit Hilfe des für die Charité lizenzierten Programms SPSS, Version 25 durchgeführt. Vor dem Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzw. vor dem Vergleich zweier Methoden innerhalb der Gruppen wurde getestet, ob die Variablen normalverteilt sind. Für diese Berechnung wurde sowohl die deskriptive Statistik als auch der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. War die Schiefe größer 1 bzw. der Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant, so wurde davon ausgegangen, dass keine Normalverteilung vorliegt und entsprechende nichtparametrische Tests zur Auswertung herangezogen. Hierbei kamen für unverbundene Stichproben der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz, für verbundene Stichproben der Wilcoxon-Test.

Im Fall der Normalverteilung wurde mittels T-Test für unverbundene Stichproben der Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten ausgeführt. Um einen Vergleich von verschiedenen Methoden bei den beiden Gruppen zu untersuchen, wurde bei Normalverteilung der T-Test für verbundene Stichproben angewandt.

Es gab einen statistisch signifikanten Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$).

Der Geschlechterunterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,100$) (Tab. 1).

Um die Ergebnisse für Alter und Geschlecht zu adjustieren, wurde eine lineare Regressionsanalyse verwendet.

Ein Ergebnis wurde als signifikant angesehen, wenn der p-Wert unter 0,05 lag. Bei einer Subgruppenanalyse wurde auf die Anwendung der Bonferoni-Korrektur geachtet.

Weitere Details zur statistischen Analyse sind den folgenden Tabellen zu entnehmen (Tab. 1 und 2).

Tabelle 1 - Statistische Analyse der Ergebnisse von Bucket und C-SVV@-Brille

	Patienten mit M. Menière (n = 26)	Kontrollgruppe (n = 39)
Alter (Median) Spanne	54,50 (25-75)	25,00 (20-59)
Klassifikation des M. Menière nach Barany <i>eindeutig/ wahrscheinlich</i>	24/ 2	--
Geschlecht <i>weiblich/ männlich</i>	15/ 11	30/ 9

Durchschnittswert DHI	39,28	--
Analoger Bucket		
Mittelwert (\pm Standardabweichung)	1,500 (\pm 1,134)	0,686 (\pm 0,446)
Median	1,125	0,750
Differenz der Mittelwerte	-0,814	
Visual Vertical App		
Mittelwert (\pm Standardabweichung)	1,346 (\pm 0,836)	0,968 (0,701)
Median	1,225	0,650
Differenz der Mittelwerte	-0,378	
C-SVV®- Brille		
Mittelwert (\pm Standardabweichung)	2,391 (\pm 1,567)	1,550 (\pm 0,986)
Median	2,090	1,220
Differenz der Mittelwerte	-0,841	
AUC der ROC-Kurven		
analoger Bucket-Test		0,754
C-SVV® -Brille		0,662
Betahistineinnahme (analoger Bucket-Test)		
nein		
Mittelwert (\pm Standardabweichung)	1,656 (\pm 1,125)	-
Median	1,375	-
ja		
Mittelwert (\pm Standardabweichung)	1,250 (\pm 1,161)	-
Median	0,750	-
Betahistineinnahme (C-SVV®)		
nein		
Mittelwert (\pm Standardabweichung)	2,191 (\pm 1,559)	-
Median	1,280	-
ja		
Mittelwert (\pm Standardabweichung)	2,710 (\pm 1,607)	-
Median	2,610	-
AUC: Area under the curve; ROC: receiver operating characteristic		

Tabelle 2 - Statistische Analyse der Ergebnisse von 3D-RES und SVV-Bestimmung bei Kopfneigung

	Patienten mit M. Menière (n = 26)	Kontrollgruppe (n = 39)	Vergleich zwischen den Gruppen
SRV o.F. (Median)	5,4	4,75	p = 0,27
SRV m.F. (Median)	3,67	4,25	p = 0,68

SRV o.F. m.F.	5,4	4,75	--
	3,67	4,25	
	p = 0,07	p = 0,44	
SVV mit geneigtem Kopf (Median)	4,57 rechts 4,45 links	3,86 rechts 3,86 links	p = 0,22 p = 0,43
SVV gerader vs. geneigter Kopf (Median)	2,09 gerade 4,57 rechts p < 0,000	1,22 gerade 3,86 rechts p < 0,000	p = 0,88
	2,09 gerade 4,45 links p = 0,001	1,22 gerade 3,86 links p < 0,000	p = 0,72
SVV geneigter Kopf vs. geneigter Kopf und Rumpfauslenkung (n = 21)	--	3,44 rechts 4,52 RES rechts p = 0,02	--
		3,62 links 8,64 RES links p = 0,003	--
SRV: Subjektive Rumpfvertikale; SVV: Subjektive visuelle Vertikale; RES: Rumpfexkursionsstuhl; o.F.: ohne Fixierung; m.F.: mit Fixierung			

7 Ergebnisse

Um sich den Fragestellungen aus der Einleitung zu nähern, ist die Darstellung der Ergebnisse entsprechend gegliedert.

7.1 Fragestellung 1:

„Ist die SVV ein geeignetes Diagnostik-Kriterium für den M. Menière in der chronischen Phase und welche Untersuchungsmethode eignet sich am besten zur Bestimmung der SVV, in diesem Fall SVV-Bucket oder C-SVV®?“

7.1.1 Vergleich der Bucket-Tests zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit M. Menière

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der Bucket-Test Untersuchung ohne App Nutzung zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten ($p = 0,000$) mittels Mann-Whitney-U-Test. Die Ergebnisse sind als Boxplot in Abbildung 13 dargestellt. Der Median der Kontrollgruppe lag bei 0,75, der Median der Patienten bei 1,125.

Nach Adjustierung bezüglich Alter und Geschlecht war der Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Patienten signifikant.

Die Kontrollgruppe war signifikant jünger mit einem $p < 0,001$ (Median 25 Jahre vs. Median 54,50 Jahre der Patienten). Frauen waren in der Überzahl, jedoch nicht signifikant ($p = 0,100$).

Der Bucket-Test mittels VisualVertical-App zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Patienten ($p = 0,062$) (Abb. 14).

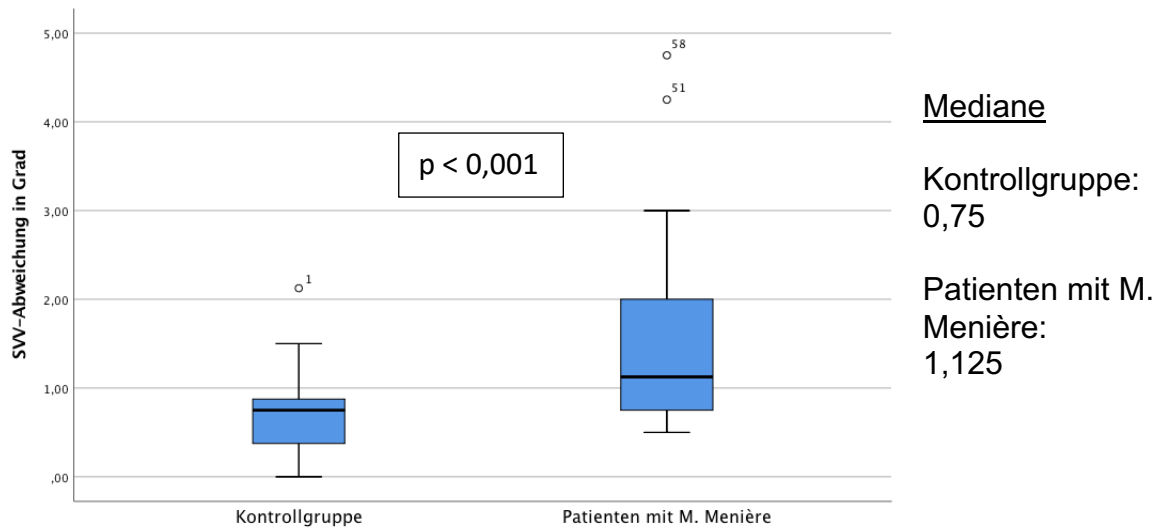


Abbildung 13 – Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière in der SVV-Bestimmung mittels analogem Bucket-Test

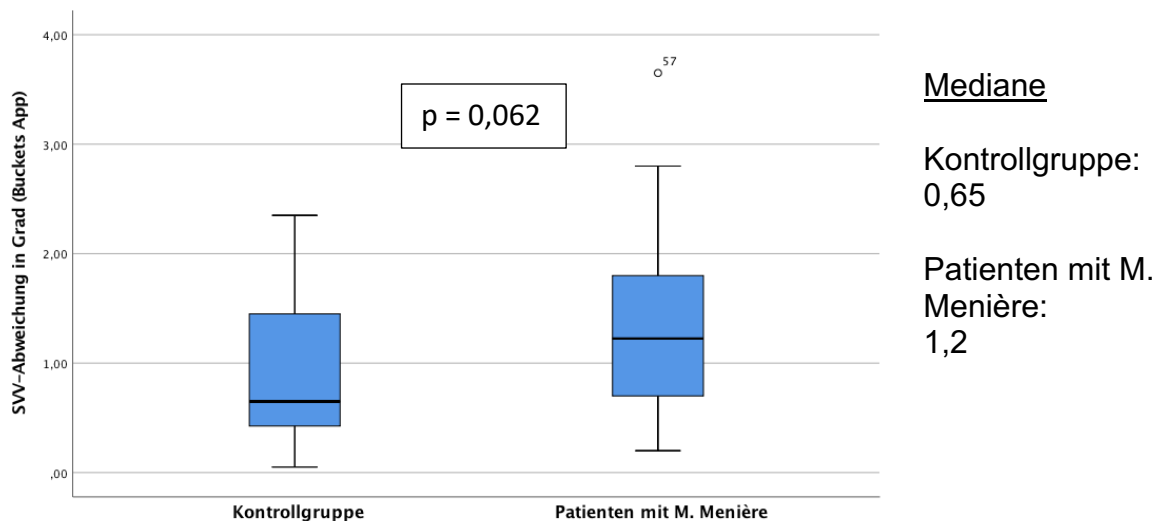


Abbildung 14 - Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière in der SVV-Bestimmung mittels Visual Vertical App

7.1.2 Analyse der Bucket-Testergebnisse

An den in der Literatur beschriebenen Cut-off-Wert von $\pm 2^\circ$ wurde in der Wahrheitsmatrix die Anzahl der pathologischen SVV-Werte der Bucket-Testuntersuchung zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten verglichen und die Genauigkeit der Untersuchung bestimmt (Tab. 3).

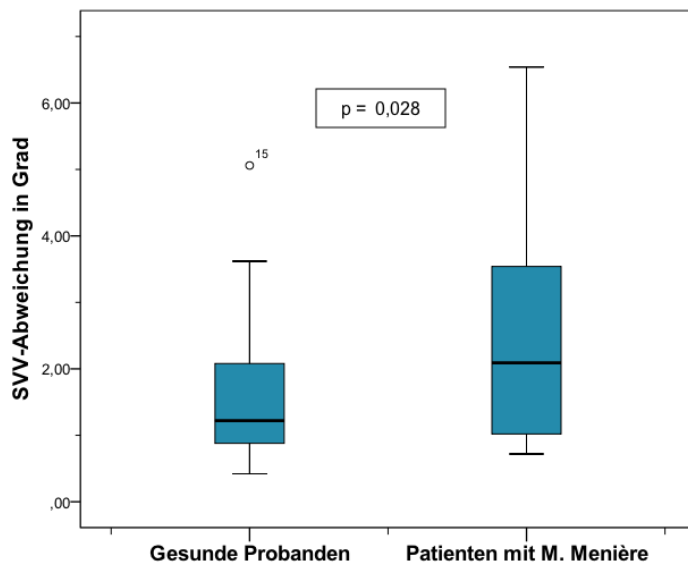
Tabelle 3 – Wahrheitsmatrix für den Bucket-Test

	Kontrollgruppe	Patienten mit M. Menière	
gesund	RN: 38 (97,4%)	FN: 21 (80,8%)	NPV = 64,4%
pathologisch	FP: 1 (2,6%)	RP: 5 (19,2%)	PPV = 83,3%
	Spezifität: 97,4%	Sensitivität: 19,2%	Genauigkeit = 66,15%

RN: richtig negativ; FN: falsch negativ; NPV: negativ prädiktiver Wert; FP: falsch positiv; RP: richtig positiv; PPV: positiv prädiktiver Wert

7.1.3 Vergleich der C-SVV®-Ergebnisse

Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten ($p = 0,028$) (Abb. 15). Mittels linearer Regressionsanalyse ließ sich der Einfluss des Alters auf die Ergebnisse hier nicht ausschließen, dieser Aspekt der Ergebnisse wird in der Diskussion erläutert.



Mediane

Kontrollgruppe:
1,22

Patienten mit M.
Menière:
2,09

Abbildung 15 - Vergleich von Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière bei SVV-Bestimmung mit der C-SVV®

7.1.4 Analyse der C-SVV®-Ergebnisse

Tabelle 4 zeigt die Wahrheitsmatrix der C-SVV®. Der Cut-off Wert wurde bei 2° als pathologische SVV definiert. Die Sensitivität betrug 50%, die Spezifität 69,2%.

Tabelle 4 – Wahrheitsmatrix der C-SVV®

	Kontrollgruppe	Patienten mit M. Menière		
gesund	RN: 27 (69,2%)	FN: 13 (50%)		NPV= 67,5%
pathologisch	FP: 12 (30,8%)	RP: 13 (50%)		PPV= 52%
	Spezifität: 69,2%	Sensitivität: 50%		Genauigkeit = 61,54%

7.1.5 Vergleich der Sensitivität und Spezifität von Bucket und C-SVV®

Zum direkten Vergleich von Bucket-Test und C-SVV® erstellten wir ROC (receiver operating characteristic)-Kurven (Abb. 16). Je größer die Fläche unter der Kurve (AUC) ist, desto besser ist die Klassifizierungsfähigkeit des Parameters. Bei unseren Untersuchungen zeigte sich beim Bucket-Test eine höhere AUC als bei der C-SVV®.

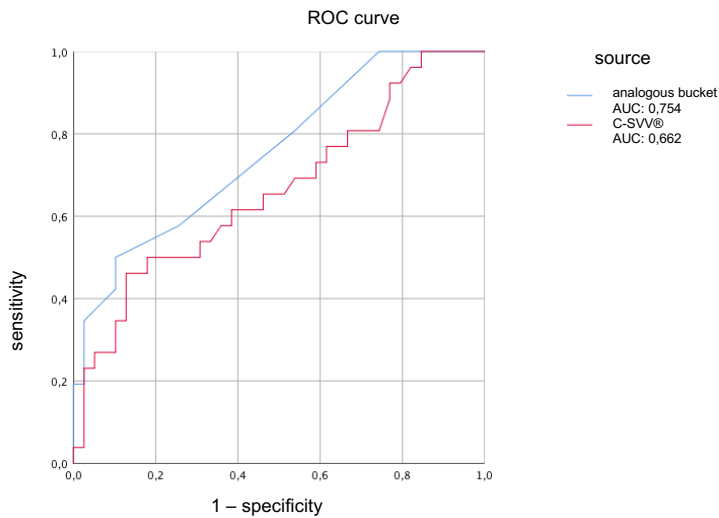


Abbildung 16 – ROC-Kurven des analogen Buckets und der C-SVV®

7.1.6 Cut-off-Werte

Die Cut-off-Werte für unsere Daten sind aus der AUC ableitbar. Sie sind am Punkt der größten Fläche ablesbar.

Der Wert beträgt beim Bucket Test $1,125^\circ$, d.h. ein wahrgenommener SVV-Wert von $> 1,125^\circ$ ist unter Berücksichtigung der statistischen Analyse als auffällig zu werten.

Bei der C-SVV® beträgt der Cut-off $2,5^\circ$.

Hieraus leitet sich eine Genauigkeit sowohl für positive als auch für negative Ergebnisse von 73,84% für den Bucket Test und eine Genauigkeit von 69,23% für die C-SVV® ab (Tab. 5 und 6).

Tabelle 5 – Wahrheitsmatrix für den analogen Bucket mit neuem Cut-off ($> 1,125^\circ$ pathologisch)

	Kontrollgruppe		Patienten mit M. Menière		
gesund	RN: 35 (89,7%)		FN: 13 (50%)		NPV= 72,9%
pathologisch	FP: 4 (10,3%)		RP: 13 (50%)		PPV= 76,5%
	Spezifität: 89,7%		Sensitivität: 50%		Genauigkeit = 73,84%

Tabelle 6 – Wahrheitsmatrix für die C-SVV® mit neuem Cut-off (> 2,5° pathologisch)

	Kontrollgruppe	Patienten mit M. Menière	
gesund	RN: 34 (87,2%)	FN: 14 (53,8%)	NPV=70,2%
pathologisch	FP: 5 (12,8%)	RP: 12 (46,2%)	PPV= 70,6%
	Spezifität: 87,2%	Sensitivität: 46,2%	Genauigkeit = 69,23%

7.2 Fragestellung 2:

„Gibt es eine Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei M. Menière?“

7.2.1 Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei Patienten mit M. Menière

Patienten mit M. Menière neigen dazu, eine SVV-Abweichung zur erkrankten Seite zu entwickeln (46). Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Studie eine mögliche Korrelation von SVV-Abweichung zur Läsionsseite bei M. Menière untersucht.

Insgesamt gab es 6 Patienten von 26, die eine eindeutige pathologische SVV-Abweichung in der chronischen Erkrankungsphase aufwiesen (Tab. 7). In diesem relativ kleinen Kollektiv ließ sich bei 6 von 6 Patienten eine Korrelation von erkrankter Seite und auffälliger SVV-Abweichung darstellen.

Tabelle 7 - Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei Patienten mit M. Menière (Ergebnisse des Bucket-Tests)

Patient	Seite der Läsion	pathologische SVV-Abweichung > ± 1,75°	Seite der Abweichung
2	links	-1,77	links
7	links	-2,27	links

12	links	-1,87	links
14	links	-3,43	links
23	links	-3,22	links
24	rechts	+3,78	rechts

7.3 Fragestellung 3:

„Gibt es einen Einfluss durch Betahistineinnahme auf die SVV?“

7.3.1 Abhängigkeit der SVV-Abweichung von der Betahistineinnahme bei M. Menière-Patienten

Ein sekundärer Endpunkt der Studie war der Vergleich der SVV zwischen Patienten, die Betahistin als Medikation des M. Menière einnahmen (n=16) und den Patienten, die kein Betahistin nahmen (n=10). Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied in der SVV-Bestimmung bei den beiden Patienten-Gruppen sowohl bei den analogen Bucket-Tests (p= 0,182) als auch bei der C-SVV® Brille (p= 0,268) (Abb. 17 und 18).

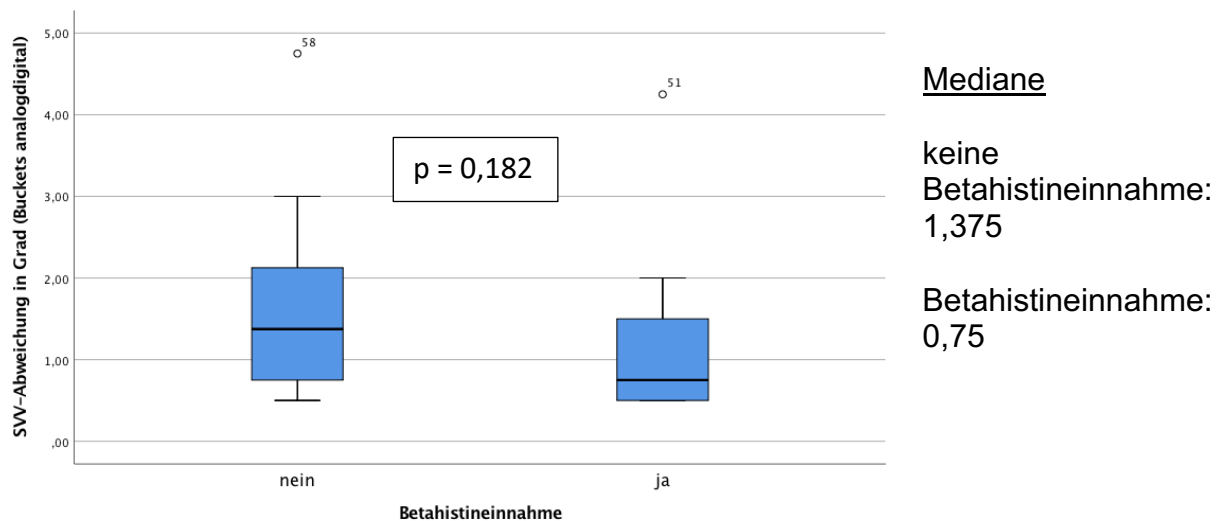


Abbildung 17 - Vergleich der SVV-Abweichung in Abhängigkeit von der Betahistinneinnahme bei M. Menière-Patienten mittels analogem Bucket-Test

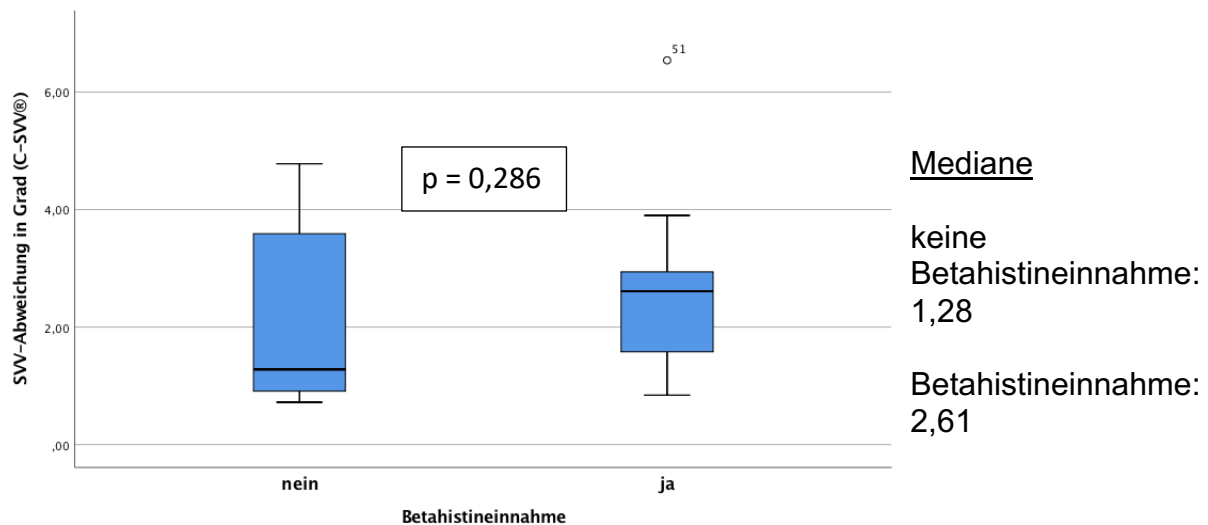


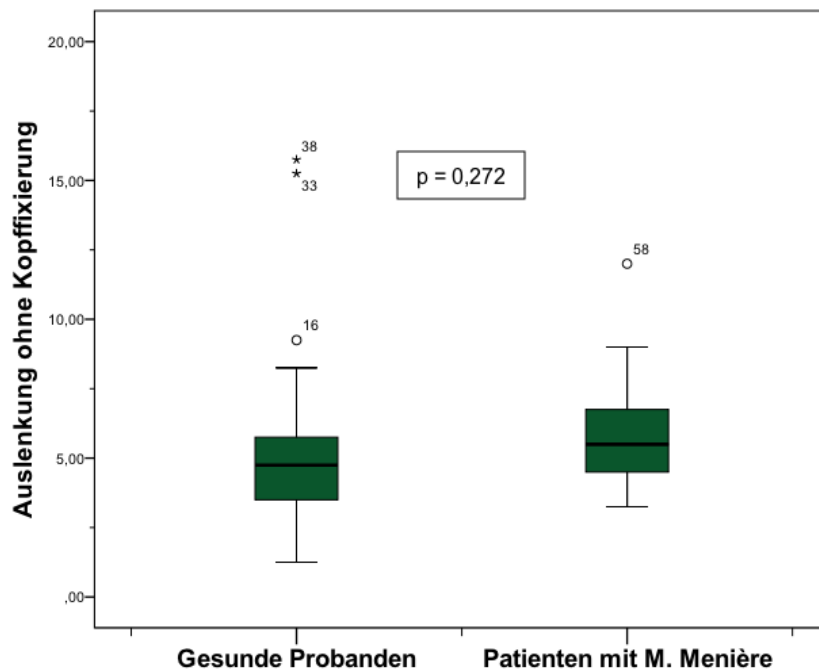
Abbildung 18 - Vergleich der SVV-Abweichung in Abhängigkeit von der Betahistoneinnahme bei M. Menière-Patienten mittels C-SVV®

7.4 Fragestellung 4:

„Ist die SPV ein vestibulär gesteuerter Parameter und daher bei M. Menière pathologisch?“

7.4.1 Vergleich der SPV auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière

Die Ergebnisse von den Auslenkungen auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung wurden als eine absolute Variable gemittelt, ebenso die Ergebnisse der Auslenkungen mit Kopffixierung. Im Folgenden vergleichen wir zunächst die SPV ohne Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten (Abb. 19). Hier ergab sich mittels Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,272$).



Mediane

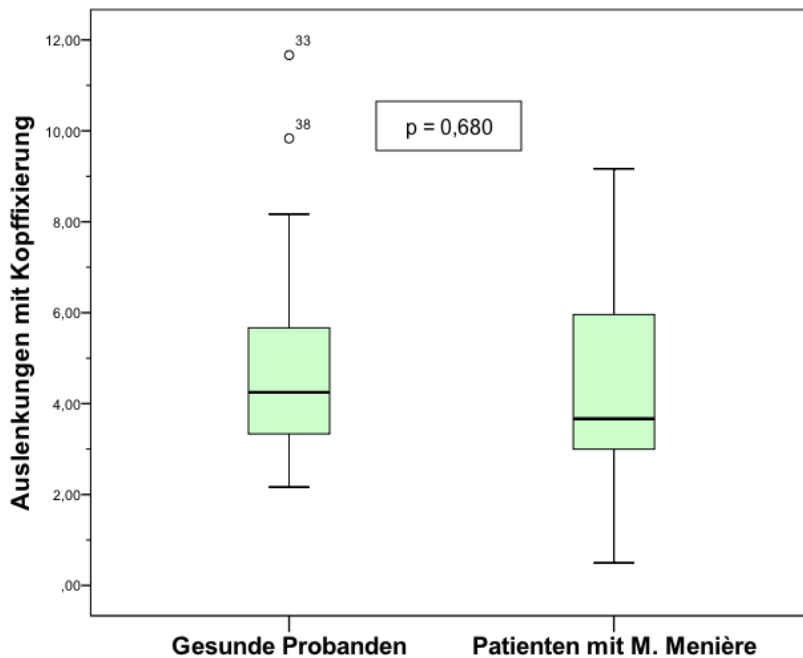
Kontrollgruppe: 4,75

Patienten mit M.
Menière:
5,5

Abbildung 19: Vergleich der subjektiven posturalen Vertikalen auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière

7.4.2 Vergleich der SPV auf dem 3D-RES mit Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière

Anschließend wurden die Ergebnisse der Auslenkung mit Kopffixierung von der Kontrollgruppe den Patienten gegenübergestellt (Abb. 20). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,68$).



Mediane

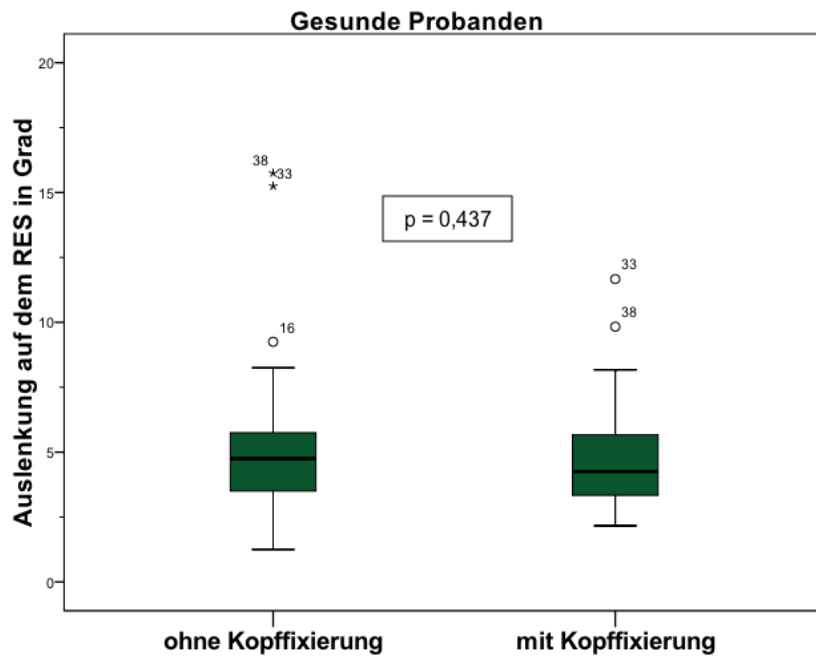
Kontrollgruppe: 4,25

Patienten mit M.
Menière:
3,6667

Abbildung 20: Vergleich der SPV auf dem 3D-RES mit Kopffixierung zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière

7.4.3 Vergleich zwischen der SPV auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung bei der Kontrollgruppe

Um jetzt einen möglichen Unterschied zwischen der SPV ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung zu eruieren, verglichen wir die entsprechenden Werte zunächst bei der Kontrollgruppe (Abb. 21). Der Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,437 nicht signifikant.



Mediane

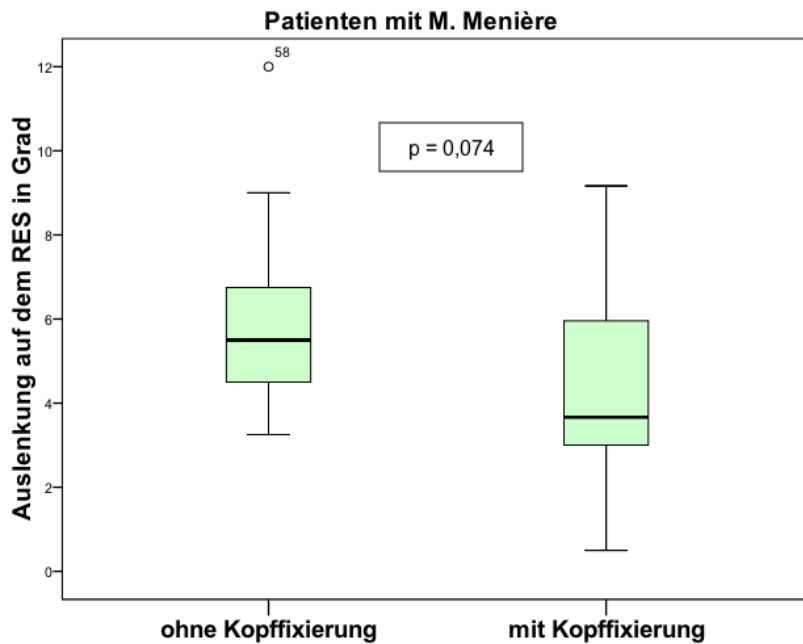
ohne Kopffixierung:
4,75

mit Kopffixierung:
4,25

Abbildung 21: Vergleich zwischen der SPV auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung bei der Kontrollgruppe

7.4.4 Vergleich zwischen der SPV auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung bei Patienten mit M. Menière

Schließlich wurde die Vertikalwahrnehmung ohne und mit Kopffixierung bei den Patienten verglichen (Abb. 22). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungstechniken ($p = 0,074$).



Mediane

ohne Kopffixierung:
5,375

mit Kopffixierung:
3,6667

Abbildung 22: Vergleich zwischen der subjektiven posturalen Vertikalen auf dem RES ohne Kopffixierung und mit Kopffixierung bei Patienten mit M. Menière (bereits veröffentlicht in (2))

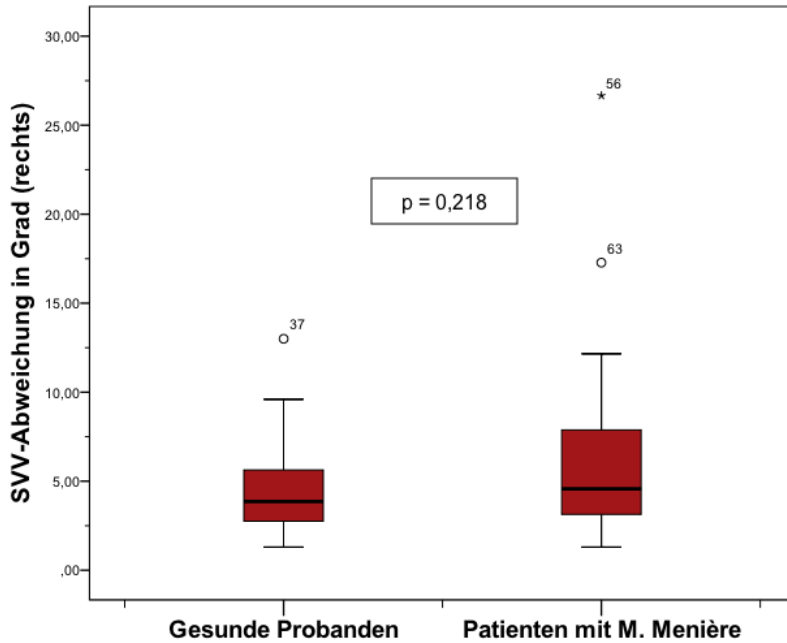
7.5 Fragestellung 5:

„Wie beeinflussen Kopf- und Körperposition die SVV?“

7.5.1 Vergleich der SVV bei geneigtem Kopf zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière

Zusätzlich zur SVV-Bestimmung bei gerader Kopfhaltung lässt sich die SVV auch bei Kopfneigung bestimmen. Diese Funktion der C-SVV® nutzten wir zur weitergehenden Analyse des Einflusses der Kopfhaltung auf die SVV, also die SVV-Bestimmung bei Kopfneigung nach rechts und links.

Es ließ sich bei der Kopfneigung nach rechts und links kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (Median: rechts 3,86; links 3,86; p = 0,218) und den Patienten mit M. Menière (Median: rechts 4,57; links 4,45, p = 0,433) nachweisen, auch wenn die Mediane der Patientengruppe eine schlechtere Vertikalitätswahrnehmung in beiden Richtungen zeigten (Abb. 23 und 24).

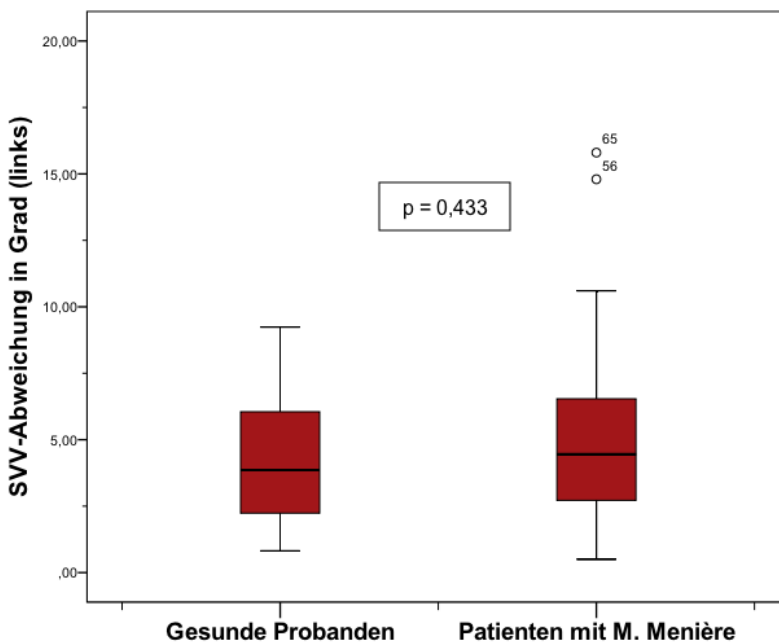


Mediane

Kontrollgruppe:
3,86

Patienten mit M.
Menière:
4,57

Abbildung 23 - Vergleich der SVV bei nach rechts geneigtem Kopf zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière



Mediane

Kontrollgruppe:
3,86

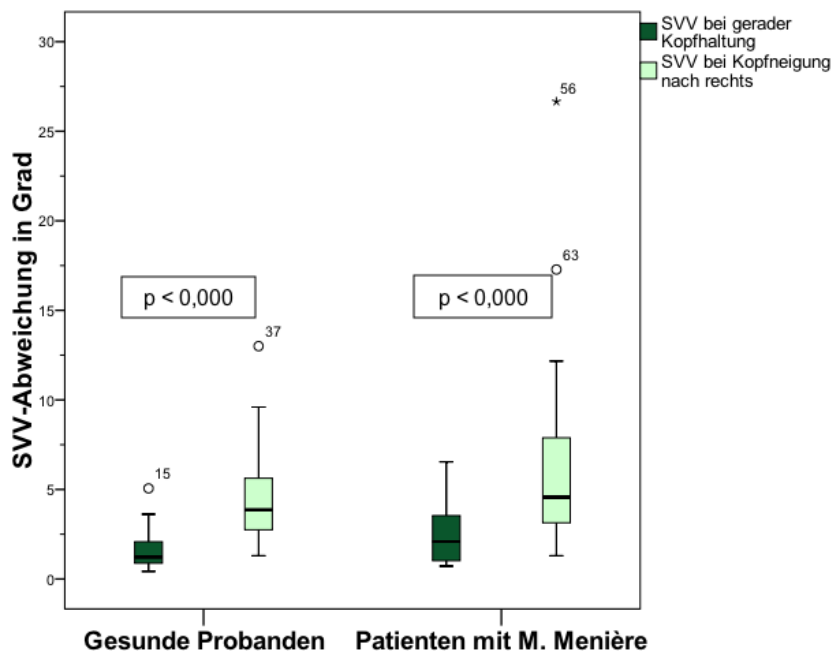
Patienten mit M.
Menière:
4,45

Abbildung 24 - Vergleich der SVV bei nach links geneigtem Kopf zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière

7.5.2 Vergleich der SVV bei geradem Kopf und bei geneigtem Kopf

In der folgenden Analyse ließ sich bei beiden Kollektiven ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der SVV in gerader Kopfausrichtung und der geneigten

Kopfposition sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei M. Menière- Patienten nachweisen. Es zeigte sich, dass die SVV-Bestimmung bei gerader Kopfausrichtung deutlich genauer als bei Kopfneigung ausfiel (Abb. 25 und 26) Die Differenz zwischen gerade gehaltenem Kopf und nach rechts geneigtem Kopf beträgt bei der Kontrollgruppe –2,38 im Median und in der Patientengruppe –2,63 im Median. Der Unterschied war hier für beide Gruppen nicht signifikant ($p = 0,878$). Im Vergleich der Kopfposition nach links und geradem Kopf zeigte sich sowohl innerhalb der Kontrollgruppe (–2,4 im Median) als auch innerhalb der Patientengruppe (–2,28) kein signifikanter Unterschied ($p = 0,718$).



Mediane

Kontrollgruppe:

- SVV bei gerader Kopfhaltung: 1,22
- SVV bei Kopfneigung nach rechts: 3,86

Patienten mit M. Menière:

- SVV bei gerader Kopfhaltung: 2,09
- SVV bei Kopfneigung nach rechts: 4,57

Abbildung 25: Vergleich der SVV bei geradem Kopf und bei nach rechts geneigtem Kopf bei der Kontrollgruppe (bereits veröffentlicht in (2))

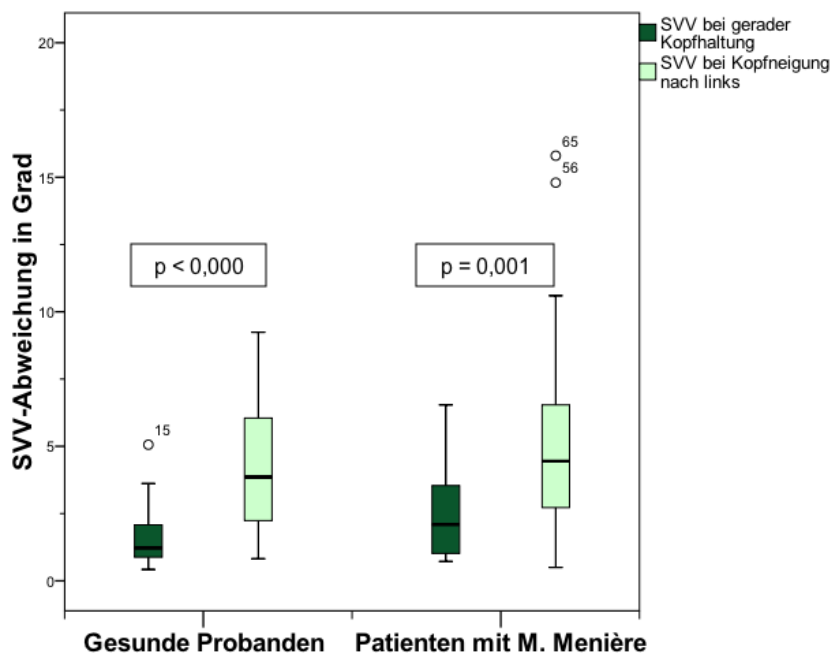


Abbildung 26: Vergleich der SVV bei geradem Kopf und bei nach links geneigtem Kopf bei der Kontrollgruppe (bereits veröffentlicht in (1, 2))

Mediane

Kontrollgruppe:

- SVV bei gerader Kopfhaltung: 1,22
- SVV bei Kopfneigung nach links: 3,86

Patienten mit M. Menière:

- SVV bei gerader Kopfhaltung: 2,09
- SVV bei Kopfneigung nach links: 4,45

7.5.3 Seite der SVV-Abweichung abhängig von der Kopfneigung

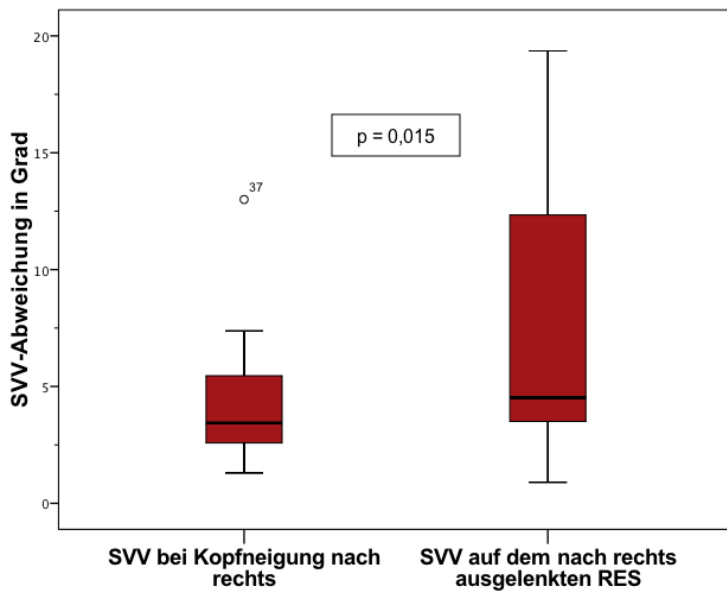
Um zu testen, in welche Richtung die SVV bei Kopfneigung abweicht, bestimmten wir eine neue Variable mit dem Mittelwert der SVV-Werte bei Kopfneigung, gemessen mit der C-SVV®. Diese codierten wir so um, dass wir lediglich die Werte +1 und -1 erhielten, je nach Auslenkungsergebnis. Nun erstellten wir eine Häufigkeitstabelle für die Kopfneigung nach rechts und nach links, die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Hier kann je nach Richtung der Abweichung zwischen A- und E-Effekt differenziert werden; eine ausführliche Darstellung dessen folgt in der Diskussion.

Tabelle 8: Seite der SVV-Abweichung abhängig von der Kopfneigung

Gesunde Probanden				
		Verkipfung der SVV nach rechts	Verkipfung der SVV nach links	Signifikanz
Kopfneigung	nach rechts	43,6%	56,4%	0,522 (n.s.)
Kopfneigung	nach links	41,0%	59,0%	0,337 (n.s.)
Patienten mit M. Menière				
Kopfneigung	nach rechts	30,8%	69,2%	0,076 (n.s.)
Kopfneigung	nach links	76,9%	23,1%	0,009

7.5.4 Vergleich zwischen der SVV bei geneigtem Kopf und bei Auslenkung auf dem 3D-RES

21 gesunde Probanden bestimmten die SVV während der Auslenkung in der Frontalebene (Kippung des Stuhls zur Seite mit nicht fixiertem Kopf) auf dem 3D-RES. Ein Unterschied in der SVV-Deviation war hier deutlich (Abb. 27 und 28). Die SVV-Wahrnehmung während Körperneigung auf dem 3D-RES zeigte eine sehr viel unpräzisere Vertikaleneinstellung der Probanden als bei isolierter Kopfneigung (Median: Rechtsneigung Kopf 3,44, auf dem RES 4,52, $p = 0,015$; Linksneigung Kopf 3,62, auf dem RES 8,64, $p = 0,003$).

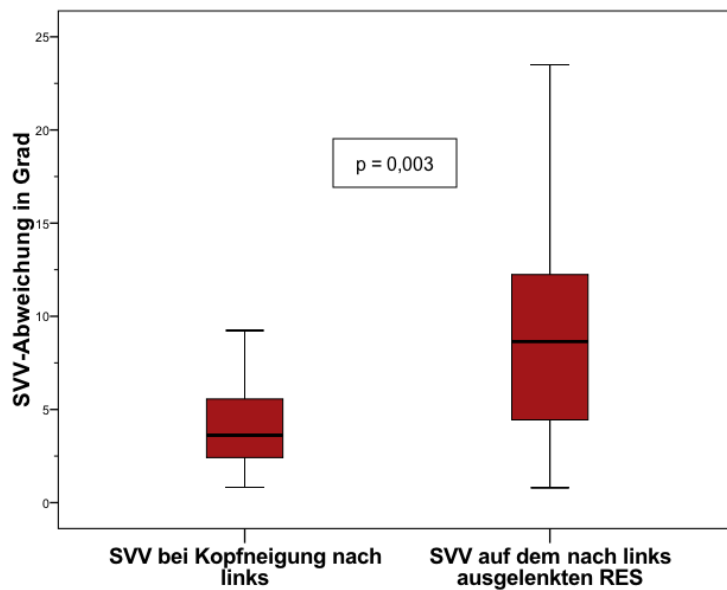


Mediane

SVV bei Kopfneigung nach rechts:
3,44

SVV auf dem nach rechts ausgelenkten RES:
4,52

Abbildung 27: Vergleich zwischen der SVV bei nach rechts geneigtem Kopf und bei Auslenkung auf dem 3D-RES nach rechts (bereits veröffentlicht in (2))



Mediane

SVV bei Kopfneigung nach links:
3,62

SVV auf dem nach links ausgelenkten RES:
8,64

Abbildung 28: Vergleich zwischen der SVV bei nach links geneigtem Kopf und bei Auslenkung auf dem 3D-RES nach links (ähnlich bereits veröffentlicht in (1, 2))

Auch für diese Untersuchung erstellten wir eine Häufigkeitstabelle (Tab. 9) für die Seite der SVV-Abweichung, wobei der Großteil der Probanden eine SVV-Abweichung in Richtung der Auslenkung zeigt (E-Effekt, siehe Diskussion).

Tabelle 9: Seite der SVV-Abweichung bei der SVV-Bestimmung auf dem 3D-RES abhängig von der Auslenkungsrichtung

Auswahl von Probanden aus der Kontrollgruppe			
	Verkipfung der SVV nach rechts	Verkipfung der SVV nach links	Signifikanz
Auslenkung nach rechts	85,7%	14,3%	0,001
Auslenkung nach links	9,5%	90,5%	< 0,001

7.6 Auswertung der Ergebnisse der 3D-VOG

Auf die differenzierte Auswertung der Ergebnisse der 3D-VOG verzichteten wir in dieser Arbeit, da die Untersuchung in ihrer Aussagekraft keinen Mehrwert für unsere Hypothese erbracht hat.

8 Diskussion

8.1 Zusammenfassung

In dieser Studie untersuchten wir 39 gesunde Probanden und 26 Patienten mit M. Menière, um zu evaluieren, ob die SVV als zusätzliches Diagnostikum für M. Menière geeignet ist und um gleichzeitig die beste Untersuchungsmethode hierfür zu ermitteln. Dafür wurde der Bucket-Test in zwei Varianten sowie die C-SVV® von Interacoustics®, die 3D-Videookulographie (3D-VOG) und der 3D-Rumpfxursionsstuhl (3D-RES) angewandt.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der SVV-Bestimmung zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten, wobei die Kontrollgruppe besser abschnitt. Dabei überzeugte der analoge Bucket-Test als beste Untersuchungsmethode. Bei der SPV-Bestimmung gab es zwischen den gesunden Probanden und den Patienten keine signifikanten Unterschiede, weder bei frei beweglichem Kopf noch bei Kopffixierung. Die Wahrnehmung der SVV ist verkippt, wenn der Kopf geneigt wird und umso mehr, wenn der gesamte Rumpf ausgelenkt wird.

8.2 Diskussion der Methoden

8.2.1 Dizziness Handicap Inventory (DHI)

Der DHI ist ein validierter Fragebogen, der Schwindelbeschwerden sehr genau erfragt und klassifiziert, wobei auch die psychische Belastung durch den Schwindel einen Großteil der Fragen einnimmt. Auf dieser Grundlage wurde er von den Patienten ausgefüllt, um den Zeitpunkt des Auftretens des Schwindels sowie den Leidensdruck genau einordnen zu können. Da die Probanden anamnestisch frei von Schwindelerkrankungen waren, war die Auswertung des DHI hier nicht zielführend.

8.2.2 Buckets

In dieser Studie setzten wir zwei Arten von Buckets ein:

- 1) einen analogen Bucket, der gemäß Zwergal konstruiert ist (Ablesung der Skala mittels Pendel oder Kompass-App des iPhones)

2) einen digitalen Bucket mit der VisualVertical-App, bei der die Probanden die Linie gerade stellen, die durch das Smartphone projiziert wird

Da die genaueste Bestimmung der SVV-Abweichung essentiell ist, wurden die Buckets in der Charité-Werkstatt angefertigt.

8.2.3 C-SVV®

Die Brille der C-SVV® empfanden die Probanden als angenehm leicht und gut abdunkelnd. Man konnte sich hier also komplett auf die SVV-Bestimmung konzentrieren, ohne durch äußere visuelle Reize abgelenkt zu werden. Die Bedienung mit der Fernbedienung ist sehr intuitiv konstruiert, sodass man die Handhabung schnell beherrscht. Allerdings wird zur SVV-Bestimmung und der Auswertung ein Computer in Reichweite benötigt, was vergleichsweise zum Bucket teurer und aufwendiger ist. Im statistischen Vergleich schnitt der Bucket in der Reliabilität zudem besser ab, sodass dieser als bevorzugter Bedside-Test verwendet werden sollte.

8.2.4 3D-VOG

Diese Brille bietet eine gute Möglichkeit, Nystagmen zu messen sowie die Auslenkung des Kopfes in Grad zu erfassen. Bei gerader Kopfposition wirkt nur die Schwerkraft auf die Otolithen, wohingegen bei Kopfneigung auch vektorielle Kräfte auf die peripheren Organe und somatosensorische Impulse im ZNS wirken und die lineare Wahrnehmung beeinflussen (66). Die Lage des Kopfes im Raum wird also maßgeblich durch den Utrikulus detektiert. Wenn die 3D-VOG die subjektive Vertikale des Kopfes messen kann, scheint das eine weitere Möglichkeit der Messung der Funktion des Utrikulus zu sein. In der Praxis bietet sie allerdings gewisse Einschränkungen. Durch das vergleichsweise hohe Eigengewicht nehmen die Probanden möglicherweise nicht ihre natürliche Kopfposition ein, sondern sind von vorneherein antevertiert, sodass die Ergebnisse verfälscht werden. Zudem lässt sich die 3D-VOG nur mit einem Klettverschluss am Hinterkopf befestigen, sodass die Gefahr besteht, dass sie verrutscht und abermals die Ergebnisse nicht verwertbar werden. Aus diesen Gründen haben wir beschlossen, dass eine Auswertung der 3D-VOG-Ergebnisse im Rahmen dieser Studie nicht sinnvoll ist. Bei Optimierung der Rahmenbedingungen stellt diese Untersuchungsmethode jedoch eine gute Ergänzung der Utrikulusdiagnostik dar.

8.2.5 3D-RES

Der 3D-RES zur Auswertung der visuellen posturalen Vertikalen wurde von der Werkstatt der Charité entwickelt und gebaut, sodass er ein einmaliges Exemplar darstellt. So ist der Vergleich mit anderen Studien schwierig, wobei sich nach ausführlicher Recherche Untersuchungen mit ähnlichen Apparaten zeigten (Auswertung s.u.). Von Vorteil ist beim 3D-RES, dass er sich in drei Ebenen auslenken lässt sowie eine Kopffixierung möglich ist, sodass viele Daten erhoben werden können. Nachteilig ist, dass die Untersuchung mit 45 Minuten recht zeitaufwändig ist, zudem kann sie im akuten Menière-Anfall mit Schwindel und Erbrechen von den Patienten als unangenehm empfunden werden. Aufgrund dieser Einschränkungen gilt es momentan als schwierig, den 3D-RES in die Routine-Untersuchung einzuführen.

Anzumerken ist, dass die Auslenkungen ohne Kopffixierung bei uns dazu führten, dass die Probanden selbst ihre Kopfposition bestimmen konnten. Ihnen wurde gesagt, dass der Kopf so gehalten werden kann, wie es bequem ist. Dadurch hat man einen eindeutigen Kontrast zu der Auslenkung mit Kopffixierung, bei der die Probanden ihre Kopfposition nicht beeinflussen konnten. Gleichzeitig kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch unterschiedliche Kopfhaltungen die Ergebnisse weniger vergleichbar werden. In weiteren Untersuchungen kann hier erwogen werden, den Probanden eine Halskrause, z.B. einen Stifneck anzulegen, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

8.3 Diskussion der Ergebnisse

8.3.1 Probandenkollektiv

Unser Probandenkollektiv bestand aus 39 gesunden Probanden (Freiwillige, die sich auf die Anzeigen gemeldet haben) ohne Schwindelanamnese als Kontrollgruppe und 26 Patienten mit mindestens wahrscheinlichem M. Menière nach der aktuellen Bárány-Klassifikation. M. Menière gilt als seltene Erkrankung, sodass 26 einbezogene Patienten in diesem kurzen Zeitraum bereits als ein großes Kollektiv gelten. Gleichzeitig gilt unsere Studie als Pilotstudie, sodass sich eine Fallzahlschätzung aus Sicht des Statistikers erübrigte. Wie in den Ergebnissen bereits beschrieben, besteht ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten, wobei die Patienten im Durchschnitt älter sind. Dies kann die Ergebnisse

verzerrten, wobei mittels linearer Regression der Einfluss des Alters und des Geschlechts jeweils bestimmt und bewertet wurde. Trotzdem ist der signifikante Altersunterschied als Limitation der Studie zu betrachten.

8.3.2 Vergleich der Bucket-Tests und C-SVV® bei der Kontrollgruppe und bei Patienten mit M. Menière (Fragestellung 1)

Es hat sich gezeigt, dass die Anwendungen des Bucket Tests als auch die der C-SVV® Brille der Firma Interacoustic® geeignet sind mittels der SVV-Bestimmung in der chronischen Phase zwischen Probanden und M. Menière Patienten zu unterscheiden. Der Vergleich der Bucket-Tests mit und ohne Anwendung der VisualVertical-App Variante zeigte, dass der Bucket-Test mit App-Anwendung im Gegensatz zur analogen Skala nicht zwischen gesunden Probanden und Menière-Patienten diskriminierte. In der aktuellen Literatur fanden sich keine Normwerte der genutzten App. Wir können nur eine Messungsgenauigkeit der App bei sonst gleichem Versuchsaufbau des Eimers, gleichem Untersucher und gleichem Abstand von Proband und Pendel vermuten.

Persönliche Erfahrungsberichte von Probanden ergaben zudem, dass der analoge Bucket einfacher zu interpretieren sei als der Bucket mit VisualVertical-App. Man könne sich hier ganz auf die schwarze Linie konzentrieren, wohingegen bei der VisualVertical-App eine rote Linie auf grauem Hintergrund zu sehen sei, erschwerend kämen außerdem die Konturen und der Knopf des Smartphones hinzu. Begleitet wurde dies von einem auditiv wahrnehmbarem Signalton.

Vergleicht man den Bucket Test mit der C-SVV®-Brille der Firma Interacoustic®, so diskriminiert auch die Brille ausreichend zwischen Probanden. Mittels des Bucket-Tests konnte aber die höhere Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Nutzt man zur Diskriminierung bei Anwendung des Bucket-Tests den Cut-off Wert aus der Literatur (19, 67) von 2° , lag die Sensitivität bei 30,8% und die Genauigkeit bei 69,23%.

Der mittels ROC-Kurve berechnete neue Cut-off Wert des Bucket-Tests in unserer Studie betrug $1,125^\circ$. Die Genauigkeit (80%), die Spezifität ($92,3^\circ$) und die Sensitivität (61,5%) sind dabei deutlich besser und qualifizieren damit nach den Ergebnissen den Bucket-Test zur Diskriminierung zwischen krank und gesund.

Die Anwendung der C-SVV® Brille zwischen den beiden Gruppen diskriminierte zwar ebenfalls einen signifikanten Unterschied, der Median lag jedoch bei den Patienten bei 2,09, also nur knapp oberhalb der in Studien bestimmten pathologischen Grenze. Der

mittels ROC-Kurve berechnete neue Cut-off für die C-SVV®-Brille betrug $2,5^\circ$. Hier lag die Sensitivität nur bei 46,2% und es wurde weniger als die Hälfte der Menière-Patienten in der chronischen Phase als krank identifiziert.

Die genannten Ergebnisse stehen im Widerspruch zur Studie von Michelson et al. (68). Hier wurde der SVV-Bucket gegen die C-SVV® bei gesunden Probanden verglichen. Im Mittel war die SVV beim Bucket $0,81^\circ$, bei der C-SVV® $-0,29^\circ$. Die Autoren schlussfolgerten, dass die C-SVV® als Untersuchungsmethode genauer und verlässlicher ist als der SVV-Bucket-Test. Die Begründung liegt u.a. in der höheren Reliabilität, d.h. die Wiederholung der Untersuchung zeigte bei der C-SVV® stabilere Werte als beim SVV-Bucket. Limitierend muss angemerkt werden, dass lediglich zwei Testungen verglichen wurden. Bei Zwergal et al. in ihrer Erstbeschreibung des SVV-Buckets nach 10 Versuchen eine Intratest-Reliabilität von 0,92.

Als Zwergal et al. den Bucket Test einführten, wurde er mit der Routinediagnostik bis dato, der SVV-Untersuchung in der Halbkugel, verglichen. Hierbei sitzt der Patient und betrachtet eine Leuchtlinie in einer weißen Halbkugel, die die räumliche Orientierung einschränkt. Die Linie kann mithilfe einer Fernbedienung bzw. mit einem Joy-Stick senkrecht gestellt werden (12, 18). Hier wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsmethoden gefunden, sodass auch hier geschlussfolgert wurde, dass der Bucket als schnellere, einfachere und kostengünstigere Alternative als Bed-Side-Test im klinischen Alltag sehr viel einfacher genutzt werden kann (18).

Auch andere Studien untersuchten die subjektive Vertikale bei M. Menière. In einer Studie von Kumagami et al. von 2009 wurde die SVV während des akuten Anfalls untersucht, wobei 63,3% eine abnormale Deviation aufwiesen. Bei den meisten normalisierte sich die SVV nach einigen Wochen wieder. In dieser Patientengruppe wies vor dem Anfall, also in der chronischen Phase, keiner eine pathologische SVV-Deviation auf (46). Pinar et al. untersuchten die SVV bei Patienten mit verschiedenen peripheren und zentralen Vestibulopathien, darunter auch M. Menière. Die Untersuchung wurde frühestens zwei Monate nach der akuten Periode durchgeführt. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und den gesunden Probanden, wobei die SVV der Patientengruppe schiefer wahrgenommen wird. 25-50% der Patienten mit chronischem Ungleichgewicht hatten eine abnormale SVV oder SVH (subjektive visuelle Horizontale), sodass die Autoren schlussfolgerten, dass die

Otolithenfunktion auch in der chronischen Phase mittels SVV untersucht werden muss (66).

8.3.3 Einfluss des Alters auf die Ergebnisse

In unseren statistischen Berechnungen zeigte sich, dass nach Einbezug des signifikanten Altersunterschiedes kein signifikantes Ergebnis mehr für den Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten bei Anwendung der C-SVV® vorlag. Somit könnte der Unterschied in der SVV-Wahrnehmung auch durch das höhere Alter der Patienten erklärt werden. Grundsätzlich ist dies eine maßgebliche Limitation der vorliegenden Studie. Gleichzeitig zeigte eine Studie von Sun et al., dass der SVV-Cut-off von durchschnittlich 77-jährigen Patienten bei 2° liegt, woraus geschlussfolgert werden kann, dass sich die SVV im Alter nicht signifikant verschlechtert (67).

8.3.4 Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei M. Menière (Fragestellung 2)

Abweichungen der SVV treten sowohl bei zentralen als auch bei peripheren Störungen auf. Dabei führen Läsionen des VIII. Hirnnerven sowie Läsionen des vestibulären Kerngebiets zu einer ipsiversiven SVV-Verkipfung, wohingegen Läsionen der vestibulären Bahnen im pontomesencephalen Hirnstamm, die den MLF und den riMLF betreffen, eine kontraversive SVV-Verkipfung verursachen (16). Bei peripheren Erkrankungen wie M. Menière erwartet man eine Abweichung der SVV zur ipsilateralen Seite (46). Dies bestätigte sich bei vier Patienten in unserer Studie, die eine pathologische SVV-Abweichung $> 2^\circ$ aufwiesen. Mit dem Cut-off von $1,75^\circ$ für den Bucket würden sechs Patienten als pathologisch in Richtung der Läsionsseite eingestuft werden. Die anderen 20 Patienten wiesen eine SVV-Abweichung in beide Richtungen auf.

Eine SVV-Deviation kann also sowohl bei peripher-vestibulären Störungen als auch bei zentralen Schädigungen auftreten, dort je nach Schädigungsort als ipsi- oder kontralaterale Verkipfung. Ein Beweis für M. Menière ist eine verkippte SVV damit nicht; es dient vielmehr als zusätzliche Untersuchungsmethode, um eine mögliche Utrikulusschädigung im Rahmen einer bekannten Menière-Erkrankung zu evaluieren.

8.3.5 Vergleich der SVV-Abweichung bei Betahistineinnahme (Fragestellung 3)

Ein sekundärer Endpunkt der Studie war die Frage nach dem Einfluss von Betahistin auf die Perzeption der SVV. In unserem Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Betahistineinnahme. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist, dass die H3- und H1-Rezeptoren, an denen Betahistin wirkt, vornehmlich am Sacculus und nicht am Utriculus lokalisiert sind. Die Ergebnisse werden durch die Daten aus der BEMED-Studie untermauert, bei der kein signifikanter Unterschied zwischen Betahistin und Placebo gezeigt wurde (57).

8.3.6 Vergleich SPV auf dem 3D-RES ohne Fixierung und mit Fixierung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit M. Menière (Fragestellung 4)

Zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit M. Menière gab es bei den Untersuchungen auf dem 3D-RES keinen signifikanten Unterschied. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der SPV-Bestimmung mit und ohne Kopffixierung. Dies deutet darauf hin, dass die SPV ein eher propriozeptiv als vestibulär gesteuerter Parameter ist: Dafür spricht der fehlende Einfluss des endolymphatischen Hydrops und der fehlende Unterschied zwischen den Messungen mit und ohne Kopffixierung.

Während in unserer Studie die Probanden auf dem 3D-RES den genauen Punkt angeben sollten, wann sie sich nach Auslenkung wieder gerade fühlen, sollten die Probanden bei Bronstein den Ein- und Austrittspunkt aus der SPV angeben – so erhält man den „cone of verticality“. Es wurden neben gesunden Probanden auch Patienten mit Schwindelerkrankungen unterschiedlicher Genese untersucht. Bei den gesunden Probanden betrug die Weite des Sektors etwa $5,9^\circ$, während bei BPLS- und Menière-Patienten eine Vergrößerung dieses Sektors festgestellt werden konnte, jedoch kein Richtungs-Bias.

Bisdorff et al. untersuchten ebenfalls die SPV bei einer gesunden Kontrollgruppe und bei Patienten mit peripheren und zentralen vestibulären Schädigungen, darunter auch Patienten mit M. Menière. Hier wurde ebenfalls der „cone of verticality“ bestimmt. Die Patienten zeigten hier eine größere Weite des Sektors und damit geringere Sensitivität, jedoch einen normalen mittleren Wert der SPV, sodass auch hier angenommen wird, dass die SPV hauptsächlich propriozeptiv vermittelt wird (20). Ein Teil der Probanden in

der Studie bestimmte die SPV während optokinetischer und galvanischer Stimulation des Vestibularorgans. Bei der galvanischen Stimulation kommt es zur Reizung des Gleichgewichtsorgans durch schwache elektrische Ströme am Hinterkopf, während bei der optokinetischen Stimulation die Probanden durch visuelle Reize das Gefühl einer Drehbewegung erhalten. Bei beiden Interventionen unterschied sich die SPV nicht signifikant vom Kontrollversuch ohne Stimulation, lediglich vergrößerte sich der Sektor der SPV signifikant während galvanischer Stimulation. Diese Ergebnisse unterstreichen die Hypothese, dass die SPV im Gegensatz zur SVV weniger durch vestibuläre als durch propriozeptive Parameter beeinflusst wird.

Das Phänomen der Pusher-Symptomatik bei Patienten nach einem Schlaganfall mit Halbseitenlähmung zeigt weiterhin, dass ein extravestibuläres System zur Wahrnehmung der Körpervertikalen existiert. Aufgrund der Angst, zur nicht-gelähmten Seite zu fallen, drücken sich die Patienten mit den nichtgelähmten Extremitäten zur paretischen Seite. In den Untersuchungen zeigt sich eine stark ipsilateral verkippte SPV, wohingegen die SVV normal detektiert wird. Die anatomisch ursächliche Läsion hierfür wird im posterolateralen Thalamus vermutet (69).

Ebenfalls einen Einfluss auf das Vertikalitätsempfinden wird dem neurologischen und kardiovaskulären System sowie den Nieren zugeschrieben. Mittelstaedt untersuchte Probanden auf einem Kipptisch, um extravestibuläre Rezeptoren für Vertikalität zu beweisen. Die Probanden wurden mit dem Kopf nach oben und unten ausgelenkt und sollten sich dann jeweils in ihre subjektive horizontale Posturale (SHP) zurücklenken. Nach diesen Versuchen wurden die Probanden auf dem Tisch rotiert, während sie die Rotationsachse entsprechend der SHP anpassen konnten. Ist diese im Bereich der binauralen Achse, wirken auf die Otolithen keine Zentrifugalkräfte. Wenn die Otolithen die einzigen Rezeptoren für Vertikalität wären, müssten sich die Probanden in genau dieser Position gerade fühlen, jedoch geben die Probanden die SHP kaudaler an. Bei Patienten mit beidseitiger Entfernung des Vestibularisnerven ist dieser Punkt noch kaudaler, nämlich im Bereich der letzten Rippen, sodass Mittelstaedt schlussfolgert, dass dort die somatischen Gravitätsrezeptoren sitzen müssen. Nachfolgende Versuche mit paraplegischen Patienten mit Läsionshöhe zwischen Th11 und C6 zeigen ähnliche Ergebnisse wie bei nephrektomierten Patienten, sodass davon ausgegangen werden kann, dass ein Input für die Gravizeption im Bereich von Th11 in das Rückenmark

eintritt. Die Trägheit der Nieren sowie die Verlagerung des Blutvolumens in den großen Blutgefäßen scheinen eine weitere Informationsquelle zu sein (70).

In weiteren Experimenten zeigte sich, dass ein Unterdruck im Unterkörper zu einem erhöhten Blutvolumen im Unterkörper führt; dies entspricht der Position des Stehens. Die Probanden haben folglich das Gefühl, der Kopf sei über der SHP und kippen den Tisch kompensatorisch vermehrt nach unten (71).

Diese Erkenntnisse lassen sich auch auf unseren Versuchsaufbau übertragen.

Zusätzlich scheinen mentale Prozesse eine wichtige Rolle bei der Vertikalitätswahrnehmung zu spielen, wie eine Studie von Barra et al. zeigte: wenn die Probanden seitlich ausgelenkt waren und über die Position des Körpers Bescheid wussten, konnte die SPV genauer angegeben werden als bei einer Auslenkung, bei der die Probanden keine Information über die Lage ihres Körpers im Raum hatten (72).

8.3.7 Vergleich der SVV bei geradem und bei geneigtem Kopf (Fragestellung 5)

Sowohl die Kontrollgruppe als auch die Patienten sind wesentlich genauer in ihrer SVV-Bestimmung, wenn der Kopf gerade gehalten wird im Vergleich zum geneigt gehaltenen Kopf. Die Grundlagen hierzu beruhen auf dem A- und E-Effekt, der in der Einleitung erläutert wurde.

In unserer Studie war bei der gesunden Kontrollgruppe keine eindeutige Korrelation zum A- oder E-Effekt nachweisbar: bei Kopfeigung nach rechts zeigten 43,6% eine nach rechts verkippte SVV, während bei Kopfeigung nach links 59,0% eine ipsiversive Verkipfung zeigten. Bei den Patienten waren die Ergebnisse jedoch eindeutiger: hier zeigten 69,2% (Kopfeigung nach rechts) bzw. 76,9% (Kopfeigung nach links) ein A-Phänomen, also die verkippte SVV zur Gegenseite der Kopfeigung.

In einer Studie von De Pauw et al. wurde der Einfluss einer cervikalen Dystonie auf die SVV-Wahrnehmung untersucht. Hier unterschieden sich die Patienten nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Die vermutete Hypothese beschreibt das „sensory reweighting“, also eine neue Gewichtung der Sensoren: wenn eine oder mehr Rezeptoren des sensorischen Inputs beschädigt sind, werden andere Signale mehr einberechnet, um den Ausfall zu kompensieren. Bei der cervikalen Dystonie findet also die räumliche Orientierung ohne somatosensorischen Input vom Nacken statt, sondern

mehr durch die Information von Muskelspindeln, Mechanorezeptoren der Gelenke und Rezeptoren in den Bauchorganen (73).

8.3.8 Vergleich der SVV bei geneigtem Kopf und bei Auslenkung auf dem 3D-RES bei einem Teil der gesunden Kontrollgruppe

Die SVV wird noch einmal deutlich verkippter wahrgenommen, wenn der gesamte Körper ausgelenkt wird und nicht nur der Kopf, wie wir bei einem Teil der gesunden Probanden beobachten konnten. Hier spielt die posturale Komponente eine wichtige Rolle (74).

Bei einem Teil unserer Probanden wurde die SVV zusätzlich bei Auslenkung auf dem 3D-RES ohne Kopffixierung bestimmt. Hierbei war die SVV-Wahrnehmung noch einmal deutlich verkippter im Vergleich zu der Bestimmung bei alleiniger Kopfneigung – das Vestibularorgan trägt also einen wichtigen, dennoch nicht den einzigen Beitrag zur SVV-Bestimmung. Hier waren auch die Ergebnisse bezüglich des A- und E-Effektes eindeutig: 85,7% (Auslenkung nach rechts) bzw. 90,5% (Auslenkung nach links) zeigten einen E-Effekt.

Guerraz et al. untersuchten die Beteiligung der Kopfneigung bei der Bestimmung der SVV, während der gesamte Körper geneigt ist. Eine multiple Regressionsanalyse zeigte, dass der geneigte Kopf während der Körperneigung im Vergleich zu anderen Faktoren am meisten für die Wahrnehmung der SVV verantwortlich ist (75).

Dies spiegelt auch eine Beobachtung während unserer Studie wieder: wenn der Kopf geneigt ist, kommt es zu einer SVV-Deviation. Diese wird größer, wenn eine Auslenkung auf dem 3D-RES zu einer Neigung von Kopf und Körper führt, sodass man zusätzlich annehmen muss, dass nicht nur die Kopfneigung einen Einfluss auf die Perzeption der SVV hat.

Interessant wäre in diesem Zusammenhang, die SVV bei Auslenkung des Körpers mit Kopffixierung zu bestimmen; dies war leider nicht im Rahmen unserer Möglichkeiten, da die C-SVV® nicht zusammen mit dem Helm für die Kopffixierung gepasst hat.

Es war jedoch ansatzweise zu erkennen, dass Probanden, die ihren Kopf ohne Kopffixierung während der Auslenkung selbstständig in die Vertikale brachten, die SVV mittels C-SVV® genauer angeben konnten als solche, deren Kopf parallel zum Körper war. Anscheinend spielt die Position der Otolithen in der Gravitation hier eine große Rolle bei der SVV-Wahrnehmung.

Tarnutzer et al. untersuchten gesunde Probanden in verschiedenen Kopf- zu Körperpositionen und stellten ebenfalls fest, dass die SVV signifikant akkurater bestimmt wird, wenn der Kopf vertikal zur Gravitationsachse steht. Ihre Ergebnisse suggerieren, dass der gravitative sensorische Input eher von Rezeptoren im Kopf, also u.a. vom Vestibularorgan, kommt als von den propriozeptiven Rezeptoren des Körpers; die SVV wird verkippter wahrgenommen, wenn der Kopf geneigt, im Vergleich dazu wenn der Körper geneigt ist (76, 77).

8.4 Zusammenfassung

Bezugnehmend auf die Fragestellungen in der Einleitung können aus unserer Studie folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- 1) Ist die SVV ein geeignetes Diagnostik-Kriterium für den M. Menière in der chronischen Phase und welche Untersuchungsmethode eignet sich am besten zur Bestimmung der SVV, in diesem Fall SVV-Bucket oder C-SVV®?

Die SVV gilt als ergänzende Untersuchungsmethode zur Evaluation der Utrikulusfunktion bei M. Menière und wird am besten mit dem analogen SVV-Bucket bestimmt, der sich in dieser Studie im Vergleich zur C-SVV® überlegen zeigte. Die Bucket Visual VerticalApp ist nicht zur Diskriminierung zwischen Gesunden und Kranken hinsichtlich des M. Menière geeignet.

- 2) Gibt es eine Korrelation der SVV-Abweichung mit der erkrankten Seite bei M. Menière?

Die SVV-Abweichung bei M. Menière geht in der Regel in Richtung der erkrankten Seite. Dies ließ sich auch in unserem Kollektiv bestätigen.

- 3) Gibt es einen Einfluss durch Betahistineinnahme auf die SVV?

In unserem Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Einfluss von Betahistin auf die SVV in der chronischen Erkrankungsphase des MM.

- 4) Ist die SPV ein vestibulär gesteuerter Parameter und daher bei M. Menière pathologisch?

Die SPV wird hauptsächlich durch somatische und weniger durch vestibuläre Rezeptoren wahrgenommen. Es gab in unseren Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied der SPV zwischen gesunden Probanden und Patienten mit M. Menière.

- 5) Wie beeinflussen Kopf- und Körperposition die SVV?

Die SVV wird am genauesten bei geradem Kopf bestimmt. Bei Neigung des Kopfes treten sowohl der A- als auch der E-Effekt ein, während bei gleichzeitiger Auslenkung des Körpers eine Korrelation zum E-Effekt besteht.

8.5 Schlussfolgerung

Eine verkippte SVV in Richtung der Läsion bei M. Menière kann ein Hinweis auf eine Utrikulus-Beteiligung auch in der chronischen Erkrankungsphase sein. Der analoge Bucket-Test überzeugte hierbei als präziseste Untersuchungsmethode im Vergleich zum digitalen Bucket-Test und zur C-SVV®. So kann dieser einfache, kostengünstige Test als zusätzliche diagnostische Methode bei M. Menière routiniert genutzt werden. Es wird eine SVV-Abweichung zur erkrankten Seite bei M. Menière erwartet. Betahistin hat keinen signifikanten Einfluss auf die SVV.

Unsere Ergebnisse bestätigten, dass die SPV-Wahrnehmung hauptsächlich auf propriozeptivem Input beruht. Bei gerade gehaltenem Kopf lässt sich die SVV am genauesten bestimmen.

9 Literaturverzeichnis

1. Zabaneh S, Dorn L, Olze H, Stölzel K. Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven Vertikalen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière. Deutscher HNO-Kongress 2017; Erfurt, Germany26.05.2017.
2. Voß LJ, Zabaneh SI, Hölzl M, Olze H, Stölzel K. [The subjective perception of the vertical-a valuable parameter for determination of peripheral vestibular disorder in Menière's disease in the chronic phase?]. HNO. 2019;67(4):282-92.
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus - LernAtlas der Anatomie, Kopf, Hals und Neuroanatomie Thieme; 2012.
4. Ernst A, Basta D. Vertigo - Neue Horizonte in Diagnostik und Therapie: Springer; 2014.
5. Dorn LJ. Grundlagenuntersuchung der zervik vestibulären Afferenzen in einer placebokontrollierten klinischen Studie mit monophasischer zervikaler transkutaner Elektronervenstimulation: Charité Universitätsmedizin Berlin; 05.12.2012.
6. McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the head impulse test versus caloric dissociation reveal about vestibular dysfunction in Ménière's disease? Ann N Y Acad Sci. 2015.
7. Dorn L, Olze H, Zabaneh S, Stölzel K. Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière. Deutscher HNO-Kongress 2016; Düsseldorf, Germany06.05.2016.
8. Dorn L, Zabaneh S, Olze H, Stölzel K. Methoden zur Bestimmung der subjektiven Vertikalen bei Patienten mit Morbus Menière. ADANO Herbsttagung 2016; Berlin, Germany20.10.2016.
9. Dorn L, Zabaneh S, Olze H, Stölzel K. Untersuchung der subjektiven posturalen Vertikalen bei Morbus Menière-Patienten auf dem 3D-Rumpfxkursionsstuhl. Deutscher HNO-Kongress 2017; Erfurt, Germany26.05.2017.
10. Hesse G. Innenohrschwerhörigkeit: Thieme; 2015.
11. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig, Dieter S J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wolff W, Wurzinger L J, Zilch H-G. Duale Reihe Anatomie. Thieme; 2010.

12. Scherer H. Der Gleichgewichtssinn - Neues aus Forschung und Klinik 2008.
13. Purves D AG, Fitzpatrick D, Augustine GJ, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, and Williams SM. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. How Otolith Neurons Sense Linear Forces. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10876/>.
14. Karnath H-O, Thier P. Kognitive Neurowissenschaften. Springer; 2012.
15. Blödown A. Diagnostik von Otolithenfunktionsstörungen. Vortrag 11. HENNIG-Symposium; 2016. p. Folie 60.
16. Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol.* 1993;33(3):292-9.
17. Tisch M. Vertigo - Traditionelles bewahren, Innovationen suchen: Hippocampus Verlag; 2016.
18. Zwergal A, Rettinger N, Frenzel C, Dieterich M, Brandt T, Strupp M. A bucket of static vestibular function. *Neurology.* 2009;72(19):1689-92.
19. Chetana N, Jayesh R. Subjective Visual Vertical in Various Vestibular Disorders by Using a Simple Bucket Test. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;67(2):180-4.
20. Bisdorff AR, Wolsley CJ, Anastasopoulos D, Bronstein AM, Gresty MA. The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain.* 1996;119 (Pt 5):1523-34.
21. Hölzl M, Lappat A, Hülse R, Biesinger E, Arens C, Voß L. [Pilot study: Determination of the subjective trunk vertical in upright head position]. *HNO.* 2018;66(9):668-76.
22. Volk GF, Guntinas-Lichius O. Diagnostik und Therapie des Schwindels. *Laryngo-Rhino-Otolgie.* 2011;90:301-24.
23. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol.* 2016;137:67-82.
24. Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, Kurland LT. Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980. *Laryngoscope.* 1984;94(8):1098-102.
25. Harris JP, Alexander TH. Current-day prevalence of Ménière's syndrome. *Audiol Neurootol.* 2010;15(5):318-22.
26. Plontke SK, Gürkov R. Morbus Ménière. *Laryngo-Rhino-Otologie.* 2015;94:530-54.

27. Ménière P. Pathologie auriculaire: mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme. Gazette médicale de Paris; 1861. p. 597-601.
28. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome: (Section of Otology). Proc R Soc Med. 1938;31(11):1317-36.
29. Paparella MM, Morizono T, Matsunaga T, Kyoshiro Yamakawa, MD, and temporal bone histopathology of Meniere's patient reported in 1938. Commemoration of the centennial of his birth. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992;118(6):660-2.
30. Schaaf H. Morbus Ménière, Schwindel - Hörverlust - Tinnitus: eine psychosomatisch orientierte Darstellung: Springer-Verlag; 2017.
31. Fraysse BG, Alonso A, House WF. Ménière's disease and endolymphatic hydrops: clinical-histopathological correlations. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1980;89(6 Pt 3):2-22.
32. Igarashi M, O-Uchi T, Isago H, Wright WK. Utricular and saccular volumetry in human temporal bones. Acta Otolaryngol. 1983;95(1-2):75-80.
33. Jahnke K. [The pathogenesis of the acute symptoms of Ménière's disease (author's transl)]. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg). 1977;56(5):402-6.
34. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. J Neurol. 2016;263 Suppl 1:S71-81.
35. Mendel B, Bergenius J, Langius-Eklöf A. Dizziness: A common, troublesome symptom but often treatable. J Vestib Res. 2010;20(5):391-8.
36. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. Diagnostic criteria for Ménière's disease. J Vestib Res. 2015;25(1):1-7.
37. Bance M, Mai M, Tomlinson D, Rutka J. The changing direction of nystagmus in acute Ménière's disease: pathophysiological implications. Laryngoscope. 1991;101(2):197-201.
38. Brown DH, McClure JA, Downar-Zapolski Z. The membrane rupture theory of Ménière's disease--is it valid? Laryngoscope. 1988;98(6 Pt 1):599-601.
39. Baloh RW, Jacobson K, Winder T. Drop attacks with Ménière's syndrome. Ann Neurol. 1990;28(3):384-7.

40. Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99(11):843-53.
41. McMullen KP, Lin C, Harris MS, Adunka OF. Correlation of Objective Audiometric and Caloric Function in Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(5):912-6.
42. Blödow A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(12):1239-44.
43. Coats AC. The summing potential and Meniere's disease. I. Summing potential amplitude in Meniere and non-Meniere ears. *Arch Otolaryngol*. 1981;107(4):199-208.
44. Lamounier P, de Souza TSA, Gobbo DA, Bahmad F. Evaluation of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) and electrocochleography for the diagnosis of Ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(4):394-403.
45. Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(9):1069-72.
46. Kumagami H, Sainoo Y, Fujiyama D, Baba A, Oku R, Takasaki K, Shigeno K, and Takahashi H. Subjective visual vertical in acute attacks of Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2009;30(2):206-9.
47. Aubert H. Eine scheinbare bedeutende Drehung von Objekten bei Neigung des Kopfes nach rechts oder links. Breslau 1860.
48. Müller GE. Über das Aubertsche Phänomen. 1916.
49. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, Nakata S; Katayama N; Ishida IM. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2007;117(3):415-20.
50. Yamazaki M, Naganawa S, Tagaya M, Kawai H, Ikeda M, Sone M, Teranishi M, Suzuki H, Nakashima T. Comparison of contrast effect on the cochlear perilymph after intratympanic and intravenous gadolinium injection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(4):773-8.
51. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope*. 1998;108(1 Pt 2):1-28.

52. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Bisdorff A, Versino M, Evers S, Newman-Toker D. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2012;22(4):167-72.
53. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology.* 2002;59(11):1700-4.
54. Lenarz T, Boenninghaus H-G. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*: Springer; 2012.
55. Hüfner K, Barresi D, Glaser M, Linn J, Adrion C, Mansmann U, Brandt T, Strupp M. Vestibular paroxysmia: diagnostic features and medical treatment. *Neurology.* 2008;71(13):1006-14.
56. Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, Strieth S, Strupp M, Canis M. Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo. *PLoS One.* 2012;7(6):e39086.
57. Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M, BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ.* 2016;352:h6816.
58. Pondugula SR, Sanneman JD, Wangemann P, Milhaud PG, Marcus DC. Glucocorticoids stimulate cation absorption by semicircular canal duct epithelium via epithelial sodium channel. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(6):F1127-35.
59. Albu S, Chirtes F, Trombitas V, Nagy A, Marceanu L, Babighian G, Trabalzini F. Intratympanic dexamethasone versus high dosage of betahistine in the treatment of intractable unilateral Meniere disease. *Am J Otolaryngol.* 2015;36(2):205-9.
60. Albu S, Nagy A, Doros C, Marceanu L, Cozma S, Musat G, Trabalzini F. Treatment of Meniere's disease with intratympanic dexamethazone plus high dosage of betahistine. *Am J Otolaryngol.* 2016;37(3):225-30.
61. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM, Golding JF, Harcourt JP, Bronstein AM. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet.* 2016;388(10061):2753-62.
62. Park JJ, Luedeke I, Luecke K, Emmerling O, Westhofen M. Eustachian tube function in patients with inner ear disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(5):1615-21.

63. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol*. 2006;27(3):355-61.
64. Lehner AA, Bonnet R, Linder TE. [Clinical Aspects of Cochlear Implantation in Meniere's Disease and After Labyrinthectomy]. *Laryngorhinootologie*. 2016;95(12):831-6.
65. <https://de.wikipedia.org/wiki/Wasserwaage>. 31.05.2018.
66. Pinar HS, Ardiç FN, Topuz B, Kara CO. Subjective visual vertical and subjective visual horizontal measures in patients with chronic dizziness. *J Otolaryngol*. 2005;34(2):121-5.
67. Sun DQ, Zuniga MG, Davalos-Bichara M, Carey JP, Agrawal Y. Evaluation of a bedside test of utricular function - the bucket test - in older individuals. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(4):382-9.
68. Michelson PL, McCaslin DL, Jacobson GP, Petrak M, English L, Hatton K. Assessment of Subjective Visual Vertical (SVV) Using the "Bucket Test" and the Virtual SVV System. *Am J Audiol*. 2018;27(3):249-59.
69. Karnath HO, Ferber S, Dichgans J. The neural representation of postural control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(25):13931-6.
70. Mittelstaedt H. Somatic versus vestibular gravity reception in man. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;656:124-39.
71. Vaitl D, Mittelstaedt H, Saborowski R, Stark R, Baisch F. Shifts in blood volume alter the perception of posture: further evidence for somatic graviception. *Int J Psychophysiol*. 2002;44(1):1-11.
72. Barra J, Pérennou D, Thilo KV, Gresty MA, Bronstein AM. The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia*. 2012;50(10):2492-8.
73. De Pauw J, De Hertogh W, Mercelis R, Saeys W, Hallemans A, Michiels S, Truijen S, Cras P. Is perception of visual verticality intact in patients with idiopathic cervical dystonia? *Acta Neurol Belg*. 2018;118(1):77-84.
74. 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.

75. Guerraz M, Poquin D, Luyat M, Ohlmann T. Head orientation involvement in assessment of the subjective vertical during whole body tilt. *Percept Mot Skills*. 1998;87(2):643-8.
76. Tarnutzer AA, Bockisch C, Straumann D, Olasagasti I. Gravity dependence of subjective visual vertical variability. *J Neurophysiol*. 2009;102(3):1657-71.
77. Tarnutzer AA, Bockisch CJ, Straumann D. Roll-dependent modulation of the subjective visual vertical: contributions of head- and trunk-based signals. *J Neurophysiol*. 2010;103(2):934-41.

10 Anhang

10.1 Teilnehmerinformation



CharitéCentrum für Audiologie und Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Direktorin CCM/CVK
Prof. Dr. med. Heidi Olze
Luisenstr. 11-13
10117 Berlin
Telefon (030) 450 555 072
Telefax (030) 450 555 922
e-mail: h.olze@charite.de
homepage: hno-cvk.charite.de

Teilnehmerinformation

zur Studie: **„Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikale bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière“**

Dr. Katharina Stölzel, Hals-Nasen-Ohrenklinik, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte (CCM), Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

der behandelnde Arzt hat Sie gefragt, ob Sie an der o.g. wissenschaftlichen Studie teilnehmen möchten. Bitte lesen Sie sich die folgenden Informationen zur Studie sorgfältig durch. Sollten Sie dann noch Fragen haben, wird Ihr Arzt Ihnen diese gerne beantworten.

Was ist das Ziel der Studie?

Die Untersuchung des Morbus (M.) Menière ist bis heute schwierig und nicht immer möglich. Der M. Menière ist gekennzeichnet durch die klassische Trias Drehschwindel, Tinnitus und Tiefenschwerhörigkeit.

Die subjektive visuelle Vertikale (SVV) ist ein Parameter, der die Wahrnehmung der vertikalen Raumachse beschreibt. Hierbei wird ermittelt, wann eine Linie für eine Person senkrecht erscheint. Bei gesunden Menschen stimmt die subjektive mit der objektiven Vertikale sehr genau überein. Weicht die Einstellung jedoch von der eigentlichen Nullachse ab, kann das auf einen krankhaften Prozess im Utriculus, einem Teil des Gleichgewichtsorgans, hinweisen, wie es z.B. bei M. Menière der Fall sein kann.

An der Charité sollen nun im Rahmen dieser Studie verschiedene Messmethoden an gesunden Probanden untersucht und verglichen werden, um deren Aussagekraft zu beurteilen. Anschließend sollen Patienten mit M. Menière mit den gleichen Methoden untersucht werden, um eine mögliche Schädigung des Utriculus im Rahmen dieser Krankheit zu identifizieren.

Wie ist der Ablauf der Untersuchungen?

Zunächst wird der Bucket-Test durchgeführt. Dabei schauen die Probanden auf den Boden eines Eimers, auf dem sich eine schwarze Linie befindet. Der Eimer wird von den Untersuchern gedreht,

Version vom 25.09.2015

bis die Probanden angeben, dass die Linie senkrecht erscheint. Der Untersucher kann die Angabe mit einer auf der Rückseite des Eimers befindlichen Gradskala ablesen.

Anschließend wird die SVV mit der SVV-Brille gemessen. Dabei wird dem Probanden eine Brille aufgesetzt, durch die er auf eine Leuchtlinie, die von absoluter Dunkelheit umgeben ist, schaut. Dazu gibt es ein Handgerät, mit dem diese Linie senkrecht eingestellt werden kann.

Nach dem Start einer Messung wird eine zufällig gedrehte Leuchtlinie in der Brille für den Probanden sichtbar. Über die Steuertasten des Handgeräts richtet er nun die Leuchtlinie für seine Wahrnehmung senkrecht aus und bestätigt dies mit der OK-Taste.

Eine weitere Messung wird mit der 3D-Videookulographie (3D-VOG) durchgeführt. Dabei wird dem Probanden eine ebenfalls lichtundurchlässige Brille aufgesetzt, die die Auslenkungen des Kopfes zur Seite und nach vorne und hinten messen kann. Der Kopf des Probanden wird in verschiedene Positionen gebracht. Anschließend soll der Proband selbstständig den Kopf wieder in die subjektive Vertikale bringen.

Als letztes wird die Untersuchung mit dem Rumpfxkursionsstuhl durchgeführt. Dabei werden die teilnehmenden Probanden auf dem für die Studie gebauten, in einer Halfpipe-Konstruktion frei drehbaren Stuhl Platz nehmen. Es handelt sich dabei um einen Autositz der Marke Recaro, der an einem Gerüst fixiert ist. Nach dem Anschnallen werden der Helm, ein Uvex Skihelm, und eine Brille aufgesetzt. Auch diese Brille ist vollkommen lichtundurchlässig und soll das Fixieren von Objekten verhindern. An dem Helm befindet sich oben ein Magnet, mit dem dieser an dem Gerüst befestigt wird. Dies gewährleistet, dass der Kopf bei Stuhlbewegungen in Ruheposition fixiert bleibt. Wenn der Proband positioniert ist, wird der Stuhl auf einem Schlitten in verschiedene Richtungen per Hand bewegt. Die Rumpfxkursionen werden nach vorne/ hinten, zur Seite und als Drehung durchgeführt. Beim Zurückbewegen sollen die Probanden angeben, wann für sie subjektiv die Vertikale wieder eingetroffen ist. Am Stuhl ist ein Not-Knopf befestigt, durch dessen Druck der Helm jederzeit auf Willen des Probanden gelöst werden kann. Der Versuch ist somit jederzeit auf eigenen Wunsch abbrechbar.

Im ersten Durchlauf werden die Rumpfxkursionen ohne Kopffixierung durchgeführt, danach wird der Helm mit dem Magneten an dem Gerüst fixiert.

Mit welchen Risiken ist in dieser Studie zu rechnen?

Durch die Bewegungen des Rumpfxkursionsstuhls können Schwindel und Unwohlsein ausgelöst werden. Durch den Versuch bestehen keine Risiken.

Möglicher Nutzen für die Allgemeinheit/Studienteilnehmer

Der M. Menière ist in seiner Ursache und Diagnostik noch nicht gut erforscht. Durch die weiteren Mosaiksteine dieser Studie möchten wir zur zügigen und ursächlichen Behandlung des M. Menière beitragen, da die Lebensqualität der Patienten durch teilweise mehrmals tägliche Schwindelanfälle mit Übelkeit und Erbrechen deutlich eingeschränkt ist.

Bei zukünftig vestibulär Erkrankten kann ggf. eine schnelle und einfache Diagnostik, wie der Bucket-Test, genutzt werden und die Belastung der Untersuchung ist geringer.

Information zum Datenschutz

Die im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen personenbezogenen Daten und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten sowie die Ergebnisse der im Rahmen der Versuchsteilnahme erfolgten Untersuchungen und Behandlung werden im Falle der Studienteilnahme zu diesem Zweck wie folgt verarbeitet: Die persönlichen Daten: Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum und Adresse werden durch den Sie aufklärenden Prüfarzt erhoben und von diesem auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Die Einwilligungserklärung mit diesen unverschlüsselten

Version vom 25.09.2015

personenbezogenen Angaben bleibt bei der Studienärztin. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten und die Ergebnisse der klinischen Studie werden verschlüsselt (pseudonymisiert) und in dieser Form elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten Ihren persönlichen Daten zuordnen zu können, ist auf einem Blatt in einem Ordner niedergeschrieben, welcher nur der Studienärztin zugänglich ist. Die nach Gruppen zusammengestellten Ergebnisse der Studie werden ohne Nennung Ihres Namens oder anderer Ihre Person erkennen lassender Angaben (d.h. anonym) veröffentlicht. Ihre gespeicherten oder sonst aufgezeichneten Daten/personenbezogenen Angaben und der Schlüssel zu ihrer Entschlüsselung werden gemäß der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist von 10 Jahren nach Studienende gespeichert bzw. archiviert und danach gelöscht bzw. vernichtet. Die ggf. in Ihrer Krankenakte befindlichen Aufzeichnungen, welche in Bezug zu der o.g. Studie stehen, werden 30 Jahre aufbewahrt und danach mit dieser vernichtet. Sie können jederzeit einer Weiterverarbeitung der Daten widersprechen. In diesem Fall werden die gespeicherten persönlichen Angaben und der dazugehörige Schlüssel gelöscht bzw. vernichtet, soweit nicht gesetzliche oder berufsrechtliche Aufbewahrungspflichten dem entgegenstehen. Ferner können Sie unrichtige Daten, die Sie betreffen, berichtigen lassen. Auf Ihren Antrag hin werden Ihnen die Ergebnisse der im Rahmen dieser Studie vorgenommenen Untersuchungen mitgeteilt.

Versicherungsschutz

Für die o.g. Studie besteht Versicherungsschutz im Rahmen der Betriebshaftpflichtversicherung. Der Studienarzt ist zudem durch die Betriebshaftpflichtversicherung gegen Haftungsansprüche, die aus schuldhaftem Verhalten des Arztes resultieren, versichert.

Fragerecht/Mitteilungspflicht Ansprechpartner

Es besteht jederzeitiges Fragerecht des/der Studienteilnehmers/in gegenüber dem/der Studienarzt/Studienärztin über alle Angelegenheiten, welche die Studie betreffen, insbesondere auch über Risiken usw.

Fragen sind zu richten an: Dr. med. Katharina Stölzel, HNO Charité Mitte, Chariteplatz 1, 10117 Berlin, Tel. 450 555072.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Der Patient hat das Recht, an der Studie ohne Angabe von Gründen nicht teilzunehmen, ohne dass hierdurch die ansonsten bei dem/der Studienteilnehmer/in notwendigen medizinischen Maßnahmen beeinträchtigt werden.

Gleiches gilt für den Abbruch der Studienteilnahme und den Widerruf der Einwilligung sowie bei einem Widerspruch gegen die Weiterverarbeitung der Daten.

Honorar und Kosten

Im Rahmen der o.g. Studie ist keine Honorierung vorgesehen.

Prof. Dr. med. H. Olze
Klinikdirektorin

Dr. med. K. Stölzel
Oberärztin der Klinik

Version vom 25.09.2015

10.2 Einwilligungserklärung



CharitéCentrum für Audiologie und Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Direktorin CCM/CVK
Prof. Dr. med. Heidi Olze
Luisenstr. 11-13
10117 Berlin
Telefon (030) 450 555 072
Telefax (030) 450 555 922
e-mail: h.olze@charite.de
homepage: hno-ccm.charite.de

Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie: **„Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikale bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière“**

Hiermit erkläre ich

.....
Vorname Name Geburtsdatum

Teilnehmercode (Pseudonym, wird von der Studienleitung eingetragen):,

dass ich durch Frau Dr. med. Katharina Stölzel

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und die Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen mit dem Studienarzt/ der Studienärztin zu klären.

Mir wurde verbindlich zugesichert, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten widersprechen und ihre Vernichtung verlangen kann.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Studieninformation und der Einwilligungserklärung mit Versions-Datum 25.09.2015 erhalten.

Version vom 25.09.2015

Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden,

- 1. dass meine für den Zweck der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten durch den Studienarzt erhoben und pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern;**
- 2. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden;**

Berlin, den

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Hiermit erkläre ich, den/die Teilnehmer/in am über Wesen, Bedeutung und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt, alle Fragen beantwortet und ihm/ihr eine Kopie der Studieninformation und der Einwilligungserklärung übergeben habe.

Berlin, den

.....
Name Unterschrift des aufklärenden Studienarztes

10.3 Dizziness Handicap Inventory (DHI)



Charité | Campus Mitte | 10115 Berlin

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

DHI Dizziness Handicap Inventory
Fragebogen für Schwindelpatienten

Bitte beantworten Sie folgende Fragen bezogen auf Schwindelbeschwerden:		ja (4 Pkt.)	zeitweise (2 Pkt.)	nein (0 Pkt.)
1	Physical Subscale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Functional Subscale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17	Emotional Subscale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilergebnis:				
Gesamtergebnis:				

Visuelle Analogskala (VAS)

Bitte kennzeichnen Sie auf der folgenden Skala die Intensität ihres Schwindels und die damit verbundene Beeinträchtigung!
(Zur Erklärung: Die VAS ist eine 100 mm lange Skala. Kennzeichnen Sie bitte ihr Schwindelerleben mit einem Strich senkrecht
[|] zur Skala. Je weiter links, desto geringer sind die Beschwerden, je weiter rechts, desto stärker.)



11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Samira Ira Zabaneh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven Vertikalen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière“/ „Comparison of methods for testing the subjective vertical in healthy subjects and patients with menière’s disease“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Samira Ira Zabaneh hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Voß LJ, Zabaneh SI, Hölzl M, Olze H, Stölzel K. Die subjektive Vertikalenwahrnehmung – ein wertvoller Parameter für die Bestimmung der peripher vestibulären Störung bei M. Menière in der chronischen Phase? [The subjective perception of the vertical-a valuable parameter for determination of peripheral vestibular disorder in Menière's disease in the chronic phase?]. *HNO*. 2019;67(4):282–292. doi:10.1007/s00106-019-0626-6

Beitrag im Einzelnen: Beschaffung der Primärdaten (Untersuchung der Probanden und Patienten), Verfassen von Textabschnitten, Erstellung von Tabelle 1,2 nach meiner statistischen Auswertung sowie Abbildungen 4-7, Überarbeitung des Manuskripts in gleichen Teilen mit Frau Voß

Publikation 2: Dorn L, Zabaneh S, Olze H, Stölzel K. Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière. Deutscher HNO-Kongress 2016; Düsseldorf, Germany, 06.05.2016.

Beitrag im Einzelnen: Beschaffung der Primärdaten (Untersuchung der Probanden und Patienten), Erstellung von Tabellen und Grafiken nach meiner statistischen Auswertung (Folien 11-14)

Publikation 3: Dorn L, Zabaneh S, Olze H, Stölzel K. Methoden zur Bestimmung der subjektiven Vertikalen bei Patienten mit Morbus Menière. ADANO Herbsttagung 2016; Berlin, Germany, 20.10.2016.

Beitrag im Einzelnen: Beschaffung der Primärdaten (Untersuchung der Probanden und Patienten), Erstellung von Tabellen und Grafiken nach meiner statistischen Auswertung (Folien 14-19)

Publikation 4: Zabaneh S, Dorn L, Olze H, Stölzel K. Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven Vertikalen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière. Deutscher HNO-Kongress 2017; Erfurt, Germany, 26.05.2017.

Beitrag im Einzelnen: Beschaffung der Primärdaten (Untersuchung der Probanden und Patienten), Verfassen des Textes, Erstellung von Abbildungen nach meiner statistischen Auswertung (Abb. 1-6), Gestaltung des Posters

Publikation 5: Dorn L, Zabaneh S, Olze H, Stölzel K. Untersuchung der subjektiven posturalen Vertikalen bei Morbus Menière-Patienten auf dem 3D-Rumpfxursionsstuhl. Deutscher HNO-Kongress 2017; Erfurt, Germany, 26.05.2017.

Beitrag im Einzelnen: Beschaffung der Primärdaten (Untersuchung der Probanden und Patienten), Erstellung von Abbildungen nach meiner statistischen Auswertung (Abb. in der 3. Spalte)

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

12 Lebenslauf

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

13 Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten in Zeitschriften mit peer review Verfahren als Erstautor

Publikation 1: Voß LJ, Zabaneh SI, Hölzl M, Olze H, Stölzel K. Die subjektive Vertikalenwahrnehmung – ein wertvoller Parameter für die Bestimmung der peripher vestibulären Störung bei M. Menière in der chronischen Phase? [The subjective perception of the vertical-a valuable parameter for determination of peripheral vestibular disorder in Menière's disease in the chronic phase?]. *HNO*. 2019;67(4):282–292. doi:10.1007/s00106-019-0626-6
IF 0,893

Beiträge auf Kongressen in Form von Vorträgen und Postern

Publikation 2: Dorn L, Olze H, Zabaneh S, Stölzel K. Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière. Deutscher HNO-Kongress 2016; Düsseldorf, Germany, 06.05.2016.

Publikation 3: Dorn L, Zabaneh S, Olze H, Stölzel K. Methoden zur Bestimmung der subjektiven Vertikalen bei Patienten mit Morbus Menière. ADANO Herbsttagung 2016; Berlin, Germany, 20.10.2016.

Publikation 4: Zabaneh S, Dorn L, Olze H, Stölzel K. Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der subjektiven Vertikalen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Morbus Menière. Deutscher HNO-Kongress 2017; Erfurt, Germany, 26.05.2017.

Publikation 5: Dorn L, Zabaneh S, Olze H, Stölzel K. Untersuchung der subjektiven posturalen Vertikalen bei Morbus Menière-Patienten auf dem 3D-Rumpfxkursionsstuhl. Deutscher HNO-Kongress 2017; Erfurt, Germany, 26.05.2017.

14 Danksagung

Als erstes möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Heidi Olze, der Direktorin der HNO-Klinik CVK und CCM, für die Überlassung des spannenden Themas danken und die Möglichkeit, in der Klinik zu promovieren sowie die Räumlichkeiten zu nutzen.

Mein besonderer Dank geht an meine Betreuerin Frau PD Dr. Katharina Stölzel, die geschäftsführende Oberärztin der HNO-Klinik am Campus Mitte. Seit der Hausarbeit im 6. Semester ist sie stets eine vertrauensvolle Ansprechpartnerin für mich. Zudem gab sie mir das Privileg, von der Planung bis zur Durchführung und Auswertung der Doktorarbeit mit an der Entscheidungsfindung beteiligt zu sein. Was sowohl fachliche als auch organisatorische Fragen anging, durfte ich mich jederzeit an sie wenden. Während des Schreibens der Doktorarbeit konnte ich mich stets auf ein ausführliches und schnelles Feedback verlassen. In diesem Sinne kann ich mir keine bessere Betreuung für die Doktorarbeit vorstellen und hoffe, dass ich noch lange von der ausgesprochenen Expertise von Frau Stölzel profitieren darf.

Ein lieber Dank geht an Frau Dr. Linda Voß, die mich in alle Untersuchungstechniken, besonders den Rumpfxkursionsstuhl, eingewiesen hat und jederzeit für Fragen zur Verfügung stand. Auch profitierte ich von den vielen wertvollen Hinweisen zum Verfassen der Arbeit, die mich in jeglicher Hinsicht weitergebracht haben. Sowohl in der Klinik als auch bei Kongressen konnte ich mich stets an sie halten und von ihrer Kompetenz lernen. Bei der Erstellung unserer Vorträge auf diversen Symposien, u.a. dem Deutschen HNO-Kongress, funktionierten wir als gutes Team.

Vielen Dank auch an Frau Katja Spierling und Frau Ulrike May von der Audiometrie, die mich herzlich in alle audiometrischen Untersuchungsmethoden eingewiesen und in ihrem Team aufgenommen haben.

Ein großer Dank gilt dem Team der HNO-Poliklinik, die mir bei der Planung der Patientenuntersuchungen eine große Hilfe waren.

Herzlichen Dank an alle Probanden und besonders an die Patienten, ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Vielen Dank an das Centrum Wissenschaftliche Werkstätten der Charité am CVK und CCM: mit ihrer Hilfe konnte der Bau des SVV-Buckets perfektioniert und damit auf ein professionelles Niveau gehoben sowie der Gebrauch des Rumpfxkursionsstuhls optimiert werden.

Ich möchte meiner Familie, meinen Eltern Basim und Zoya sowie meinem Bruder Michael danken, die zu jeder Zeit hinter mir standen und mich unterstützt haben. Während der Planung und Durchführung hatten sie immer ein offenes Ohr und viele praktische Tipps für mich und haben auch als Probanden die Studie gestärkt.