

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Die Dreidimensionalität der kalorischen Reizantwort

Seit der Beobachtung einer lebhaften kalorischen Reizantwort in Schwerelosigkeit durch Scherer et al. (1984/1986) wurde der Komplexität dieses Prozesses erneut gesteigerte Aufmerksamkeit gewidmet. Neben der horizontalen Komponente wurden eine klare torsionale, sowie eine vertikale Komponente des Nystagmus beobachtet. Dieses komplexe Muster wurde bei thermischer Prüfung zwar früher von Barany (1906/1907) bemerkt und beschrieben, aber kaum beachtet. Erst die neueren Messmöglichkeiten, mit der „Scleral-Search-Coil“- oder der VOG-Technik alle drei Komponenten der Augenbewegungen zu registrieren, eröffneten neue Ansätze zur Erforschung dieser Teilaspekte der kalorischen Reizantwort. Interessanterweise zeigte Robinson bereits 1963 in der ersten Beschreibung der „Search-Coil“-Technik als Methode zur Messung dreidimensionaler Augenbewegungen ein Beispiel einer dreidimensionalen kalorischen Nystagmusantwort, ohne jedoch weiter darauf einzugehen.

Arai et al. (1990) und Böhmer et al. (1992) haben die drei Nystagmuskomponenten am Rhesusaffen mit Search coils gemessen. Arai et al. beschreiben das Auftreten von sowohl horizontalen und vertikalen, als auch torsionalen Nystagmen unterschiedlich starker Ausprägung nach Spülung des Gehörganges von fünf Rhesusaffen mit 20°C temperiertem Wasser. Das Verhalten der Nystagmuskomponenten bei veränderter Körperlage konnten sie hier bei einer Beobachtungsphase von fünfzehn Minuten nach Kalorisation sehr eindrücklich dokumentieren.

Böhmer et al. (1992) führten erste quantitative Messungen der dreidimensionalen kalorischen Reizantwort durch. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Frage gerichtet, ob die vertikale und torsionale Komponente des komplexen Nystagmusbildes den vertikalen Bogengängen zugeschrieben werden kann.

Clarke et al. (1991) berichteten über ihre Daten bezüglich der Dreidimensionalität der kalorischen Reizantwort beim Menschen basierend auf der Registrierung mittels Videookulographie (VOG). Die Videookulographie konnte im Vergleich mit der Elektroomkulographie als ein präzises Mess-System vorgestellt werden, welches die nicht-invasive Registrierung und Auswertung dreidimensionaler Nystagmusmuster ermöglicht.

Von Fetter et al. (1998) und Aw et al. (1998/2000) wurde die Dreidimensionalität des vestibulären Systems bei kalorischer Reizung in unterschiedlichen Kopfpositionen am Menschen mittels „Scleral-Search-Coil“-Technik näher beleuchtet. Fetter et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die thermische Prüfung in unterschiedlichen Kopfpositionen eine Funktionsprüfung aller Bogengänge ermöglichen könnte, zumal der gefundene Geschwindigkeitsvektor in seiner Richtung dem jeweils horizontal gelegenen Bogengang entsprach.

Aw et al. haben während einer kontinuierlichen Insufflation von 44°C erwärmter Luft ins rechte Ohr stufenartige Positionsänderungen der Probanden bis zur Positionierung des horizontalen Bogengangs in der Vertikalen vorgenommen. Ihre Ergebnisse ließen darauf schließen, dass die Geschwindigkeit und die Richtung des kalorischen Nystagmus nicht nur von der absoluten Größe der vestibulären Aktivität der stimulierten Seite abhängig ist, sondern dass auch die Unterschiede in der Aktivität der vestibulären Nuklei beider Seiten, welche vermutlich über kommissurale Verbindungen im Hirnstamm vermittelt werden, mitverantwortlich sind.

Es wird nunmehr allgemein zur Kenntnis genommen, dass auch die thermische Prüfung eine komplexe okulomotorische Reizantwort hervorruft, die nicht nur horizontale, sondern auch vertikale und torsionale Komponenten einschließt.

Bei unseren Untersuchungen wurde über diese drei Komponenten hinaus, das heißt zusätzlich zu dem fortlaufenden Nystagmus, eine tonisch torsionale Deviation, also eine langsame Rollung des Augapfels, beobachtet, die über die gesamte Dauer der Reizantwort eine dynamische Entwicklung zeigte.

## **5.2 Die kalorische Reizantwort bei unterschiedlichen Schwerkraftbedingungen**

Das Phänomen dieser tonisch torsionalen Komponente wurde erstmals von Clarke et al. (1992) in Zusammenhang mit Versuchen an der Humanzentrifuge beobachtet, bei denen die Wirkung von verstärkter Schwerkraft, bis zu 3g, bei kalorischer Reizung untersucht wurde. Eine Untersuchung des Verhaltens der kalorischen Reizantwort unter erhöhten Schwerkraftbedingungen wurde bereits 1961 von Bergstedt durchgeführt. Seine Beobachtungen konnten nun mit Hilfe der VOG-Technik verifiziert und auf die Beobachtung aller drei Komponenten der okulären Antwort erweitert werden. Es zeigte sich eine umso

stärkere tonische Deviation je höher die einwirkende Schwerkraft war. Um die Ursache dieser Beobachtung herauszufinden, wurden verschiedene Untersuchungen im Labor durchgeführt. Es sollten der Einfluss der Stimulustemperatur, der Reizseite und der Orientierung der Labyrinth zur Schwerkraft untersucht werden.

Kellog und Graybiel (1967) zeigten als erste, dass der laufende kalorische Nystagmus unter 0g-Bedingungen im Rahmen von Parabelflügen, also kurzfristiger Schwerelosigkeit, verschwindet. Bei Parabelflugexperimenten werden wiederholt Manöver geflogen, bei denen rasch eine definierte Flughöhe und anschließend entsprechende Erdnähe erreicht wird, so dass es zu Intervallen von 0 und 2g kommt. Es wurde berichtet, dass der thermisch induzierte Nystagmus etwa in dem Moment, in dem beim Parabelmanöver 0g erreicht wird, verschwindet. Dieser Befund konnte später von Oosterveld und van der Laarse (1969) bestätigt werden. Auf den ersten Blick scheint dies mit dem Thermokonvektions-Model in Einklang zu sein. Jedoch ist, wie Barnes und Benson (1978) später in anderem Kontext zeigten, eine derartig rasche Unterdrückung eines laufenden Nystagmus am ehesten einer kurzfristigen Anpassung des zentral vestibulären Systems zuzuschreiben.

Auch Graybiel et al. (1980) haben später bei weiteren Parabelflugexperimenten neue Erkenntnisse diesbezüglich gewonnen. So haben sie zwar weiterhin ein Verschwinden des wie sie es nannten primären Nystagmus gemessen jedoch einen in die entgegengesetzte Richtung schlagenden sekundären Nystagmus beobachtet.

Die Beobachtung einer kalorischen Reizantwort unter anhaltender Mikrogravität bei Raumflügen zeigte schlüssig, dass ein alleiniger thermokonvektiver Mechanismus im lateralen Bogengang nicht ausreicht, um die Reizantwort adäquat zu erklären (Scherer 1986). Die während der Spacelab SL1 Mission gewonnenen Daten belegen, dass auch schwerkraftunabhängig, nämlich unter 0g-Bedingungen, ein kalorischer Nystagmus auslösbar ist. Da die Konvektionshypothese von Bárány jedoch die Änderung des spezifischen Gewichtes der Endolymphe voraussetzt, welches im Weltraum nicht vorkommt, vermag die Thermokonvektion allein den Effekt der kalorischen Reizung nicht zu erklären.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Auslösbarkeit bzw. die Größe der Reizantwort von der Aufenthaltszeit in Schwerelosigkeit abhängig ist. So war bei einem Astronauten am ersten Tag im All keine Reizantwort auslösbar und bei einem anderen am zweiten Tag nur eine wesentlich geringere als vorher unter 1g-Bedingungen auf der Erde, am achten Tag des Raumfluges erholte sich die Reizantwort wieder. Dieses bestätigt wiederum

die Aussage von Barnes und Bensen (1978), die bei der Unterdrückung eines kalorischen Nystagmus adaptive Prozesse im zentral-vestibulären System vermutet haben.

Bei der Untersuchung der Dreidimensionalität der kalorischen Reizantwort unter verstärkten Schwerkraftbedingungen stellten Clarke et al. (1993) unter steigender Schwerkrafteinwirkung eine zunehmende Nystagmusaktivität in allen drei Freiheitsgraden fest. Es zeigte sich, dass das Verhältnis zwischen GLP und steigender Schwerkrafteinwirkung auf die Labyrinth für alle Komponenten nicht linear ist, sondern vielmehr ab etwa 2g ein Maximum erreicht. Auch hinsichtlich der langsamen Komponente der Augenrollung konnte ab 2g eine Sättigung beobachtet werden. Dies wiederum kann nicht mit der Thermokonvektionshypothese in Einklang gebracht werden. Es muss vielmehr ein komplexerer, peripherer Mechanismus angenommen werden.

### **5.3 Die kalorische Reizantwort in Abhängigkeit von Kopfposition bzw. Körperlage**

Mehrmals wurde die Beobachtung gemacht, dass die kalorische Reizantwort bei 180° Wendung des Körpers umdreht (Coats 1967, Clarke 1988). Dies wurde im Allgemeinen damit erklärt, dass die Reizantwort primär durch ein thermokonvektives, schwerkraftabhängiges Drehmoment im horizontalen Bogengang des gereizten Ohres ausgelöst wird. Insofern ist es von Interesse zu erfahren, ob und in welchem Ausmaß auch die tonisch torsionale Deviation durch die Orientierung der Labyrinth zur Schwerkraft beeinflusst wird.

Zahlreiche Studien, die die unterschiedlichen Reizantworten bei verschiedenen Körperlagen untersuchten, dokumentieren die sogenannten Standardpositionen nach Hallpike als diejenigen, bei denen die lateralen Bogengänge und die Makulae utrikuli annähernd parallel zum Schwerkraftvektor auf der Erde stehen. Dementsprechend wurden diese Positionen auch in der aktuellen Versuchsanordnung verwendet, so dass eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus anderen Studien gegeben ist.

Die Untersuchung mit den klassischen vier Spülungen ermöglicht die Beleuchtung zweier wichtiger Aspekte der kalorischen Reizantwort. Erstens kann geklärt werden, ob die periphere Reizantwort eine Bidirektionalität aufweist, das heißt, ob die langsame torsionale Deviation, ebenso wie die horizontalen Nystagmen, abhängig von der Temperatur des Stimulus umkehrt. Zweitens kann festgestellt werden, ob diese Reizantwort von der Polarität des Stimulus, also von der gereizten Seite, abhängig ist.

Im Hinblick auf die Möglichkeit der Ausdehnung der in der klinischen Routine etablierten Methode auf die Evaluation der beobachteten tonischen Deviation war es essentiell, das Verhalten dieser Komponente der okulomotorischen Aktivität unter klinischen Standardbedingungen zu untersuchen.

Die Umkehr des Labyrinthes in Bezug auf die Schwerkraft, also in unserer Versuchsanordnung die Untersuchung in Bauchlage, führt zu der bekannten Umkehr der Nystagmusrichtung. Das heißt, dass es beispielsweise bei Warmreiz rechts in Bauchlage zu horizontalen Linksnystagmen, torsionalen Nystagmen gegen den Uhrzeigersinn und in vertikaler Richtung überwiegend zu Nystagmen nach oben kam. Insgesamt zeigten sich bei der vertikalen Komponente der Augenbewegungen inter- und intraindividuelle, teils unsystematische Richtungen des Nystagmus, was sicher einer genaueren Überprüfung in weiteren Experimenten bedarf, aber nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

Die tonisch torsionale Deviation zeigte eine geringe Abschwächung und eine Umkehr, die circa zwei Minuten nach dem thermischen Reiz anhielt. Da hier jedoch nur ein kleines Probandenkollektiv zusätzlich in Bauchlage untersucht wurde, muss diese Beobachtung in weiteren Experimenten überprüft werden. Die Summe der genannten Beobachtungen schließt jedoch einen alleinigen thermokonvektiven Mechanismus als verantwortlich für die tonisch torsionale Deviation aus.

Unklar ist, warum die Umkehr der torsionalen Nystagmen in unterschiedlichen Kopfpositionen beziehungsweise Körperlagen, wie sie am Menschen beobachtet werden kann, beim Rhesusaffen offenbar nicht gezeigt werden kann (Arai 1990). Arai beobachtete nach kalorischem Kaltreiz ein unterschiedliches Verhalten der Nystagmuskomponenten in Abhängigkeit von der Reizseite und der Kopfposition. So wurde am Rhesusaffen festgestellt, dass die Richtung des horizontalen Nystagmus sowohl von der Reizseite, als auch von der Kopfposition abhängt. Die Richtung des vertikalen Nystagmus war nur von der Kopfposition und die Richtung des torsionalen Nystagmus nur von der Reizseite abhängig. Unsere Untersuchungen am Menschen belegen jedoch die Umkehr der torsionalen Nystagmen sowie der tonisch torsionalen Deviation sowohl in Abhängigkeit von der Körperlage, als auch von der Reizseite und der Stimulustemperatur.

Arai beschreibt eine Umkehr bei laufendem, kalorisch ausgelösten Nystagmus durch Änderung der Kopfposition in der sogenannten zweiten Phase der Reizantwort. Zusammenfassend wird festgestellt, dass die kalorische Reizantwort durch alle drei

Bogengänge ausgelöst wird, wobei die Ebene der Augenbewegungen insbesondere in der zweiten Phase durch die Otolithenorgane bestimmt wird.

Mit den Erkenntnissen aus den Studien von Cawthorne und Cobb (1956), die die Temperaturänderungen im Perilymphraum bei kalorischer Reizung gemessen haben, erscheint es folgerichtig, dass alle Bogengänge an der Reizantwort beteiligt sind. Sowohl die Untersuchungen von Kleinfeld und Dahl (1974) als auch jene von Keck und Thoma (1988) sowie Feldmann (1991) zeigen eine wenn auch zeitlich verzögerte Erwärmung bzw. Abkühlung des gesamten Felsenbeines durch die verschiedenen Wärmeausbreitungsmechanismen, Wärmeströmung, Wärmestrahlung und Wärmeleitung, und stützen somit diese These.

Anhand unserer Daten kann jedoch der Einfluss der Otolithenorgane auf die Reizantwort bereits in der ersten Phase angenommen werden. Betrachtet man die Versuchsanordnungen genauer, so lässt sich feststellen, dass im Gegensatz zu den untersuchten Rhesusaffen unsere Probanden nach der kalorischen Reizung nicht mehr bewegt worden sind. Somit wurde ein, wenngleich nur kurzfristiger, Einfluss der veränderten Schwerkrafteinwirkung auf die Otolithenorgane vollständig ausgeschlossen. Möglicherweise kann die Änderung der Kopfposition nach der kalorischen Reizung die unterschiedlichen Ergebnisse als im Rahmen eines „Dumping“-Effektes (Barnes und Benson 1978) entstanden erklären.

#### **5.4 Relevanz verwandter neurophysiologischer Erkenntnisse**

Die Idee der Beteiligung der Otolithenorgane an der kalorischen Reizantwort wird durch einige neurophysiologische Untersuchungen unterstützt. Tsuji et al. (1990) untersuchten den Einfluss der kalorischen Stimulation auf die Entladungsrate der von den Otolithenorganen kommenden Nervenfasern an der Katze. Sie konnten zeigen, dass 77% der Nervenfasern auf die thermische Reizung reagieren. Basierend auf diesen Ergebnissen postulierten sie eine eindeutige Beteiligung der Otolithenorgane an der kalorischen Reizantwort. Die in-vitro-Präparationen von Zenner et al. (1991) konnten nachweisen, dass die Aktivität, bzw. die Übertragungseigenschaften, vestibulärer Haarzellen temperaturabhängig ist. Eine Erwärmung der isolierten Haarzellen vom Meerschweinchen führte zur Verlängerung und eine Abkühlung zu einer Verkürzung der Zellen.

Diese Befunde korrelieren mit früheren Berichten über die durch Temperaturänderung vermittelte Veränderung der Aktivität der Hörnervenfaser von Hartmann und Klinke (1980). Die Autoren zeigten, dass eine Erwärmung zur Erhöhung, und eine Abkühlung zur Verringerung der Entladungsrate der Sinneszellen führt. Klinke (1992) berichtete später auch von einem thermischen Einfluss auf die Synapsen der vestibulären Haarzellen und vermutete daher deren Beteiligung an der kalorischen Reizantwort.

Man muss auch berücksichtigen, dass die TTD gleichzeitig mit einem lebhaften, andauernden, torsionalen Nystagmus mit einer GLP von 10-15°/s auftritt. Ob diese Antwort durch direkte Stimulation der Haarzellen in der Makula oder im afferenten Nervenstrang erzeugt wird, kann mit den derzeitigen Ergebnissen nicht beantwortet werden. Diese Frage wird jedoch sicherlich Gegenstand weiterer neurophysiologischer Experimente sein.

Der zeitliche Verlauf der tonisch torsionalen Deviation kann nicht mit unserem Verständnis der Bogengangsaktivität in Einklang gebracht werden. Die Änderung der torsionalen Augenposition beläuft sich auf 0,05°/s bis zu einer mittleren Amplitude von 3°. Die entsprechende Winkelfrequenz betrug also weniger als 0,0005 Hz, was deutlich unterhalb dem normalen Frequenzgang der Bogengangsaktivität liegt.

Die Arbeitsgruppe um Uchino (1970-2004) hat mit zahlreichen Arbeiten die neuronalen Verschaltungen des vestibulären Systems der Katze untersucht und veröffentlicht. So konnten sowohl monosynaptische als auch disynaptische Verschaltungen der Afferenzen des Utrikulus mit den Neuronen des Abducens-Kerngebietes mit elektrophysiologischen und morphologischen Methoden nachgewiesen werden. Die Autoren vermuteten daher einen Beitrag der Otolithenorgane an den horizontalen Augenbewegungen im Rahmen des VOR. Über kommissurale, vorwiegend inhibitorische Verschaltungen des Otolithensystems berichteten Uchino et al. 2001. Ihre Untersuchungen zeigten, dass viele durch den Utrikulus aktivierte Neurone in den Vestibulariskernen eine kommissurale Hemmung erfahren. Die Autoren deuten dieses als einen Mechanismus, der die Sensitivität der vestibulären Neurone für horizontale Linearbeschleunigungen und seitliche Kopfeigung erhöht. Die beschriebene kommissurale Hemmung wird in ersten Linie im utrikulären, kaum jedoch im sakkulären System beobachtet.

Im Rahmen einer exzentrischen Rotation mit linearer Beschleunigung entlang der interauralen Achse studierte Merfeld (1996) die Dreidimensionalität des VOR. Hier wurde der Einfluss

nicht nur von Drehbeschleunigung, sondern auch von Linearbeschleunigung und Schwerkraft auf die Reizantwort mittels „Search-Coil“-Technik beobachtet.

Auch der dynamische Beitrag der Otolithenorgane zur Augenrollung beim Menschen wurde von Merfeld et al. (1996) untersucht. Die Augenrollung wurde sowohl mittels Videookulographie, als auch mittels „Search-Coil“-Technik registriert. Es wurde die Wirkung verschiedener (statischer) Schwerkraftvektoren, als auch verschiedener (dynamischer) linearen Beschleunigungsvektoren an fünf Menschen registriert und evaluiert. Es zeigte sich, dass bei steigender sinusförmiger Beschleunigungsfrequenz die Amplitude der Torsion sank. Sowohl Merfeld et al. (1996) als auch Hamann et al. (2001) konnten zeigen, dass die beobachtete Tiefpasscharakteristik nicht mit dem Frequenzgang der Otolithenafferenzen in Einklang gebracht werden kann. Somit kann die Dynamik der Reizantwort nicht mit einem simplen peripheren Mechanismus erklärt werden.

Hinsichtlich der Modellierung des VOR erfordert die Beteiligung des Otolithenorgansystems an Unterdrückungsmechanismen und Nystagmusaktivierung die Einberechnung entsprechender regulierender Faktoren sowohl für die Verstärkung („Gain“), als auch die Zeitkonstante des VOR, wie von Raphan und Sturm (1991) vorgeschlagen wurde. Die Autoren entwickelten ein dreidimensionales Model zur Darstellung der visuell-vestibulären Interaktion. Es sollte ein Model-basierter Ansatz zur Untersuchung des Beitrages des Velocity-Storage-Mechanismus zur Kodierung der Augengeschwindigkeit in drei Dimensionen gefunden werden. Darüber hinaus sollten die Einflussgrößen, die deren räumliche Orientierung bestimmen, definiert werden.

## **5.5 Augentorsion und Okulomotorik**

Die Idee der Messung einer sogenannten „falschen Torsion“ aufgrund eines Messfehlers bei schräger Blickposition wurde bereits in den 50iger Jahren diskutiert, konnte jedoch bezüglich dieser Studie verworfen werden.

Moses (1950) untersuchte in einer einfachen Versuchsanordnung mittels zweier Tintemarkierungen auf dem oberen und unteren Limbus der Cornea die Bulbustorsion bei verschiedenen Blickrichtungen am Menschen. Er konnte zeigen, dass es bei schrägen Blickpositionen zu einer Torsion des Bulbus mit einer exponentiell zunehmenden Größe in

Abhängigkeit vom Ausmaß der schrägen Blickverlagerung im Verhältnis zur Ausgangsposition kommt.

Die Messung einer „falschen Torsion“ würde eine systematische Blickdeviation gleichzeitig in horizontaler und vertikaler Richtung, d. h. eine schräge Blickposition, erfordern. Eine derartige systematische, schräge Blickposition wurde bei den untersuchten Probanden nicht beobachtet. Um eine tonisch torsionale Deviation mit dynamischer Entwicklung über die Zeit, wie sie in unserem Experiment beobachtet wurde, zu erreichen, müsste zunächst eine schräge Blickposition eingenommen und später langsam wieder verlassen werden. Je nach thermischer Irritation müsste auch eine jeweils andere schräge Blickposition (oben-außen, oben-innen, unten-außen, unten-innen) eingenommen werden. Eine derartige systematische Blickdeviation konnte jedoch beim Betrachten der Videoaufnahmen sowie der daraus gewonnenen Messdaten nicht beobachtet werden. Somit kann dieser Fehler als verantwortlich für die gemessene TTD ausgeschlossen werden.

Im Hinblick auf die Möglichkeit einer okulomotorischen Ätiologie der beobachteten Abweichung gibt es einige Ergebnisse, die auf eine geringere Leistung des okulomotorischen Systems hinsichtlich der Kontrolle der Torsion hinweisen. Collewijn et al.(1988) beispielsweise haben festgestellt, dass torsionale Sakkaden deutlich langsamer als horizontale Sakkaden vergleichbarer Größe sind. Ferman et al. (1987) haben die Stabilität des Blickfeldes im Rahmen von aktiven Kopfbewegungen in dreidimensionaler Richtung mit einer modifizierten „Scleral-Search-Coil“-Methode gemessen. Sie stellten fest, dass im Vergleich zur horizontalen und vertikalen Ebene die Instabilität der torsionalen Augenposition erheblich größer ist.

In einer frühen Untersuchung des VOR während einer schnellen dreidimensionalen Drehung mit dem Flugzeug konnte Melville Jones (1965) in der torsionalen Ebene eine geringere okulomotorische Kompensation, also ein geringeres „Gain“, als in horizontaler und vertikaler Ebene messen.

Auch die Arbeiten mit der „Scleral-Search-Coil“-Technik von Baker (1984) und Kirienko (1984) zeigten, dass das dynamische „Gain“ (Verstärkungsfaktor) der torsionalen Komponente anders als der Wert von 1,0 für die horizontale und vertikale Komponente des vestibulo-okulären Reflexes 0,2 beträgt. Das heißt, dass in dieser Ebene die kompensatorische Augenbewegung nur zu 20% der auslösenden Kopfbewegung entspricht. Hierbei wird die Augentorsion durch eine Reizung sowohl der vertikalen Bogengänge als auch der Otolithenorgane hervorgerufen (Nieuwenhuys 1991).

### 5.5.1 Entspricht die gemessene Augentorsion einer Schlagfeldverlagerung?

Im Zusammenhang mit der weiteren Erforschung der dynamischen Augentorsion wurde auch die Reizantwort auf einen torsionalen optokinetischen Stimulus gemessen und evaluiert (Clarke et al. 1993). Dies geschah um auszuschließen, dass das Auftreten einer langsamen Bulbusdrehung bei optokinetischer Reizung ein Hinweis darauf sein könnte, dass diese mit der Innervation des okulomotorischen Systems im Rahmen der Generation torsionaler Sakkaden (Collewijn 1988) oder mit einem Defizit im Drehmoment, das heißt einer geringeren Drehleistung der beteiligten obliquen Augenmuskeln, zusammenhängen könnte (Simonsz 1984). Es könnte sich also um das Ergebnis einer inadäquaten Umsetzung der vestibulären „Forderung“ handeln, die durch die kalorische Stimulation erzeugt wird. Somit würde infolge einer inadäquaten kompensatorischen Rückstellung der vestibulären Komponente durch den torsionalen Sakkaden-Generator eine Schlagfeldverlagerung auftreten.

Nach optokinetischer Reizung wurde eine Schlagfeldverlagerung schon vor geraumer Zeit beobachtet und vielfach beschrieben. Bei horizontaler und vertikaler optokinetischer Stimulation zeigte sich diese Schlagfeldverlagerung regelmäßig in Richtung der schnellen Komponente des Nystagmus. Das Phänomen wurde allgemein als zentrale Überkompensation der langsamen Nystagmusphase zwecks Verbesserung der Fixation ins Blickfeld gelangender Objekte interpretiert. Yasui und Young (1984) haben darüber bezüglich verschiedener Spezies berichtet. Basierend auf ihrer Beobachtung, dass ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Schlagfeldverlagerung und der GLP gegeben ist, entwickelten sie ein Model zur Generation der schnellen Phase, welches die sogenannte Nachbildmethode verwendet.

Eine entsprechende Abweichung in Richtung der schnellen Phase während einer torsionalen optokinetischen Stimulation wurde 1992 von Jackson (1992) beschrieben. Dementsprechend wurde das Verhalten der torsionalen okulomotorischen Reizantwort, ausgelöst nicht durch Stimulation der vestibulären Endorgane, sondern durch einen optokinetischen Stimulus ähnlich der Versuchsanordnung von Jackson, mittels Videookulographie genauer untersucht. Es konnten während der optokinetischen Reaktion jedoch weder in Richtung der langsamen, noch in Richtung der schnellen Nystagmusphase eine TTD beobachtet werden (Clarke et al. 1993), so dass dieses Model die Herkunft des Phänomens nicht zu erklären vermag.

## 5.6 Die tonisch torsionale Deviation im Rahmen des otolith-okulären Reflexes

Die systematische Natur der jetzigen Beobachtungen liefert jedoch starke Hinweise darauf, dass die TTD in erster Linie durch einen peripher vestibulären Mechanismus ausgelöst wird. Es wird das Otolithenorgansystem, oder genauer gesagt das Rezeptororgan des Utrikulus, als primär treibende Kraft angenommen.

Die Hypothese eines peripheren Mechanismus bei der Entstehung der TTD wird durch die Tatsache gestützt, dass der Utrikulo-Okuläre-Reflex, zusätzlich zu horizontalen und vertikalen Augenbewegungen, eine Augengegenrollung erzeugt. An unterschiedlichen Spezies (Rochen, Hasen, Affen), wurde die Aktivität der hierbei assoziierten vestibulären Neurone untersucht (Löwenstein 1949, Barmack 1987, Fernandez 1971/76). Bereits 1969 veröffentlichten Suzuki et al. eine Arbeit über die Augenbewegungen bei einseitiger, elektrischer Stimulation des Utrikulus der Katze. Sie fanden eine überwiegend torsionale Augenbewegung zur kontralateralen Seite und nur geringgradige horizontale und vertikale Bewegungen. Hervorzuheben ist, dass hinsichtlich der vertikalen Augenbewegungen von einer Divergenz zwischen den beiden Augen berichtet wird, was als Hinweis auf eine Schwerkrafteinwirkung gesehen werden kann.

Fluur und Melström (1970/71) haben Anfang der 70iger Jahre die elektrische Reizung des Utrikulus und Sakkulus untersucht. Im Gegensatz zu Suzuki et al. fanden sie in Abhängigkeit vom Reizort auf der Rezeptoroberfläche sowohl bei Utrikulus als auch bei Sakkulus unterschiedliche Reizantworten. Insbesondere zeigten sich gegensätzliche Augenbewegungen bei Reizung von korrespondierenden Orten lateral und medial der Striola im Einklang mit der bekannten morphologischen Polarisierung der Organe (Lindeman 1973). Die Autoren zeigten, dass sowohl reine aufwärtsgerichtete, als auch reine abwärtsgerichtete und reine horizontale Augenbewegungen erzeugt werden konnten, wie bei elektrischer Stimulation einzelner Bogengänge.

Um diese unterschiedlichen Ergebnisse zu überprüfen führte Curthoys 1987 eine Versuchsreihe am Meerschweinchen durch. Anders als bei den Versuchen von Fluur und Mellström konnte hier auf eine partielle Labyrinthektomie vor der elektrischen Reizung verzichtet werden. Somit konnte eine veränderte Nystagmusantwort aufgrund der fehlenden vestibulo-okulären Integration der spontanen Aktivität der primären Afferenzen im Hirnstamm (Raphan und Cohen 1981) ebenso wie das dadurch verhinderte Auslösen eines

Nystagmus oder einer tonischen Augenbewegung ausgeschlossen werden. Unabhängig von dem Ort der Reizung fand Curthoys eine regelmäßige Augenbewegung des ipsilateralen Auges nach oben oder nach unten und torsional in Richtung des kontralateralen Ohres im Sinne einer Augengegenrollung. Auch die von Suzuki beobachtete Divergenz der vertikalen Augenbewegungen konnte er bestätigen. Eine unterschiedliche oder gar divergente Augenbewegung bei Reizung verschiedener Makula-Areale medial und lateral der Striola konnte hingegen nicht beobachtet werden. Curthoys fasst seine Beobachtungen folgendermaßen zusammen: Die Richtung der durch hochfrequente elektrische Stimulation der Cristae ampullares erzeugten Augenbewegung entspricht der langsamen kompensatorischen Augenbewegung bei natürlicher Stimulation der Bogengänge. Die Richtung der langsamen kompensatorischen Augenbewegung beim otolith-okulären Reflex ist eine Aufwärts-Dreh-Bewegung zur kontralateralen Seite.

Setzt man voraus, dass die Erwärmung des Felsenbeins durch Kalorisation zu einer Erwärmung der vestibulären Haarzellen der Makulae führt und deren Entladungsrate erhöht (Hartmann und Klinke 1980, Tsuji et al. 1990, Klinke 1992), so ist dies aufgrund der asymmetrischen Verteilung der polarisierten Zellen der Makulae mit einer Rollneigung des Kopfes zu dieser Seite zu vergleichen. Eine entsprechende Augengegenrollung ginge somit bei Warmspülung ins kontralaterale Ohr und bei Kaltspülung ins ipsilaterale Ohr.

Das gut dokumentierte statische Augengegenrollen ist als ein durch die Utrikuli ausgelöstes Phänomen, wie bei verschiedenen Kipptischuntersuchungen (Fischer 1927, Howard 1982, Diamond und Markham 1983) gezeigt, bekannt. Markham (1989) schloss aus seinen Beobachtungen (1973) und weiteren Veröffentlichungen anderer Autoren (Suzuki 1969, Diamond und Markham 1983), dass der Utrikulus als hauptverantwortlich für die Augengegenrollung im Rahmen des VOR anzunehmen ist.

Die Größenordnung der in solchen Studien angegebenen otolith-okulären Reaktion, welche durch die natürliche Stimulation der Utrikuli, beispielsweise durch eine Kippung bis zu 60°, unter Schwerkraftbedingungen (1g) hervorgerufen wird, ist von gleichem Ausmaß wie die von uns beobachtete, durch thermische Prüfung induzierte TTD, nämlich in einer Größenordnung zwischen 2 und 6°.

Die Richtung der von uns beobachteten kalorisch induzierten tonischen Torsion in Rückenlage, in Richtung des kontralateralen Ohres bei Warmspülung und in Richtung des ipsilateralen Ohres bei Kaltspülung, entspricht derjenigen bei elektrischer Reizung der Maculae utrikuli und stimmt somit mit unserem derzeitigen Verständnis der kommissuralen Reizleitung der Utrikulus-Neurone im vestibulären Kerngebiet überein (Uchino et al. 1999).

### **5.7 Individuelle Erregbarkeit**

Ebenso wie die GLP des horizontalen Nystagmus unterliegt die TTD bei thermischer Prüfung einer interindividuellen Streubreite zwischen 2 und 6 Grad. Die Ausprägung der TTD schien umso größer, je stärker die thermische Reizantwort (entsprechend der Größe der GLP der horizontalen Nystagmen) des einzelnen Probanden war (siehe Anhang Tabelle 5). Ein linearer Zusammenhang konnte jedoch nicht dokumentiert werden.

### **5.8 Klinische Relevanz der Ergebnisse**

Eine Vielfalt an Befunden unterstützt die Idee, dass die kalorische Reizung zu einer peripheren Otolithenantwort führt. Dies wurde bereits vor vielen Jahren von Borries (1926) und erneut von Scherer (1984/85) im Zusammenhang mit seinen ersten Befunden von nicht thermokonvektiven Nystagmen bei Weltraumfluguntersuchungen diskutiert. Owada et al. (1960) berichteten von ihren Studien am Hasen, bei denen sie die Veränderung des Nystagmusbildes bei kalorischer Stimulation nach selektivem Durchtrennen der Nervenfasern von horizontalem Bogengang, Utrikulus und Sakkulus verglichen haben. Die Autoren schlossen aus ihren Beobachtungen, dass die Otolithenorgane allein wahrscheinlich keine kalorische Reizantwort produzieren können, diese jedoch regulatorisch beeinflussen. Es wurde beobachtet, dass der Utrikulus einen hemmenden Einfluss auf den Nystagmus zur kontralateralen Seite, der Sakkulus einen hemmenden Einfluss auf den Nystagmus zur ipsilateralen Seite zeigte. Auch Uchino et al. (2001) berichteten über kommissurale, vorwiegend inhibitorische Verschaltungen des Otolithensystems. Sie zeigten eine kommissurale Hemmung durch den Utrikulus aktivierter Neurone in den Vestibulariskernen und deuten dieses als einen Mechanismus, der die Sensitivität der vestibulären Neurone für horizontale Linearbeschleunigungen und seitliche Kopfneigung erhöht. Bemerkenswert ist,

dass diese kommissurale Hemmung in erster Linie im utrikulären, kaum jedoch im sakkulären System beobachtet wurde.

Tsuji et al. (1990) berichteten von ihrer Beobachtung, dass die kalorische Reizung systematische Änderungen in der afferenten Aktivität einzelner Fasern von den Otolithenorganen erzeugt. Arai et al. (1990) interpretierten ihre Feststellungen hinsichtlich des kalorischen Nystagmus beim Rhesusaffen als einen Otolitheneffekt. Interessanterweise wurde in diesem Tierexperiment festgestellt, dass die schnelle torsionale Komponente nicht wie die horizontale und vertikale Komponente in Bauch- bzw. Rückenlage umdreht. In unserer Versuchsreihe am Menschen konnte dieses jedoch belegt werden (siehe Tabelle 2). In einem späteren Bericht dieser Arbeitsgruppe (Arai et al. 2002) wurde darüber hinaus festgestellt, dass bei drei Affen die Nystagmusintensität in Bauchlage größer war als in Rückenlage, das heißt im Gegensatz zu den Befunden am Menschen (Coats 1967, Clarke 1988) und beim Totenkopffaffen (Paige 1985, Minor 1990) mit einer größeren GLP in Rückenlage. Der Unterschied zwischen den Spezies mag in der unterschiedlichen, an das jeweilige Verhaltensrepertoire angepassten, Anatomie und Neurophysiologie und damit möglicherweise unterschiedlichen Temperaturgradienten liegen. Diese gegensätzlichen Befunde sollten jedoch zu Zurückhaltung bei der Übertragung von Ergebnissen aus Tiermodellen auf den Menschen führen.

Die aktuellen Messungen am Menschen zeigen, dass sowohl der horizontale und der torsionale Nystagmus, als auch die TTD bei der thermischen Reizantwort in Bauchlage umkehren, was den Einfluss der Schwerkraft, beziehungsweise ihre Vermittlung durch die Otolithenorgane, als verantwortlichen Mechanismus wahrscheinlich macht.

Über den Beitrag zu unserem Verständnis der grundlegenden vestibulären Mechanismen hinaus könnten die vorliegenden Befunde einer langsamen otolithenvermittelten Torsion während der thermischen Prüfung die Basis für einen Test der Otolithenorgane bzw. der Utrikulusfunktion sein. Die heute in der klinischen Diagnostik von Gleichgewichtsstörungen zunehmend verbreitete Videookulographie liefert reichlich Datenmaterial von Patienten, deren Analyse hinsichtlich der TTD neue Erkenntnisse verspricht. Dies wäre von bedeutender Wichtigkeit für die Verfeinerung der klinischen Diagnostik vestibulärer Erkrankungen.