

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der
Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reizparameterabschätzung vestibulär evozierter Myopotenziale

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Imke Heinemann
aus Braunschweig

Gutachter:

1. Prof. Dr.-Ing. A.H.Clarke
2. Prof. Dr. med. T. Lempert
3. Prof. Dr. D. Mrowinski

Datum der Promotion: 7.9.2012

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Funktionelle Anatomie und Physiologie des vestibulären Systems | 1 |
| 1.2 | Untersuchungsmethoden des peripher-vestibulären Systems | 3 |
| 1.2.1 | Funktionstests der Bogengänge..... | 4 |
| 1.2.2 | Funktionstests des Utrikulus | 5 |
| 1.2.3 | Funktionstest des Sakkulus..... | 5 |
| 1.3 | Neuropathia vestibularis | 10 |
| 1.3.1 | Pathogenese und Ätiologie | 10 |
| 1.3.2 | Symptomatik | 11 |
| 1.3.3 | Diagnostik | 12 |
| 1.3.4 | Therapie | 12 |
| 2 | Herleitung der Aufgabenstellung | 13 |
| 3 | Methodik | 14 |
| 3.1 | Probanden | 14 |
| 3.2 | Patienten | 14 |
| 3.2.1 | Neuropathia vestibularis..... | 15 |
| 3.2.2 | Schwindel unklarer Genese | 15 |
| 3.3 | Messsystem | 15 |
| 3.3.1 | Hardware..... | 15 |
| 3.3.2 | Software | 16 |
| 3.3.3 | Verwendete Stimuli..... | 16 |
| 3.3.4 | Signalverarbeitung und - auswertung..... | 17 |
| 3.4 | Untersuchungsablauf | 18 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.4.1 | Messung der Probanden | 20 |
| 3.4.2 | Messung der Patienten | 24 |
| 3.5 | Statistische Auswertung..... | 24 |
| 4 | Ergebnisse..... | 25 |
| 4.1 | VEMP bei Probanden | 25 |
| 4.1.1 | Definition der Ausreißer | 25 |
| 4.1.2 | Vergleich von Klick-Reizen zu Tonbursts..... | 25 |
| 4.1.3 | Vergleich der Reizpegel | 29 |
| 4.1.4 | Potenzialkomplex n33-p44 | 33 |
| 4.1.5 | Betrachtung der Reproduzierbarkeit (Q-Wert)..... | 34 |
| 4.1.6 | Kontralaterale Potenzialkomplexe | 34 |
| 4.2 | VEMP bei Patienten..... | 35 |
| 4.2.1 | Neuropathia vestibularis | 35 |
| 4.2.2 | Schwindelbeschwerden unklarer Genese | 38 |
| 5 | Diskussion | 39 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 53 |
| | Abkürzungsverzeichnis | 56 |
| | Abbildungsverzeichnis | 57 |
| | Tabellenverzeichnis..... | 58 |
| | Literaturverzeichnis | 59 |
| | Lebenslauf..... | 69 |

Inhaltsverzeichnis

Erklärung an Eides statt.....70

1 Einleitung

1.1 Funktionelle Anatomie und Physiologie des vestibulären Systems

Die Hauptaufgaben des Vestibularapparats sind die bewusste Orientierung im Raum, die Blickfeldstabilisierung sowie die Koordination von Bewegungsabläufen und die Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichts [Stoll et al. 1998].

Als Teil des Innenohrs ist das Vestibularorgan durch seine enge anatomische Nähe zum Hörorgan gekennzeichnet, wobei beide funktionell getrennte Sinnesorgane sind.

Das Innenohr ist ein geschlossenes Hohlraumsystem, welches die Bogengänge, Utrikulus, Sakkulus und den Ductus cochlearis einschließt. Der Endolymphschlauch endet über den Ductus endolymphaticus im Saccus endolymphaticus, einer Duraduplikatur. Der perilymphatische Raum umgibt den Endolymphschlauch und steht über den Ductus perilymphaticus mit dem Subarachnoidalraum in Verbindung.

Utrikulus, Sakkulus und Bogengänge bilden den paarig angelegten Rezeptoranteil des peripher-vestibulären Systems, dessen Informationen über den Vestibularnerv zu den zentralen Schaltstrukturen in Hirnstamm und Kortex gelangen.

Die drei Bogengänge mit ihren Mechanorezeptoren (Kupulaorgane) jeder Seite stehen annähernd im rechten Winkel zueinander angeordnet in den drei Hauptrichtungen des Raums. Ihr adäquater physikalischer Reiz ist die Winkelbeschleunigung.

Die Mechanorezeptoren des aus Sakkulus und Utrikulus bestehenden Otolithenapparats (Makulaorgane) reagieren auf lineare Beschleunigungen im Raum, wie z.B. auf die Gravitationskraft. Sie stehen annähernd senkrecht zueinander und reagieren so auf unterschiedliche Reize. Während der Sakkulus in erster Linie der Wahrnehmung vertikaler Beschleunigungsreize dient, reagiert der Utrikulus auf die horizontale Beschleunigung im Raum.

Die Sinnesorgane des Otolithenapparats und der Bogengänge unterscheiden sich nicht nur funktionell, sondern auch anatomisch. Die Kupulaorgane der Bogengänge befinden sich in der Ampulle, einer Aufweitung des Endolymphschlauchs jedes Bogengangs. Von

Einleitung

den Sinneszellen, die von Stützzellen umgeben sind, reichen zahlreiche Zilien in eine gallertige Masse, die bis an das Dach der Ampulle heranreicht. Sie ist somit an Basis und Spitze der Ampulle fixiert. Die Kupulaorgane sind von Endolymphe umgeben, so dass Endolympfströmungen zur Auslenkung ihrer Zilien führen, die proportional zur Winkelbeschleunigung ist. Die dabei entstehenden Scherkräfte ergeben den adäquaten Reiz für die Sinneszellen.

Auch das Epithel der Sinnesorgane von Sakkulus und Utrikulus, den *Maculae sacculi et utriculi*, setzt sich aus zilientragenden Zellen und Stützzellen zusammen. Dabei trägt jede Haarzelle mehrere Stereozilien und ein Kinozilium. Sie ragen in eine gelatinöse Membran, auf deren Oberfläche sich Kalziumkarbonatkristalle, die sogenannten Otolithen, befinden. Bei linearen Beschleunigungen kommt es durch die Masseträgheit zu einer Verschiebung der Otolithen auf ihrer gelatinösen Unterlage und somit zur Auslenkung der Zilien. Dadurch entstehen Sinneszellimpulse, die bestimmte Statolithenreflexe auslösen. Sie sind wesentlicher Bestandteil einer neural geregelten Koordination zwischen Auge, Kopf- und Körperhaltung. Die Schwerkraft der Erde ist ein ständiger Reiz für den Otolithenapparat und unterhält einen bestimmten Tonus. Änderungen dieses Tonus, die z.B. durch eine geringe Seitwärtsneigung des Kopfes entstehen, lösen Stellreflexe an Hals- und Körpermuskulatur aus. Außerdem ist das zentrale Nervensystem in der Lage, die Informationen der Stellung des Kopfes im Raum zu verarbeiten und im Sinne einer Aufrechterhaltung des Gleichgewichts mit anderen Funktionen zu integrieren. Insbesondere Liftreaktionen und Sprungbereitschaft, Augenrollung und vertikale kompensierende Augenbewegungen sind Ausdruck makulärer Interaktionen. Die makulospinalen Reaktionen können insbesondere bei Kindern und im Tierversuch durch Linearbeschleunigungsreize ausgelöst werden. So führen vertikale Progressivbeschleunigungen nach oben und unten zu bestimmten Beuge- und Streckreflexen der Extremitäten [Scherer 1996]. Über den *Fasciculus longitudinalis medialis* stehen die Otolithenorgane mit den Augenmuskelkernen in Verbindung. So kommt es durch Kopfverlagerungen zur Seite um 90° zu einer Augengegenrollung um ca. $6-9^\circ$ und zur Korrektur von Abweichungen der Kopfstellung durch gegenläufige Augenbewegungen (ocular counter-rolling). Auch bei Bewegungen des Kopfes in der Vertikalen, wie etwa beim Laufen oder Hüpfen, entstehen kompensatorische Augengegenbewegungen. Diese Mechanismen sind wesentlich für

die Orientierung im Raum und sind Bestandteile eines Gleichgewichtserhaltenden Systems aus Afferenzen und Efferenzen des Vestibularorgans mit anderen nicht-vestibulären Körpersystemen [Stoll et al. 1998].

Der Tonus des Labyrinths wird bestimmt durch die Aktivität seiner Sinneszellen. Wie oben beschrieben ähneln sich die Rezeptoren der Makulaorgane und der Kupulaorgane in ihrem anatomischen Aufbau. Die Stereo- und Kinozilien beider Mechanorezeptoren unterliegen einer bestimmten Anordnung. Die Stellung des Kinoziliums bestimmt dabei die Richtung von hemmenden und aktivierenden Impulsen des jeweiligen mechanischen Reizes im Sinne von De- und Hyperpolarisation. Eine Auslenkung der Zilien in Richtung des randständig stehenden Kinoziliums führt zu einer Depolarisation in den afferenten Nervenfasern und somit zu einer Abnahme des Ruhepotenzials und einer Zunahme der neuronalen Aktivität. Umgekehrt kommt es durch eine Auslenkung der Zilien in die entgegengesetzte Richtung zu einer Hyperpolarisation und somit zu einer Abnahme der Nervenaktivität. Die Nervenfasern unterliegen einer bestimmten Ruheaktivität, die für den Tonus des Labyrinths verantwortlich ist. Jede Differenz dieses Ruhetonus wird zentral verarbeitet und führt zu typischen vestibulären Reaktionen.

1.2 Untersuchungsmethoden des peripher-vestibulären Systems

Entsprechend der Organisation und den Funktionen des vestibulären Systems stützen sich seine Untersuchungsmethoden auf die Erfassung der Symptomatik mittels einer gründlichen Anamneseerhebung sowie auf Tests der Spinal- und Okulomotorik.

Schon in der Anamnese lassen sich Rückschlüsse auf die Herkunft des meist im Zentrum der Beschwerden stehenden Schwindels ziehen. Schwindel ist ein Symptom einer Erkrankung, eine Störung der räumlichen Wahrnehmung und des Wohlbefindens, wobei ein Drehschwindel eine Bewegung des Körpers vortäuscht. So zeichnet sich der peripher-vestibuläre Schwindel, als Störung im Bereich des Labyrinths und des Nervus vestibularis, meist als systematischer Schwindel mit einer Richtungstendenz aus und kann vom Patienten in seinen Charakteristika deutlich beschrieben werden, während die Symptomatik beim zentral bedingten Schwindel meist weniger spezifisch ist.

Zunächst können nach der ausführlichen Anamnese orientierende Koordinationsprüfungen, wie der Rombergttest und der Unterberger-Tretversuch, hilfreich sein. Um so erlangte Hinweise auf eine vestibuläre Störung objektivieren zu können, stehen verschiedene Testmethoden zur Verfügung, die das vestibuläre System in seinen Teilbereichen untersuchen.

Jedoch bleibt die differenzierte Untersuchung des vestibulären Systems schwierig, da seine einzelnen Bestandteile in ihrer Funktion der Bewegungswahrnehmung im Raum eng zusammenarbeiten und auf zentraler Ebene integriert werden, so dass sich seine Funktionsbereiche folglich nur schwer getrennt untersuchen lassen. Im Folgenden sollen die gängigsten Untersuchungsmethoden des peripher-vestibulären Systems erläutert werden.

1.2.1 Funktionstests der Bogengänge

Störungen des vestibulären Systems äußern sich durch unwillkürliche Augenbewegungen, die sogenannten Nystagmen. Diese können orientierend unter der Leuchtbrille nach Frenzel untersucht werden. Eine genauere Analyse ist durch Videookulografie und Elektronystagmografie möglich. Eine seitengetrennte Untersuchung der Labyrinth kann durch die kalorische Prüfung erfolgen, die hauptsächlich die Sinneszellen des horizontalen Bogengangs und des Utrikulus reizt [Stoll et al. 1998]. Dabei werden nacheinander das rechte und linke Labyrinth durch eine Spülung des äußeren Gehörgangs mit warmem Wasser von 44°C bzw. kaltem Wasser von 30°C gereizt. Dadurch kommt es beim Gesunden zu einer Änderung des Ruheaktionspotenzials im Nervus vestibularis und einer ausgeprägten Nystagmusreaktion. Rotatorische Drehtests wirken auf beide peripher-vestibulären Systeme und bewirken bei Gesunden ebenfalls per- und postrotatorische Nystagmen.

Der Kopf-Impulstest basiert auf dem vestibulo-okulären Reflex. Die Testperson fixiert dabei einen festen Punkt. Der Untersucher hält ihren Kopf seitlich mit beiden Händen und dreht ihn dann rasch um etwa 10-20° nach links und rechts. Bei einem Normalbefund wird die Drehung durch eine rasche kontraversive Augenbewegung ausgeglichen. Ist er pathologisch, zeigt sich eine gut sichtbare Korrektur-Sakkade [Halmagyi und Curthoys 1988].

1.2.2 Funktionstests des Utrikulus

Die Funktion des Utrikulus kann mittels Untersuchung des utrikulo-okulären Reflexes sowie der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) näher erfasst werden. Während die Prüfung des utrikulo-okulären Reflexes Informationen über die Funktion des peripher-vestibulären Systems liefert, kann über die Messung der SVV auch eine Aussage über die Integrität höherer Hirnzentren, wie den Thalamus und den vestibulären Kortex, getroffen werden [Dieterich und Brandt 1994; Clarke 2001]. Dabei liegt beiden Untersuchungsmethoden die Eigenschaft des Utrikulus zugrunde, Linearbeschleunigungen in der Horizontale wahrzunehmen. Die Erfassung des utrikulo-okulären Reflexes beruht auf dem Phänomen des ocular counter-rolling (s. Kapitel 1.1) und kann mittels Videookulografie erfolgen. Bei der Untersuchung der SVV fixiert der Patient eine Leuchtleiste, die nach seinem subjektiven Empfinden in aufrechter Position sowie in 20° Kippstellung vertikal eingestellt wird. Für beide Untersuchungsansätze standen lange Zeit nur Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die den Utrikulus bilateral stimulieren und prüfen konnten, was ihre diagnostische Aussagekraft einschränkte. Über das in der jüngeren Vergangenheit entwickelte Versuchsparadigma der exzentrischen Rotation ist es möglich, die Utrikuli seitengetreunt zu untersuchen und mögliche Einflüsse anderer Teile des peripher-vestibulären Systems weitgehend auszuschalten [Clarke und Engelhorn 1998; Clarke 2001].

1.2.3 Funktionstest des Sakkulus

Der Sakkulus ist der Teil des peripher-vestibulären Systems, der Änderungen von Gravitationsbeschleunigungen wahrnimmt. In den letzten Jahren wurde eine Methode entwickelt, die eine Funktionsprüfung des Sakkulus zulässt. Grundlage hierfür ist ein disynaptischer Reflexbogen, der seinen Ausgang an den Rezeptoren der Makulaorgane des Innenohrs nimmt und an den Motoneuronen des Muskulus Sternocleidomastoideus (SCM) endet. Dabei kommt es über eine Reizung der Makula sakkuli, mittels lauter akustischer Reize, im Muskulus Sternocleidomastoideus zu Mikrokontraktionen, die als elektrische Potenziale durch Oberflächenelektroden über dem Muskel abgeleitet werden können. Diese sogenannten vestibulär evozierten myogenen Potenziale

(VEMP) gelten somit als selektiver Sakkulustest [Colebatch und Halmagyi 1992; Hamann und Haarfeldt 2006].

Schon in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckte Tullio, dass es im Tierversuch durch die Applikation von akustischen Reizen bei Fensterung des oberen Bogengangs zu vestibulären Reaktionen im Sinne von Augen- und Kopfbewegungen kam [Scherer 1996]. Bereits im Jahr 1958 leiteten Geisler, Frishkopf und Rosenblith nach Applikation lauter akustischer Klick-Reize über dem höchsten Punkt der *Protuberantia occipitalis externa*, dem „inion“, elektrische Potenziale ab (inion response). Hier inserieren mehrere Nackenmuskeln, unter anderem der Muskel Trapezius. Sie nahmen zunächst an, dass es sich um kortikale Potenziale handelte [Geisler et al. 1958]. 1964 erfolgte durch Bickford et al. die Beobachtung, dass sich die Amplitude dieses polyphasischen elektrischen Potentials abhängig von dem Grad der tonischen Muskelspannung zeigte, wodurch sie folgerten, dass dieses Potenzial muskulärer Natur sein müsse. In nachfolgenden Arbeiten wurde seine Herkunft auf eine Reizung des vestibulären Systems zurückgeführt [Cody und Bickford 1969; Townsend und Cody 1971]. Es wurde angenommen, dass diese akustisch evozierten Potenziale sakkulärer Herkunft sind, was auch durch andere Studien unterstützt wurde [McCue und Guinan 1994; Murofushi et al. 1995]. Mit Hilfe des neuronalen Tracers Biocytin konnten Murofushi und Curthoys 1997 in Versuchen an Meerschweinchen histologisch belegen, dass tatsächlich der Sakkulus der Teil des Vestibularorgans ist, in welchem diese Potenziale generiert werden.

Evolutionstheoretisch ist der kochleäre Anteil des membranösen Labyrinths eine späte Entwicklung im Menschen. In niedrigeren Spezies, wie z.B. dem Fisch, agiert der Sakkulus bei Fehlen einer Kochlea als akustiksensitives Organ. Eine Sensitivität des Sakkulus auf akustische Reize wurde von verschiedenen Autoren auch für Säugetiere berichtet [Cazals et al. 1983; McCue und Guinan 1995]. Es wird angenommen, dass dies auf seine anatomische Nähe zur Fußplatte des Stapes zurückzuführen ist [Backous et al. 1999].

Aufgrund der Inkonsistenz des „inion response“ etablierte sich später der Muskel Sternocleidomastoideus (SCM) als Ableitort für die vestibulär evozierten myogenen Potenziale. Colebatch et al. verwendeten 1994 diese Methode zur Ableitung der VEMP

und zeigten, dass die so gemessenen Potenziale reproduzierbar sind und durch bestimmte Merkmale charakterisiert werden können. VEMP zeigen eine typische biphasische Wellenform mit jeweils einem negativen und einem positiven Peak, die in der allgemeinen Literatur je nach ihrer Polarität mit einem p=positiv und einem n=negativ bezeichnet und ihrer Latenz (in ms) nach als p13, p44, n23, n33 angegeben werden. Dabei ist eine positive Welle Ausdruck einer Inhibition, während der negativen Welle eine Exzitation zugrunde liegt [Colebatch und Rothwell 2004]. Es lassen sich zwei Potenzialkomplexe mit jeweils zwei Peaks unterscheiden, wobei der zeitlich frühere, als p13-n23 bezeichnete Komplex, vestibulärer Herkunft ist und durch die Aktivierung des Sakkulus entsteht. Der Ursprung des zweiten Potenzialkomplexes n33-p44 hingegen ist unklar und kann nicht bei allen Individuen nachgewiesen werden [Huang et al. 2004]. Es wird jedoch angenommen, dass es sich hierbei um ein Potenzial kochleären Ursprungs handelt [Colebatch et al. 1994; Hamann und Haarfeldt 2006]. Die Potenzialamplituden zeigen intraindividuelle Unterschiede und sind sowohl von der tonischen Muskelspannung als auch von der Intensität und der Frequenz des applizierten akustischen Stimulus abhängig [Colebatch et al. 1994; Lim et al. 1995; Todd et al. 2000; Akin und Murnane 2001; Welgampola und Colebatch 2001a; Akin et al. 2004; Colebatch und Rothwell 2004; Park et al. 2010]. Die Latenzen der Potenziale hingegen zeigen vor allem Abhängigkeit vom gewählten Stimulus [Welgampola und Colebatch 2001a; Wu et al. 2007].

Das neurophysiologische Substrat der Sakkulusstimulation durch akustische Reize ist ein erhöhtes inhibitorisches postsynaptisches Potenzial der zervikalen Flexormotoneurone, welches über ein inhibitorisches Interneuron des vestibulospinalen Trakts vermittelt wird. So kommt es über ein bilaterales symmetrisches Innervationsmuster einerseits zu inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen (IPSP) in ipsi- und kontralateralen Flexoren und andererseits zu exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen (EPSP) in ipsi- und kontralateralen Extensoren der Halsmuskulatur [Uchino et al. 1997; Kushiro et al. 1999].

Die Fortleitung der VEMP erfolgt ausgehend vom primären vestibulären Neuron im Sakkulus, über den Nervus vestibularis inferior, zum sekundären Neuron im Nucleus vestibularis lateralis als Teil des Vestibulariskernkomplexes [Murofushi et al. 1996; Sato

et al. 1997; Basta et al. 2005a]. Überwiegend über den Tractus vestibulospinalis medialis erreichen die Nervenfasern dann die Motoneurone des Muskulus Sternocleidomastoideus im Vorderhorn des Rückenmarks [Sato et al. 1997; Kushihiro et al. 1999; Wilson und Schor 1999; Kim et al. 2010]. So führt die akustische Reizung zu einer Erregung des ipsilateralen Sakkulus und zu einer reflektorischen Antwort im ipsilateralen M.Sternocleidomastoideus (s. Abb. 1).

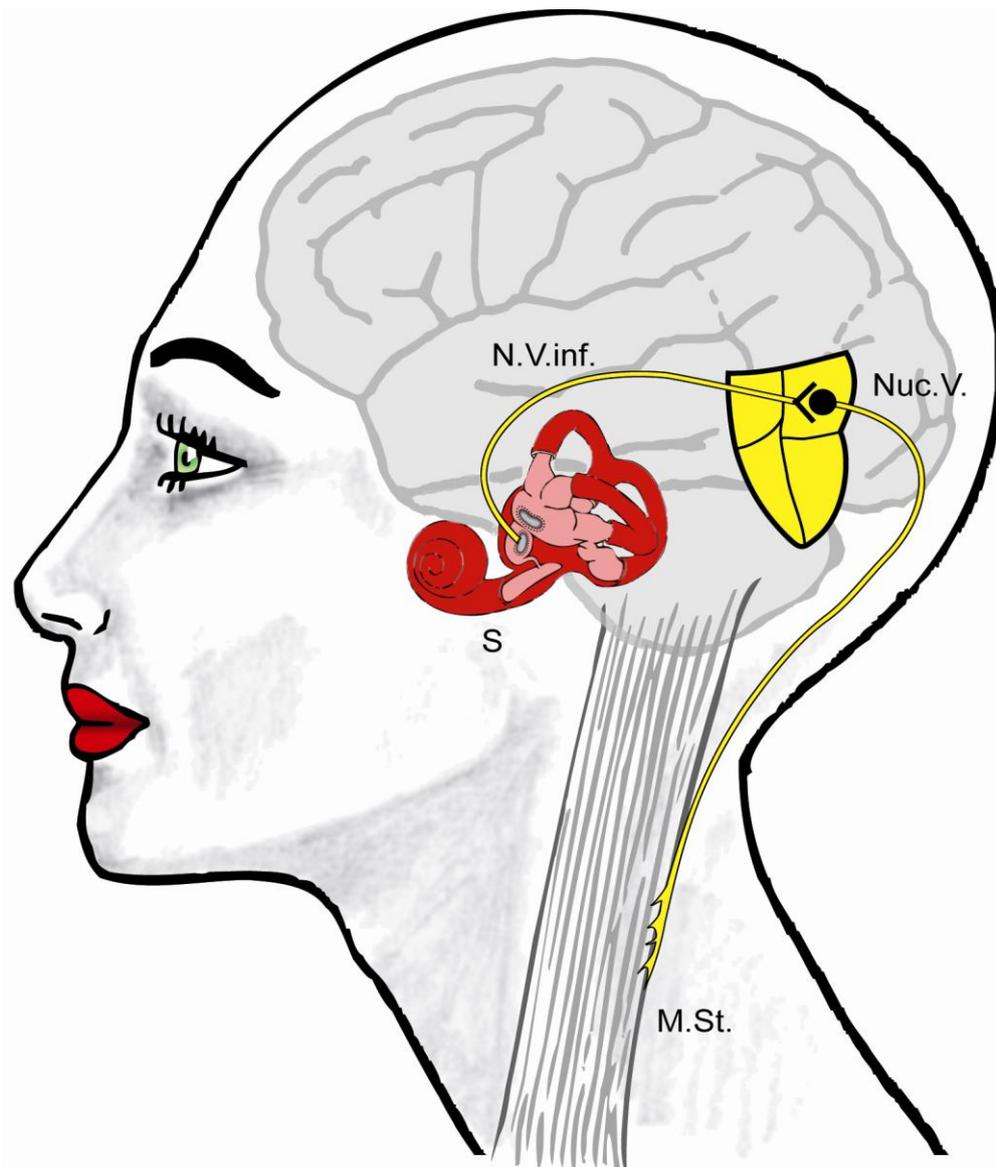


Abb. 1: Der vestibulokollische Reflexweg.
N.V. inf. = Nervus vestibularis inferior, *S* = Sakkulus, *Nuc. V.* = Nucleus vestibularis,
M. St. = Muskulus Sternocleidomastoideus.
(modifizierte Abb. aus Hain TC [2008])

Die Reizung des Sakkulus und somit die Messung von VEMP kann sowohl mittels Applikation eines akustischen Reizes über Luft- und Knochenleitung, durch galvanische Reizung als auch über eine mechanische Reizung, wie etwa über das Klopfen auf die Stirn mittels eines Reflexhammers, erfolgen [Halmagyi et al. 1995; Murofushi et al. 2002; Welgampola et al. 2003; Halmagyi et al. 2005]. Die Möglichkeit der Applikation akustischer Reize mittels Knochenleitung gewinnt besondere Bedeutung im Hinblick auf die Messung von Patienten mit Schallleitungshörstörungen ab einem Hörverlust von mehr als 10 dB HL, da ein akustisches Auslösen von VEMP über Luftleitung dann nicht mehr, bzw. nur eingeschränkt, möglich ist [Halmagyi et al. 1994; Sheykholeslami et al. 2000; Welgampola et al. 2003].

Sowohl die über Knochen- als auch die über Luftleitung vermittelten akustischen Reize scheinen dabei nicht nur den Sakkulus, sondern auch den Utrikulus zu reizen [Curthoys et al. 2004; Curthoys 2010]. Dennoch reflektiert die Ableitung von VEMP am ipsilateralen SCM aufgrund des am SCM wirkenden inhibitorischen Potenzials des sakkulokollischen Reflexwegs die Sakkulusfunktion [Curthoys 2010].

Die über Knochenleitung vermittelten akustischen Reize lösen im Gegensatz zu den über Luftleitung vermittelten akustischen Reizen VEMP bilateral aus [Welgampola et al. 2003]. Dabei ist die Amplitude des durch akustische Reize ausgelösten Potenzials, über Knochenleitung vermittelt, ipsilateral jedoch deutlich größer als bei mechanisch ausgelösten Potenzialen, die bilateral gleich große Amplituden zeigen [Welgampola et al. 2003]. Klinisch sind vor allem die über Luftleitung applizierten akustischen Reize aufgrund der besseren Anwendbarkeit und höheren Spezifität von Bedeutung. Hier können Klick-Reize und Tonbursts unterschieden werden. Gerade in Bezug auf die klinische Anwendung ist wichtig, dass für das Auslösen von VEMP durch Tonbursts niedrigere Schalldruckpegel benötigt werden als für Klick-Reize und die Amplituden der VEMP bei Messung mit Tonbursts größer sind als die von Klick-Reizen bei vergleichbarer Stimulusintensität [Welgampola und Colebatch 2001a; Wu et al. 2007].

Die physikalischen Parameter der verwendeten Stimuli können modifiziert werden, um VEMP optimal auszulösen. Dazu gehören die Frequenz der Reize, deren Intensität, Dauer und Wiederholungsrate. Ein Aspekt, der sich aus der sakkulären Herkunft der VEMP ergibt, ist ihre Frequenzselektivität [McCue und Guinan 1997; Todd et al. 2000;

Rauch et al. 2004; Park et al. 2010; de Oliveira Barreto et al. 2011]. Dieses Phänomen ist wahrscheinlich auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der Haarzellmembran des Sakkulus zurückzuführen [Welgampola und Colebatch 2001a].

Schon bei der Beschreibung des „inion response“ konnte dessen Abhängigkeit von der jeweiligen Frequenz des Stimulus festgestellt werden, welche im niedrigen Frequenzbereich anzusiedeln ist. Als optimal zur Auslösung von VEMP am SCM kann dabei eine Frequenz von 500 Hz angesehen werden [Janky und Shepard 2009; Park et al. 2010; de Oliveira Barreto et al. 2011].

Charakteristisch ist, dass relativ laute akustische Reize benötigt werden, um VEMP zu generieren. Unterhalb bestimmter Schwellenwerte können je nach Stimulus keine messbaren Potenziale am Muskel ausgelöst werden. Auch die Stimulusdauer zeigt Einfluss auf das Potenzial. So fanden Welgampola und Colebatch [2001a] zunächst eine Erhöhung der Reflexamplitude mit zunehmender Stimulusdauer, die sich im zeitlichen Verlauf jedoch wieder verringerte. Die initiale Zunahme der Potenzialamplitude führten sie dabei auf das Phänomen der zeitlichen Summation von Nervenaktionspotenzialen zurück, während die Abnahme der Amplitude bei weiterer Erhöhung der Stimulusdauer wahrscheinlich Folge der Aktivierung des Stapediusreflexes im Mittelohr ist, welcher den Schalldruckpegel verringert.

1.3 Neuropathia vestibularis

Der akute einseitige Vestibularisausfall ist charakterisiert durch plötzlich einsetzenden starken Drehschwindel, der über Tage bis Wochen anhalten kann und mit Stand- und Gangunsicherheit sowie vegetativer Begleitsymptomatik einhergeht. Er tritt beim Menschen meist im Alter von 30 bis 60 Jahren auf.

1.3.1 Pathogenese und Ätiologie

Die Genese dieser Erkrankung ist noch weitgehend ungeklärt. Es werden hauptsächlich virale Faktoren als ursächlich angenommen, doch auch vaskuläre oder autoimmunologische Faktoren können eine Rolle spielen [Schuknecht und Kitamura 1981; Gacek und Gacek 2002; Bartual-Pastor 2005]. Der Nervus vestibularis teilt sich in

eine Pars superior und inferior, deren Afferenzen im Ganglion vestibulare zusammenlaufen. Während die Pars superior des Vestibularnerven vor allem Afferenzen vom horizontalen und anterioren Bogengang sowie vom Utrikulus und anteilig vom Sakkulus führt, verlaufen in der Pars inferior Afferenzen vom posterioren Bogengang und der überwiegende Teil der Afferenzen des Sakkulus. Obwohl bei der Neuropathia vestibularis bevorzugt die Pars superior oder die Pars superior und inferior des Vestibularnerven betroffen sind [Fetter und Dichgans 1996; Chen et al. 2000; Aw et al. 2001], ist in der Literatur auch eine isolierte Neuritis vestibularis der Pars inferior des Vestibularnerven beschrieben, die sich dementsprechend in ihrer Diagnostik von der der Pars superior unterscheidet [Aw et al. 2001; Halmagyi et al. 2002; Iwasaki et al. 2005; Zhang et al. 2010].

1.3.2 Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist durch kontraversiven anhaltenden Drehschwindel, einen horizontal rotierenden Spontannystagmus sowie durch Fallneigung zur erkrankten Seite charakterisiert, die durch Kompensation über vestibulospinale Haltungsreflexe hervorgerufen wird. Begleitend besteht meist eine ausgeprägte vegetative Symptomatik in Form von Übelkeit und Erbrechen. Typischerweise kommt es nicht zu Hörverlust oder Tinnitus.

Es lassen sich ein akutes, subakutes und Kompensationsstadium unterscheiden. Im akuten Stadium stehen die oben beschriebenen Beschwerden im Vordergrund, die innerhalb von ein bis zwei Wochen abklingen. Beim Übergang über das subakute Stadium hin zum Kompensationsstadium spielen verschiedene Anpassungsmechanismen eine Rolle. Zum einen kommt es zur partiellen Wiederherstellung der Funktion des peripher-vestibulären Organs der betroffenen Seite, zum anderen zur Unterstützung und Anpassung durch das kontralaterale peripher-vestibuläre Organ und somato-sensorische und visuelle Afferenzen. Die wichtigste Rolle bei der Erholung des mit der Erkrankung einhergehenden Symptoms Schwindel spielt jedoch die zentral-vestibuläre Kompensation [Scherer 1996].

1.3.3 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt über die Prüfung des peripher-vestibulären Systems (s. Kapitel 1.2). Dabei zeigt sich im akuten Stadium ein rotierender Spontannystagmus in das gesunde Ohr. Seine Intensität nimmt dabei beim Blick zur gesunden Seite und oftmals auch bei der Lageprüfung mit Lage auf der erkrankten Seite zu. Der Rombergtest und der Unterberger-Tretversuch sind aufgrund der Balancestörung meist pathologisch und der Patient weist hier eine ipsilaterale Fallneigung auf. In der thermischen Prüfung zeigt sich meist ein Ausfall oder eine Untererregbarkeit der betroffenen Seite sowie eine Funktionsstörung im Kopfpulstest. Hinsichtlich der Diagnostik einer Beteiligung der Pars inferior des Vestibularnerven kann die VEMP-Untersuchung hinzugezogen werden [Nola et al. 2011]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt die subjektive Schwindelsymptomatik ab und in den klinischen Untersuchungen zeigt sich eine Abnahme der Intensität des Spontannystagmus, der letztendlich meist ganz verschwindet sowie eine deutliche Besserung in der Prüfung der vestibulospinalen Reflexe.

1.3.4 Therapie

Besonders in der akuten Phase der Erkrankung steht die symptomatische Therapie im Vordergrund. Es wird versucht, der oft massiven vegetativen Begleitsymptomatik mit Antivertiginosa, meist Dimenhydrinat, beizukommen. Da diese jedoch zentral wirken und somit die zentral-vestibuläre Kompensation verzögern können, sollten sie nur im Anfangsstadium verabreicht werden. Bei Bedarf kann zusätzlich ein Sedativum gegeben werden. Eine kurzdauernde Infusionstherapie mit Glukokortikoiden kann die Genesung zwar beschleunigen, hat aber keine Auswirkungen auf die Langzeitprognose der Erkrankung [Shupak et al. 2008]. Die zusätzliche Gabe von Valacyclovir auf Grundlage der Annahme einer viralen Genese der Erkrankung zeigte keinen Vorteil gegenüber der Glukokortikoidmonotherapie [Strupp et al. 2004]. Eine entscheidende Rolle in der Therapie der Erkrankung kommt der Verbesserung der zentralen Kompensation mittels Physiotherapie zur Stabilisation und Gleichgewichtsregulation zu [Strupp et al. 1998; Badke et al. 2004; Badaracco et al. 2007; Halmagyi et al. 2010].

2 Herleitung der Aufgabenstellung

- a) Für die Messung von VEMP gibt es bislang kein standardisiertes Messsystem. Da die Erhebung der Daten also an das in der jeweiligen Klinik verwendete System gekoppelt ist, soll die vorliegende Arbeit die optimalen Reizparameter für die Messung von VEMP für das in der Charité (Campus Mitte) im Jahr 2006 von Mitarbeitern der Klinik entwickelte Messsystem bestimmen.
- b) Gegenüber der Messung von VEMP mittels über Knochenleitung applizierter akustischer Reize, galvanischer oder mechanischer Reizung, bietet die Messung mit über Luftleitung applizierten akustischen Reizen den Vorteil der einfachen Anwendung und schnellen Durchführbarkeit und scheint somit als Screening-Methode zur Prüfung der Sakkulusfunktion im klinischen Alltag sinnvoll. Bisher konnten zwei akustische Reize, Tonbursts und Klick-Reize, für die Messung akustisch evozierter myogener Potenziale etabliert werden. Für die routinemäßige Durchführung der Untersuchung mit dem an der Charité (Campus Mitte) entwickelten Messsystem soll der optimale Reiz für die Messung von Patienten bestimmt werden.
- c) Da es sich um ein an der Charité (Campus Mitte) neues Messsystem handelt, soll auch dessen Zuverlässigkeit hinsichtlich der Diagnosestellung vestibulärer Funktionsstörungen untersucht werden.
- d) Weiterhin soll Gegenstand der Arbeit sein, wie aussagekräftig die VEMP-Messung in Bezug auf verschiedene Krankheitsbilder des vestibulären Systems ist, die im klinischen Alltag häufig sind und was von der Verwendung dieser Methode für die Diagnostik in der Zukunft erwartet werden kann. Dies soll am Beispiel der Neuropathia vestibularis geprüft werden.
- e) Ergänzend zur Verwendung von VEMP bei bestimmten Krankheitsbildern soll untersucht werden, ob die Messung von VEMP bei Patienten mit Schwindelbeschwerden unklarer Genese bei Ausreizung herkömmlicher Untersuchungsmethoden zur weiteren Diagnostik herangezogen werden kann.

3 Methodik

3.1 Probanden

Mit dem vorliegenden Messsystem erfolgte die Registrierung von insgesamt 40 gesunden, normalhörenden freiwilligen Probanden im Lebensalter zwischen 20 und 30 Jahren. Durch einen Aushang konnten 20 Männer und 20 Frauen mit einem mittleren Lebensalter von $25,0 \pm 2,3$ Jahren für die Untersuchung herangezogen werden. Mittels Impedanzmessung und Standard-Tonschwellenaudiogramm wurde geprüft, ob die audiometrischen Kriterien der Normakusis vorlagen [ISO 7029: 2000]. Über die otoskopische Untersuchung wurden der intakte Zustand und die Reizlosigkeit des Trommelfells festgestellt und eventuell den Gehörgang verlegendes Zerumen entfernt. Weiterhin wurden bei allen Probanden anamnestisch Ohrerkrankungen und -symptome, insbesondere Tinnitus, sowie vestibuläre, neurologische und muskuläre Vorerkrankungen, Schwindelbeschwerden und die Einnahme zentral wirkender Medikamente ausgeschlossen. Um eventuelle Einflüsse der Händigkeit der Probanden auf die Messung von VEMP zu umgehen, erfolgte ausschließlich die Messung von Rechtshändern.

3.2 Patienten

Es erfolgte die Messung von Patienten aus der Schwindelsprechstunde der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte. Dabei wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit Neuropathia vestibularis und Patienten mit Schwindelbeschwerden unklarer Genese.

Ausschlusskriterien für alle Patienten, unabhängig von der vorliegenden Erkrankung, waren eine Schalleitungskomponente von mehr als 10 dB HL im Tonschwellenaudiogramm und anamnestisch bekannte zusätzliche Erkrankungen des Innenohrs oder des Vestibularnerven sowie vorausgegangene chirurgische Interventionen im Bereich des Hörorgans. Weiterhin wurden solche Patienten ausgeschlossen, denen es aufgrund fortgeschrittenen Lebensalters oder anderer körperlicher Funktionseinschränkungen

nicht möglich war, die Anforderungen der Untersuchung, nämlich das Heben und Halten des Kopfes aus dem Liegen, zu erfüllen.

3.2.1 *Neuropathia vestibularis*

Diese Gruppe umfasste 23 Patienten mit einer Neuropathia vestibularis. Durch Akteneinsicht wurden als Einschlusskriterien ein ein- oder beidseitiger Ausfall oder eine Untererregbarkeit in der kalorischen Prüfung und anamnestisch mindestens eine Episode von Drehschwindel ohne Hörverlust definiert. Es erfolgte die VEMP-Messung in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zum Krankheitsereignis. Sechs Patienten wurden in der akuten Krankheitsphase bis zu einer Woche nach Beginn der Symptomatik untersucht, fünf Patienten innerhalb eines halben Jahres und sechs Patienten innerhalb eines Jahres nach Symptombeginn. Bei vier Patienten erfolgte die Messung in einem Zeitraum von zwei und bei zwei Patienten von drei Jahren nach der akuten Krankheitsphase.

3.2.2 *Schwindel unklarer Genese*

Diese Gruppe umfasste 29 Patienten mit Schwindelbeschwerden unterschiedlicher Charakteristik, bei denen durch herkömmliche, in der Klinik zur Verfügung stehende Untersuchungsmethoden, keine peripher- oder zentral-vestibuläre Störung diagnostiziert werden konnte.

3.3 Messsystem

3.3.1 *Hardware*

Zur Messung der VEMP wurde ein an der HNO-Klinik der Charité entwickeltes System verwendet. Das zentrale Steuer- und Bedieninstrument stellt dabei ein kommerzieller PC dar, der mit einer speziellen zusätzlichen Soundkarte aus dem professionellen Musikbereich (Delta 44 der Fa. M-AUDIO) für die elektrische Reizausgabe (DA-Wandler) sowie die elektrische Signalerfassung (AD-Wandler) ausgestattet ist (s. Abb.2). Dabei werden die elektrischen Reizausgaben und die Aufnahme der Potenziale

durch zwei getrennte Kanäle mit jeweiliger Abtastfrequenz von 44 kHz realisiert. Für die akustische Reizstimulation wird der in der Audiometrie als Standardkopfhörer verwendete Schallwandler DT 48 (Fa. Beyer) eingesetzt. Die mit Oberflächenelektroden erfassten analogen EMG-Signale werden mit einem rauscharmen Biosignalvorverstärker (Eigenbau der Abteilung) um 60 dB verstärkt und Bandpass gefiltert (Eckfrequenzen 22 Hz und 22 kHz), bevor sie digitalisiert werden. Die Synchronisierung zwischen Reizausgabe und Biosignalaufnahme erfolgt durch den PC.

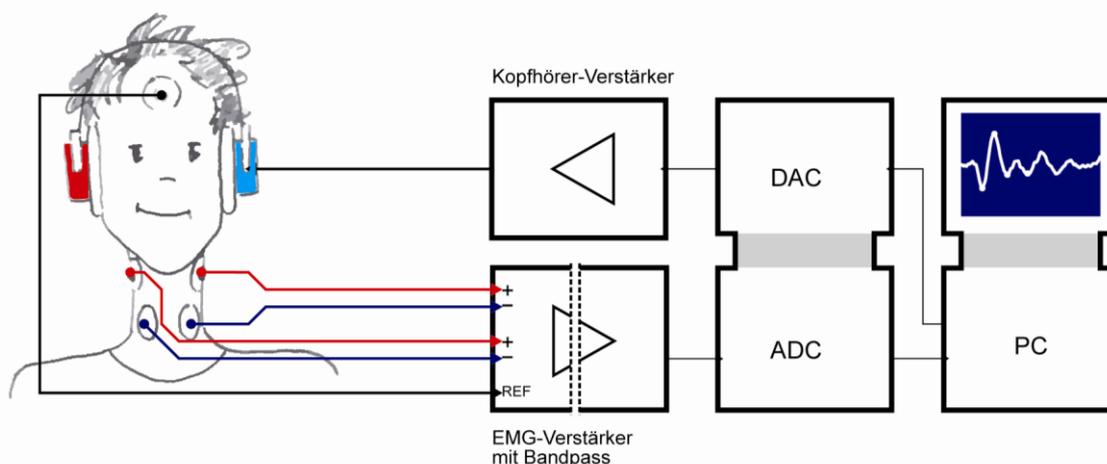


Abb. 2: Schematische Darstellung des Messsystems.

3.3.2 Software

Die Steuerung des Messsystems sowie die Verarbeitung und Analyse der VEMP wird mit selbst erstellten Programmen und mit dem Softwarepaket MATLAB V.13 auf Basis des Betriebssystems Windows XP realisiert.

3.3.3 Verwendete Stimuli

Es können sowohl kurze Tonbursts als auch Klick-Reize ausgegeben werden. Das Zeitsignal des Tonburst ist ein sehr kurzer Sinuston mit einer Frequenz von 500 Hz und einer Plateaudauer von 4 ms sowie einer Ein- und Ausschwingdauer von 1 ms, gewichtet mit einer $\cos/4$ -Funktion, um Ein- und Ausschaltartefakte zu vermeiden.

Der verwendete Klick-Reiz ist ein biphasischer elektrischer Stimulus von 150 μ s Dauer. Die wählbaren kalibrierten Reizpegel nach der Schallwandlung betragen jeweils 120, 125 und 130 dB SPL.

3.3.4 Signalverarbeitung und -auswertung

Die Verarbeitung des Signals erfolgt über eine kanalgetrennte Erfassung der EMG-Signale von 40 ms Dauer (sweeps), die mit dem Ausgabezeitpunkt der Stimuli getriggert werden. So können zeitsynchron nach jedem akustischen Reiz die sweeps zwischengespeichert und 120 artefaktfreie sweeps sowohl ipsi- als auch kontralateral gemittelt werden. Eine Wichtung der Amplituden jedes sweep erfolgt durch die Berücksichtigung des jeweiligen Ruhe-EMG, das jeweils 20 ms vor dem Reiztrigger erfasst wird und der Amplitudennormierung der folgenden sweeps dient. Eine Qualitätsbewertung der Biosignale erfolgt durch die getrennte Mittelung aller geraden und ungeraden sweeps durch eine Berechnung der Kreuz-Korrelationsfunktion (KKF) der beiden Buffer. Dadurch ergeben sich Q-Werte zwischen -1 und +1, wobei vollkommen identische sweeps einen Wert von $Q = +1$ ergeben würden; Q -Werte $\geq 0,5$ bedeuten bereits eine gute Reproduzierbarkeit der Signale. Die quantitative Auswertung und Ergebnisreduktion der gemittelten VEMP erfolgt nach jeder Messung durch die manuelle Bestimmung der Maxima und Minima des evozierten Potenzials (p13, n23, n33, p44). Die Darstellung des Messergebnisses im Auswertefenster kann Abb. 3 entnommen werden. Die Daten der Latenzen und Amplituden der VEMP werden zu den personenbezogenen Daten gespeichert.

Die Schalldruckpegel beider Stimuli werden nach Kalibrierung in dB SPL angegeben und die Amplituden der evozierten Potenziale als peak-to-peak Amplituden ausgewertet. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit erfolgt deren Darstellung im Ergebnistext als dB und Amplitude_{pp}.

Methodik

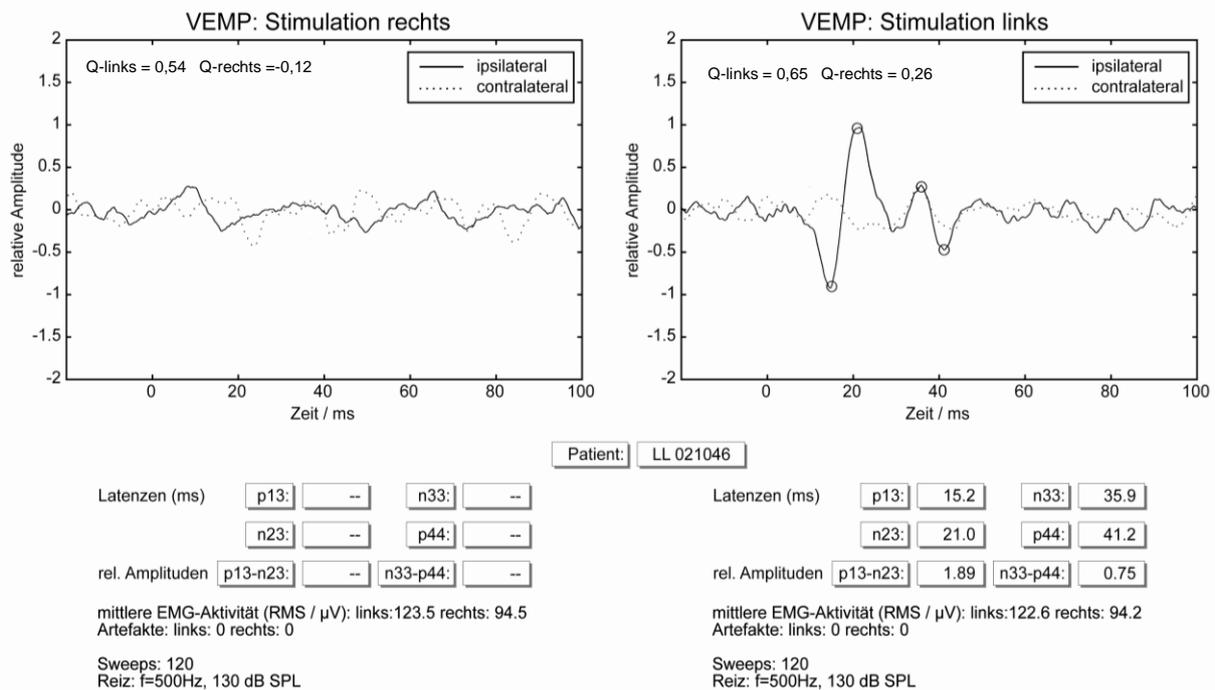


Abb. 3: Darstellung der Auswertefenster eines untersuchten Patienten.

Um die Patientensicherheit zu gewährleisten, verhindert eine an den Kopfhörer angepasste Sicherheitsabschaltung im System die Ausgabe eines zu lauten Stimulus, der durch eventuell auftretende Fehlfunktionen in der Software oder im Betriebssystem entstehen und zu einer Schädigung des Gehörs führen könnte. Zusätzlich wurde der in der Studie verwendete Reizpegel auf einen Maximalwert von 130 dB SPL begrenzt. Neben dem ausschließlich bei der Hardware realisierten Sicherheitsmechanismus wurde ein weiterer in der Bediensoftware realisiert. Dabei funktioniert die Sicherheitsabschaltung mit jedem Verstärker und ist auf den verwendeten Kopfhörer angepasst.

3.4 Untersuchungsablauf

Vor der Registrierung erfolgte zunächst die Aufklärung von Probanden und Patienten über den Ablauf der Untersuchung und die Instruierung zur optimalen Kopfhaltung für die Messung der VEMP. Probanden und Patienten wurden dazu angehalten, dem Untersucher bei als subjektiv zu laut empfundenen Reizen sofort Bescheid zu geben, so dass die Messung abgebrochen werden konnte.

Die Elektromyografie (EMG) erfolgte über Oberflächenelektroden. Dabei wurden für die Messung jedes Probanden/Patienten 5 Klebeelektroden (Ag/AgCl) verwendet. Um optimale Ableitbedingungen zu gewährleisten, wurde vor jeder Messung durch Umschalten am EMG-Verstärker überprüft, dass die Übergangswiderstände jeder Ableitelektrode kleiner als 5 kOhm waren. Zur Verringerung des Hautwiderstands wurden die zur Anbringung der Elektroden vorgesehenen Hautstellen zunächst mittels Hautdesinfektionsmittels gereinigt. Der Proband/Patient wurde aufgefordert, seinen Kopf zur Seite zu drehen, so dass sich der Muskel Sternocleidomastoideus kontrahierte und zur optimalen lokalen Fixierung der Elektroden sichtbar, beziehungsweise palpabel, wurde. Eine positive Elektrode wurde im mittleren Drittel des Muskulus Sternocleidomastoideus mit einem Abstand von etwa 5 cm zum Mastoid platziert, eine negative Elektrode auf dem Muskel kurz oberhalb des Sternums sowie eine Masseelektrode auf der Stirn (s. Abb. 4). Vor dem Start jeder Messung erfolgte die Beurteilung des individuellen Ruhe-EMG auf dem Monitor sowie die Kontrolle des Kopfhörersitzes. Um einen genügend hohen Muskeltonus zu erzielen, wurden die Probanden angehalten, den Kopf während der Messung aus liegender Position heraus nach vorn anzuheben. Elektrodensitz und EMG-Signal konnten über den Monitor während der Messung kontrolliert werden. Die Augen der Untersuchten blieben während der gesamten Messung geschlossen und es erfolgte die notwendige Vertäubung des Gegenohrs mittels weißen Rauschens.



Abb. 4: Anordnung der Messelektroden in liegender Position auf dem M. sternocleidomastoideus und der Masselektrode auf der Stirn.

Auf eine VEMP-Messung mittels Knochenleitungshörer wurde aus technischen Gründen verzichtet, wodurch auch das Risiko des kontralateralen Überhörens verringert wurde.

3.4.1 Messung der Probanden

Es erfolgten pro Proband je 14 Messungen mit zwei unterschiedlichen Reizen sowie eine Leermessung ohne Reizdarbietung auf jeder Seite zur Kontrolle. Es wurden dabei sowohl Klick-Reize als auch kurze Tonbursts mit einer Frequenz von 500 Hz jeweils in Luftleitung dargeboten. Beide Reize wurden nacheinander, zufällig verteilt über einen 48 DT Kopfhörer mit Lautstärkepegeln von jeweils 120, 125 und 130 dB SPL appliziert. Dabei erfolgte die akustische Stimulation jeweils monaural, die EMG-Ableitung aber sowohl ipsi- als auch kontralateral. Für die Stimulation mit dem Tonburst von 130 dB erfolgte für jede Seite eine Wiederholungsmessung zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit.

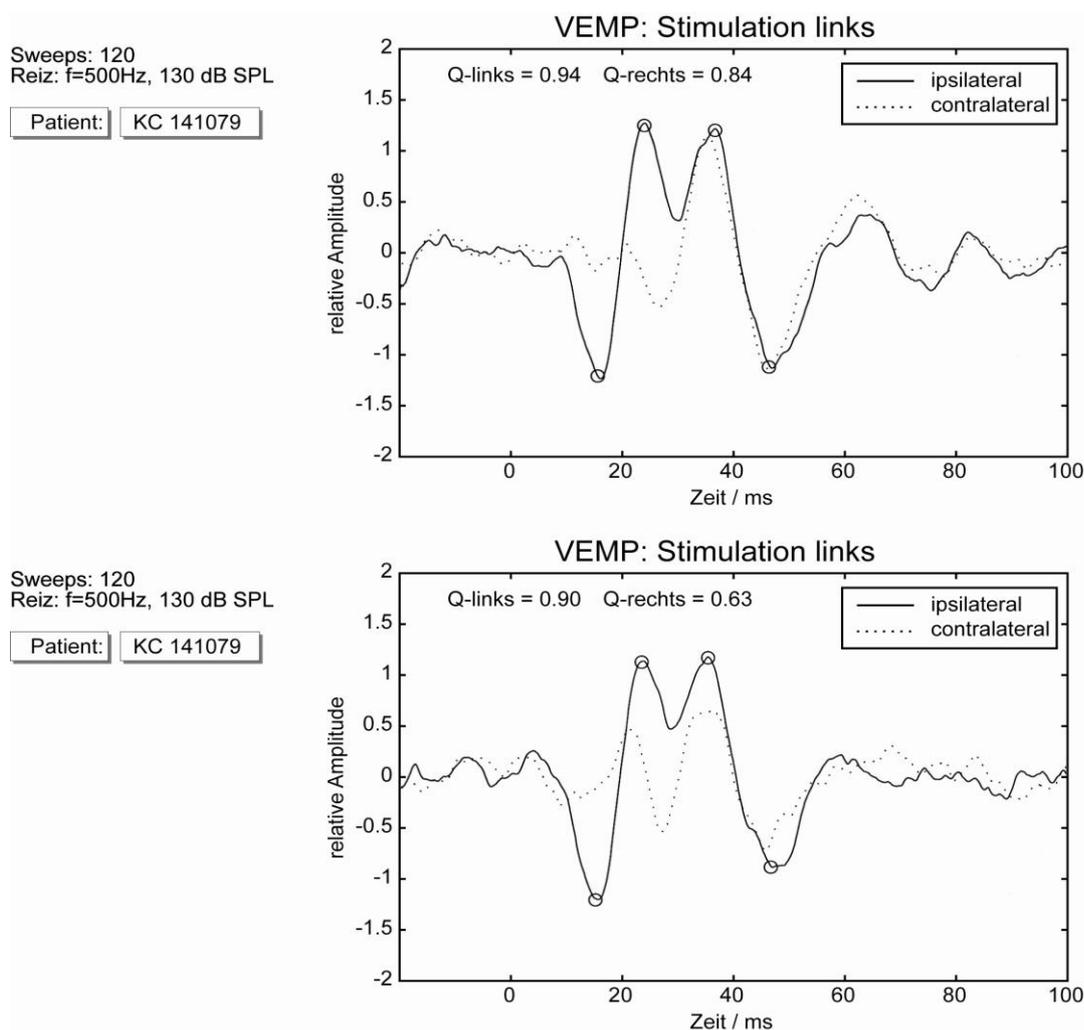


Abb. 5: Beispiel für eine Wiederholungsmessung zur Prüfung der Reproduzierbarkeit.

Die Festlegung der Lautstärkepegel erfolgte nach der Richtlinie 2003/10/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Februar 2003 über Mindestvorschriften zum Schutz von Sicherheit und Gesundheit der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch physikalische Einwirkungen (Lärm). Die Reizapplikation wurde seitengetreunt zunächst für die rechte und anschließend für die linke Seite durchgeführt. Synchron zu jeder Messung erfolgte die Ableitung des Spontan-EMG zur Überprüfung der Muskelaktivität. Zwischen den VEMP-Registrierungen mit verschiedenen Reizen wurde eine Pause von etwa zwei Minuten sowie eine viertelstündige Erholungszeit zwischen den Messungen

der rechten und linken Seite eingehalten. In diesen Pausen konnten die Probanden den Kopf ablegen und die Halsmuskulatur entspannen.

Nach Abschluss der Gesamtmessung mit allen Reizparametern, die insgesamt etwa 20 Minuten dauerte, wurden die Latenzen der Potenziale p13, n23, n33, p44 durch den gleichen Untersucher sowie die Amplituden_{pp} der Potenzialkomplexe p13-n23 und n33-p44 für jeden Reiz pro Seite und der Faktor Q für jede Messung ipsi- und kontralateral durch das Messsystem ermittelt.

Im Anschluss an die Messungen der hörgesunden Probanden erfolgte die statistische Auswertung der Daten zur Bestimmung der optimalen Reizparameter für die Registrierung der VEMP bei gegebenem Reizparadigma. Um eine möglichst hohe Qualität der Messergebnisse für die statistische Analyse gewährleisten zu können, erfolgte der Ausschluss von Probanden mit einem Asymmetrie-Quotienten (VAR) von $\geq 0,4$, sowohl im Seitenvergleich von rechter und linker Reizseite beim Tonburst von 130 dB als auch im Vergleich der Reproduzierbarkeitsmessung einer Seite. Die Berechnung dieses Quotienten erfolgte nach Welgampola und Colebatch [2001b] über folgende Formel: $(A1-A2)/(A1+A2)$, wobei A1 die jeweils größere und A2 die jeweils kleinere Amplitude_{pp} darstellt. Die Probanden, die dieses Ausschlusskriterium erfüllten, aber ipsilateral Q-Werte $< 0,5$ aufwiesen, wurden als statistische Ausreißer deklariert.

Methodik

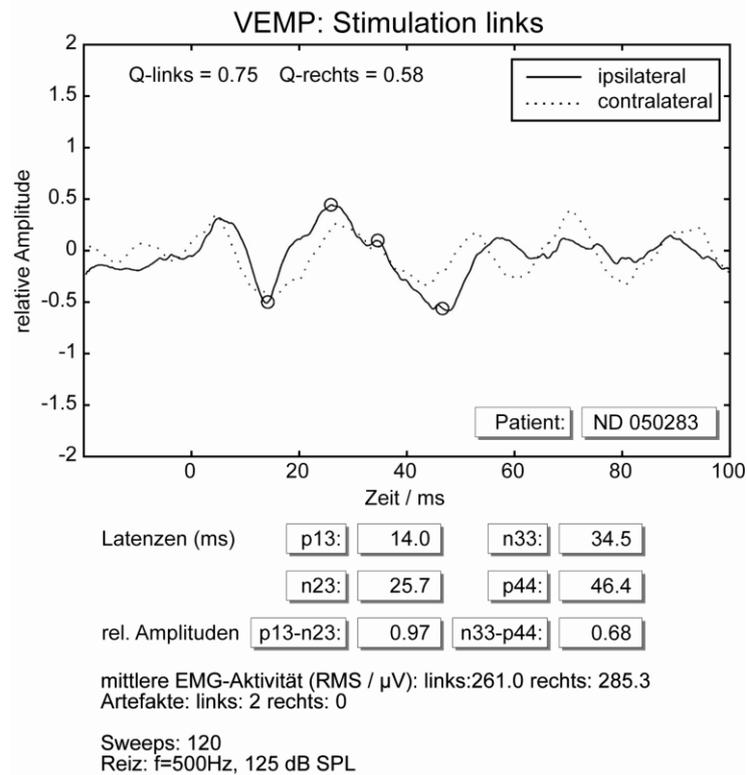
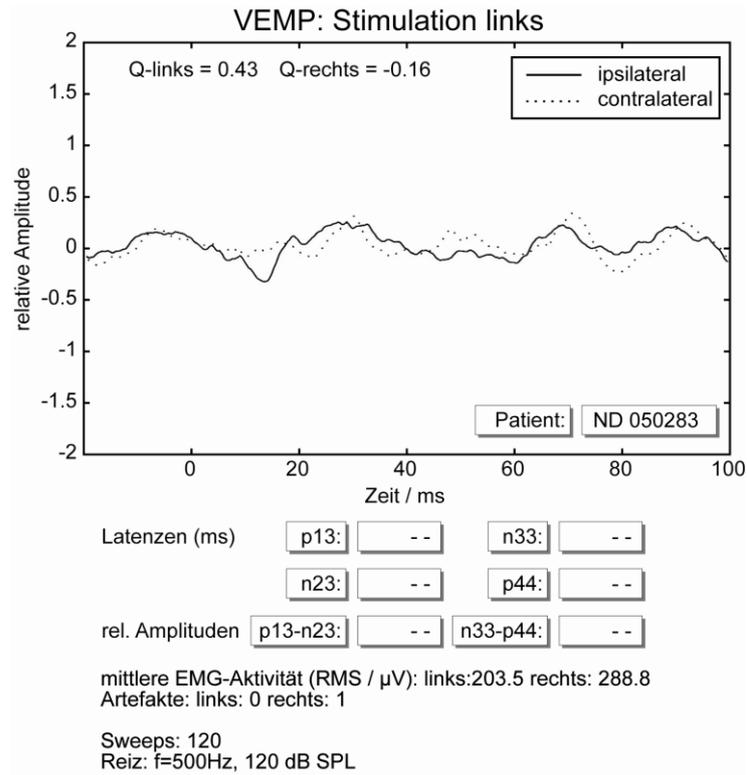


Abb. 6: Beispiel für eine Messung mit qualitativ schwachen Potenzialen.

3.4.2 Messung der Patienten

Durch die statistische Auswertung der Ergebnisse bei Gesunden konnte der Tonburst, appliziert bei 130 dB SPL, als optimaler Reiz zur Ableitung von VEMP für das verwendete Messsystem bestimmt werden. Mit diesem akustischen Reiz erfolgte daher nun die Registrierung der VEMP für alle Patienten dieser Studie. Diese wurden im Rahmen der in der Schwindelsprechstunde durchgeführten Diagnostik über die Untersuchung aufgeklärt und entsprechend des oben dargestellten Versuchsaufbaus untersucht. Dabei erfolgten insgesamt nur zwei Messungen, jeweils für die rechte und linke Seite, zwischen denen eine Ruhezeit von zwei Minuten eingehalten wurde, in der die Patienten den Kopf ablegen und die Halsmuskulatur entspannen konnten. Die akustische Stimulation erfolgte analog zur Messung des Probandenkollektivs monaural und die EMG-Ableitung zweikanalig, ipsi- und kontralateral, in gleicher Weise wie oben beschrieben. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde dann aufgrund der eindeutigeren Datenlage nur der Potenzialkomplex p13-n23 betrachtet.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Ergebnisse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 16.0. Zum Vergleich der beiden Reize, Tonburst und Klick-Reiz, sowie der Latenzen und Q-Werte der rechten und linken Reizseite wurde der verteilungsfreie Wilcoxon-Test verwendet. Der Vergleich zwischen Männern und Frauen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test, welcher ebenfalls verteilungsfrei ist. Über den Friedmanntest erfolgte der Vergleich von Klickreizen und Tonbursts und der ipsilateralen Q-Werte bezüglich der verschiedenen Reizpegel. Weiterhin wurde die ANOVA-Regressionsanalyse zur Analyse des Zusammenhangs von Latenzen und verwendetem Stimulus angewandt.

4 Ergebnisse

4.1 VEMP bei Probanden

4.1.1 Definition der Ausreißer

Gemäß der im Kapitel 3.4.1 festgelegten Kriterien wurden die Ergebnisse von 4 Probanden als Ausreißer deklariert. Es gingen somit 36 hörgesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von $25 \pm 2,26$ Jahren in die Auswertung ein. Davon waren 19 weiblich und 17 männlich.

4.1.2 Vergleich von Klick-Reizen zu Tonbursts

Um die unterschiedlichen Reize vergleichen zu können, wurden sie sowohl hinsichtlich der Amplituden_{pp} des Potenzialkomplexes p13-n23 bei jeweils unterschiedlichem Schalldruckpegel als auch hinsichtlich ihrer Latenzen p13 und n23 bei einem Pegel von 130 dB verglichen. Die Auswertung erfolgte seitengetreunt für die rechte und linke Reizseite. Zudem erfolgte bei einem weitgehend ausgeglichenen Geschlechterverhältnis im Probandenkollektiv der Vergleich zwischen Männern und Frauen.

Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) der VEMP-Amplituden_{pp} beim Vergleich von Tonbursts und Klick-Reizen. Mit dem Tonburst von 130 dB konnten bei allen 36 Probanden deutlich ausgeprägte VEMP mit einer Amplitude_{pp} von im Mittel $2,7 \pm (0,68)$ μV für die linke Reizseite und $2,5 \pm (0,77)$ μV für die rechte Reizseite evoziert werden. Im Gegensatz dazu konnten mit Klick-Reizen von 130 dB auf der linken Reizseite nur bei 31 und auf der rechten Reizseite bei 33 Probanden deutliche VEMP ausgelöst werden. Die Amplituden_{pp} erreichten dabei Werte im Mittel von $1,70 \pm (0,13)$ μV für die linke Reizseite und $1,8 \pm (0,33)$ μV für die rechte Reizseite. Abb. 7 zeigt exemplarisch den Unterschied der Amplituden_{pp} von Klick-Reizen und Tonbursts bei einem Patienten abhängig vom Reizpegel.

Ergebnisse

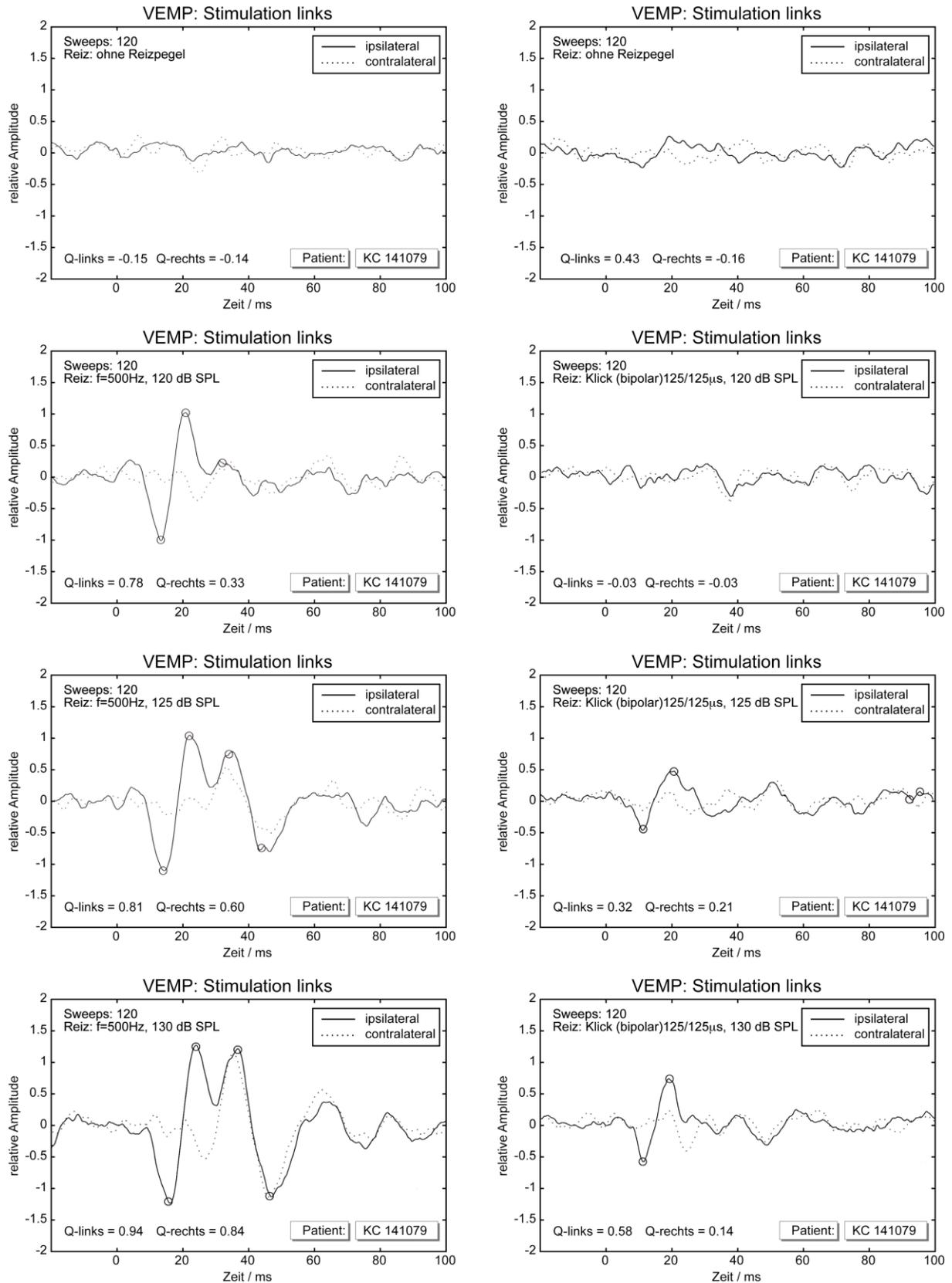


Abb. 7: Vergleich der Potenzialkomplexe von Tonbursts (linke Spalte) und Klick-Reizen (rechte Spalte) mit Zunahme des Reizpegels.

Ergebnisse

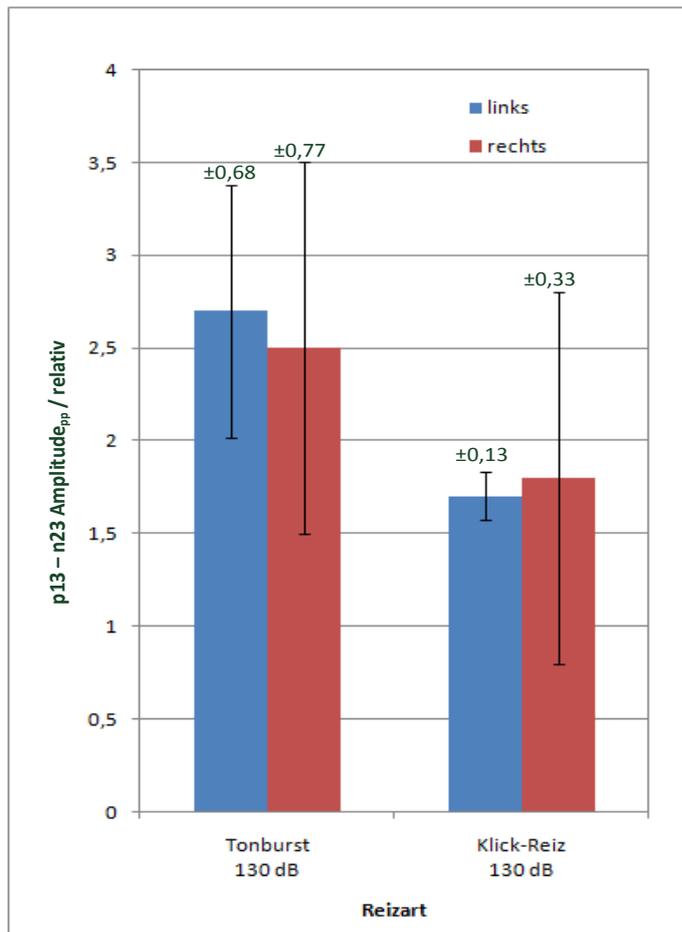


Abb. 8: VEMP-Amplituden_{pp} von Tonbursts und Klick-Reizen für die rechte (rot) und die linke (blau) Reizseite.

Beim Vergleich der Latenzen p13 und n23 der beiden verwendeten Reize zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$), wobei Tonbursts deutlich längere Latenzen aufwiesen als Klick-Reize bei gleicher Stimulusintensität, wie aus Tab. 1 hervorgeht. Auch die ANOVA-Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang der Latenzen von p13 und n23 und dem verwendeten Reiz bei einem korrigierten R-Quadrat von 0,4.

Ergebnisse

Tab. 1: Latenzen p13 und n23 für Tonburst und Klick-Reiz bei 130 dB.

| Reizseite links | | |
|----------------------------------|--------------------|----------------------|
| | Tonburst 130 dB | Klick-Reiz 130 dB |
| Latenz p13 (ms) $\bar{x} \pm SD$ | 14,9 ±(1,10) | 11,3 ±(0,17) |
| Latenz n23 (ms) $\bar{x} \pm SD$ | 24,3 ±(2,04) | 19,2 ±(2,38) |

$\bar{x} \pm SD$ =Mittelwert ± Standardabweichung, dB=Dezibel Schalldruckpegel, ms=Millisekunden.

| Reizseite rechts | | |
|----------------------------------|--------------------|----------------------|
| | Tonburst 130 dB | Klick-Reiz 130 dB |
| Latenz p13 (ms) $\bar{x} \pm SD$ | 14,4 ±(1,16) | 11,4 ±(0,46) |
| Latenz n23 (ms) $\bar{x} \pm SD$ | 23,6 ±(1,83) | 20,3 ±(0,67) |

$\bar{x} \pm SD$ =Mittelwert ± Standardabweichung, dB=Dezibel Schalldruckpegel, ms=Millisekunden.

Der statistische Vergleich zwischen Männern und Frauen ergab nur einen schwach signifikanten Unterschied ($p < 0,047$) für die Latenz n23 der linken Reizseite gemessen mit Tonburst sowie einen signifikanten Unterschied für die Latenz p13 gemessen mit Klick-Reiz für die rechte Reizseite ($p < 0,02$). Beim intergeschlechtlichen Vergleich der anderen Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.1.3 Vergleich der Reizpegel

Die Beziehung der Latenzen p13 und n23 sowie der Amplitude_{pp} p13-n23 zum Reizpegel wurde für beide Reize getrennt jeweils für die rechte und linke Reizseite betrachtet. Dabei zeigten sich erneut deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Stimuli. Mit zunehmendem Pegel kam es für Tonbursts zu einer signifikanten Zunahme der Amplituden_{pp} ($p < 0,01$) und Verlängerung der Latenzen p13 und n23 ($p < 0,01$). Es zeigte sich eine Zunahme der Amplituden_{pp} von maximal 2,4 μV bei Tonbursts von 120 dB auf bis zu 4,37 μV bei 130 dB für die rechte Reizseite und von maximal 3,23 auf bis zu 4,46 μV für die linke Reizseite.

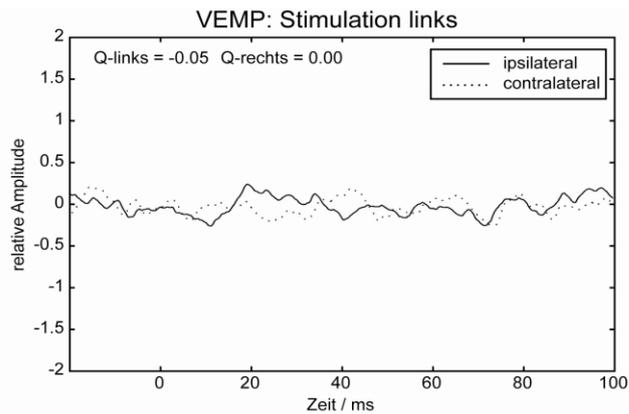
Zwar zeigte sich bei der Applikation von Klick-Reizen unterschiedlicher Pegel ebenfalls eine Tendenz zu einer Zunahme der Amplituden_{pp} mit höherem Pegel, doch konnte ein signifikantes Ergebnis nur für die rechte Reizseite festgestellt werden ($p < 0,03$). Veränderungen der Latenzen p13 und n23 in Bezug zum Reizpegel waren beidseits nicht signifikant.

Eine Übersicht über das Verhalten der Amplituden_{pp} und der Latenzen in Bezug zum Reizpegel geben Abb. 9 und Tab. 2 und 3.

Ergebnisse

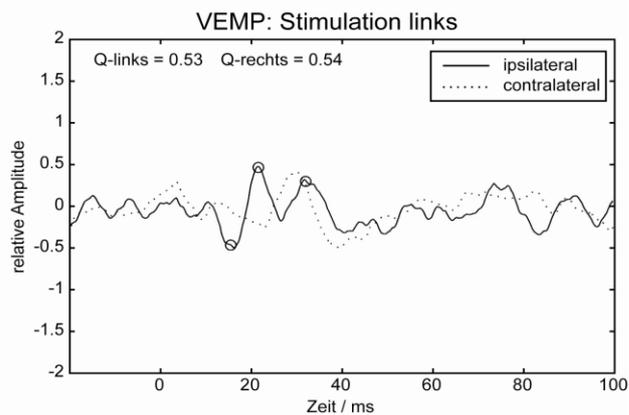
Sweeps: 120
Reiz: ohne Reizpegel

Patient: TK 121280



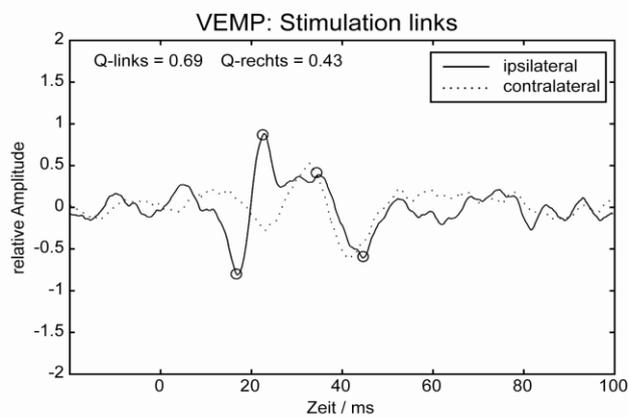
Sweeps: 120
Reiz: f=500Hz, 120 dB SPL

Patient: TK 121280



Sweeps: 120
Reiz: f=500Hz, 125 dB SPL

Patient: TK 121280



Sweeps: 120
Reiz: f=500Hz, 130 dB SPL

Patient: TK 121280

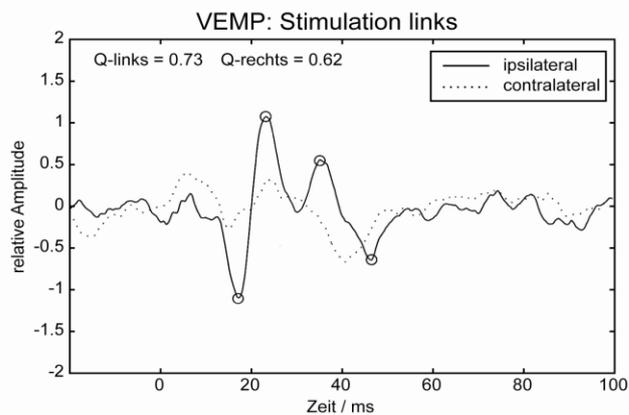


Abb. 9: Zunahme der VEMP-Amplituden mit Zunahme des Reizpegels.

Ergebnisse

Tab. 2: Verhalten der Latenzen p13 und n23 und der Amplitude_{pp} p13-n23 in Abhängigkeit vom Reizpegel für die linke Reizseite.

| Tonburst | | | |
|-----------------|---|--|--|
| | Amplitude _{pp} p13-n23 (μV) $\bar{x} \pm SD$ | Latenz p13 (ms) $\bar{x} \pm SD$ | Latenz n23 (ms) $\bar{x} \pm SD$ |
| Pegel 0 dB | 0,0 ±(0,0) | 0,0 ±(0,0) | 0,0 ±(0,0) |
| Pegel 120 dB | 1,1 ±(0,26) | 13,5 ±(1,15) | 22,2 ±(2,74) |
| Pegel 125 dB | 2,2 ±(0,72) | 14,5 ±(1,09) | 23,5 ±(2,31) |
| Pegel 130 dB | 2,7 ±(0,68) | 14,9 ±(1,10) | 24,3 ±(2,04) |

$\bar{x} \pm SD$ =Mittelwert ± Standardabweichung, dB=Dezibel Schalldruckpegel, ms=Millisekunden, μV=Mikrovolt.

| Klick-Reiz | | | |
|-------------------|---|--|--|
| | Amplitude _{pp} p13-n23 (μV) $\bar{x} \pm SD$ | Latenz p13 (ms) $\bar{x} \pm SD$ | Latenz n23 (ms) $\bar{x} \pm SD$ |
| Pegel 0 dB | 0,0 ±(0,0) | 0,0 ±(0,0) | 0,0 ±(0,0) |
| Pegel 120 dB | 1,2 ±(0,21) | 11,5 ±(1,13) | 19,2 ±(1,65) |
| Pegel 125 dB | 1,3 ±(0,01) | 10,8 ±(0,00) | 18,8 ±(1,78) |
| Pegel 130 dB | 1,7 ±(0,13) | 11,3 ±(0,17) | 19,2 ±(2,38) |

$\bar{x} \pm SD$ =Mittelwert ± Standardabweichung, dB=Dezibel Schalldruckpegel, ms=Millisekunden, μV=Mikrovolt.

Ergebnisse

Tab. 3: Verhalten der Latenzen p13 und n23 und der Amplitude_{pp} p13-n23 in Abhängigkeit vom Reizpegel für die rechte Reizseite.

| Tonburst | | | |
|-----------------|---|--|--|
| | Amplitude _{pp} p13-n23 (μV) $\bar{x} \pm SD$ | Latenz p13 (ms) $\bar{x} \pm SD$ | Latenz n23 (ms) $\bar{x} \pm SD$ |
| Pegel 0 dB | 0,0 ±(0,0) | 0,0 ±(0,0) | 0,0 ±(0,0) |
| Pegel 120 dB | 1,4 ±(0,51) | 13,2 ±(1,21) | 21,8 ±(1,33) |
| Pegel 125 dB | 2,0 ±(0,68) | 14,3 ±(0,88) | 23,2 ±(1,37) |
| Pegel 130 dB | 2,5 ±(0,77) | 14,4 ±(1,16) | 23,6 ±(1,83) |

$\bar{x} \pm SD$ =Mittelwert ± Standardabweichung, dB=Dezibel Schalldruckpegel, ms=Millisekunden, μV=Mikrovolt.

| Klick-Reiz | | | |
|-------------------|---|--|--|
| | Amplitude _{pp} p13-n23 (μV) $\bar{x} \pm SD$ | Latenz p13 (ms) $\bar{x} \pm SD$ | Latenz n23 (ms) $\bar{x} \pm SD$ |
| Pegel 0 dB | 0,0 ±(0,0) | 0,0 ±(0,0) | 0,0 ±(0,0) |
| Pegel 120 dB | 0,9 ±(0,88) | 11,1 ±(0,66) | 19,8 ±(0,97) |
| Pegel 125 dB | 1,5 ±(0,19) | 11,1 ±(0,51) | 20,1 ±(0,96) |
| Pegel 130 dB | 1,8 ±(0,33) | 11,4 ±(0,46) | 20,3 ±(0,67) |

$\bar{x} \pm SD$ =Mittelwert ± Standardabweichung, dB=Dezibel Schalldruckpegel, ms=Millisekunden, μV=Mikrovolt.

Ergebnisse

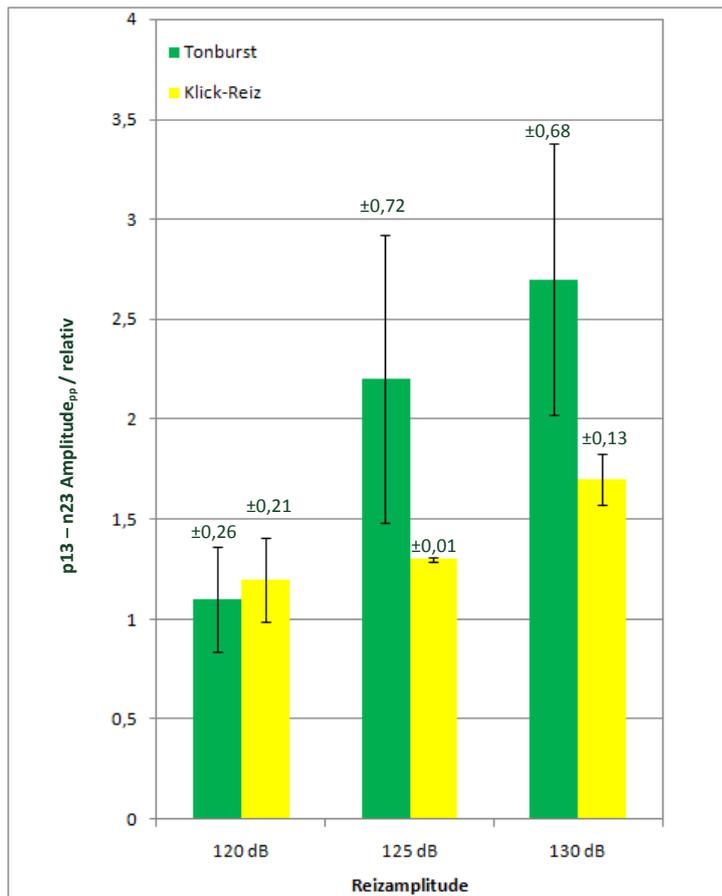


Abb. 10: Zunahme der VEMP-Amplitude_{pp} des Potenzialkomplexes p13-n23 mit Zunahme des Schalldruckpegels für die linke Reizseite.

4.1.4 Potenzialkomplex n33-p44

Die Auswertung des zweiten Potenzialkomplexes n33-p44 der VEMP erfolgte nur quantitativ. Insgesamt zeigte sich ein Potenzialkomplex n33-p44 bei 25% der Probanden (9/36) auf der linken und bei 27,8% (10/36) auf der rechten Reizseite bei Reizung mit Tonbursts von 130 dB.

Bei der Verwendung des Klick-Reizes hingegen konnten nur in 5,6% der Fälle (2/36) links und in 11,1% (4/36) der Fälle rechts Potenzialkomplexe n33-p44 ausgelöst werden.

4.1.5 Betrachtung der Reproduzierbarkeit (Q-Wert)

Der Q-Wert als Maß für die Reproduzierbarkeit während einer VEMP-Ableitung ist sowohl vom verwendeten Reizpegel als auch von der Reizform abhängig. Bei Tonbursts von 130 dB ergab sich ipsilateral ein mittlerer Q-Wert von $0,84 \pm 0,12$ ($\bar{x} \pm SD$) für die rechte Reizseite und ipsilateral ein Wert von $0,86 \pm 0,9$ ($\bar{x} \pm SD$) für die linke Reizseite, was eine sehr gute Reproduzierbarkeit dieser evozierten Potenziale bedeutet. Beim Klick-Reiz zeigte sich ipsilateral ein mittlerer Q-Wert von $0,71 \pm 1,44$ ($\bar{x} \pm SD$) für die linke Reizseite und von $0,53 \pm 0,23$ ($\bar{x} \pm SD$) ipsilateral für die rechte Reizseite. Dabei ist der Unterschied der ipsilateralen Q-Werte zwischen Tonbursts und Klickreizen hochsignifikant ($p < 0,01$). Mit Zunahme des Reizpegels nehmen auch die ipsilateralen Q-Werte unabhängig vom verwendeten Stimulus deutlich zu ($p < 0,01$). Dementsprechend kann anhand der Q-Werte für Tonbursts eine höhere Reproduzierbarkeit der Biosignale als für Klick-Reize festgestellt werden, die mit Erhöhung der Stimulusintensität noch ansteigt.

4.1.6 Kontralaterale Potenzialkomplexe

In 28,75% der Fälle fanden sich im Probandenkollektiv bei ipsilateraler Reizapplikation bei Tonbursts von 130 dB kontralaterale Potenzialkomplexe unterschiedlicher Morphologie mit etwas verzögerter Latenz zum ipsilateral abgeleiteten Potenzialkomplex.

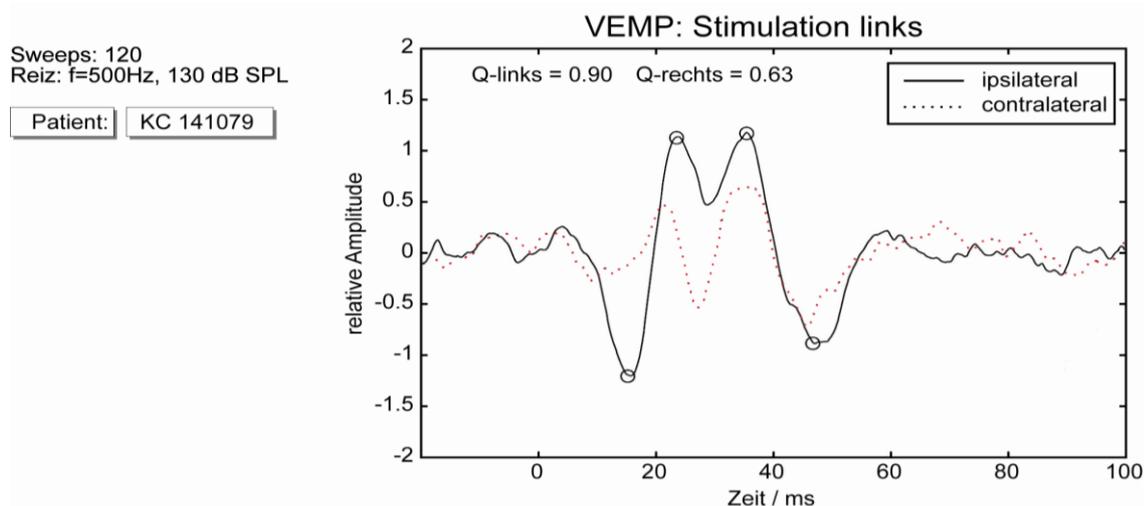


Abb. 11: Beispiel für einen kontralateralen Potenzialkomplex.

4.2 VEMP bei Patienten

4.2.1 *Neuropathia vestibularis*

In 17,4% der untersuchten Patienten (4/23) fand sich bei einem einseitigen Ausfall oder einer Untererregbarkeit in der Elektronystagmografie auch ein ipsilateral fehlendes VEMP. Bei drei Patienten waren beidseits keine VEMP auslösbar, obwohl die Elektronystagmografie nur einen einseitigen Ausfall bzw. eine einseitige Untererregbarkeit zeigte. Ein Patient zeigte zwar eine beidseitige Untererregbarkeit, aber nur links ein fehlendes VEMP. Bei zwei Patienten zeigte sich eine beidseitige Untererregbarkeit und es konnten beidseits keine VEMP evoziert werden.

Bei einem Patienten mit einem Vestibularisausfall links konnten zwar beidseits VEMP generiert werden, jedoch lag eine Asymmetry-Ratio von 0,4 und damit eine pathologische Seitendifferenz bei einer deutlich kleineren Amplitude auf der linken Reizseite vor.

In Tab. 4 sind die Ergebnisse der VEMP-Messung und der Elektronystagmografie der Patienten mit *Neuropathia vestibularis* im Einzelnen dargestellt.

Ergebnisse

Tab. 4: Ergebnisse der VEMP-Messung (Tonburst 130 dB) und der Elektronystagografie der Patienten mit Neuropathia vestibularis.

| Patient | Geburts-jahr | ENG-Befund | VEMP-Amplitude _{pp} links | VEMP-Amplitude _{pp} rechts | VAR |
|---------|--------------|------------|------------------------------------|-------------------------------------|------|
| 1 | 1966 | Unter li | 1,66 | 0,89 | 0,30 |
| 2 | 1965 | Unter re | 1,65 | 2,06 | 0,11 |
| 3 | 1973 | Unter li | 2,29 | 3,23 | 0,17 |
| 4 | 1968 | Unter bds | kein VEMP | 0,71 | - |
| 5 | 1973 | Ausfall re | 1,35 | 0,92 | 0,20 |
| 6 | 1935 | Ausfall li | 0,72 | 1,65 | 0,40 |
| 7 | 1959 | Unter li | 2,23 | 2,98 | 0,14 |
| 8 | 1954 | Unter re | 0,92 | kein VEMP | - |
| 9 | 1942 | Unter bds | kein VEMP | kein VEMP | - |
| 10 | 1968 | Unter li | 1,52 | 1,58 | 0,02 |
| 11 | 1946 | Unter re | kein VEMP | kein VEMP | - |
| 12 | 1943 | Unter li | 0,86 | 0,71 | 0,1 |
| 13 | 1956 | Unter li | 2,2 | 1,42 | 0,21 |
| 14 | 1970 | Unter re | 1,25 | kein VEMP | - |
| 15 | 1936 | Unter bds | kein VEMP | kein VEMP | - |
| 16 | 1968 | Unter re | 3,45 | 2,25 | 0,21 |
| 17 | 1939 | Unter re | 1,43 | kein VEMP | - |
| 18 | 1949 | Ausfall li | kein VEMP | kein VEMP | - |
| 19 | 1946 | Unter re | 1,89 | kein VEMP | - |
| 20 | 1985 | Unter re | 3,68 | 3,25 | 0,06 |
| 21 | 1986 | Ausfall li | 1,55 | 1,37 | 0,06 |
| 22 | 1956 | Unter li | kein VEMP | kein VEMP | - |
| 23 | 1946 | Ausfall li | 2,12 | kein VEMP | - |

li = links, re = rechts, VAR = VEMP-Asymmetry Ratio, ENG=Elektronystagografie, Unter = Untererregbarkeit, bds= beidseits.

Ergebnisse

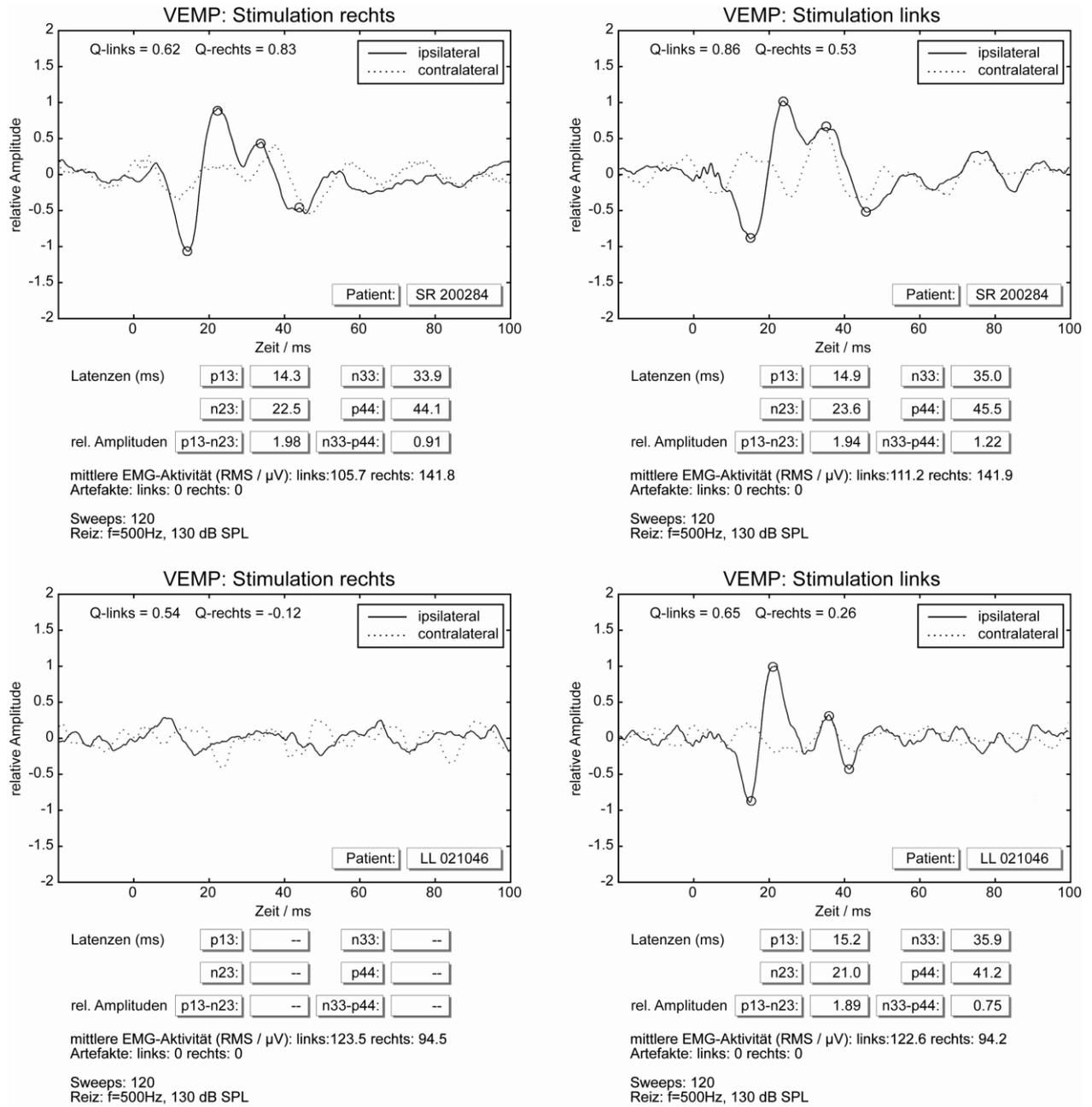


Abb. 12: Vergleich zwischen einer pathologischen VEMP-Untersuchung (fehlendes VEMP rechts) bei einem Patienten mit einseitigem Vestibularisausfall rechts (Abb. unten) und einem Gesunden (Abb. oben). Bei dem Patienten lag gleichzeitig eine Untererregbarkeit rechts in der Elektronystagografie vor.

4.2.2 Schwindelbeschwerden unklarer Genese

Von den insgesamt 29 Patienten mit unklaren Schwindelbeschwerden konnten bei 13,8% der Patienten auf der linken und bei 10,3% auf der rechten Reizseite im Vergleich zur Gegenseite keine VEMP evoziert werden. Somit bestand ein Hinweis auf eine Funktionsstörung des Sakkulus und/oder des unteren Vestibularnerven.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei dem an der Charité Campus Mitte entwickelten Messsystem Tonbursts von 500 Hz bei gleichem Reizpegel Klick-Reizen bei der Generierung von VEMP überlegen sind. Dies bedeutet für den klinischen Alltag, dass Tonbursts von 500 Hz zur Registrierung von VEMP bei Patienten verwendet werden sollten, um die diagnostische Aussagekraft der Sakkulus-Untersuchung zu sichern. Diese Beurteilung kann jedoch nicht nur für das hier verwendete Messsystem getroffen werden, da dies auch in anderen Studien in der Literatur beschrieben ist [Murofushi et al. 1999; Ushio et al. 2001; Park et al. 2010].

Die Verwendung von Tonbursts zur Messung von VEMP liefert ebenso wie die Messung mit Klick-Reizen einen Hinweis auf die Funktionsfähigkeit des vestibulären Systems, da angenommen wird, dass die durch diese Reize evozierten myogenen Potenziale vestibulärer Herkunft sind [Murofushi et al. 1999]. Dennoch ist bisher unklar, wie genau die beiden unterschiedlichen Reize auf die vestibulären Afferenzen wirken [Ushio et al. 2001]. Die Ergebnisse beim Vergleich von Klick-Reizen und Tonbursts variieren innerhalb verschiedener Studien. In der Literatur sind sowohl höhere Antwortraten und Amplituden für Klickreize als auch für Tonbursts beschrieben [Murofushi et al. 1999; Ushio et al. 2001; Cheng et al. 2003; Wu et al. 2007]. Es stellt sich demnach die Frage, ob unterschiedliche Ergebnisse beim Vergleich von Tonbursts und Klick-Reizen auf äußere Faktoren, wie etwa unterschiedlich kalibrierte Messsysteme, eine ungenügende akustische Stimulation oder eine unzureichende Muskelkontraktion zurückzuführen sind, oder ob unterschiedliche Sinnesrezeptoren durch die beiden Reize erregt werden [McCue und Guinan 1997; Ushio et al. 2001]. Nimmt man die ‚VEMP Asymmetry Ratio‘ (VAR) als Grundlage für die diagnostische Aussagekraft, da sie die intraindividuellen Schwankungen der Potenziale berücksichtigt und einen Seitenvergleich über die Amplitudendifferenzen zulässt, zeigen sich Klick-Reize und Tonbursts als auslösende Stimuli gleichwertig [Wu et al. 2007].

Wir haben versucht, den Einfluss äußerer Faktoren, die oben beschriebene Unterschiede hervorrufen könnten, zu minimieren. So wurden relativ laute akustische Reize verwendet und es wurden zwischen den einzelnen Messungen Ruhezeiten

eingehalten, um eine vorzeitige Ermüdung der Muskulatur zu vermeiden. Dennoch ist bei der Evaluation der Messergebnisse zu berücksichtigen, dass beim Durchlauf der Messreihe für die Probanden die VEMP-Ableitung zunächst für die rechte und anschließend für die linke Seite erfolgte. So ist nicht ausgeschlossen, dass die Ermüdung der Muskulatur einen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie haben könnte. Eine ineffektive EMG-Aktivität und erschöpfungsbedingte unwillkürliche Kopfbewegungen können das Signal-Rausch-Verhältnis der Reizantwort vermindern und somit zur Ausbildung eines schwächeren Potenzialkomplexes führen. Allerdings erfolgte der Vergleich der beiden Reize untereinander bei der Auswertung seitengetreunt, so dass ein relevanter Einfluss eines solchen Ermüdungseffekts auf die Ergebnisse dieser Studie unwahrscheinlich ist.

Ausschlaggebend für die höheren VEMP-Amplituden bei Stimulation mit Tonbursts könnten eine kürzere Ein- und Ausschwingdauer sowie Plateauzeit und somit das Ausbleiben der Aktivierung des Stapediusreflexes sein [Wu et al. 2007]. Zudem zeigten akustiksensitive sakkuläre Afferenzen im Tierexperiment eine breite Tuning-Kurve mit optimalen Reizfrequenzen im Bereich von 500 bis 1000 Hz [McCue und Guinan 1994], was darauf schließen lässt, dass Haarzellen der sakkulären Makula beim Menschen gegenüber Tonbursts von 500 Hz sensitiver sein könnten als gegenüber Klick-Reizen. Weiterhin wäre es möglich, dass noch andere Organe des Innenohrs, wie etwa die Haarzellen des Utrikulus, speziell auf diese Reize ansprechen und es somit bei der Applikation von Tonbursts zu größeren Amplituden kommt [Ushio et al. 2001].

Neben den Amplituden können die Latenzen zur Charakterisierung der VEMP herangezogen werden. Insgesamt unterliegen die Latenzen weniger stark interindividuellen Schwankungen, wie sie für die Amplituden bekannt sind [Brantberg und Fransson 2001]. Es zeigen sich jedoch auch hier signifikante Unterschiede zwischen Klick-Reizen und Tonbursts. Die Applikation von Tonbursts geht dabei mit deutlich längeren Latenzen einher [Cheng und Murofushi 2001; Kumar et al. 2011]. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass der Tonburst bei einer Ein- und Ausschwingdauer von 1 ms etwas später seine maximale Intensität erreicht und es somit zu später ausgebildeten Potenzialen kommt. Cheng und Murofushi [2001] äußerten die Annahme, dass die längere Latenz der durch Tonbursts evozierten

Potenziale möglicherweise damit zusammenhängt, dass die Neurone nach Stimulation mit einem Tonburst eine doppelte bis dreifache Feuerungsrate aufweisen und die Latenz p13 erst durch das zweite oder dritte Aktionspotenzial entsteht und somit verlängert ist. Bei der Verwendung der Latenzen im Rahmen der Diagnostik ist somit unbedingt der verwendete Stimulus zu berücksichtigen.

Entgegen den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigen sich die Latenzen der VEMP in anderen Studien teils unabhängig vom verwendeten Reizpegel [Akin et al. 2003]. Ochi et al. [2001] konnten jedoch entsprechend den hier vorgestellten Ergebnissen eine Verkürzung der Latenzen von p13 und n23 bei verminderter Stimulusintensität feststellen. Der Mechanismus ist unklar und widerspricht den Erfahrungen mit den Potenzialen der BERA und des ECoChG, bei denen höhere Reizpegel mit kürzeren Latenzen der evozierten Potenziale einhergehen.

Die Verwendung der Latenzen von VEMP in der klinischen Diagnostik wird noch durch recht geringe Erfahrungswerte gestützt. Murofushi et al. [2001] konnten zeigen, dass Erkrankungen, die mit Läsionen des vestibulospinalen Trakts einhergehen, wie etwa die Multiple Sklerose, zu einer deutlichen Verlängerung der Latenzen des ersten Potenzialkomplexes, insbesondere der Latenz p13, führen. In ihrer Studie wies die mittlere Latenz p13 eine geringere Standardabweichung auf als die Latenz n23. Sie postulierten, dass die Latenz p13 somit einen zuverlässigeren diagnostischen Parameter darstellen würde als die Latenz n23, da die Streuung in der Normalbevölkerung geringer sei. Das Ergebnis dieser Studie stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein, in der sich ebenfalls eine größere Standardabweichung für die Latenz n23 zeigte. Allerdings prüften wir dies nicht auf Signifikanz. Bei der diagnostischen Auswertung der Latenzen kann ein Wert von $>$ Mittelwert der Latenz einer gesunden Population + 2 SD als verlängert angesehen werden [Murofushi et al. 2001; Basta et al. 2005b]. Die Latenzen der VEMP sind jedoch noch von anderen Faktoren als der Integrität des vestibulospinalen Trakts abhängig, was ihre Aussagekraft einschränkt. Weitere Faktoren, die Einfluss auf die Latenzen der VEMP haben können, sind z.B. die Länge des Messmuskels und das Lebensalter [Wang et al. 2008].

Es ist bekannt, dass die Nervenleitgeschwindigkeit von Männern geringer ist als bei Frauen, wie es sich z.B. auch bei der BERA zeigt [Watson 1996]. Da es sich bei der BERA jedoch um neurogene und bei den VEMP um myogene Potenziale handelt, ist fraglich, ob von den Potenzialen der BERA auf die der VEMP geschlossen werden kann. Dies gilt auch für das oben beschriebene Verhalten der Latenzen in Abhängigkeit vom Reizpegel bei BERA, ECochG und VEMP. Die Annahme, dass die Latenzen der VEMP sich innerhalb der Geschlechter unterscheiden könnten, konnte durch unsere Ergebnisse nicht gestützt werden. Brantberg und Fransson [2001] fanden jedoch bei ihren Probandinnen eine kürzere Latenz p13.

Zur Bestimmung der optimalen Reizparameter umfasste unsere Stichprobe ausschließlich Probanden der Altersgruppe von 20-30 Jahren, um den Einfluss altersabhängiger Veränderungen auf die VEMP zu minimieren. Diese sollten jedoch bei der Bewertung von Messergebnissen bei Patienten verschiedenen Alters eine Rolle spielen, da eine Altersabhängigkeit der VEMP angenommen werden kann [Welgampola und Colebatch 2001b; Su et al. 2004; Basta et al. 2007; Brantberg et al. 2007; Hong et al. 2008; Lee et al. 2008; Janky und Shepard 2009; Tourtillott et al. 2010]. Der Einfluss des Lebensalters bezieht sich sowohl auf Veränderungen der Latenzen p13 und n23 als auch auf Veränderungen der Amplituden und Reizschwellen und ist wahrscheinlich auf altersbedingte morphologische Veränderungen des vestibulären Systems zurückzuführen. Diese betreffen verschiedene Stationen des Signaltransduktionswegs. So kommt es zu einem Verlust von Haarzellen des vestibulären Epithels und einer Degeneration der Otolithen der sakkulären Makula, einer Verminderung der Anzahl von Fasern im Nervus vestibularis und von Zellkörpern im Ganglion vestibulare sowie zu einem Verlust von Neuronen im Vestibulariskernkomplex [Ross et al. 1976; Welgampola und Colebatch 2001b; Tang et al. 2001-2002]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese altersbedingten Veränderungen zu einer Verlängerung der Latenzen, einer Verringerung der Amplituden und einer Anhebung der Reizschwelle führen. Einige Studien zeigen eine deutliche Veränderung dieser Potenziale ab dem 60sten Lebensjahr [Welgampola und Colebatch 2001b; Su et al. 2004; Lee et al. 2008]. Die Verringerung der Amplituden konnte dabei in nahezu allen Studien belegt werden, doch

die Ergebnisse bezüglich der Latenzen p13 und n23 sind uneinheitlich. Während Basta et al. [2005b] keinen Zusammenhang zwischen Lebensalter und den Latenzen der VEMP finden konnten, zeigten Su et al. [2004] eine Verlängerung von n23 mit zunehmendem Alter und sowohl Brantberg et al. [2007] als auch Lee et al. [2008] eine Verlängerung von p13 und n23. In Ergebnissen von Welgampola und Colebatch [2001b] zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Latenz p13. Bei Janky und Shepard [2009] zeigte sich jedoch eine längere Latenz p13 in jüngerem Alter. Bisher ist unklar, wo genau der Ursprung der jeweiligen Potenzialwellen p13 und n23 liegt [Wu und Young 2002] und daher ist es, wie oben im Text schon angedeutet, schwierig, auf Grundlage der unklaren Studienlage über die Veränderungen der Latenzen Rückschlüsse auf eine zugrundeliegende Pathologie zu ziehen.

Im Gegensatz zu den Latenzen ist über die Amplituden der VEMP eine eindeutigere diagnostische Aussage möglich. Akin et al. [2011] führten eine geringere VEMP-Amplitude in höherem Lebensalter neben altersbedingten Veränderungen des peripher- und zentral-vestibulären Systems auch auf altersabhängige Veränderungen des SCM zurück. Die VEMP-Amplituden zeigen sich, unabhängig vom verwendeten Stimulus, sowohl vom Alter als auch von der Muskelspannung abhängig. Basta et al. [2007] fanden jedoch keinen Anhalt dafür, dass die im Alter möglicherweise nachlassende Muskelspannung ursächlich für die Veränderungen der VEMP im Alter ist, da sie keinen signifikanten Unterschied der tonischen Muskelspannung zwischen verschiedenen Altersgruppen feststellen konnten. Die VAR zeigte sich bei Lee et al. [2008] unabhängig vom Alter. Welgampola und Colebatch [2001b] legten Normwerte der VAR für die Messung von Probanden ober- und unterhalb des 60sten Lebensjahrs fest.

Die Fähigkeit des Individuums, die jeweils erforderliche Muskelspannung zu erreichen, hat einen wesentlichen Einfluss auf die Qualität der Messung. Basta et al. [2007] legten einen Wert von mindestens 93,5 μ V fest, um VEMP auslösen zu können. Akin et al. [2004] wiesen darauf hin, dass auch die Fähigkeit des Patienten, einen Wert über die gesamte Messung zu halten, Einfluss auf die Qualität der VEMP-Messung hat, da sich bei geringerer Variabilität die zuverlässigsten Amplituden zeigten. Um eine konstante Muskelspannung während der Messung zu gewährleisten, kann zum Beispiel die Drehung des Kopfes gegen eine Blutdruckmanschette erfolgen, über die dann ein

konstanter Druckaufbau während der gesamten Messung überprüft werden kann [Vanspauwen et al. 2006; Maes et al. 2009].

Neben der Auswahl des geeigneten Stimulus und Pegels können auch die unterschiedlichen Möglichkeiten zur Durchführung der VEMP-Messung einen Einfluss auf das Ergebnis der Untersuchung haben. Dies betrifft in erster Linie die unterschiedlichen Methoden der Muskelkontraktion sowie die Anordnung der Elektroden, aber auch die Auswahl des verwendeten Kopfhörers.

Unterschiedliche Methoden der tonischen Muskelkontraktion führen zu unterschiedlich hoher EMG-Aktivität mit entsprechend unterschiedlich großen Amplituden der VEMP [Isaacson et al. 2006]. Um einen zur Messung von VEMP genügend hohen Muskeltonus zu erzielen, konnten verschiedene, jeweils modifizierbare, Methoden etabliert werden. Zum einen die Messung im Sitzen oder Liegen mit kontralateral zur Messseite gedrehtem Kopf. Zum anderen die Messung im Liegen mit angehobenem Kopf sowie mit angehobenem und zur Seite rotiertem Kopf. Dabei kann optional jeweils die Drehung gegen einen Widerstand, z.B. die Hand des Untersuchers, erfolgen, um die Kontraktionskraft noch zu erhöhen. Im Vergleich der Methoden zeigte sich die größte Muskelaktivität im EMG, mit der dem linearen Zusammenhang der beiden Variablen entsprechenden größten Amplitude, bei aus dem Liegen angehobenem und zur Seite rotiertem Kopf [Isaacson et al. 2006]. Demgegenüber fanden sich die kleinsten Werte bei in sitzender Position zur Seite rotiertem Kopf. Wang und Young [2006] untersuchten die Ausprägung der VEMP zwischen der Seitrotation des Kopfes aus liegender Position in horizontaler Ebene gegenüber der Anteflektion des Kopfes aus dem Liegen heraus. Sie empfahlen erstere nur als Alternative bei solchen Patienten anzuwenden, die nicht in der Lage sind, die Anteflektion aus dem Liegen während der gesamten Messung zu halten, da sie mit kleineren Antwortraten und Amplituden einherging. Unser Versuchsaufbau bietet keinen Vergleich mit einer alternativen Messmethode, daher sollte die Messung von Patienten mit dem an der Charité entwickelten Messsystem nach Möglichkeit entsprechend der im Kapitel 3.4 beschriebenen Methode erfolgen. Sollte es einem Patienten nicht möglich sein, die Messposition über die Dauer der Messung aufrechtzuerhalten, kann die Messung alternativ auch mit liegendem und zur

Seite rotiertem Kopf erfolgen. Unserer bisherigen Erfahrung nach waren jedoch nahezu alle Patienten, auch solche fortgeschrittenen Alters, eingeschränkter Beweglichkeit und eingeschränkten Allgemeinbefindens aufgrund einer akuten vestibulären Erkrankung, in der Lage, die Messung aufgrund ihrer relativ kurzen Dauer problemlos durchzuführen. Wir betrachten das Heben des Kopfes aus dem Liegen ohne zusätzliche Seitrotation als ausreichend, um VEMP optimal ableiten zu können. Dieselbe Messposition mit zusätzlicher Seitrotation des Kopfes ist für den Patienten sehr ermüdend und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer asymmetrischen Muskelspannung zwischen rechtem und linkem SCM.

Unterschiedliche Kopfhaltungen bei der Messung von VEMP spielen im Hinblick auf daraus resultierende unterschiedliche Ausrichtungen des Sakkulus im Raum keine Rolle. Durch Einnahme einer sitzenden oder liegenden Position ändert sich zwar die Ausrichtung des Sakkulus zur Horizontalebene, die VEMP-Amplituden, evoziert durch Tonbursts, bleiben jedoch unter verschiedenen Kopfhaltungen konstant [Ito et al. 2007].

Sollte es einem Patienten einmal nicht möglich sein, die Messposition, wie oben beschrieben, über den Messzeitraum zu halten, gibt es noch die Möglichkeit der binauralen Reizapplikation für die VEMP-Ableitung. Diese Methode eignet sich aufgrund der kurzen Untersuchungsdauer auch für Kinder. Die binaurale Reizapplikation zeigt im Vergleich zur monauralen Reizapplikation meist keinen Unterschied in den Antwortraten, Amplituden_{pp} oder dem Interlatenzintervall p13-n23 der VEMP, aber in einer Studie von Huang et al. [2006] eine Verkürzung der Latenzen p13 und n23. Dennoch unterscheidet sie sich in ihrer Aussagekraft hinsichtlich der Diagnostik retrokochleärer und peripher-vestibulärer Störungen nicht von der monauralen Reizapplikation [Wang und Young 2003; Murofushi et al. 2005; Huang et al. 2006]. Brantberg und Fransson [2001] zeigten sogar, dass in einigen wenigen Fällen bei monauraler Stimulation keine signifikanten VEMP auslösbar waren, während bei binauraler Stimulation bei den gleichen Individuen VEMP ausgelöst werden konnten. Dies führten sie auf einen möglichen nicht signifikanten Unterschied zwischen binauraler und monauraler Stimulation zurück.

Da es sich bei VEMP um elektrische Potenziale handelt, die im Muskel generiert werden, erfordert ihre optimale Ableitung eine bestmögliche Platzierung der Elektroden

auf dem Ableitmuskel. Colebatch und Rothwell [2004] zeigten, dass der SCM der alleinige, oder zumindest dominante Ursprung der VEMP ist, die an seiner Oberfläche abgeleitet werden. In der vorliegenden Arbeit war es bei nahezu allen Probanden ohne weiteres möglich, die Elektroden im oberen Anteil des mittleren Drittels des SCM zu platzieren. Im mittleren Drittel des SCM wird die Ableitung hoher Amplituden bei geringer Variabilität der Latenzen p13 und n23 sowie deren Interlatenzintervall ermöglicht [Sheykholeslami et al. 2001]. Die Platzierung der Elektroden bei der Patientengruppe gestaltete sich aufgrund anatomischer Variabilität, Adipositas und altersbedingter Muskelatrophie schwieriger. Da jedoch bei nahezu allen Patienten mit dem verwendeten Tonburst von 500 Hz VEMP generiert werden konnten und auch bei den Patienten die Seitendifferenz und nicht der Absolutwert der Amplituden_{pp} zur Auswertung herangezogen wurde, kann dieser Aspekt bei der Betrachtung der Messergebnisse vernachlässigt werden. Neben der Position der Ableitelektroden spielt auch die Position der Referenzelektroden eine Rolle. Werden sie an einer ebenfalls elektrisch aktiven Position angebracht, kann dies über das Phänomen der Volumenkonduktion beim ipsilateral abgeleiteten Potenzial möglicherweise zu einer Amplitudenerhöhung führen [Li et al. 1999]. Dieses Phänomen mag auch die Ursache dafür sein, dass bei einigen Probanden der vorliegenden Arbeit bei ipsilateraler Stimulation am kontralateralen SCM VEMP geringerer Amplitude abgeleitet wurden. Eine weitere Erklärung hierfür könnte im Überhören der monauralen akustischen Reize liegen. Dabei kann ein kleiner Schallanteil aus der Hörrmuschel durch die Luft zum Gegenohr gelangen. Ein größerer Anteil wird jedoch durch den auf den Schädelknochen übertragenen Schall gebildet, der sich als Knochenleitungsschall nahezu ungedämpft in das Gegenohr ausbreiten kann. Murofushi et al. [2004] fanden in 24% der untersuchten Fälle bei ipsilateraler Stimulation mit Tonbursts kontralaterale Potenzialkomplexe sowohl mit einer negativ-positiven als auch positiv-negativen Wellenform. Dies führten sie neben der schon erwähnten Hypothese der Volumenkonduktion auf die Möglichkeit der kontralateralen Projektion sakkulärer Efferenzen im Menschen zurück.

Eine weitere mögliche Ursache kontralateral ableitbarer Potenziale ist die Projektion vestibulospinaler Neurone aus dem Utrikulus, der ebenfalls exzitatorischen Einfluss auf die Motoneurone des kontralateralen SCM zeigt [Kushiro et al. 1999; Curthoys 2010].

Auch die oben beschriebene Verkürzung der Latenzen p13 und n23 bei bilateraler akustischer Stimulation könnte ein Hinweis auf das mögliche Vorliegen eines kreuzenden Reflexwegs sein [Huang et al. 2006]. Ein solcher ‚crossover-response‘ kann sich auf die diagnostische VEMP-Messung bei bilateraler akustischer Stimulation auswirken, da er mit einem invertierten Potenzial kleiner Amplitude einhergeht [Sato et al. 1997; Brantberg und Fransson 2001; Wang und Young 2004]. So können möglicherweise die Amplituden des ipsilateralen VEMP durch solche invertierten Potenziale im Sinne einer Amplitudenreduktion beeinflusst werden. Die Inkonsistenz dieses ‚crossover-response‘ mag dafür verantwortlich sein, dass sich auch bei binauraler Reizapplikation keine wesentlichen Seitenunterschiede in der Latenz oder den Amplituden zeigen [Young und Kuo 2004]. Die Erklärungsmodelle für die Entstehung kontralateraler Potenzialkomplexe und die Beeinflussung ipsilateral registrierter VEMP sind vielfältig, beruhen jedoch hauptsächlich auf Erfahrungswerten. Um dieses Phänomen und die damit verbundenen Unsicherheiten möglichst zu umgehen, ist es ratsam, auf die binaurale Stimulation wirklich nur in solchen Fällen zurückzugreifen, in denen eine kurze Messzeit unabdingbar ist.

Bei der Durchführung der Messungen der vorliegenden Studie haben wir während der gesamten Messzeit auf die exakte Positionierung der Kopfhörer geachtet, um eine möglichst optimale Reizübertragung zu gewährleisten. Jedoch kann auch die Möglichkeit von sogenannten insert-headphones, die direkt vor dem äußeren Gehörgang platziert werden können, genutzt werden. Dies kann das Risiko von Messfehlern aufgrund verrutschter oder zu kleiner Kopfhörer verringern.

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die diagnostische Auswertung der Potenzialamplituden zuverlässigere Informationen liefert als die der Latenzen und zwar nicht zuletzt deshalb, weil das Verhalten der Amplituden besser untersucht ist und eindeutigere Ergebnisse bezüglich verschiedener Pathologien des peripher-vestibulären Systems liefert. Dies bezieht sich jedoch weitgehend auf die Amplituden des ersten Potenzialkomplexes p13-n23, während der Potenzialkomplex n33-p44 aufgrund seiner Inkonsistenz und immer noch weitgehend ungeklärten Herkunft kaum verwertbare Informationen liefert. Wie eingangs beschrieben wird

angenommen, dass es sich um ein kochleäres Potenzial handelt [Colebatch 1994]. Dies muss jedoch angezweifelt werden, da dieses Potenzial auch in tauben Ohren nachgewiesen werden konnte [Wu und Young 2002]. Eine mögliche Erklärung wäre die duale, sowohl kochleäre als auch vestibuläre, Herkunft des Potenzials.

Im Tierexperiment konnten vestibulokochleäre Projektionen von sakkulären Afferenzen in den Nucleus Cochlearis nachgewiesen werden [Burian et al. 1989; Gstoettner et al. 1991]. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit läge in einer Restfunktion der Kochlea auch bei Taubheit. In der vorliegenden Arbeit konnte mit einem Tonburst von 500 Hz solch ein spätes Potenzial nur bei 27,8% der hörgesunden Probanden gefunden werden, während bei gleichem Reiz ein frühes Potenzial p13-n23 bei allen Probanden ausgelöst werden konnte. Wu und Young [2002] fanden hingegen diese Potenziale bei bis zu 60% der Probanden, Eleftheriadou et al. [2009] sogar bei 76%.

Beide Potenzialkomplexe sind abhängig von der Stimulusintensität. So kommt es bei beiden Potenzialkomplexen mit einer Erhöhung des Reizpegels zu einer Erhöhung der Antwortraten und der Amplituden, wobei die Amplituden des Komplexes n33-p44 kleiner sind als die des frühen Potenzials und die Stimulusintensität einen größeren Einfluss auf das frühe Potenzial hat [Huang et al. 2004]. Weiterhin zeigt das spätere Potenzial n33-p44 einen höheren Schwellenwert im Vergleich zum früheren Potenzial p13-n23. Eine Möglichkeit zur besseren Auslösbarkeit des Potenzials n33-p44 ist die binaurale Reizapplikation, die im Vergleich auch höhere Antwortraten zeigt [Colebatch et al. 1994; Wang und Young 2004]. Die längere Latenz von n33-p44 bei etwa gleichem Interlatenzintervall im Vergleich zum Potenzialkomplex p13-n23 könnte ein Hinweis auf einen polysynaptischen Reflexweg dieses späteren Potenzials sein. Ein Erklärungsmodell für die besser ableitbaren späteren Potenziale bei binauraler Stimulation könnte in Analogie zum ‚crossover-response‘ ein größerer Anteil kreuzender Efferenzen des Reflexwegs für den Komplex n33-p44 sein, wodurch sich bei binauraler Stimulation möglicherweise ein additiver Effekt ergibt.

Um VEMP im klinischen Alltag etablieren und auch für die Beurteilung im Verlauf einer Erkrankung nutzbar machen zu können, ist es unabdingbar, ihre Reproduzierbarkeit unter kontrollierten Bedingungen beim gleichen Individuum zu prüfen. In der

vorliegenden Arbeit wurde die Reproduzierbarkeit der Amplituden_{pp} p13-n23 über zwei nacheinander folgende Messungen am gleichen Probanden unter identischen Untersuchungsbedingungen geprüft, mit gutem Ergebnis bei allen hörgesunden Probanden. Besonders im Hinblick auf die großen inter- und intraindividuellen Unterschiede der Amplituden bildet der Nachweis einer guten Reproduzierbarkeit die Grundlage für die spätere Verwendung der Messmethode in der Klinik. In vielen Studien zeigt sich eine hohe Reliabilität aller VEMP-Parameter, insbesondere der Amplituden p13-n23 bei Stimulation mit einem Tonburst von 500 Hz, jedoch eine geringere, wenn auch noch zufriedenstellende, Reliabilität für die Latenzen p13 und n23 und die Reizschwelle [Isaradisaikul et al. 2008; Eleftheriadou et al. 2009].

Um die klinische Anwendbarkeit der VEMP-Messung zu prüfen, erfolgte die Ableitung bei Patienten mit zwei verschiedenen Krankheitsbildern: Neuropathia vestibularis und Patienten mit Schwindelbeschwerden unklarer Genese.

In der Patientengruppe mit Neuropathia vestibularis zeigte sich in 17,4% der Fälle ein ausbleibendes VEMP ipsilateral zu einer Untererregbarkeit, beziehungsweise einem Ausfall, des peripher-vestibulären Organs dieser Seite in der thermischen Prüfung und damit eine Beteiligung des N. vestibularis inferior [Murofushi et al. 1996; Aw et al. 2001; Halmagyi et al. 2002; Iwasaki et al. 2005; Monstad et al. 2006]. Dies ist weniger als in anderen Studien berichtet wird. In einer Studie von Kim et al. [2008] zeigten sich bei 49% der Patienten ipsilateral abnorme VEMP mit verringerter Amplitude oder keine VEMP bei Patienten mit Neuropathia vestibularis, was in etwa den Ergebnissen von Hamann und Haarfeldt [2006] mit 46,6% entspricht. Die Ableitung von VEMP hat jedoch nicht nur Bedeutung im Hinblick auf die Diagnose einer Beteiligung des N. vestibularis inferior bei der Neuropathia vestibularis, sondern scheint auch als Verlaufsparemeter geeignet, um die Erholung der Erkrankung zu dokumentieren. So fanden sich im Patientenkollektiv von Kim et al. [2008] sechs Wochen nach der Erkrankung nur noch bei 15% der Patienten abnormale VEMP. Auch Murofushi et al. [2006] konnten zeigen, dass die Erholungsrate der VEMP größer ist als in der kalorischen Prüfung. Dass im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit VEMP bei Patienten in verschiedenen

Stadien dieser Erkrankung abgeleitet wurden, ist somit bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Im Vergleich von einigen Untersuchungsmethoden des Otolithensystems (Okuläre Torsion, SVV, VEMP) und des Bogengangsystems (Kopfschüttel-Nystagmus, Kopf-Impuls-Test, Kalorische Prüfung) zeigte sich in den Prüfungen des Otolithensystems eine schnellere Erholung nach der Akutphase der Erkrankung [Kim et al. 2008]. Auch in einer Studie von Nola et al. [2011] zeigte sich eine umfassende Erholung von VEMP gegenüber den Ergebnissen in der kalorischen Prüfung bei Patienten mit einer Neuropathia vestibularis des unteren und oberen Vestibularnerven. Murofushi et al. [2006] konnten ebenfalls zeigen, dass bei 30% der Patienten mit initial fehlenden VEMP der betroffenen Seite im Verlauf eine vollständige Erholung der VEMP eintrat, während dies nur bei 7% der Patienten in der thermischen Prüfung der Fall war.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Nervenbahnen der Otolithenorgane möglicherweise weniger stark geschädigt wurden als die der Bogengangorgane. Besonders die umfassende Erholung der VEMP könnte bedeuten, dass der untere Ast des Vestibularnerven nicht nur weniger häufig betroffen ist als der obere, sondern dass er nicht so stark geschädigt wurde und/oder eine höhere Remissionsrate aufweist. Dies kann ein wichtiger Hinweis für die Prognose der Erkrankung sein. Auch in histologischen Untersuchungen von Felsenbeinpräparaten bei Patienten mit Neuropathia vestibularis konnten hauptsächlich Schäden des oberen Vestibularnerven festgestellt werden [Schuknecht und Kitamura 1981; Nadol 1995]. Es wird angenommen, dass anatomische Unterschiede für die höhere Vulnerabilität des oberen Vestibularnerven ursächlich sind, da er und die ihn begleitende Arterie im Gegensatz zum unteren Vestibularnerv und zum Singularnerv, einem Ast des unteren Vestibularnerven, einen entsprechend engeren und längeren knöchernen Kanal passieren [Goebel et al. 2001; Gianoli et al. 2005]. Dies macht den oberen Vestibularnerv anfälliger für Schädigungen, wie sie etwa im Rahmen von entzündungsbedingten Schwellungen auftreten können.

Der anhaltende Schwindel ist oft das für den Patienten am stärksten belastende Symptom in der Akut- und auch in der Erholungsphase der Neuropathia vestibularis. Um eine Aussage bezüglich der Prognose und der Verbesserung der Symptomatik,

insbesondere des Schwindels, machen zu können, scheint der Kopf-Impuls-Test am besten geeignet [Nuti et al. 2005; Kim et al. 2008].

Es ist anzunehmen, dass das Fehlen von VEMP bei symptomatischen Patienten mit normalen Ergebnissen in der kalorischen Prüfung und im Kopfpulstest für ein isoliertes pathologisches Geschehen im unteren Vestibularnerv spricht. Eine solche Befundkonstellation wurde bei einigen Patienten in anderen Studien gefunden [Halmagyi et al. 2002; Iwasaki et al. 2005; Monstad et al. 2006]. Halmagyi et al. [2002] stellten zwei Patienten vor, die sich mit akut einsetzenden Schwindelbeschwerden, begleitet von Übelkeit und Erbrechen, mit nur geringem bis gar keinem Spontannystagmus zeigten. Sie wiesen eine bilateral normale Funktion des lateralen Bogengangs sowie einen einseitigen Verlust der Funktion des posterioren Bogengangs und keine VEMP ipsilateral auf. Einer der Patienten hatte zusätzlich einen Hörverlust auf dem betroffenen Ohr zu beklagen. Halmagyi et al. [2002] nahmen an, dass es sich hier um eine isolierte Neuropathia vestibularis des unteren Vestibularnerven handeln könnte. Die Ergebnisse dieser VEMP Studien zeigen neben der Möglichkeit einer zentralen Ursache, wie etwa einer Hirnstammläsion [Thömke und Hopf 1999; Iwasaki et al. 2005], einer Basilararterienmigräne [Liao und Young 2004] oder einem Infarkt der Arteria inferior posterior cerebelli [Waespe und Zahner 1996], eine weitere mögliche Differentialdiagnose einer akuten Vestibulopathie auf, die dem klinischen Bild einer Neuropathia vestibularis entspricht, aber eine normale kalorische Prüfung aufweist.

Es bleibt die Frage zu klären, wie VEMP im klinischen Alltag eingesetzt werden können und was sie zur Diagnostik von Störungen des peripher-vestibulären Systems beitragen können. Wie oben erläutert ist ihre Aussagekraft hinsichtlich der Diagnostik bei Neuropathia vestibularis eingeschränkt und hat eher die Funktion eines zusätzlichen diagnostischen Mittels. Als alleinige Methode zur Diagnosestellung sind sie ungeeignet. Auch bei Patienten mit Schwindelbeschwerden unklarer Genese, besonders bei regelrechter Bogengangsfunktion, bieten sie eine Erweiterung der Diagnostik. Die Sensitivität der VEMP und somit ihre Entdeckungsrate von Otolithenfunktionsstörungen, ist mit 89% recht gut [Düwel et al. 2005]. Sie sind somit zur Differentialdiagnostik bei Patienten mit Schwindel unklarer Genese durchaus geeignet. Die Spezifität von 53%

muss jedoch als unzureichend erachtet werden, um eine Diagnosestellung und eine Therapieindikation allein auf dem Boden der VEMP-Untersuchung zu rechtfertigen. VEMP eignen sich somit in erster Linie als Screeningtest zur Untersuchung von Patienten mit Schwindel unklarer Genese und als zusätzliches diagnostisches Verfahren bei Patienten mit anderen Erkrankungen des Vestibularapparats, wie zum Beispiel der Neuropathia vestibularis.

6 Zusammenfassung

Das Vestibularorgan ist ein Teil des Innenohrs, dessen Rezeptoranteil durch den Otolithenapparat, bestehend aus Sakkulus und Utrikulus, sowie die Bogengänge gebildet wird. Während die Mechanorezeptoren des Sakkulus auf vertikale Beschleunigungsreize reagieren, dienen die Mechanorezeptoren des Utrikulus der Wahrnehmung horizontaler Beschleunigungsreize. Die Informationen werden dann über den Vestibularnerv zu zentralen Strukturen in Hirnstamm und Kortex weitergeleitet. Die Untersuchungsmethoden des peripher-vestibulären Systems umfassen neben der Anamnese und allgemeinen Koordinationsprüfungen auch Untersuchungen seiner einzelnen Teilbereiche.

In den letzten Jahren wurde ein selektiver Sakkulustest entwickelt, der auf der Ableitung vestibulär evozierter myogener Potenziale (VEMP) am Muskel Sternocleidomastoideus basiert. Ursprung dieser Potenziale ist ein disynaptischer Reflexbogen, der seinen Ausgang an den Rezeptoren der Makulaorgane des Innenohrs nimmt und an den Motoneuronen des Muskel Sternocleidomastoideus endet. Die akustische Reizung der Makula sakkuli führt im Muskel Sternocleidomastoideus zu Mikrokontraktionen, die als elektrische Potenziale durch Oberflächenelektroden über dem Muskel abgeleitet werden können. Diese Potenziale zeigen eine biphasische Wellenform mit jeweils einem negativen und einem positiven Maximum, die entsprechend ihrer Latenzen als p13, p44, n23, n33 bezeichnet werden. Dabei sind die Potenzialamplituden von der tonischen Muskelspannung, der Stimulusintensität und der Reizfrequenz, die Latenzen vor allem vom gewählten Stimulus abhängig. Als Stimuli sind hauptsächlich die akustisch über Luftleitung applizierten Klick-Reize und Tonbursts von klinischer Relevanz.

An der HNO-Klinik der Charité wurde 2006 ein nicht kommerzielles Messsystem zur Untersuchung von VEMP entwickelt und realisiert. In der vorliegenden Arbeit wurden die optimalen Reize und Reizparameter für die Registrierung von VEMP für dieses Messsystem an gesunden Probanden bestimmt und an zwei Patientenkollektiven auf ihre klinische Anwendbarkeit hin geprüft.

Zusammenfassung

Dabei erfolgte die Ableitung der Potenziale bei 40 hörgesunden Probanden (20 Männer und 20 Frauen) im Alter zwischen 20 und 30 Jahren nach standardisierten Messbedingungen mit Klick-Reizen und mit Tonbursts von 500 Hz bei Lautstärkepegeln von jeweils 120, 125 und 130 dB SPL für die rechte und linke Reizseite. Anschließend wurden die Latenzen der Potenziale p13, n23, n33, p44 sowie die Amplituden_{pp} der Potenzialkomplexe p13-n23 und n33-p44 für jeden Reiz pro Seite und der Faktor Q, als Parameter für die Reproduzierbarkeit, für jede Messung ipsi- und kontralateral durch das Messsystem ermittelt und die Ergebnisse mittels des Programmpakets SPSS 16.0 statistisch ausgewertet. Dabei zeigte sich der Tonburst dem Klick-Reiz hinsichtlich der Auslösbarkeit und der Amplitudenhöhe überlegen. Es ergaben sich längere Latenzen bei der Verwendung von Tonbursts im Vergleich zu Klick-Reizen sowie eine Zunahme der Latenzen bei zunehmendem Lautstärkepegel für Tonbursts.

Als optimaler Reiz für die Registrierung der VEMP erwies sich in dieser Studie der Tonburst von 130 dB. Mit diesem Reiz erfolgte bei 23 Patienten mit Neuropathia vestibularis und 29 Patienten mit Schwindelbeschwerden unklarer Genese aus der Schwindelsprechstunde der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Charité Berlin (Campus Mitte) die VEMP-Messung. Bei den Patienten mit Neuropathia vestibularis konnten in 17,4% der Fälle bei einem Ausfall oder einer Untererregbarkeit in der Elektronystagografie einer Seite auch ipsilateral pathologische VEMP nachgewiesen werden, was für eine Beteiligung des unteren Vestibularnerven spricht. Auch bei den Patienten mit Schwindelbeschwerden unklarer Genese konnten bei 13,8% der Patienten auf der linken und bei 10,3% auf der rechten Reizseite im Vergleich zur Gegenseite keine VEMP evoziert werden, so dass sich hier ein Hinweis auf eine Pathologie des Sakkulus, beziehungsweise des unteren Vestibularnerven der jeweiligen Seite, ergab.

Für das an der Charité entwickelte Messsystem zeigen sich Tonbursts gegenüber Klick-Reizen überlegen. Es ist jedoch noch unklar, wie sich die Wirkung der beiden Reize auf die vestibulären Afferenzen unterscheidet. Aufgrund der noch unzureichenden Studienlage zu den Latenzen der Potenziale und der diesbezüglich auch uneindeutigen Ergebnisse dieser Arbeit ist die Aussagefähigkeit der mit diesem Messsystem ermittelten Latenzen als eingeschränkt zu erachten.

Zusammenfassung

Die Messung der VEMP wird vom Alter des Patienten, von der Art der Muskelkontraktion sowie von der Reizapplikation (monaural oder binaural) beeinflusst. Bei Messungen im klinischen Alltag mit dem untersuchten Messsystem sollte also auf die Einhaltung der in dieser Arbeit beschriebenen Methode geachtet werden. Ein Unterschied der VEMP bei Männern und Frauen fand sich nicht, so dass das Geschlecht bei der Auswertung der Ergebnisse zu vernachlässigen ist.

Bei Patienten mit Neuropathia vestibularis bieten VEMP die Möglichkeit einer zusätzlichen Information hinsichtlich der Schädigung des unteren Vestibularnerven, während sie bei Patienten mit Schwindelbeschwerden unklarer Genese bei der Diagnostik von Otolithenfunktionsstörungen zukünftig in der klinischen Diagnostik eine wichtige Rolle spielen können.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------------|---|
| Amplitude _{pp} : | peak-to-peak Amplitude |
| BERA: | Brainstem Evoked Response Audiometry |
| dB: | Dezibel, Einheit des Schalldruckpegels |
| ECochG: | Elektrocochleografie |
| EMG: | Elektromyografie |
| EPSP: | exzitatorische postsynaptische Potenziale |
| HL: | Hearing Level |
| IPSP: | inhibitorische postsynaptische Potenziale |
| ISO 7029:2000: | statistische Verteilung von Hörschwellen als eine Funktion des Alters |
| KKF: | Kreuz-Korrelationsfunktion |
| SCM: | Muskulus Sternocleidomastoideus |
| SPL: | Schalldruckpegel |
| SVV: | subjektive visuelle Vertikale |
| VAR: | VEMP Asymmetry Ratio |
| VEMP: | vestibular evozierte myogene Potenziale |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----|
| Abb. 1: | Der vestibulokollische Reflexweg. (modifizierte Abb. aus Hain TC [2008]) | 8 |
| Abb. 2: | Schematische Darstellung des Messsystems. | 16 |
| Abb. 3: | Darstellung der Auswertefenster eines untersuchten Patienten. | 18 |
| Abb. 4: | Anordnung der Messelektroden in liegender Position auf dem M. sternocleidomastoideus und der Masseelektrode auf der Stirn. | 20 |
| Abb. 5: | Beispiel für eine Wiederholungsmessung zur Prüfung der Reproduzierbarkeit. | 21 |
| Abb. 6: | Beispiel für eine Messung mit qualitativ schwachen Potenzialen. | 23 |
| Abb. 7: | Vergleich der Potenzialkomplexe von Tonbursts (linke Spalte) und Klick-Reizen (rechte Spalte) mit Zunahme des Reizpegels. | 26 |
| Abb. 8: | VEMP-Amplituden _{pp} von Tonbursts und Klick-Reizen für die rechte (rot) und die linke (blau) Reizseite. | 27 |
| Abb. 9: | Zunahme der VEMP-Amplituden mit Zunahme des Reizpegels. | 30 |
| Abb. 10: | Zunahme der VEMP-Amplitude _{pp} des Potenzialkomplexes p13-n23 mit Zunahme des Schalldruckpegels für die linke Reizseite. | 33 |
| Abb. 11: | Beispiel für einen kontralateralen Potenzialkomplex. | 34 |
| Abb. 12: | Vergleich zwischen einer pathologischen VEMP-Untersuchung (fehlendes VEMP rechts) bei einem Patienten mit einseitigem Vestibularisausfall rechts (Abb. unten) und einem Gesunden (Abb. oben). Bei dem Patienten lag gleichzeitig eine Untererregbarkeit rechts in der Elektronystagografie vor. | 37 |

Soweit nicht anders angegeben sind alle Abbildungen vom Autor/Arbeitsgruppe.

Tabellenverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| Tab. 1: | Latenzen p13 und n23 für Tonburst und Klick-Reiz bei 130 dB. | 28 |
| Tab. 2: | Verhalten der Latenzen p13 und n23 und der Amplitude _{pp} p13-n23 in Abhängigkeit vom Reizpegel für die linke Reizseite. | 31 |
| Tab. 3: | Verhalten der Latenzen p13 und n23 und der Amplitude _{pp} p13-n23 in Abhängigkeit vom Reizpegel für die rechte Reizseite. | 32 |
| Tab. 4: | Ergebnisse der VEMP-Messung (Tonburst 130 dB) und der Elektronystagmografie der Patienten mit Neuropathia vestibularis. | 36 |

Literaturverzeichnis

Akin FW, Murnane OD. Vestibular evoked myogenic potentials: Preliminary report. *J Am Acad Audiol* 2001; 12(9):445-452.

Akin FW, Murnane OD, Proffitt TM. The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential. *J Am Acad Audiol* 2003; 14(99):500-9.

Akin FW, Murnane OD, Panus PC, Caruthers SK, Wilkinson AE, Proffitt TM. The influence of voluntary tonic EMG level on the vestibular-evoked myogenic potential. *J Rehabil Res Dev* 2004; 41(3B):473-480.

Akin FW, Murnane OD, Tampas JW, Clinard CG. The effect of age on the vestibular evoked myogenic potential and sternocleidomastoid muscle tonic electromyogram level. *Ear Hear* 2011; 32(5):617-622.

Aw ST, Fetter M, Cremer PD, Karlberg M, Halmagyi GM. Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology* 2001; 57(5):768-774.

Backous DD, Minor LB, Aboujaoude ES, Nager GT. Relationship of the utriculus and sacculus to the stapes footplate: anatomic implications for sound- and/or pressure-induced otolithic activation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(6):548-553.

Badaracco C, Labini FS, Meli A, De Angelis E, Tufarelli D. Vestibular rehabilitation outcomes in chronic vertiginous patients through computerized dynamic visual acuity and gaze stabilization test. *Otol Neurotol* 2007; 28(6):809-813.

Badke MB, Shea TA, Miedaner JA, Grove CR. Outcomes after rehabilitation for adults with balance dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(2):227-33.

Bartual-Pastor J. Vestibular neuritis: etiopathogenesis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2005; 126(4):279-281.

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

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

Basta D, Todt I, Ernst A. Characterization of age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *J Vestib Res* 2007; 17(2-3):93-8.

Bickford RG, Jacobson JL, Cody DTR. Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 112:204-23.

Brantberg K, Fransson PA. Symmetry measures of vestibular evoked myogenic potentials using objective detection criteria. *Scand Audiol* 2001; 30(3): 189-196.

Brantberg K, Granath K, Scharf N. Age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *Audio Neurotol* 2007; 12 (4): 147-53.

Burian M, Gstoettner W, Zundritsch R. Saccular afferent fibers to the cochlear nucleus in the guinea pig. *Arch Otorhinolaryngol* 1989; 246(5):238- 41.

Cazals Y, Aran J, Erre J, Guilhaume A, Arousseaou. Vestibular acoustic reception in the guinea pig: A saccular function?. *Acta Otolaryngol* 1983; 95(3-4): 211-217.

Chen CW, Young YH, Wu CH. Vestibular neuritis: three-dimensional videonystagmography and vestibular evoked myogenic potential results. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(7):845-848.

Cheng PW, Murofushi T. The effects of plateau time on vestibular-evoked myogenic potentials triggered by tone bursts. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(8):935-938.

Cheng PW, Huang TW, Young YH. The influence of clicks versus short tone bursts on the vestibular evoked myogenic potentials. *Ear Hear* 2003; 24(3):195-197.

Clarke AH, Engelhorn A. Unilateral testing of utricular function. *Exp Brain Res* 1998; 121(4):457-464.

Clarke AH. Perspectives for the comprehensive examination of semicircular canal and otolith function. *Biol Sci Space* 2001; 15(4):393-400.

Cody DTR, Bickford RG. Averaged evoked myogenic responses in normal man. *Laryngoscope* 1969; 79(3):400-416.

- Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 1992; 42(8):1635-1636.
- Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(2):190-197.
- Colebatch JG, Rothwell JC. Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(11):2567-2573.
- Curthoys IS, McPhedran SK, Kim J. Bone conducted sounds preferentially activate guinea pig utricular and saccular irregular primary afferents. *J Vestib Res* 2004; 14: 210-211.
- Curthoys IS. A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(2):132-144.
- De Oliveira Barreto AC, Colafemina JF, de Lemos Menezes P. Saccular sensitivity function measured by vestibular evoked myogenic potential. *Acta Otolaryngol* 2011; 131(6):618-623.
- Dieterich M, Brandt T. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol* 1994; 36 (3):337-47.
- Düwel P, Walther LE, Sanders M, Ilgner J, Westhofen M. Otolith function tests-a differentiated, quality-assured screening system. *Laryngorhinootologie* 2005 Sep; 84 (9):653-9.
- Eleftheriadou A, Deftereos S, Zarikas V, et al. Test-retest reliability of p13n23 and n34p44 components of vestibular evoked myogenic potentials in a large healthy population. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 38(4):462-467.
- Fetter M, Dichgans J. Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain* 1996;119(Pt 3):755-763.
- Gacek RR, Gacek MR. The three faces of vestibular ganglionitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(2):103-114.

Geisler CD, Frishkopf LS, Rosenblith WA. Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science* 1958; 128:1210-1211.

Gianoli G, Goebel J, Mowry S. Anatomic differences in the lateral vestibular nerve channels and their implications in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2005; 26(3):489-494.

Goebel JA, O'Mara W, Gianoli G. Anatomic considerations in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2001; 22(4):512-518.

Gstoettner W, Burian M, Zundritsch R, Mayr R. The origin of the vestibulo-cochlear projection in the guinea pig. *Neurosci Lett* 1991; 122(2):163-166.

Hain TC <http://www.dizziness-and-hearing.com> 23 Aug 2008

<<http://www.dizziness-and-balance.com/images/master-ear.jpg>>

Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988 ; 45(7):737-9.

Halmagyi GM, Colebatch JG, Curthoys IS. New tests of vestibular function. *Baillieres Clin Neurol* 1994; 3(3):485-500.

Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG. Tapping the head activates the vestibular system: a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology* 1995; 45(10):1927-1929.

Halmagyi GM, Aw ST, Karlberg M, Curthoys IS, Todd MJ. Inferior vestibular neuritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 956:306-313.

Halmagyi GM, Curthoys IS, Colebatch JG, Aw ST. Vestibular Responses to Sound. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1039:54-67.

Halmagyi GM; Weber KP, Curthoys IS. Vestibular function after acute vestibular neuritis. *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28(1):37-46.

Hamann KF, Haarfeldt R. Vestibulär evozierte myogene Potenziale. *HNO* 2006; 54(5):415-426.

Hong SM, Yeo SG, Kim SW, Cha CI. The results of vestibular evoked myogenic potentials, with consideration of age-related changes, in vestibular neuritis, benign

paroxysmal positional vertigo, and Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2008; 128(8): 861-865.

Huang TW, Young YH, Cheng PW. Eliciting constant and prominent waves n34- p44 of vestibular-evoked myogenic potentials. *Acta Otolaryngol* 2004; 124(9):1022-1027.

Huang TW, Cheng PW, Su HC. The influence of unilateral versus bilateral clicks on the vestibular-evoked myogenic potentials. *Otol Neurotol* 2006; 27(2):193-196.

Isaacson B, Murphy E, Cohen H. Does the method of sternocleidomastoid muscle activation affect the vestibular evoked myogenic potential response?. *J Vestib Res* 2006; 16(4-5):187-189.

Isaradisaikul S, Strong DA, Moushey JM, Gabbard SA, Ackley SR, Jenkins HA. Reliability of vestibular evoked myogenic potentials in healthy subjects. *Otol Neurotol* 2008; 29(4):542-544.

Ito K, Karino S, Murofushi T. Effect of head position on vestibular evoked myogenic potentials with toneburst stimuli. *Acta Otolaryngol* 2007; 127(1):57-61.

Iwasaki S, Takai Y, Ito K, Murofushi T. Abnormal vestibular evoked myogenic potentials in the presence of normal caloric responses. *Otol Neurotol* 2005; 26(6):1196-1199.

Janky KL, Shepard N. Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) testing: normative threshold response curves and effects of age. *J Am Acad Audiol* 2009; 20(8):514-522.

Kim HA, Hong JH, Lee H, et al. Otolith dysfunction in vestibular neuritis: recovery pattern and a predictor of symptom recovery. *Neurology* 2008; 70(6):449-453.

Kim S, Lee HS, Kim JS. Medial vestibulospinal tract lesions impair sacculo-collic reflexes. *J Neurol* 2010; 257(5):825-32.

Kumar K, Sinha SK, Bharti AK, Barman A. Comparison of vestibular evoked myogenic potentials elicited by click and short duration tone burst stimuli. *J Laryngol Otol* 2011; 125(4):343-347.

Kushiro K, Zakir M, Ogawa Y, Sato H. Saccular and utricular inputs to sternocleidomastoid motoneurons of decerebrate cats. *Exp Brain Res* 1999; 126(3): 410- 416.

Lee SK, Cha CI, Jung TS, Park DC, Yeo SG. Age-related differences in parameters of vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Otolaryngol* 2008; 128 (1):66-72.

Li MW, Houlden D, Tomlinson RD. Click evoked EMG responses in sternocleidomastoid muscles: characteristics in normal subjects. *J Vestib Res* 1999; 9(5):327-334.

Liao LJ, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials in basilar artery migraine. *Laryngoscope* 2004; 114(7):1305-1309.

Lim CL, Clouston P, Sheean G, Yiannikas C. The influence of voluntary EMG activity and click intensity on the vestibular click evoked myogenic potential. *Muscle Nerve* 1995; 18(10):1210-1213.

Maes L, Vinck BM, De Vel E, et al. The vestibular evoked myogenic potential: a test-retest reliability study. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(3):594-600.

McCue MP, Guinan JJ. Acoustically responsive fibers in the vestibular nerve of the cat. *J Neurosci* 1994; 14(10): 6058-6070.

McCue MP, Guinan JJ. Spontaneous activity and frequency selectivity of acoustically responsive vestibular afferents in the cat. *J Neurophysiol* 1995; 74:1563-1572.

McCue MP, Guinan JJ. Sound-evoked activity in primary afferent neurons of a mammalian vestibular system. *Am J Otol* 1997; 18(3):355-360.

Monstad P, Okstad S, Mygland A. Inferior vestibular neuritis: 3 cases with clinical features of acute vestibular neuritis, normal calorics but indications of saccular failure. *BMC Neurol*. 2006; 6:45.

Murofushi T, Curthoys IS, Topple AN, Colebatch JG, Halmagyi GM. Responses of guinea pig primary vestibular neurons to clicks. *Exp Brain Res* 1995; 103(1):174-178.

Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG. Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis. An indicator of inferior vestibular nerve involvement?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122(8):845-848.

Murofushi T, Curthoys IS. Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 1997; 117(1):66-72.

- Murofushi T, Matsuzaki M, Wu CH. Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: Are these potentials also of vestibular origin?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(6):660-664.
- 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):1069-1072.
- Murofushi T, Takegoshi H, Ohki M, Ozeki H. Galvanic-evoked myogenic responses in patients with an absence of click-evoked vestibulo-collic reflexes. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(2):305-309.
- Murofushi T, Ochiai A, Ozeki H, Iwasaki S. Laterality of vestibular evoked myogenic potentials. *Int J Audiol* 2004; 43(2):66-68.
- Murofushi T, Takai Y, Iwasaki S, Matsuzaki M. VEMP recording by binaural simultaneous stimulation in subjects with vestibulo-cochlear disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262(10):864-867.
- Murofushi T, Iwasaki S, Ushino M. Recovery of vestibular evoked myogenic potentials after a vertigo attack due to vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol* 2006; 126 (4):364-367.
- Nadol JB. Vestibular neuritis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112(1):162-172.
- Nola G, Guastini L, Crippa B. Vestibular evoked myogenic potential in vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268(11):1671-1677.
- Nuti D, Mandalà M, Broman AT, Zee DS. Acute vestibular neuritis: prognosis based upon bedside clinical tests (thrust and heaves). *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1039:359-367.
- Ochi K, Ohashi T, Nishino H. Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. *Laryngoscope* 2001; 111(3):522-527.
- Park HJ, Lee IS, Shin JE, Lee YJ, Park MS. Frequency-tuning characteristics of cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials induced by air-conducted tone bursts. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(1):85-9.

Rauch SD, Zhou G, Kujawa SG, Guinan JJ, Herrmann SS. Vestibular evoked myogenic potentials show altered turning in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol*. 2004; 25:333–338.

Richtlinie 2003/10/EG des europäischen Parlaments und des Rates über Mindestvorschriften zum Schutz von Sicherheit und Gesundheit der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch physikalische Einwirkungen (Lärm). (17. Einzelrichtlinie im Sinne des Artikels 16 Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG).

Ross MD, Peacor D, Johnsson LG, Allard LF. Observations on normal and degenerating human otoconia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976; 85:210–226.

Sato H, Imagawa M, Isu N, Uchino Y. Properties of saccular nerve-activated vestibulo-spinal neurons in cats. *Exp Brain Res* 1997; 116(3):381- 388.

Scherer H: *Das Gleichgewicht*. 2. Auflage Springer-Verlag Berlin; 1996.

Schuknecht HF, Kitamura K. Vestibular neuritis. *Ann Otol Rhinol Otolaryngol* 1981; 90 (1 Pt 2):1-19.

Sheykholeslami K, Murofushi T, Kermany MH. Bone-conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(6):731-734.

Sheykholeslami K, Murofushi T, Kaga K. The effect of sternocleidomastoid electrode location on vestibular evoked myogenic potential. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28(1):41-43.

Shupak A, Issa A, Golz A, Kaminer M, Braverman I. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2008;29(3):368-374.

Stoll W, Matz DR, Most E, Rudolf GAE: *Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Diagnostik -Klinik-Therapie-Begutachtung. Ein interdisziplinärer Leitfaden für die Praxis*. 3. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; 1998.

Strupp M, Arbusow V, Maag KP, Gall C, Brandt T. Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology* 1998; 51(3):838-844.

Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004; 351(4):354-361.

- Su HC, Huang TW, Young YH, Cheng PW. Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol* 2004; 25(6):977- 980.
- Tang Y, Lopez I, Baloh R. Age-related change of the neuronal number in the human medial vestibular nucleus: a stereological investigation. *J Vestib Res.* 2001-2002; 11(6):357–363.
- Thömke F, Hopf HC. Pontine lesions mimicking acute peripheral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(3):340-349.
- Todd NPM, Cody FWJ, Banks JR. A saccular origin of frequency tuning in myogenic vestibular evoked potentials?:implications for human responses to loud sounds. *Hear Res* 2000; 141(1-2):180-188.
- Townsend GL, Cody DTR. The averaged inion response evoked by acoustic stimulation: Its relation to the sacculle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80(1):121-131.
- Tourtillott BM, Ferraro JA, Bani-Ahmed A. Age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials using a modified blood pressure manometer feedback method. *Am J Audiol* 2010; 19(2):100-108.
- Uchino Y, Sato H, Sasaki M, et al. Sacculocollic reflex arcs in cats. *J Neurophysiol* 1997; 77(6):3003-3012.
- Ushio M, Matsuzaki M, Takegoshi H, Murofushi T. Click- and short tone burst-evoked myogenic potentials in cerebellopontine angle tumors. *Acta Otolaryngol Suppl* 2001; 545:133-135.
- Vanspauwen R, Wuyts FL, Van de Heyning PH. Improving vestibular evoked myogenic potential reliability by using a blood pressure manometer. *Laryngoscope.* 2006; 116:131-135.
- Waespe W, Zahner S. Acute vestibular syndrome in cerebellar infarct of the posterior inferior cerebellar artery (PICA infarct). *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126 (6):214-219.
- Wang SJ, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials using simultaneous binaural acoustic stimulation. *Hear Res* 2003; 185(1-2):43-48.

Wang CT, Young YH. Earlier and later components of tone burst evoked myogenic potentials. *Hear Res* 2004; 191(1-2):59-66.

Wang CT, Young YH. Comparison of the head elevation versus rotation methods in eliciting vestibular evoked myogenic potentials. *Ear Hear* 2006; 27(4):376-381.

Wang SJ, Yeh TH, Chang CH, Young YH. Consistent latencies of vestibular evoked myogenic potentials. *Ear Hear* 2008; 29(6):923-929.

Watson DR. The effects of cochlear hearing loss, age and sex on the auditory brainstem response. *Audiology* 1996; 35(5):246-258.

Welgampola MS, Colebatch JG. Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otol Neurotol* 2001a; 22(6):796-802.

Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibulocollic reflexes: normal values and the effects of age. *Clin Neurophysiol* 2001b; 112(11):1971-1979.

Welgampola MS, Rosengren SM, Halmagyi GM, Colebatch JG. Vestibular activation by bone conducted sound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(6):771-778.

Wilson VJ, Schor RH. The neural substrate of the vestibulocollic reflex. What needs to be learned. *Exp Brain Res* 1999; 129(4):483-493.

Wu CC, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials are intact after sudden deafness. *Ear Hear* 2002; 23(3):235-238.

Wu HJ, Shiao AS, Yang YL, Lee GS. Comparison of short tone burst-evoked and click-evoked vestibular myogenic potentials in healthy individuals. *J Chin Med Assoc* 2007; 70(4):159-163.

Young YH, Kuo SW. Side-difference of vestibular evoked myogenic potentials in healthy subjects. *Hear Res* 2004; 198(1-2):93-98.

Zhang D, Fan Z, Han Y, Yu G, Wang H. Inferior vestibular neuritis: a novel subtype of vestibular neuritis. *J Laryngol Otol* 2010; 124(5):477-481.

Lebenslauf

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

Erklärung an Eides statt

„Ich, Imke Heinemann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: `Reizparameterabschätzung vestibulär evozierter Myopotenziale´ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 15.12.2011

Imke Heinemann