

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-und Ohrenheilkunde,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Schick

**Untersuchungen im Vergleich von erwarteter und unerwarteter  
taktiler Stimulation des Utriculus beim Menschen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2019

vorgelegt von: Jan Weghenkel  
geboren am: 12.07.1975 in Eisenach

**Für meine Frau Barbara Weghenkel**

Tag der Promotion: 05.11.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Schick

Prof. Dr. Jutta Engel

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	6
1.1. Abstract	7
<b>2. Einleitung</b>	8
2.1. Allgemeine Aspekte	8
2.2. Anatomische und physiologische Grundlagen	9
2.2.1. Das vestibuläre System	9
2.2.2. Die Anatomie des peripher vestibulären Systems	10
2.2.3. Die Ultrastruktur des peripher vestibulären Systems	12
2.2.4. Funktionen des peripher vestibulären Systems	14
2.2.5. Die Struktur des zentral vestibulären Systems	15
2.2.6. Der vestibulooculäre Reflex	17
2.3. Bisheriger Wissenstand der Diagnostik	19
2.3.1. Physiologische Messmethoden	20
2.3.2. Nicht-physiologische Messmethoden	22
2.3.3. Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMPs)	23
2.3.4. Probleme bei VEMP-Messungen und Datenerhebung	28
2.4. Das Ziel der Arbeit	31
<b>3. Material und Methoden</b>	33
3.1. Probandenkollektiv	33
3.2. Datenerhebung	34
3.3. Untersuchungsaufbau	36
3.4. Stimulus und Triggermechanismus	38
3.5. Datenauswertung	40
3.5.1. Grundlage der Datenauswertung	40
3.5.2 Analysealgorithmus	41
3.5.3 Phasen-Vektoren	41
3.6. Statistik	44

<b>4. Ergebnisse</b>	46
4.1. Single sweep-Analyse bei einer einzelnen Patientin	46
4.2. Amplitudenvergleich in Abhängigkeit der Aufmerksamkeit	49
4.3. Statistische Auswertungen der Amplitudenhöhe und Latenz der Welle N10 in Abhängigkeit der erwarteten Reizauslösung	50
4.4. Latenzvergleich in Abhängigkeit der Aufmerksamkeit	52
4.5. Verhalten der N10-Differenzamplituden als Funktion der fortschreitenden Mittelung	54
4.6. Stabilität der Einzelamplituden	56
<b>5. Diskussion</b>	60
5.1. Grundgedanken	60
5.2. Diskussion der Methode	61
5.3. Inhaltliche Diskussion	62
5.4. Praktische Empfehlung	66
<b>6. Verzeichnisse</b>	67
6.1. Literaturverzeichnis	67
6.2. Abkürzungsverzeichnis	75
6.3. Tabellenverzeichnis	76
<b>7. Publikationen</b>	77
<b>8. Danksagung</b>	78

## 1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die aktuellen Untersuchungen der okulär vestibulär evozierten myogenen Potentiale (oVEMPs) haben gezeigt, dass durch die oVEMPs im Gleichgewichtsorgan die Funktion des Utriculus beurteilt werden kann. Aus dem Alltag ist bekannt, dass Anpralltraumen am Kopf trotz gleicher Krafteinwirkung unterschiedlich überstanden werden. Diese Beobachtung hat zu der Frage geführt, ob sich die oVEMPs als Ausdruck der Utriculusfunktion bei einer erwarteten Kopfstimulation gegenüber einer nicht erwarteten Kopfstimulation unterschiedlich verhalten.

Methode: Es wurden 30 Personen (18-35 Jahre mit einem Mittelwert von 24 Jahren, 22 Männer und 8 Frauen) ohne Hinweise auf eine Erkrankung des Innenohres untersucht. Mit einem Troemner-Reflex-Hammer wurden Vibrationsreize ausgelöst, welche sichtbar (erwartet) für den Probanden oder nicht sichtbar (unerwartet) für den Probanden waren. Jeweils 20 Stimuli wurden bei einer Untersuchungssequenz angewendet und die oVEMPs in Form von single sweeps aufgezeichnet. Die Auswertung der N10-Welle aus diesen Daten erfolgte mit Unterstützung einer statistischen Analyse durch SPSS.

Ergebnisse: Die Differenzbetrachtung der gemittelten N10-Amplituden der ersten drei single sweeps ( $S_1$  bis  $S_3$ ) im Verhältnis zum Mittelwert aller single sweeps ( $S_1$  bis  $S_{20}$ ) in der Unterscheidung zwischen erwartetem Stimulus und nicht erwartetem Stimulus fand signifikante Unterschiede. Bei erwarteter Reizapplikation zeigte sich in den ersten 3 Schlägen die N10-Amplitude kleiner im Vergleich zu den gemittelten gesamten 20 Reizen ( $p=0,018$ ). In der Situation der nicht erwarteten Reizapplikation fand sich in den ersten 3 Schlägen die N10-Amplitude größer im Vergleich zu den gemittelten 20 Reizen der Untersuchungssequenz ( $p<0,0001$ ). Die Differenzbetrachtung der gemittelten N10-Amplituden von  $S_3$  bis  $S_5$  zu  $S_1$  bis  $S_{20}$  zeigten keine signifikanten Unterschiede mehr ( $p=0,478$ ; Signifikanzniveau ANOVA  $p<0,05$ ).

Schlussfolgerung: Die ausgeführten Untersuchungen zeigen, dass ein signifikanter Unterschied der oVEMPs als Ausdruck der Reizantwort des Utriculus zwischen einer erwarteten Reizung und unerwarteten Reizung am Kopf im Rahmen der ersten 3 Stimuli festzustellen ist. Eine mögliche Erklärung kann eine veränderten muskulären Spannungen im Einfluss der Efferenzen auf den Utriculus im Rahmen der ersten Stimuli in Abhängigkeit von einem erwarteten oder unerwarteten Stimulus des Kopfes liegen. Im konkreten Leben des Menschen kann diese Beobachtung eine Bedeutung zur Erklärung unterschiedlicher

Verletzungsmuster bei vergleichbaren Kopftraumen in Abhängigkeit von der Erwartung oder fehlenden Erwartung der Kraftereinwirkung haben. .

### **1.1. Abstract**

Background: Recent studies of the ocular vestibular evoked myogenic potentials (oVEMPs) have proven to be suited for analysis of utricular function. It is well known that traumata of the head can result in different outcomes although they happen with the same force. This raises the question if tactile stimulation of the utriculus causes different VEMPs in situation of expected head stimulus compared to situations of unexpected head stimulus.

Method: 30 subjects (18-35 years with a mean of 24 years, 22 men and 8 women) were included in the examination, all without evidence of a inner ear disorder. With a Troemner-reflex-hammer tactile stimuli were triggered which were either visible (expected / aware) for the subjects or not visible (unexpectedly / unaware). 20 stimuli were applied for each investigation and the oVEMP were recorded in the form of single sweeps. The evaluation of the N10-wave from this data was done with the support of statistical analysis by SPSS.

Results: The difference consideration on the average of the N10-amplitudes of the first three single sweeps ( $S_{1 \text{ bis } 3}$ ) compared to the average of all single sweeps ( $S_{1 \text{ bis } 20}$ ) either in the situation of an expected (visible) stimulus or not expected (not visible) stimulus showed significant differences. Expected (visible) stimuli showed for the three first beats smaller N10-amplitudes compared to the averaged total 20 stimuli ( $p = 0.018$ ). In the situation of the unexpected (non-visible) stimuli the three first N10-amplitudes were larger compared to the averaged 20 stimuli ( $p < 0.0001$ ). N10-amplitudes from  $S_{3 \text{ to } 5}$  compared to  $S_{1 \text{ to } 20}$  showed therewhile no significant differences ( $p = 0,478$ ; significance level in ANOVA  $p < 0,05$ ).

Conclusion: The presented study showed a significant difference of oVEMPs as expression of stimulus response of the utricular N10-amplitude comparing expected (visible) stimulation and unexpected (non-visible) stimulation during the first 3 stimuli. A possible explanation may be the influence of different muscular tensions within the inflow of efferent utricular innervation within the scope of the first stimuli dependent on expected or unexpected stimuli to the head. In real life these findings can have a meaning to explain different patterns of comparable head injuries on expectation or non-expectation of an occurring force to the head.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Allgemeine Aspekte**

Die Prüfung des peripher vestibulären Systems im klinischen Alltag stellt hohe Anforderungen und ist nicht immer vollständig durchführbar. Die kalorische Testung ist die meist genutzte Untersuchungsmethode und der Kopf-Impuls-Test erfährt eine wachsende Bedeutung (33). Jedoch sind hierdurch nicht alle Bereiche des peripheren Gleichgewichtsorgans beurteilbar. Isoliert werden die Bogengänge untersucht und es besteht die Gefahr, bei unauffälligem Befund von einer regelhaften Funktion des Gleichgewichtsorgans auszugehen. Dieses kann dann eintreten, wenn nicht erkannt wird, dass die klinische Symptomatik nicht ausschließlich auf die Bogengänge zurück zu führen ist. Sacculus und Utriculus sind zu beachten.

In den vergangenen 20 Jahren wurde intensiv geforscht, um diese Lücke in der Diagnostik zu schließen und eine Beurteilung des gesamten peripheren Gleichgewichtsorgans zu erreichen. Durch die Möglichkeit der Messung der cervikal vestibulär evozierten myogenen Potentiale (cVEMPs) wurde eine Möglichkeit entwickelt, die Sacculusstruktur zu untersuchen. Durch die Weiterentwicklung der cervikal vestibulär evozierten myogenen Potentiale hin zu den oculär vestibulär evozierten myogenen Potentiale (oVEMPs) kann nun auch der Utriculus untersucht werden. Anfangs gestaltete sich dies schwierig, weil sich die gemessenen Unterschiede nur in geringen Amplitudendifferenzen darstellten. Hier bestand ein wesentlicher Weiterentwicklungsbedarf. Dieses elementare Problem konnte durch einen modifizierten Versuchsaufbau und Implementierung einer geeigneten Software sowie graphischen Oberfläche gelöst werden (51). Auf dieser Grundlage konnten die Untersuchungen der oVEMPs weiter fortgeführt und intensiviert werden.

Im klinischen Alltag stellt sich die Frage, warum einige Schädel-Hirn-Traumata bei geringen Krafteinwirkungen im Schweregrad höher ausfallen als auftretenden Schädel-Hirn-Traumata mit weitaus höherer Krafteinwirkung. Als Beispiel aus dem Tierreich sei der Specht genannt, welcher im Rahmen seines Nestbaues dieses in einen Baumstamm durch eine Vielzahl von schnellen und gerichteten Schlägen seines Schnabels gegen den Baumstamm anlegt. Trotzdem ist er in der Lage, jederzeit ohne irgendeine Beeinträchtigung los zu fliegen, ohne Anzeichen eines stattgehabten Schädel-Hirn-Traumas zu zeigen. Als Beispiel aus dem Fußballsport sei genannt, dass bei einem unerwarteten Aufprall eines Balles auf den Kopf eines Menschen in vielen Fällen ein wesentlich höheres Verletzungsrisiko besteht als beim



erwarteten Abfangen eines Balles mit dem Kopf. Es zeigt sich aus diesen Beispielen, dass es einen möglichen Unterschied zwischen einem erwarteten Kopftrauma und einem nicht erwarteten Kopftrauma gibt.

## **2.2. Anatomische und physiologische Grundlagen**

### **2.2.1. Das vestibuläre System**

Beim vestibulären System handelt es sich um ein sehr altes Sinnesorgan des Menschen. Dieses stellt eine Weiterentwicklung aus dem Schweresinnesorgan dar, welches eine Balance des Kopfes während der Fortbewegung ermöglichte. Es werden grundsätzlich 2 verschiedene Arten von einwirkenden Kräften unterschieden, welche auf die verschiedenen statischen Organe einwirken. Hierbei handelt es sich um die Schwerkraft und die Trägheit, welche bei jeglicher Art von Beschleunigung entstehen.

Das periphere Gleichgewichtsorgan ist Teil des Ohres. Das menschliche Ohr wird in 3 verschiedene Abschnitte unterteilt. Es handelt sich hierbei um das äußere Ohr (Aurix externa), das Mittelohr (Aurix media) und das innere Ohr (Aurix interna). Das periphere Gleichgewichtsorgan, welches zum inneren Ohr zählt, ist mit den zentralen Anteilen des Gleichgewichts im Gehirn verbunden. Der periphere Anteil des vestibulären Organs versorgt den zentralen Anteil mit den notwendigen Informationen über Stellung und Bewegung unseres Kopfes. Dadurch kann die Körperhaltung korrigiert und eine notwendige Stabilisation der Blickrichtung durchgeführt werden. Dies erfolgt durch ausgleichende Körperbewegungen und Augenbewegungen. Die Balance unseres Körpers ist ein komplexes Zusammenspiel u.a. des peripher-vestibulären, des visuellen und des somatischen Systems (6).

In den nun folgenden Kapiteln wird das peripher vestibuläre System erklärt und erläutert. Es wird die Anatomie des peripher vestibulären Systems dargestellt. Insbesondere wird die Physiologie und Anatomie des Utriculus vorgestellt. Diese anatomischen Darlegungen bilden den Ausgangspunkt zum Verständnis der in dieser Studie untersuchten oVEMPs.

## 2.2.2. Die Anatomie des peripher vestibulären Systems

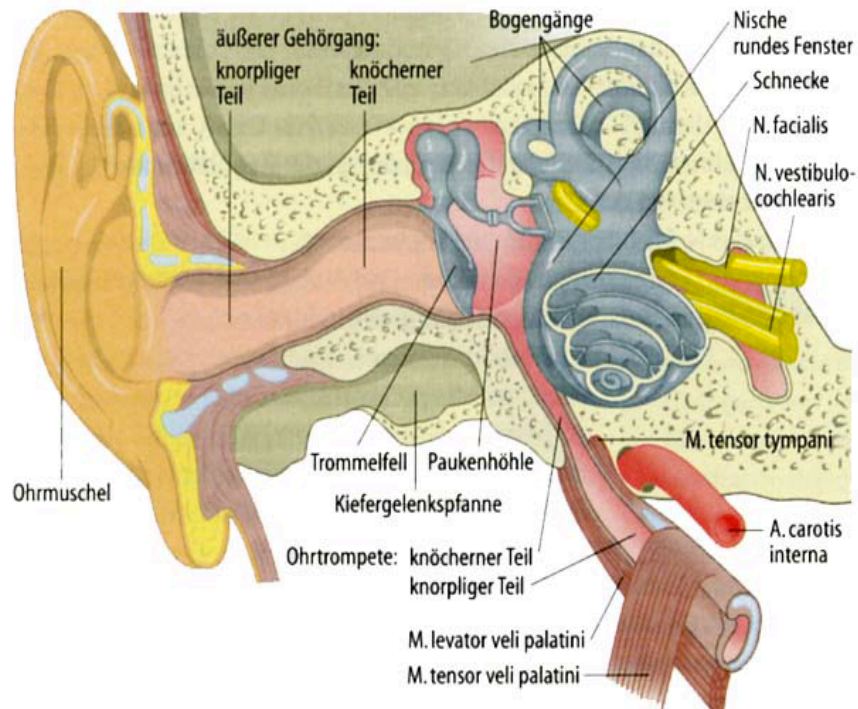


Abb. 1: Übersicht über das äußere Ohr (orange), Mittelohr (rot) und Innenohr (Labyrinth, blau); aus Boenninghaus und Lenarz, 2004 (14).

Das Felsenbein (Pars petrosa ossis temporalis) umschließt das Innenohr, in dem sich das Vestibularorgan befindet. Beim Innenohr handelt es sich um ein flüssigkeitsgefülltes Hohlraum-/Gangsystem. Das Vestibularorgan besteht aus dem Vorhof (Vestibulum) mit dem Utriculus und Sacculus sowie den 3 Bogengängen (Canales semicirculares) (8).

Das Vestibulum ist ein ovoider, seitlich etwas abgeplatteter Hohlraum mit einem sagittalen Durchmesser von 5 bis 7 mm, einem vertikalen Durchmesser von 4 bis 5 mm und einem transversalen Durchmesser von 3 bis 4 mm (64). Es handelt sich hierbei um die periphere Struktur des Gleichgewichtsorgans im Innenohr. Es verbindet die drei Bogengänge mit der Cochlea (Hörorgan) und stellt sowohl die Vereinigungs- als auch Ausgangszone für die Bogengänge dar. Im Vestibulum befinden sich der Sacculus und Utriculus, welche auch als Otolithenorgane bezeichnet werden. Diese gesamte Struktur aus Bogengängen und Vestibulum wird aufgrund seiner Komplexität auch Labyrinth genannt. Das Labyrinth besteht

aus einem membranösen Anteil (Labyrinthus membranaceus), welcher in einen entsprechend geformten ossären Anteil (Labyrinthus osseus) eingebettet ist. Die Bogengänge werden einzeln von einer ossären Hülle umschlossen. Der Utriculus und Sacculus werden gemeinsam von einer ossären Hülle umgeben.

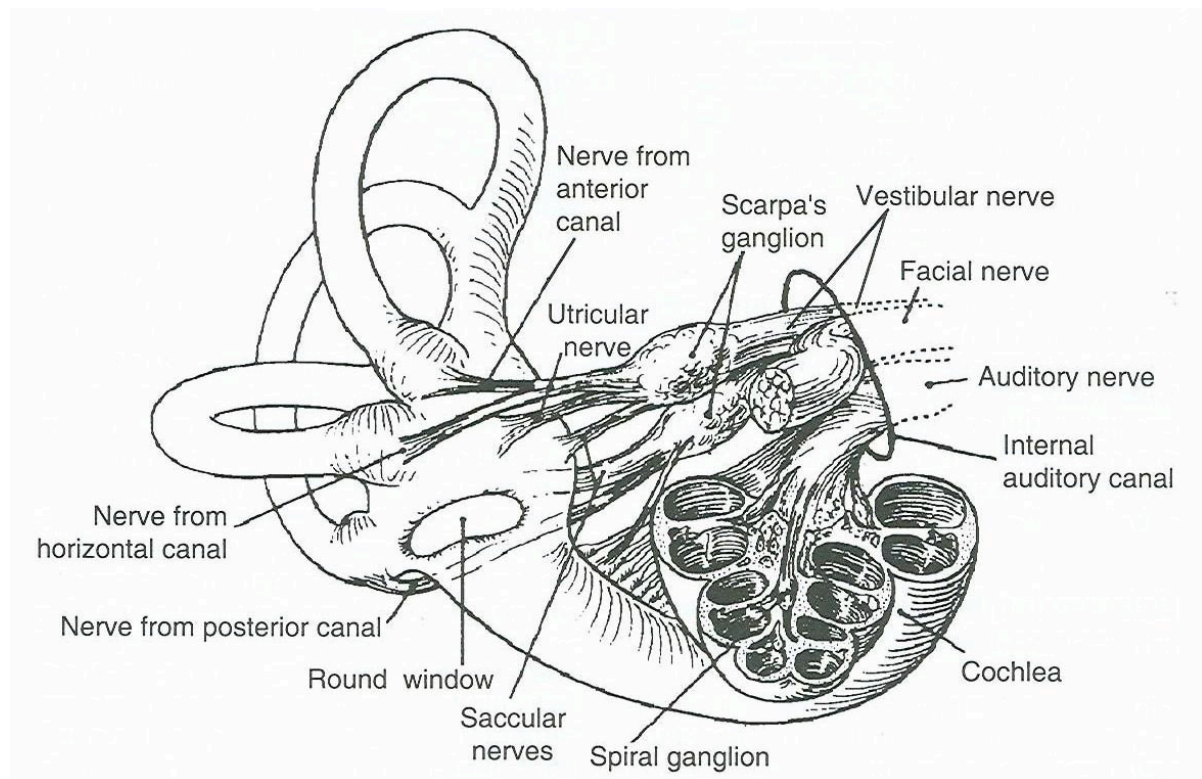


Abb.2: Querschnitt durch die Cochlea und das Labyrinth, Seitansicht der Bogengänge und Otolithenorgane sowie deren nervliche Innervation aus Baloh und Honrubia, 2001 (7).

Die 3 Bogengänge liegen orthogonal zueinander, d.h. sie decken alle 3 Ebenen des Raumes ab. Sie münden in den Utriculus, an welchen sich der Sacculus anschließt. Der anteriore (obere) Bogengang steht vertikal in einem  $45^\circ$  Winkel zur Sagittalebene. Der laterale (horizontale) Bogengang steht in der Horizontalebene ( $110^\circ$ ). Der Winkel zwischen dem anterioren und dem lateralen Bogengang beträgt  $112^\circ$  und der Winkel zwischen dem posterioren und dem lateralen Bogengang beträgt  $96^\circ$ . Es zeigt sich, dass die Bogengänge nicht genau in der Horizontalebene und Sagittalebene liegen. Damit lässt sich erklären dass bei klinischen Untersuchungen und bei Bewegungen des Kopfes in einer Ebene immer mehrere Bogengänge aktiviert werden ( $110^\circ$ ).

Vor der Mündung in den Vorhof ist der eine Schenkel eines jeden Bogenganges zu einer

Ampulle (Crus ampullare) aufgetrieben. Der andere Schenkel bleibt ohne diese Erweiterung (Crus simplex). Zwei Ampullen liegen vorne und eine hinten. Sie sind etwa 2,7 mm lang, 1,6 mm tief und 2,3 mm breit (101). In der Ampulle liegt jeweils das Sinnesepithel im Bereich der sogenannten Christa. Auf der Christa liegen aufgereiht die Haarzellen und ragen in eine gallertartige Schicht hinein, die sogenannte Cupula. Die Cupula liegt am „Dach“ der Ampulle und die Christa am „Boden“ der Ampulle (103). Das Größenverhältnis von Christa zur Cupula beträgt 1/3 bis 2/3. Die Ampulle ist nahezu vollständig von Christa und Cupula ausgefüllt. Es zeigt sich ein kleiner Spalt zwischen beiden, wodurch diese gegeneinander verschiebbar sind. Eine Zirkulation der Lympheflüssigkeit aus Bogengängen und Utriculus/Sacculus wird jedoch verhindert (8).

Die beiden Otolithenorgane (Utriculus/Sacculus) zeigen sich am Ende der Bogengänge liegend. Der Utriculus bildet das größere Organ und steht in Verbindung mit den Ampullen des anterioren und lateralen Bogenganges. Der kleinere Sacculus liegt unter dem Utriculus und steht in enger Lagebeziehung zur Steigbügel Fußplatte.

Die Makula ist eine dünne Membran und trägt das Sinnesepithel. Diese liegt im Utriculus nahezu waagrecht ausgerichtet an der anterior-inferioren Wand (ähnlich dem lateralen Bogengang). Im Sacculus befindet sich die Makula nahezu senkrecht an der medialen Wand (8).

Die Makula hat ungefähr die Form einer Kidney-Bohne. Im Utriculus zeigt sie die größte Biegung. Ihre Oberfläche ist glatt. Im Utriculus ist die Makula fest mit der ossären Wand verbunden. In Sacculus hingegen ist dies nur im anterioren Anteil der Fall. Daraus resultiert, dass die Aktivierung der Makula des Sacculus mit der Kopfbewegung übereinstimmt. Die Makula des Utriculus hingegen zeigt weitere Freiheitsgrade (97).

Ebenso wie die Sinneszellen der Bogengänge sind die Sinneszellen der beiden Otolithenorgane vollständig mit einer Gallertschicht bedeckt. Auf dieser Schicht kommt eine weitere Schicht zu liegen. Diese besteht aus 1-20 µm großen Calciumcarbonat-Kristallen und bezeichnet man als Otokonien. Die Kombination aus beiden nennt man Otolithenmembran (8,97).

### **2.2.3. Die Ultrastruktur des peripher vestibulären Systems**

Das Labyrinth ist relativ klein. Die Oberfläche der Christa beträgt 1,0 mm<sup>2</sup> (82), die Oberfläche der Makula des Sacculus beträgt etwa 2,4 mm<sup>2</sup> und die Oberfläche der Makula des

Utriculus beträgt etwa 4,3 mm<sup>2</sup> (81,95). Die Epithelschicht besteht aus Sinneszellen (Haarzellen) und Stützzellen (68,110).

Die Stützzellen liegen um die Haarzellen im Verhältnis 5:8:1 (81). Die Haarzellen werden in Typ I und Typ II unterschieden.

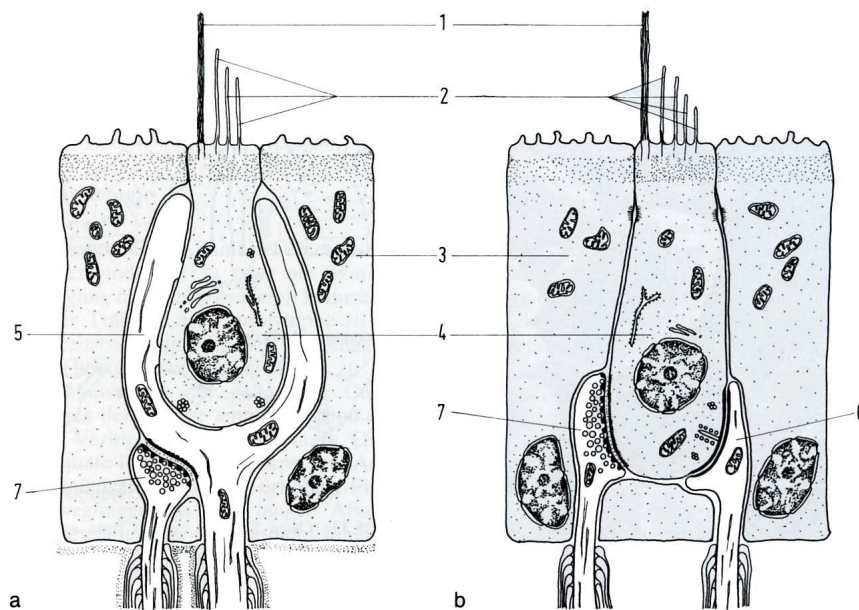


Abb 3: Sinneszellen der Macula. a Typ-I-Zellen, b Typ-II-Zellen. 1: Kinozilie 2: Stereozilien 3: Stützzellen 4: Sinneszellen 5: Nervenkelch einer afferenten Nervenfasern 6: Synapse einer afferenten Nervenfasern 7: Synapse einer efferenten Nervenfasern aus: Leonhard, 1981 (66).

Die Typ I-Haarzelle ist flaschenförmig aufgebaut mit einem bauchigen Zellkörper und einem verengten Hals. Die Innervation erfolgt über afferente Nervenfasern aus dem N. vestibularis (N. VIII). Zudem legen sich Axone efferenter (hemmender) Nervenfasern aus dem Ganglion scarpae an die kelchförmigen Faserenden (Calyx) (110).

Im Gegensatz hierzu zeigt die Typ II-Haarzelle einen eher runden oder zylindrischen Zellkörper. Hier findet man keine kelchförmigen Faserenden sondern eher knopfförmig aussehende Synapsen aus afferenten und efferenten Nervenendigungen (49).

Am oberen (apikalen) Pol einer einzelnen Haarzelle finden sich ein Bündel aus ca. 50-100 Stereozilien und einem Kinozilium. Die Stereozilien der Typ I-Haarzellen sind länger als die der Typ II-Haarzelle. Kinozilien sind zusammengesetzt aus tubulären Filamenten. Stereozilien sind Zytoplasmaausstülpungen mit Microfilamenten. Das Kinozilium steht dabei exzentrisch und die Stereozilien stehen in regelmäßigen Reihen. Diese sind zum Kinozilium hin in der Größe aufsteigend (41,81,110).

Die Stereozilien sind untereinander, zwischen den benachbarten Reihen und über spezielle Eiweißfäden, sogenannte tip-links, mit dem nächst größeren Stereozillium verbunden. Diese tip-links werden bei einer Bewegung zum Kinozilium hin gedehnt und bei einer Bewegung weg vom Kinozilium zusammengedrückt (74).

Diese beiden verschiedenen Zelltypen sind an unterschiedlichen Orten im Bereich der Crista der Bogengänge lokalisiert. Die Typ I-Haarzellen findet man vor allem zentral angeordnet, wohingegen man die Typ II-Haarzellen bevorzugt peripher findet. In der Makula der Otolithenorgane liegen die Typ I-Haarzellen entlang der Striola und werden von den Typ II-Haarzellen umgeben.

#### **2.2.4. Funktionen des peripher vestibulären Systems**

Die unter 2.2.3. beschriebenen Typ I- und Typ II-Haarzellen kann man als Mechanorezeptoren verstehen. Sie sind in der Lage, Bewegungen in nervale Aktionspotentiale umzuwandeln. Kopfbewegungen, Kopfdrehungen, Gravitationseinflüsse und Vibrationen lösen im Vestibularorgan Bewegungen aus welche in nervale Aktionspotentiale umgewandelt werden. In den Bogengängen bewirkt eine Winkelbeschleunigung eine Auslenkung der Cupula und dadurch eine Deflektion der Stereozilien (82).

Die bestehenden unterschiedlichen spezifischen Gewichte im Otolithenorgan bewirken bei einwirkenden Linearbeschleunigungen Reaktionen in diesen Bereichen. Die Calciumcarbonatkristalle in den Otolithenorganen weisen dabei ein 2,71-fach höheres spezifisches Gewicht im Vergleich zur Makula oder der umgebenden Lymphe auf. Durch die ständig einwirkende Erdanziehungskraft kommt es zu einer Scherbewegung zwischen der Otolithemembran und der Makula. Dies führt zu einer Deflektion der Stereozilien (111).

Eine Auslenkung zum Kinozilium hin bewirkt dabei eine nervale Erregung und eine Auslenkung vom Kinozilium weg ruft eine nervale Inhibition hervor. Dies nennt man eine morphologische Depolarisation. (110). Durch die Arbeiten und Messungen von Corey und Hudspeth aus dem Jahre 1983 wurde postuliert, dass die extrem schnelle Stimulusantwort der Haarzellen weder durch eine enzymatisch gesteuerte Regulation noch durch ein Second-Messenger-System erfolgen kann (26). Vielmehr wurde als Energielieferant zur Öffnung und dem Verschluss der Ionenkanäle die mechanische Stimulation verantwortlich gemacht. 2007 wurde dies durch Vollrath und seine Mitarbeiter bewiesen (102). Es wurde gezeigt, dass

durch die Öffnung von Ionenkanälen ein Ionenfluss entlang eines Konzentrationsgradienten entsteht, welcher zur Depolarisierung der Nervenzellen führt und somit eine Freisetzung von Neurotransmittern initiiert. Im Umkehrschluss dazu führt ein Verschluss der Ionenkanäle zu einer Hyperpolarisation.

Die Kinozilien liegen in den Bogengängen, in derselben Richtung der jeweiligen Gänge. Diese werden maximal erregt, wenn die Bewegungsrichtung in der jeweiligen Bogengangsebene liegt. Die Bewegung des Kopfes in eine Richtung bedeutet eine Erregung der ipsilateralen Haarzellen und gleichzeitig eine Inhibition der kontralateralen Haarzellen (102).

In den Otolithenorganen besteht eine Variabilität im Aktivierungsmuster der Haarzellen durch deren inhomogene Polarisation. Die Haarzellen der Striola sind auf jeder Seite gegensätzlich polarisiert. Durch die Kidneybohnenform der Makula sind innerhalb der einzelnen Striolaseiten unterschiedliche Polarisationsvektoren nachweisbar (67).

Weiterhin ist die Polarisation der beiden Otolithenorgane durch die gegensätzliche Anordnung der Kinozilien konträr. Die Haarzellen des Utriculus werden durch Bewegung zur Striola hin erregt und im Sacculus hingegen inhibiert (67).

### **2.2.5. Die Struktur des zentral vestibulären Systems**

Ein generiertes Potential wird über den N. vestibularis zum zentralen Nervensystem weiter geleitet. Der N. vestibularis wird dabei in die Pars superior und Pars inferior unterteilt. (10,11). Die Afferenzen des anterioren und lateralen Bogenganges sowie des Utriculus bilden die Pars superior und die Afferenzen des posterioren Bogenganges und des Sacculus bilden die Pars inferior des N. vestibularis (67,71). Es ist wichtig zu beachten, dass in der Pars inferior die Informationen des Sacculus weitergeleitet werden und die Pars superior die Informationen des Utriculus beinhaltet. Zusätzlich verlaufen in der Pars superior zusätzlich geringe Anteile der Fasern des Sacculus (ca. 10%). Diesen Anteil nennt man Voit'schen Nerv nach dem Erstbeschreiber Voit aus dem Jahre 1907 (35). Die Fasern des Sacculus entspringen vorwiegend im oberen Ende des Sacculus, der sogenannten Hook-Region.



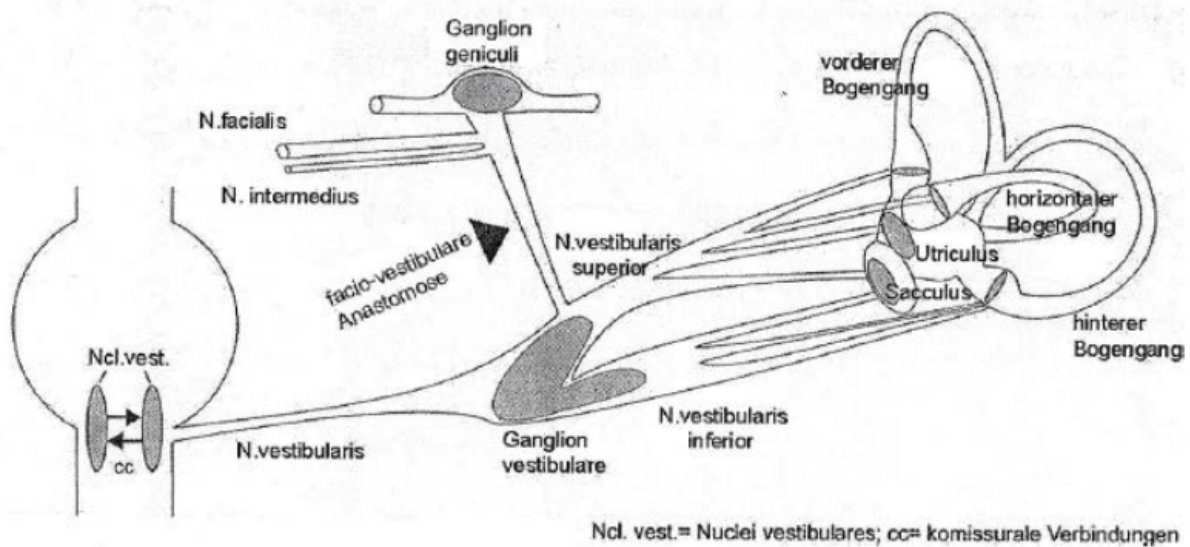


Abb. 4: Die einzelnen nervalen Verbindungen sind in der Abbildung beschriftet aus: Arbusow und Mitarbeiter, 2001 (4).

Die Nerven des N. vestibularis bilden zusammen mit den Nerven des N. cochlearis den N. vestibulocochlearis. Dieser tritt durch den Meatus acusticus internus zum Kleinhirnbrückenwinkel (Angulus pontocerebellaris) und endet dann mit seinen vesikulären Anteilen im Vestibulariskerngebiet (Abb. 4) (42). Im Vestibulariskerngebiet werden 4 verschiedene Kerne unterschieden:

- der Nucleus vestibularis inferior,
- der Nucleus vestibularis medialis,
- der Nucleus vestibularis lateralis und
- der Nucleus vestibularis superior.

Nicht alle afferenten Nervenfasern erreichen die gleichen Kerne. Die meisten Fasern der Maculae sacculi enden im ipsilateralen Nucleus vestibularis lateralis. Einige Fasern enden aber auch im Nucleus vestibularis inferior und superior (98). Die Fasern der Maculae utriculi enden hauptsächlich im medialen Teil des Nucleus vestibularis inferior, im Nucleus vestibularis lateralis und in Anteilen auch im Nucleus vestibularis superior (54,84). Die Nuclei sind untereinander über Kommissurfasern verbunden. Somit werden sie nicht nur monosynaptisch ipsilateral erregt sondern auch von inhibitorischen, kontralateralen Fasern beeinflusst (5,42,45,52). Die Haarzellen des Utriculus haben auf einer Seite der Striola (z.B. lateral) eine gegensätzliche Polarisation auf den beiden Kopfseiten. Wohingegen die



Sacculus-Haarzellen der Striola (z.B. kraniale Seite) die gleiche Polarisierung auf beiden Kopfseiten aufweisen. Aufgrund dessen ist der inhibitorische Effekt der Kommissurfasern für den Utriculus größer im Vergleich zum Sacculus (98). Die afferenten Fasern der Cristae ampullaris enden im ipsilateralen Nucleus vestibularis superior, im oberen Anteil des Nucleus vestibularis inferior und im Nucleus vestibularis lateralis (14,15).

Die Neurone des Vestibulariskerngebietes projizieren ins zentrale und periphere Nervensystem. Über bestehende Kommissurfasern sind die linken und rechten Vestibulariskerne beider Seiten untereinander verbunden. Ein weiteres Ziel der Verschaltung ist das Cerebellum. Dieses wird erreicht über die vestibulo-cerebellären Bahnen. Sie entspringen als Efferenzen aus dem Nucleus vestibularis medialis, dem Nucleus vestibularis inferior und dem Nucleus vestibularis superior (14,15). Die Efferenzen aus dem Nucleus vestibularis lateralis erreichen über den Tractus vestibulo-spinalis lateralis die vestibulo-spinalen Bahnen und haben Bedeutung für die Halte- und Stellreflexe im somatischen System (77). Die Efferenzen der 3 anderen Kerne werden als vestibulo-cerebelläre Fasern zusammengefasst und projizieren ins Cerebellum.

Die 4 Kerne des Vestibulariskerngebietes senden über den Fasciculus longitudinalis medialis ipsilaterale und kontralaterale Axone zu den motorischen Augenmuskelnkernen. Diese sind:

- der Nucleus abducentis,
- der Nucleus trochlearis und
- der Nucleus oculomotorius.

Dabei handelt es sich um die Nervenbahnen des vestibulooculären Reflexes.

### **2.2.6. Der vestibulooculäre Reflex**

Die in dieser Untersuchung genutzten okulär vestibulär evozierten myogenen Potentiale (oVEMPs) testen Reflexe, welche über die Nervenbahnen zwischen den Otolithenorganen und den extraoculären Augenmuskeln verlaufen. Dies wird als vestibulooculärer Reflex (VOR) bezeichnet. Die Grundlage des vestibulooculären Reflexes bilden Verbindungen zwischen den Vestibulariskernen und den Okulomotoriuskernen.

Die Funktion des VOR besteht darin, die Blickfeldstabilisation während einer Kopfdrehung zu gewährleisten. Dies gehört zu einer der wichtigsten Funktionen des vestibulären Systems.

Für die Blickfeldstabilisierung werden kompensatorische gegenläufige Augenbewegungen in der gleichen Ebene der ausgeführten Kopfbewegung benötigt, die sogenannten Rückstellsakkaden (3,22,23). Hierzu findet man in jedem vestibulären Endorgan Projektionen zu den extraoculären Muskeln.

Am besten erforscht ist die vestibulooculäre Verbindung zwischen den Bogengängen und den extraoculären Augenmuskeln (103). Der vestibulooculäre Reflex ausgehend von den Bogengängen besteht aus 3 Neuronenverbindungen:

- den primär vestibuläre Efferenzen,
- dem Fasciculus longitudinalis medialis und
- den extraoculären Motoneuronen.

Der Fasciculus longitudinalis medialis besteht aus den Verbindungen zwischen den vestibulären und oculomotorischen Kernen. Dabei müssen extraoculäre Motoneurone sowohl aktiviert als auch inhibiert werden (33).

Der vestibulooculäre Reflex von den Otolithenorganen ausgehend ist durch die unterschiedliche Polarisation der Haarzellen weitaus komplexer. Eine Linearbeschleunigung in vertikaler Ebene aktiviert im Grundsatz den Sacculus und ruft eine kompensatorische vertikale Augenbewegung hervor (39). In einigen Studien wird darüber hinaus beschrieben, dass eine Stimulation des superioren Anteils der Striola nur Aufwärtsbewegungen und eine Stimulation des inferioren Anteils nur Abwärtsbewegungen der Augen verursachen (39). Die Tatsache, dass diese Aussage nicht universell belegt werden konnte, zeigt die Schwierigkeit einer eindeutigen Differenzierung (28).

Suzuki und seine Mitarbeiter konnten im Jahre 1969 erstmals einen Zusammenhang zwischen extraoculären Augenmuskeln und dem Utriculus im Tierexperiment nachweisen (89). Es konnte gezeigt werden, dass eine elektrische Stimulation utriculärer Afferenzen zu einer Aktivierung kontralateraler Augenmuskeln bei Katzen führte (89). Diese Beobachtung konnte auch beim Menschen verifiziert werden. Eine interaurale Linearbeschleunigung führt zu einer Aktivierung des Utriculus und löst eine horizontale kompensatorische Augenbewegung zur Gegenseite aus (2,16,65).

Bei der Untersuchung der Utriculusefferenzen wird ein heterogenes Bild an Augenbewegungen angegeben (31,65,82).

Die unterschiedlichen Berichte basieren auf unterschiedlichen Versuchsaufbauten. Versuche

wurden sowohl an Tieren als auch an Menschen durchgeführt. Bei den verschiedenen Ansätzen wurden einmal der gesamte Nerv und ein anders mal nur Bereiche des Endorgans stimuliert. Welgampola und seine Mitarbeiter beschrieben 2009 erstmals eine Koinzidenz von oculären vestibulär evozierten myogenen Potentialen und dem vestibulooculären Reflex sowie ihre identische Modulation durch unterschiedliche Stimulationen (107). Es wurde ein gemeinsamer Ursprung belegt. Die Arbeitsgruppe kam zur Schlussfolgerung, dass die oculär vestibulär evozierten myogenen Potentiale eine Manifestation des vestibulooculären Reflexes darstellen (61,107).

Alle Teile des Gleichgewichtsorgans haben grundsätzlich Verbindungen zu den extraoculären Augenmuskeln. Dies führt zu der Frage, ob der Ursprung der oculär-vestibulär evozierten myogenen Potentiale alleinig aus dem Utriculus stammen kann, oder auch teilweise Informationen aus dem Sacculus bzw. anderen Bereichen beinhalten.

Isu und Mitarbeiter (1995) konnten belegen, dass die sacculo-oculären Potentiale sehr schwach und polysynaptisch ausgebildet sind (19). Dies bedeute, dass zwischen dem Utriculus und den kontralateralen Augenmuskelkernen eine stabile und neuronal schnelle Verbindung besteht (93).

### **2.3. Bisheriger Wissenstand der Diagnostik**

Eine Untersuchungsmethode sollte im Idealfall in der Lage sein, alle 5 Einheiten des Vestibularorgans spezifisch und einfach untersuchen zu können. Zudem ist für den klinischen Einsatz ein geringer apparativer Aufwand wünschenswert. Derzeit kommen im klinischen Alltag unterschiedliche Untersuchungsmethoden zur Analyse des peripheren Gleichgewichtsorgans zum Einsatz, die jeweils einen Teil des peripheren Vestibularorgans untersuchen. In den nachfolgenden Seiten sollen diese kurz erläutert werden und deren Vor- sowie Nachteile dargestellt werden. In den bisher aufgeführten Erläuterungen wurde festgestellt, dass der auslösende Reiz auf das Vestibularorgan grundsätzlich aus 2 verschiedenen physikalischen Reizen besteht. Zum einen aus der Schwerkraft und zum zweiten aus der Trägheit. Dahingehend werden in Bezug auf die angewandte Messmethode physiologische und nicht-physiologische Messmethoden unterschieden.

### 2.3.1. Physiologische Messmethoden

Das vestibuläre System wird durch Linear- und Winkelbeschleunigung angeregt. Somit stehen diese natürlichen Reize bei der Funktionsprüfung im Vordergrund.

Der Kopf-Impuls-Drehtest ist ein Beispiel für eine solche natürliche Stimulation. Er wurde entwickelt von Halmagyi und Curtis im Jahre 1988 (47). Bei diesem Verfahren werden mittels Winkelbeschleunigungen die Bogengänge getestet. Dabei wird durch eine schnelle und unerwartete Bewegung des Kopfes in der Ebene des zu untersuchenden Bogenganges durch den Untersucher ein spezifischer Reiz ausgelöst. Zum Test des lateralen Bogenganges wird dazu eine Seitwärtsbewegung, zum Test des anterioren Bogenganges eine Bewegung nach vorne und zum Test des posterioren Bogenganges eine Bewegung nach hinten ausgeführt (46). Der zu Untersuchende muss einen Punkt vor sich genau fixieren. Kann die Fixierung durch den Ausfall des vestibulooculären Reflexes nicht aufrechterhalten werden, liegt ein Defizit im untersuchten Bogengang vor. Im Laufe der Zeit wurde durch den Einsatz unterschiedlicher, technischer Unterstützungen die genaue Beurteilung vereinfacht. Vor dieser technischen Reife waren viel Erfahrung und ein gutes Auge des Untersuchers notwendig, um eine adäquate Beurteilung der kurzen Sakkaden auszuführen.

Messmethoden, welche auf die Linearbeschleunigung als physikalischen Reiz zurückgreifen, können sowohl die Funktion der Bogengänge als auch die Funktion der Otolithenorgane prüfen. Zur Drehstuhluntersuchung bei der exzentrischen Rotation hat sich eine Winkelbeschleunigung von  $3^\circ \text{ rad/s}^2$  (plus Erdbeschleunigung) bewährt. Bei dieser Untersuchung sitzt der zu Untersuchende mit einer Kopfneigung von 30 Grad nach vorne. Aufgrund der Trägheit der Endolymphe kommt es zu gegensätzlichen Auslenkungen der Cupula der lateralen Bogengänge in beiden Vestibularorganen. Die ipsilaterale Auslenkung wirkt dominant und löst einen rotatorischen Nystagmus aus. Die Auslenkung der Cupula wird nach 30-60 Sekunden aufgehoben und der Nystagmus schlägt nach dem Abbremsen auf die kontralaterale Seite um. Mit dem Drehstuhl kann auch, wie bereits erwähnt, die Funktion der Otolithenorgane bzw. der Utriculus untersucht werden (33). Dabei wird der zu Untersuchende, in sitzender Position erneut mit einer konstanten Winkelbeschleunigung gedreht und während der Drehung eine Lateralverschiebung um 3,5cm durchgeführt. Dadurch wird gleichzeitig die Drehachse verschoben, so dass der Utriculus genau in der Drehachse zum Liegen kommt. Die Lateralkippung des Drehstuhls wird erst nach Abklingen des rotatorischen Nystagmus durchgeführt, welcher primär nach Auslenkung der Cupula auftritt. Diese Untersuchung löst bei einem Gesunden eine Kippempfindung gerichtet zur äußeren

gereizten Seite aus. Die Augenbewegung kann hierbei durch eine Videoculographie aufgezeichnet werden. Dai und seine Mitarbeiter etablierten im Jahre 1989 (29) das erste Modell einer Otolithenstimulation basierend auf den Berichten von Robert B̄ar̄any. Dieser beschrieb eine Augenrollbewegung bei Lateralkippung (29,104).

Die exzentrische Rotation stellt derzeit den Goldstandard zur Beurteilung der Utriculusfunktion dar.

Anstatt der Bestimmung der Augentorsion kann auch eine Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen w̄ahrend der Rotation durchgef̄uhrt werden. Die exzentrische Rotation ist eine subjektive Untersuchungsmethode und kann zu einer einseitigen Beurteilung bei akuten und chronischer Defiziten durchgef̄uhrt werden (21).

Mittels Beschleunigungsschlitten kann in sitzender Position die Funktionstestung des Utriculus und in liegender Position die Funktion des Sacculus ausgef̄uhrt werden. Hierbei kann nach vorne, hinten und seitlich beschleunigt werden. Seitengetrennte Untersuchungen sind m̄oglich. Die Geschwindigkeit bei diesem Funktionstest kann zu Artefakten f̄uhren und somit zu m̄oglichen Fehlinterpretationen. Das ben̄otigte Equipment, dessen Preis und die schwierige Umsetzung der Untersuchungsmethode im klinischen Alltag stellen zus̄atzlich eine grōe Herausforderung in der Umsetzung dar (87).

Die subjektive visuelle Vertikale kann die Utriculusfunktion messen. Bei dieser Untersuchungsmethode sitzt der zu Untersuchende in einem abgedunkeltem Raum. Dies ist notwendig, um eventuell st̄orende Lichteinfl̄usse von aūen zu minimieren. Dann wird eine leuchtende, schr̄ag verlaufende Linie an die Wand projiziert und mit Hilfe einer Fernbedienung kann diese durch den zu Untersuchenden subjektiv waagrecht gestellt werden. Bei einer intakten Utriculusfunktion sollte die Abweichung der Linie zur Erdvertikalen nicht mehr als  $2^\circ$  betragen. Bei einem Utriculusdefizit auf einer Seite kann der Untersucher ein Abkippen der Linie zur Seite der L̄asion beobachten. Die Schw̄achen dieser Methode liegen einmal in der Subjektivit̄at und zum anderen in der Tatsache begr̄undet, dass nur akute St̄orungen diagnostiziert werden k̄onnen. Ein einseitiges Defizit kann durch die gesunde Gegenseite im Intervall kompensiert werden (13,112).

### 2.3.2. Nicht-physiologische Messmethoden

Die nicht-physiologischen Messmethoden umfassen die kalorische Stimulation durch Luft oder Wasser, die galvanische Stimulation mit Strom und die akustische Stimulation des Gleichgewichtsorgans (33). Durch diese nicht-physiologischen Testungen kann in der Regel nicht spezifisch in einer Ebene oder einem spezifischen Ort des peripheren Vestibularorgans stimuliert werden.

Die **kalorische Testung** mit kalter oder warmer Luft sowie kaltem oder warmen Wasser stimuliert über den äußeren Gehörgang und nutzt die räumliche Nähe zum lateralen Bogengang. Hierbei tritt eine relativ spezifische Stimulation der Endolymphe des lateralen Bogengangs ein. Der dazugehörige Reflexbogen verläuft über die vestibulooculären Nervenbahnen. Wenn der Kopf des zu Untersuchenden auf der Seite liegt und der lateral Bogengang somit horizontal zum Liegen kommt, verursacht der Temperaturgradient einen Endolymphstrom und eine Auslenkung der Cupula mit einem horizontalen Nystagmus. Der Nystagmus schlägt mit der langsamen Komponente zur Seite der Reizauslösung bei Abkühlung und in die entgegengesetzte Richtung bei Erwärmung. Die auftretenden Augenbewegungen können mit Hilfe der Videoculographie oder mit aufgebrachten Elektroden unterhalb der Augen aufgezeichnet werden (6). Der Nystagmus beginnt nach ca. 30 Sekunden und endet nach ca. 1-3 Minuten. Der verzögerte Beginn des Nystagmus ist eine Folge des langsamen Anstiegs des Temperaturgradienten. Es können somit keine schnell auftretenden Potentiale registriert werden (6). Schnelle Potentiale können durch galvanische oder akustische Stimulation gemessen und dargestellt werden.

Bei der **galvanischen Stimulation** wird über Elektroden am Processus mastoideus ein Reizstrom appliziert (33). Es werden ein konstanter Reizstrom angelegt und dadurch De- und Hyperpolarisationseffekte am N. vestibularis ausgelöst. Dies führen dann zu Augenbewegungen, welche als Schwindel wahrgenommen werden. Die Augenbewegungen setzen sich aus horizontalen und rotatorischen Anteilen zusammen. Die ersten galvanischen Stimulationen wurden vermutlich im Jahre 1793 von Richard Fowler beschrieben (40). Dieser platzierte Metallstäbe in den Gehörgängen von Probanden, um Reizungen zu evozieren. Erstmals wurde dies systematisch durch Jan Evangelista Purkinje im Jahre 1827 im Rahmen eines Selbstversuches untersucht (37). Er beschrieb eine scheinbare Bewegung von ihm umgebenen Objekten im Raum. Die dabei entstehenden Augenbewegungen wurden dann 1871 durch Hitzig erstmals dokumentiert (62). Die heute vorrangig angewendete Videoculographie ermöglicht die Aufzeichnung der Augenbewegungen und somit einen

präzise Aussage über tonisches Augenrollen und galvanischen Nystagmus (57).

Durch Richard konnte 1916 erstmals an Meerschweinchen die Empfindlichkeit des Vestibularorganes für **akustische Reize** nachgewiesen werden (50). Mehr Bekanntheit besitzen die Arbeiten von Tullio aus dem Jahre 1929 (96). Hier wurden unter zu Hilfenahme akustischer Stimulationen Augen-, Kopf- und Körperbewegungen bei Kaninchen und Tauben provoziert (96). Durch eine iatrogen angelegte Perilymphfistel im Bereich eines der Bogengänge konnte ein Nystagmus in der Ebene des präparierten Bogenganges mit einem lauten Geräusch hervorgerufen werden. Das sog. „Tullio-Phänomen“ bezieht sich auf eine vestibuläre Reaktion hervorgerufen durch Schalleinwirkungen mit den Begleitsymptomen Übelkeit und Augenbewegungen. Der Beweis hierzu wurde von Huizinga 1952 erbracht (53). Dieser verschloss eine zuvor angelegte iatrogene Perilymphfistel und konnte somit das bereits beschriebene Tullio-Phänomen wieder rückgängig machen (53). Die höchste Sensitivität besteht bei einer Stimulation zwischen 600-800 Hz (85). Beim Menschen ist die Überprüfung des Tullio-Phänomens vor allem bei einer im Jahre 1998 erstmals diagnostizierten Bogengangsdehiszenz von Bedeutung (69). Eine auslösbare vestibuläre Reaktion auf akustische Reize wurde aber auch bei gesunden Tieren und Menschen beschrieben. Tonndorf (1948) sowie Ehrlich und Lawson (1980) schafften es, schallindizierte Nystagmen bei hörenden Probanden und tauben Probanden auszulösen (36,94). Allerdings zeigte sich eine Verzögerung zwischen Beginn und Ende der Stimulation. Mit einer Kombination aus akustischer Stimulation unter laufender Elektronenenzephalographie (EEG-Aufzeichnung) gelang es Gibbs 1947 auch Potentiale mit kurzer Latenz aufzuzeichnen (44). Seit dieser Zeit sind akustisch evozierte Potentiale detailliert analysiert und angewendet worden.

### **2.3.3. Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMPs)**

Evozierte Potentiale wurden in der Vergangenheit hauptsächlich dazu genutzt, um die Funktion des visuellen und auditorischen Systems zu überprüfen (58). Die vestibulär evozierten Potentiale sind muskuläre Reaktion mit einer sehr kurzen Latenz nach Auslösung des Stimulus. Sie können durch akustische Stimulationen, elektrische Stimulationen und Vibrationen ausgelöst werden. Die Entwicklung von vestibulär evozierten myogenen Potentialen geht auf die Arbeitsgruppe um Geisler aus dem Jahre 1958 zurück (43). Es wurden nach Klick-Reizen Potentiale von der Kopfhaut aufgezeichnet. Die Arbeitsgruppe von Blickford wählte 1964 die occipitale Region als Ableitungsort aus (12). Die akustisch

evozierten Potentiale konnten bei tauben, Patienten mit erhaltener vestibulärer Funktion ausgelöst werden. Bei Patienten mit vestibulocochleärem Defizit gelang dies nicht. Weiterhin fanden sie heraus, dass diese Potentiale nur bei Kontraktur der Halsmuskulatur erkennbar waren. Daraus wurde gefolgert, dass es sich um einen möglichen myogenen Ursprung handeln konnte. Im weiteren Verlauf der Forschung zeigte sich, dass der occipitale Punkt der Ableitung (Inion-Region), die Ansatzstelle der Halsmuskulatur war und die abgeleiteten Potentiale somit auf dem Boden des vestibulocollischen Reflexes entstehen (70). Die Arbeitsgruppe von Murofushi und Curthoys stellte 1997 ebenfalls fest, dass die Amplitudenhöhe der Reizantwort des Muskels abhängig von dessen Vorspannung ist (70). In den darauf folgenden Jahren wurden die Effekte von lauten Klick-Reizen analysiert. Es konnte ein positiver Peak reproduzierbar mit einer Latenz von ungefähr 13 ms bei occipitaler Ableitung generiert werden. Zusätzlich wurden noch andere Ableitungsorte lokalisiert. Als Beispiel seien der M. trapezius (32) oder der M. splenius capitis genannt (38).

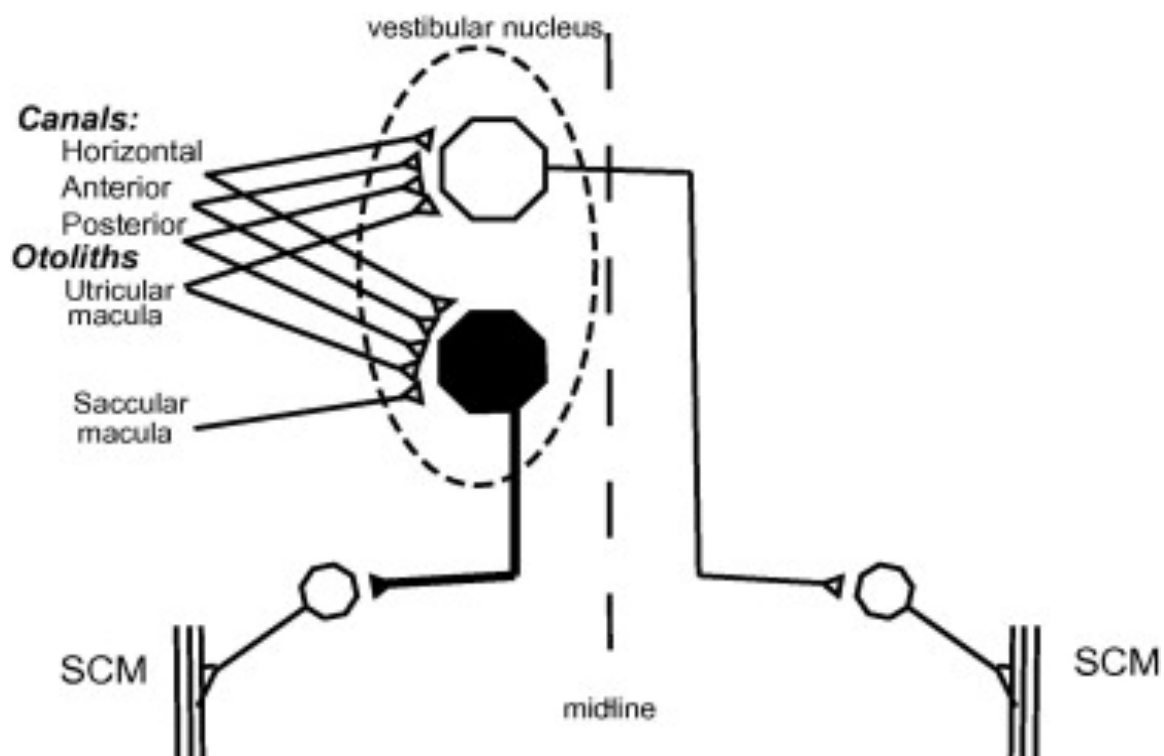


Abb. 5: Zusammenfassendes Diagramm der vestibulären Projektionen zum M. sternocleidomastoideus. Dies ist die derzeitige Arbeitshypothese zur Ableitung der cVEMPs. aus Curthoys, 2010 (27).



Der vestibulocollische Reflex wurde erst einige Jahre später durch Curthoys detaillierter untersucht (99). Die Abb. 5 zeigt die Ergebnisse zusammengefasst. Durch Studien an Katzen konnte gezeigt werden, dass die vestibulären Organe maßgeblich beteiligt sind. Die Afferenzen der Bogengänge, der Makula des Utriculus und der Makula des Sacculus projizieren in das vestibuläre Kerngebiet und inhibieren so den ipsilateralen M. sternocleidomastoideus. Die Bogengänge und die Makula des Utriculus haben einen exzitatorischen Einfluss auf die Motoneurone des kontralateralen M. sternocleidomastoideus. Derzeit wird allerdings davon ausgegangen, dass die Projektionen zum ipsilateralen M. sternocleidomastoideus dominant sind (99).

1982 postulierte Douek, dass die Inion-Region zur diagnostischen Ableitung der Potentiale im klinischen Alltag zu unspezifisch sei (34). Dahingehend wurden neue Ableitungsorte für vestibulär evozierte Potentiale gesucht. Colebatch und Halmagyi nutzten 1992 die Halsmuskulatur (24). Mit einem akustischen Reiz von 95dB und 0,1ms Dauer konnten Potentiale vom M. sternocleidomastoideus abgeleitet werden. Nach ungefähr 20 Sekunden (n23) konnte ein negativer Peak erfasst werden. Die Evozierung erfolgte ipsilateral und es konnte unilateral gemessen werden. Dies war der Anfang der VEMPs. Es konnte dadurch gezeigt werden, dass die ersten darstellbaren Wellen (p13 und n23) mit kurzer Latenz vestibulären Ursprungs waren und die später auftretenden Wellen auditorischen Ursprungs sind. Deshalb bekamen die Wellen p13 und n23 ihren noch derzeit gültigen Namen und bedeuten cervical-vestibulär evozierte myogene Potentiale. Dies wird in der folgenden Abbildung 6 gezeigt (80).

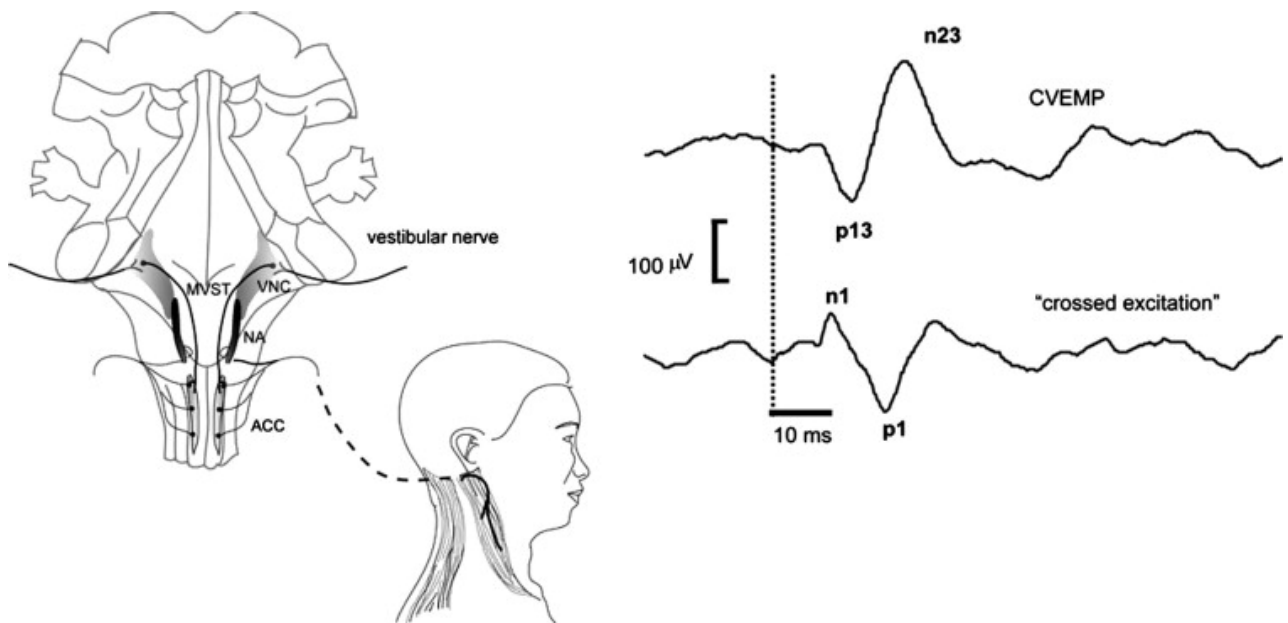


Abb. 6: Links dargestellt der Reflexbogen der akustisch evozierten cVEMPs; rechts oben: das über dem M. sternocleidomastoideus abgeleitete gemittelte EMG, rechts unten: der kontralateral abgeleitete Ausschlag mit umgekehrter Polarität aus Rosengen und Mitarbeiter, 2010 (80).

Die Amplitude der cVEMPs ist abhängig von der bereits mehrfach erwähnten Vorspannung des Muskels. Zusätzlich besteht eine Abhängigkeit zur Intensität des Stimulus. Die Stimulusintensität schwankt zwischen den einzelnen Messungen und den unterschiedlichen Untersuchungssubjekten (24,73,106). Die bekannte Reizschwelle für akustische Stimulationen liegt bei 70-95 dB. Diese wurde in den ersten Arbeiten mittels Klicks von 0,1 ms Dauer durchgeführt. Die Frequenz der Töne lag zwischen 200-1000 Hz (1,70,90,105). Außer akustischen Reizen können ebenfalls Knochenleitungsreize cVEMPs auslösen (106). 1995 konnten Halmagyi und seine Mitarbeiter cVEMPs unter zu Hilfenahme eines Reflexhammers diese Knochenleitungsreize auslösen (48). In den Jahren 2000 und 2001 wurde von Sheykhleslami ein elektrischer Knochenleitungsapplikator, später bekannt als Minishaker, verwendet. Dadurch konnte der Stimulus besser kontrolliert werden. Als die besten Reizfrequenzen wurden von Bruel und Kajaer 200 bis 400 Hz bestimmt (85). Ganz unabhängig vom Stimulustyp kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Erniedrigung der Amplitude und zu einer Zunahme der Latenz (109). Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich nicht (1,9,15,105).

Bereits während des Durchbruchs der Analyse von cVEMPs wurden immer wieder andere Ableitungsorte gesucht. In einigen durchgeführten Studien wurden vestibuläre Potentiale mit

kurzer Latenzzeit von der Stirn und um die Augenregion abgeleitet. Dies wurde auf den bestehenden vestibulooculären Reflex zurückgeführt (30,86,92). Diese Arbeiten stützten sich im Wesentlichen auf die Beobachtungen von Suzuki aus dem Jahre 1969. Dieser berichtete dass eine elektrische und unilaterale Nervenstimulation des Utriculus eine Muskelaktivität im kontralateralen M. obliquus superior und M. rectus inferior hervorrief (89). Der Arbeitsgruppe um Rosengren gelang es 2005, die auftretenden muskulären Potentiale genauer zu untersuchen und den extraoculären Augenmuskeln zuzuordnen (80). Durch unterschiedliche Blickrichtungen der Augen zeigten die abgeleiteten Potentiale in ihrer Amplitude eine deutliche Veränderung. Es fanden sich beim Blick nach oben und gleichzeitiger Ableitung der Potentiale im Bereich des M. obliquus inferior die höchsten Amplituden. Die Motoneurone der extraoculären Augenmuskeln waren in der Lage, mit kurzen Latenzen feinste Bewegungen anzustoßen (25). Nach mehrfachen Experimenten mit perioculären Oberflächen Elektroden zeigte sich, dass die Elektrode (Kathode) direkt unterhalb des Auges zu befestigen ist und die dazugehörige Referenzelektrode mit 2-3cm Abstand darunter zu platzieren ist, um die bestmöglichen Ergebnisse zu erhalten (20,55). Mit diesem spezifischen Versuchsaufbau konnte man oculär vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMPs) reproduzierbar ableiten. Schematisch dargestellt ist dies in der unteren Abbildung 7.

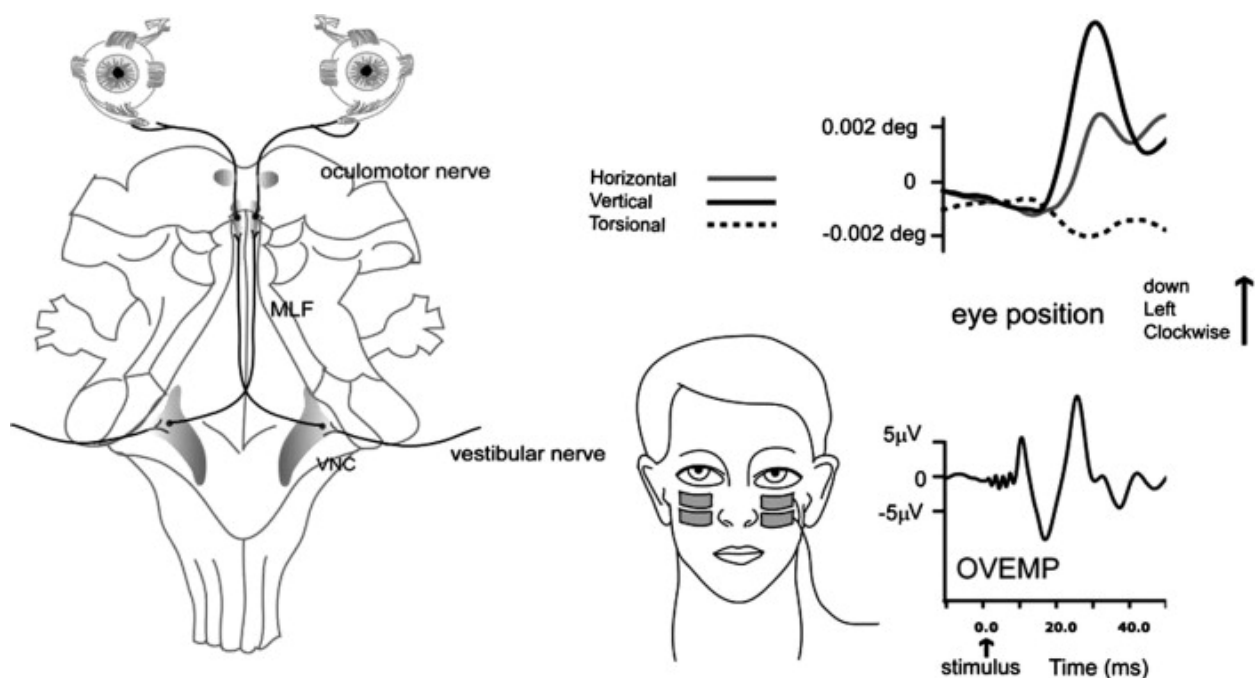


Abb. 7: links dargestellt der Reflexbogen der taktile evozierten oVEMPs; rechts oben: das über den M. obliquus inferior (nur links dargestellt) abgeleitete gemittelte EMG. aus Rosengren und Mitarbeiter, 2010 (80).

Die oVEMPs bestehen insgesamt aus einer Anzahl negativer und positiver Peaks. Ein erster negativer Peak erscheint mit einer Latenz von 10ms (N10) und wird als erste Salve der Muskelaktivierung gewertet. Die Amplitude der N10-Komponente ändert sich mit dem Stimulus. Bei akustischen Reizen ist sie zwischen 400-800 Hz am größten. Bei Knochenleitungsreizen mit einer Frequenz von 100 Hz oder weniger waren die Reflexantworten deutlich geringer (19,91,108). Iwasaki und Mitarbeiter (2007) präsentierten große bilaterale negative Potentiale, indem sie als Stimuli Schläge und Vibrationen auf der Mittellinie des Kopfes an der Stirn-Haar-Grenze ausführten (55,56). Ca. 6 ms nach dem auslösenden Schlag konnte eine symmetrische, bilaterale Antwort abgeleitet werden. Diese hatte ihr Maximum nach 10 ms bei 8  $\mu$ V. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei Messungen an Patienten mit einseitigem vestibulären Defizit der Reflexbogen gekreuzt ist. Das die gemessenen N10-Amplituden evoziert durch Vibrationsreize (61,79,100) tatsächlich vestibulären Ursprunges sind, konnte 2005 von Rosengren bewiesen werden. Die Amplitude konnte bei tauben Probanden mit erhaltener vestibulärer Funktion ebenfalls abgeleitet werden (79).

Es wurde schon früh wissenschaftlich diskutiert, welchen Ursprung die vestibulär evozierten myogenen Potentiale haben. Das die oVEMPs utriculären Ursprungs sind, wird durch 2 wesentlich Argumente gestützt. Erstens der Reflexbogen der oVEMPs verläuft über den N. vestibularis superior, welcher größtenteils nur utriculäre Nervenfasern mit sich führt und nur wenige sacculäre Informationen über den Voit'schen Nerv transportiert. Zweitens kommen die Projektionen der Otolithenorgane zu den extraoculären Augenmuskeln aus dem Utriculus. Die Nervenfasern des Sacculus zu den Augenmuskeln bestehen aus wenigen schwachen und polysynaptischen Verbindungen. Dies bedeutet, dass der Sacculus als Ursprungsort für die cVEMPs und der Utriculus als Ursprungsort für die oVEMPs anzusehen ist (61,100).

#### **2.3.4. Probleme bei der VEMP-Messungen und Datenerhebung**

Die bestehenden Probleme lassen sich wie folgt darstellen. Zur Stimulation stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Die akustische Stimulation ist zwar einfach zu applizieren, doch der relativ hohe Schalldruckpegel muss seitengetreunt angewandt werden, wodurch ein hoher Zeitaufwand entsteht (33). Bei empfindlichen Patienten kann diese Prozedur unangenehm bis schmerzhaft sein. Zu beachten ist, dass bei Patienten mit einer bestehenden Schallleitungsschwerhörigkeit diese Stimulation nicht durchgeführt werden

kann. Eine andere Stimulationsmöglichkeit besteht in der Applikation von Vibrationsreizen über die bestehende Knochenleitung. Hierzu können Minishaker oder Reflexhammer benutzt werden. Für die Triggerung der Reflexantwort wird ein Mikroschalter benötigt. Dieser verursacht jedoch ein Phasenrauschen. Weiterhin ist durch diese Triggerung keine Schlagkrafthysterese möglich, was für die Messung bedeutet, dass die Intensität der Schläge, die sich linear zur Größe der Amplitude verhält, nicht berechnet werden kann (33). Durch einen ungenügenden Signal-Rausch-Abstand bei Ableitung der VEMPs sind hohe Reizraten (30-60 Schläge) für ein stabiles Signal erforderlich (79). Diese Aspekte erschweren die sinnvolle klinische Anwendung.

Zusätzlich ist die Qualität der erhobenen Signale schlecht. Insbesondere bei oVEMPs wurde von kleinen Potentialen mit  $7,44 \pm 3,78 \mu\text{V}$  berichtet (80). Diese waren anfällig für Störsignale und Artefakte, die durch elektrische Geräte oder anatomische Variationen entstehen können. Die Interpretation und die korrekte diagnostische Wertung können durch diese Aspekte beeinträchtigt werden. Aus diesen Gründen werden bei der Auswertung nur Mittelungsverfahren angewendet. In der folgenden Abbildung 8 wird gezeigt, dass bei unterschiedlicher Stimulation die Höhe der gemittelten N10-Amplituden im Durchschnitt bei  $4 \mu\text{V}$  liegen und z.T. nur schwer vom bestehenden Hintergrundrauschen zu unterscheiden sind. Weiterhin zeigt die Abbildung, dass die durch Hammerschläge (forhead taps) ausgelösten Signale die meiste Energie aufweisen und dadurch die höchsten Wellenpotentiale mit  $8-15 \mu\text{V}$  entstehen (80).

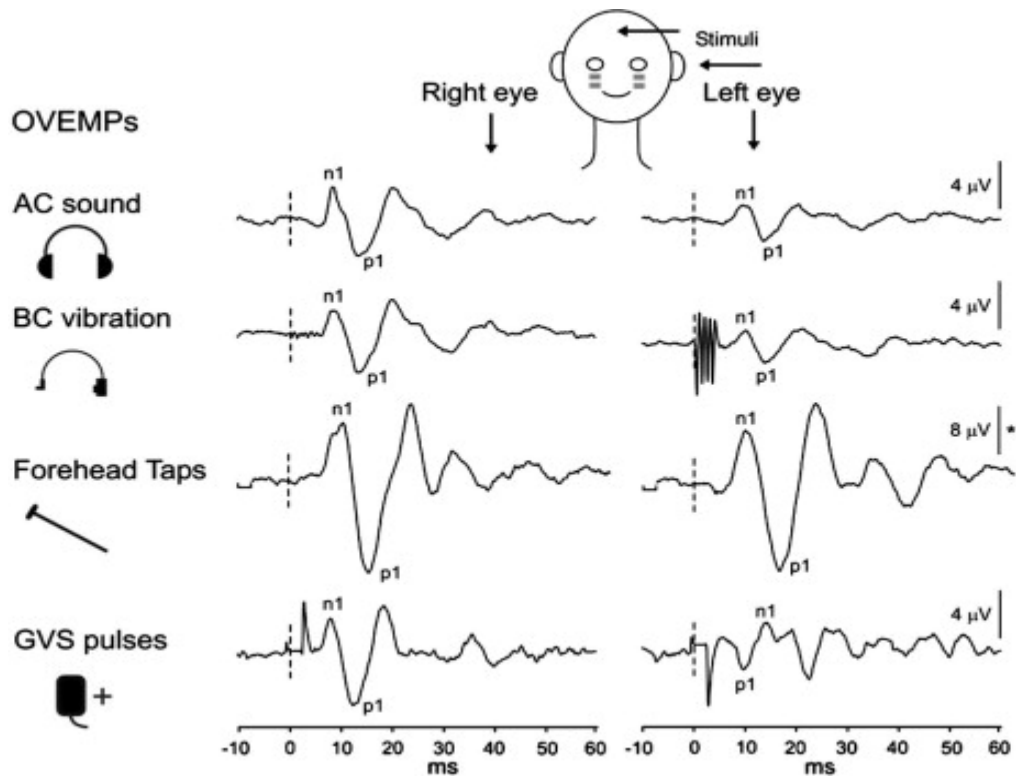


Abb. 8: oculäre VEMPs evoziert durch akustische Stimulation (AC Sound), knochenvermittelte Vibration (BC Vibration), Hammerschläge (forehead taps) und galvanische Stimulation (GVS pulses). aus Rosengren und Mitarbeiter, 2010 (80).

Aufgrund der durchgeführten Mittelung der Signale gehen spezifische Informationen aus den Einzelsignalen verloren. Als Beispiel des Informationsverlustes bei Mittelung der Signale soll die nächste Abbildung 9 dienen. Die hier sichtbaren Einzelmessungen sind in blau und rot abgebildet. Sie ergeben die gemittelte Kurve in grün.

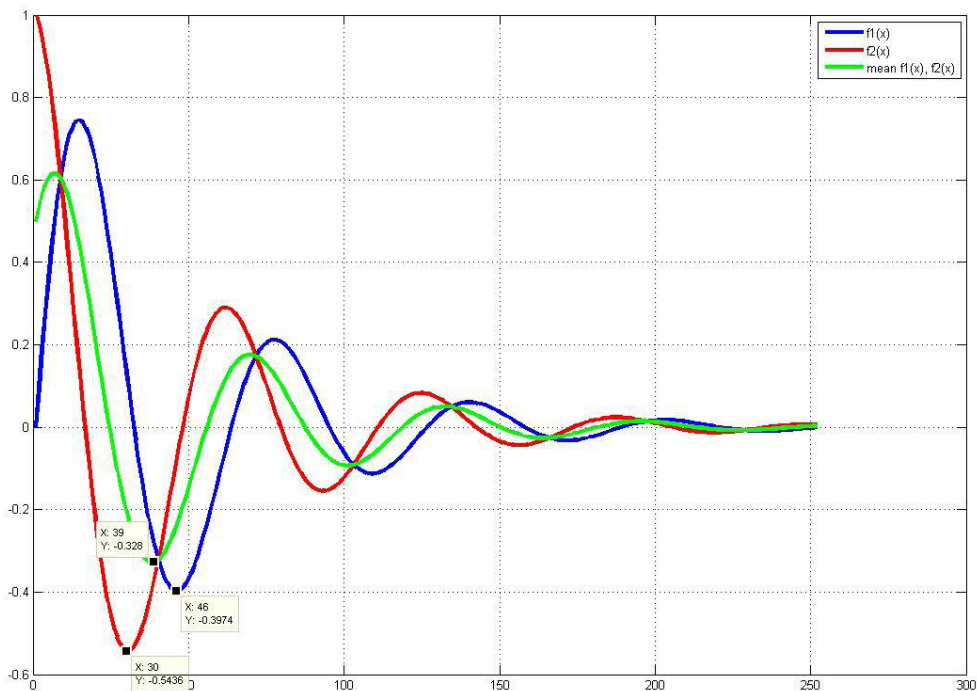


Abb. 9: Dargestellt werden die Auswirkungen bei Mittelung (grüne Kurve) zweier Signale (rot und blau) mit dem Verlust von Informationen enthalten in den Einzelmessungen.

Man sieht, dass in der grünen Kurve die Informationen der Einzelsignale in Bezug auf die Amplitudenhöhe und Frequenz verloren gegangen sind. Die bisher verwendete Mittelungstechnik bei Ableitung der VEMPs stellt sich einzig als grünes Signal dar.

## 2.4 Das Ziel der Arbeit

Beim peripheren und zentralen vestibulären System zeigt sich eine hohe Komplexität in Bezug auf Anatomie und Funktion. Bei der Diagnostik der Otolithenorgane haben die cervical und oculär vestibulär evozierten myogenen Potentiale einen hohen und unverzichtbaren Stellenwert. Die Sacculusprüfung ist mit cVEMPs derzeit wissenschaftlich detailliert analysiert und klinisch etabliert. Die Utriculusprüfung mit oVEMPs ist hingegen aufgrund der noch zeitlich begrenzten Beschreibung (79), der begrenzten Evaluation der oVEMPs (55,56) und den noch immer bestehenden Messproblemen als klinisch nicht ausreichend sicher zu bezeichnen.

2012 gelang es, am Universitätsklinikum des Saarlandes eine neue Ableittechnik für oVEMPs zu entwickeln. Mit dieser Technik ist es möglich, unter Anwendung von neuen Verarbeitungsstrategien (Nutzung der komplexen Wavelet-Transformation [CTW] bei der Auswertung von Einzelsignalen) und durch Reize mit dem Reflexhammer an der Stirn-Haar-Grenze cervicale sowie oculäre VEMPs zu generieren (51). Die somit ermittelten Potentiale haben eine hohe Auflösung, wesentlich gesteigerte Amplituden und ein besseres Schmalbandrauschen, als dies bisher beschrieben wurde. In dieser Arbeit soll diese Ableittechnik sowie die Signalverarbeitungsanalyse genutzt werden, um einen möglichen Unterschied der oVEMPs in einer Patientengruppe bei erwarteten Stimulationen im Vergleich zu unerwarteten Stimulationen zu untersuchen. Es wird die Frage gestellt, ob ein erwarteter Stimulus im Vergleich zu einem unerwarteten Stimulus am Kopf zu unterschiedlichen oVEMPs führt.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Probandenkollektiv**

Für diese Arbeit wurde ein Kollektiv von insgesamt 34 Personen untersucht. Diese wurden an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) rekrutiert. Von den 34 Probanden wurden 4 Probanden ausgeschlossen (1 x Tinnitus, 2 x Auffälligkeiten im vHIT, 1 x Augenverletzung). Die verbleibenden Teilnehmer zeigten nach anamnestischer Befragung und HNO-ärztlicher Untersuchung keine relevanten Vorerkrankungen. Insbesondere lagen keine vestibulären oder auditiven Beschwerden vor. Das Kollektiv umfasste ein Lebensalter zwischen 18-35 Jahren mit einem Mittelwert von 24 Jahren (Standardabweichung +/- 3,9 Jahre). Es handelte sich um 22 Frauen und 8 Männer. Zusätzlich erfolgte vor der Untersuchung eine Funktionsprüfung des Vestibularorgans mittels des HIT-Tests zum Ausschluss einer möglichen vestibulären Vorschädigung. Der HIT-Test wird auch als Kopf-Impulstest bezeichnet. Bei diesem Test sitzt der Proband dem Untersucher gegenüber auf einem Untersuchungsstuhl und der Arzt fordert den Probanden auf, einen Punkt zu fixieren (z.B. die Nase des Arztes). Anschließend umfasst der Untersucher den Kopf des Probanden und bewegt ihn langsam nach rechts und links sowie oben und unten (jeweils in einer Ebene), um dann durch eine kurze ruckartige Bewegung den Kopf des Probanden wieder zurück in die Mitte zu bringen. Zur Prüfung des linken horizontalen Bogenganges wird beispielsweise der Kopf des Probanden langsam nach rechts gedreht und durch eine ruckartige Bewegung zur Mittelstellung des Kopfes gebracht (33). Dadurch wird der vestibulooculäre Reflex ausgelöst. Dieser Reflex bewirkt, dass der Blick des Probanden unverändert auf den zuvor fixierten Punkt gerichtet bleibt. Jeder Proband willigte nach eingehender Aufklärung in die Untersuchungen im Rahmen der vorgelegten Arbeit mit Unterschrift ein. Die Ethikkommission des Saarlandes hat unter der Nummer 202/2013 vom 08.04.2013 das Vorhaben in Zusammenhang mit der Untersuchung von Patienten mit MS-Erkrankung unter Einschluss von Kontrollpatienten geprüft und keine Bedenken gegen die Ausführung der Untersuchungen dargelegt.

### **3.2. Datenerhebung**

Zur Durchführung der Untersuchungen wurde ein eigens in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) entwickelter Versuchsaufbau verwendet. Dieser entspricht in allen seinen Komponenten dem derzeit gültigen Medizinproduktegesetz (MPG) und alle darin verwendeten Komponenten tragen ein CE-Kennzeichen. Insbesondere wurde ein Computer der Marke Hyndai (iTMC, mit Intel®Core i7, 64 Bit) mit einem 3,4 GHz Prozessor und einem Arbeitsspeicher von 8 GB verwendet. Dieser wurde an einen 19``-Zoll-Monitor der Marke ViewSonic (Model VP 950b) angeschlossen. Zur Erfassung der nötigen EMG-Potentiale wurde ein 24 Bit-Low-Noise USB Verstärker der Firma GTEC aus Graz (Österreich) verwendet. Zur Erhebung aller relevanten Daten der VEMP-Untersuchung sowie deren Verarbeitung und Darstellung wurde eine graphische Oberfläche (GUI) hinzugezogen. Diese wurde innerhalb der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. rer. nat. Dietmar Hecker auf Basis von Matlab selbst entwickelt und programmiert. In der nachfolgenden Abbildung 10 ist die graphische Oberfläche (GUI) der Software dargestellt.

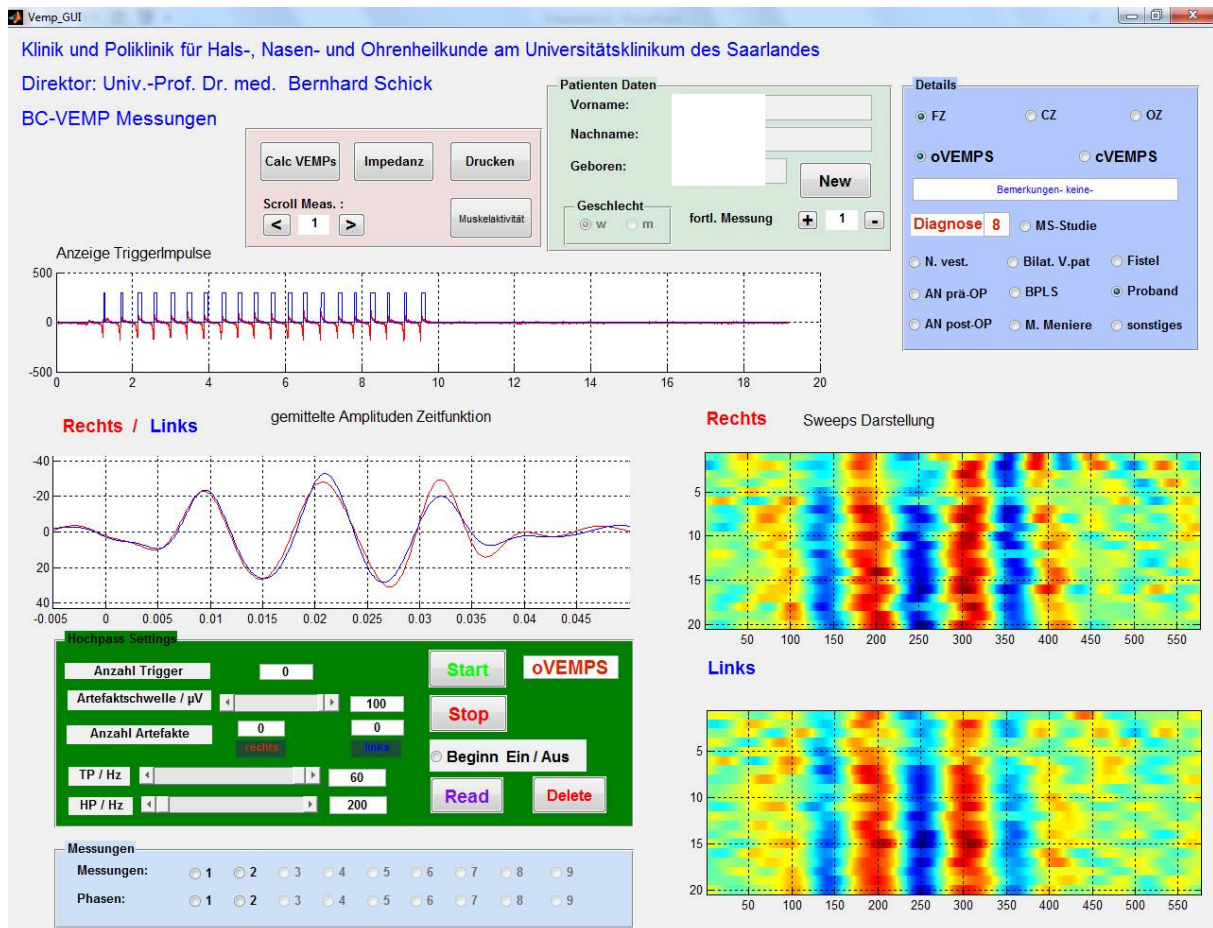


Abb. 10: Graphische Darstellung der Software-Oberfläche zur Messung und Erfassung der oVEMPs. Sowohl die gemittelte Amplitude als auch die single sweep Ergebnisse (links unten) sind graphisch abgebildet (51).

Es können in dieser Darstellung oben die nötigen Patientendaten eingegeben werden (hellgrün hinterlegtes Feld). Oben rechts besteht die Möglichkeit relevante klinische Daten, Diagnosen, Ableitungsorte und Messverfahren anzugeben (hellblau hinterlegtes Feld). Oben links zeigt sich ein Kontrollfeld für die Elektrodenimpedanz und Elektrodenparameter (hellrot hinterlegtes Feld).

Unter dem Kontrollfeld und der Eingabemöglichkeit der Patientendaten ist die Anzeige für die Triggerimpulse erkennbar, welche sich aus dem Spannungsverlauf und der Spulenspannung ergeben. Die gemittelten N10-Amplituden und N10-Latenzen werden farbig für die linke Seite in blauer Farbe und für die rechte Seite in roter Farbe darunter angezeigt. Dabei wird auf der y-Achse das gemessene Potential in der Einheit  $\mu\text{V}$  und auf der x-Achse die Latenz in ms dargestellt. Rechts daneben sind die Analysen der jeweiligen single sweeps farbig für die jeweils linke und rechte Seite erkennbar. Das Starten und Stoppen der Messungen kann über die Anzeigen im dunkelgrün hinterlegten Feld erfolgen. Hier können

auch die jeweiligen Referenzbereiche für die Artefaktschwellen eingegeben werden (Hochpassfilter und Tiefpassfilter). Somit können die jeweiligen Einzelsignale von möglichen Störungen befreit werden.

Da es sich bei VEMPs um analoge Signale handelt, mussten diese an festgelegten Stellen abgetastet werden, um daraus digitale Daten zu generieren.

### **3.3. Untersuchungsaufbau**

Der benötigte Untersuchungsaufbau und die Durchführung der Analysen nach Ausführung der Untersuchungen erfolgte analog den Vorarbeiten in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes durch Herrn Dr. rer. nat. D. Hecker in den veröffentlichten Formen und den Angaben in der Fachliteratur (51,85). Die konkrete Messung ist in der folgenden Abbildung 11 dargestellt.



Abb. 11: In der Abbildung ist die Untersuchung am Probanden auf einer Liege dargestellt. Mit dem Hammer in der Hand des Untersuchers wird der Reiz ausgelöst.

Der Proband wird hierbei auf einer Liege auf dem Rücken mit ca. 30 Grad erhöhtem Oberkörper gelagert. Als erstes wurde die Haut mit einem Peeling Gel (Skin Preparation Gel Nikon Kohden Corporation; Rosbach, Deutschland) und Desderman®pure (Lösung zur Desinfektion, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) gründlich gereinigt. Dies wurde am oberen Sternumrand, unter beiden Augen und auf dem beharrten Kopf median in Projektion auf die Kreuzung zwischen der Sutura sagittalis und Sutura coronaris durchgeführt. Die nötigen Oberflächenelektroden (Ag/AgCl) wurden mit Gel (Nikon Kohden Corporation; Rosbach, Deutschland) auf der Haut befestigt. Die Oberflächenelektroden zur Erdung wurden auf dem Sternum und der medianen Kopfmitte platziert. Unter den Augenlidern wurden die Oberflächenmesselektroden auf beiden Seiten platziert. Die dazugehörigen

Referenzoberflächenelektroden wurden direkt unter die Oberflächenmesselektroden angebracht. Es wurde genau darauf geachtet, dass keine Überlappung der Oberflächenelektroden vorlag. Die Spule wurde im Bereich der Stirn-Haar-Grenze aufgesetzt. Die Blickrichtung des Probanden war mit offenen Augen nach oben zur Decke gerichtet, um eine ausreichende Vorspannung des M. obliquus inferior zu erzielen, die während der Applikation der Vibrationsreize mit dem Hammer notwendig ist. Auch bei anschließend abgedeckten Augen mussten diese in Blickrichtung nach oben zur Decke geöffnet bleiben, um auch hier eine ausreichende Vorspannung des M. obliquus inferior zu erhalten. Kontrolliert wurde dies stichprobenartig mittels einer VGN-Brille der kalorischen Diagnoseeinheit. Die Impedanzen der Oberflächenelektroden lagen jeweils bei den bipolaren Elektroden (Kanal 1 bis 4) unter 20 k $\Omega$  sowie bei den monopolaren Elektroden (Referenz und Ground) im Bereich von 10 k $\Omega$ .

### **3.4. Stimulus und Triggermechanismus**

Um den Vibrationsreiz zu erfassen, wurde ein EMF-Trigger (electromotive force = elektromotorische Kraft) entwickelt. Ändert sich ein Magnetfeld in einer Spule, so wird nach dem Induktionsgesetz eine Spannung erzeugt, welches der Ursache entgegengerichtet ist (Faraday, 1831). Dieser EMF-Trigger nutzt die Erzeugung von kleinen Spannungen im  $\mu$ V-Bereich, die durch die Magnetfeldänderung hervorgerufen werden (33,51). Es wurden mit einem modifizierten Troemner-Reflex-Hammer Vibrationsreize auf der Stirn im Bereich des Haaransatzes innerhalb einer selbstgefertigten Drahtspule ausgelöst. Diese Drahtspule mit einem Durchmesser von ca. 4cm war zu Beginn der Messung am Haaransatz aufgelegt worden. Die Modifikation des Troemner-Reflexhammers bestand darin, dass zwischen dem Gummiteil und dem Metallkopf eine kleine Magnetscheibe eingelegt wurde. Der genaue Aufbau kann dabei in der Abbildung 12 ersehen werden.



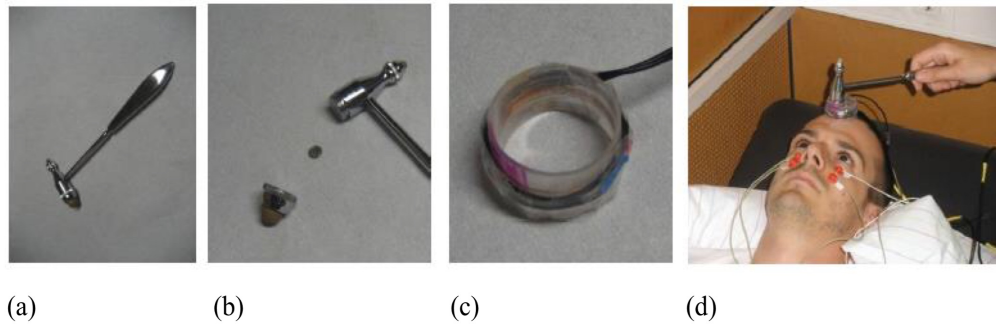


Abb. 12: Der Troemner-Reflexhammer (a) und die Magnetmodifikation des Hammerkopfes (b) sind ebenso wie die selbsthergestellte Drahtspule (c) zu erkennen. Die Abbildung d zeigt eine konkrete Untersuchungssituation, in welcher der modifizierte Hammer an der Stirn innerhalb der aufgelegten Drahtspule auftrifft (33).

Die erwähnten Hammerschläge wurden im Bereich der Stirn durch die aufliegende Drahtspule ausgeführt. Durch die Modifikation des Hammers mit einem Magneten entsteht nach der Lenz'schen Regel eine Spannung, die durch die Änderung des Magnetfeldes in der Spule ausgelöst wird. Die Höhe der induzierten Spannung ist von der Bewegungsgeschwindigkeit und der Richtung des Hammers abhängig. Die Bewegungen des Hammers nach unten ergibt einen positiven und die Bewegungen des Hammers nach oben einen negativ ausgerichteten Spannungsverlauf. Durch Auswertung dieser Spannungshöhe ist eine Hysteresesteuerung möglich, durch deren Ausführung zu geringe Impulse oder zu hohe Impulse nicht registriert werden. Dieser Sachverhalt ist in der nachstehenden Abbildung 13 zu erkennen. Es ist der Spannungsverlauf der Spule sichtbar (violett) und das ermittelte Triggersignal (schwarz). Zur Erhebung der dargestellten Funktionen wurden im Rahmen der Entwicklung auch Messungen an Probanden durchgeführt, zu deren Zweck zuvor an deren Kopf ein Beschleunigungssensor befestigt worden war. Dieser wurde so orientiert, dass die Z-Richtung nach hinten, die X-Richtung nach rechts und die Y-Richtung nach unten gerichtet war. Durch diese referenzierenden Messungen konnte die Hysterese des Hammerschlages genau eingestellt werden (33).

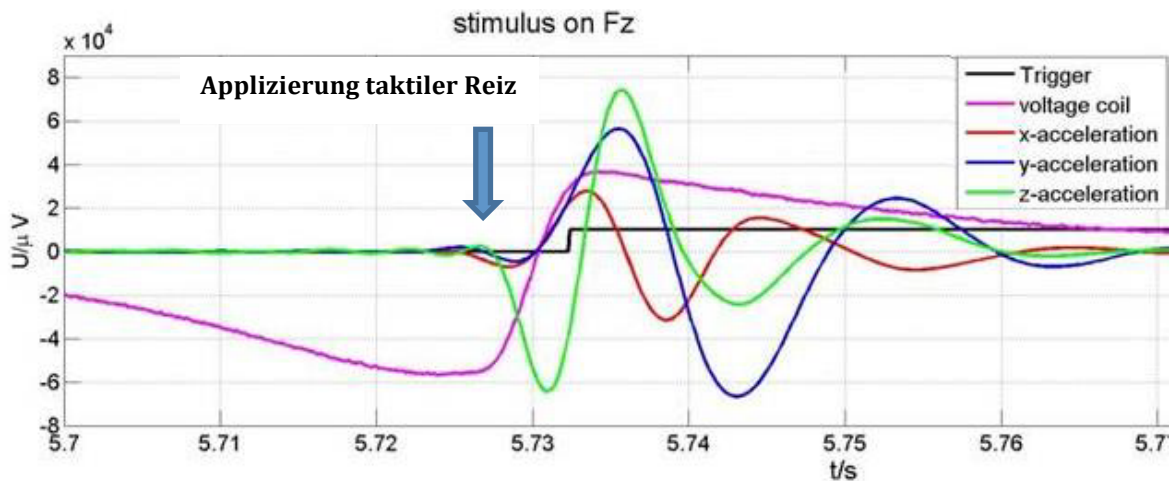


Abb. 13: Dargestellt ist der Verlauf der Induktionsspannung an der Spule (violett) und das Triggersignal (schwarz). Die anderen Signale sind die im Text beschriebenen Beschleunigungskomponenten des Beschleunigungssensors am Hinterkopf des Probanden (33).

Die Abbildung 13 zeigt weiterhin, dass zwischen dem Auftreffen des Hammers auf der Stirn des Probanden und dem dadurch ausgelösten Triggerzeitpunkt (schwarze Linie in Abbildung 13) eine Latenz von 6,7 ms bzw. 64 Samples besteht. Diese auftretende physikalische Latenz wurde bei allen durchgeführten Einzelmessungen im System berücksichtigt. Um die zuvor beschriebene Hysterese zur Einhaltung der Rahmenbedingungen auszuführen, wurde eine Mindestspannung von  $50 \mu\text{V}$  (= minimaler Impuls) und eine Maximalspannung von  $80 \mu\text{V}$  (= maximalster Reiz) definiert. Die damit einhergehende zeitliche Verschiebung beträgt maximal  $312,5 \mu\text{s}$ .

### 3.5. Datenauswertung

#### 3.5.1 Grundlage der Datenauswertung

Oculär vestibulär evozierte Potentiale (oVEMPs) sind aus einer Serie von positiven und negativen Peaks zusammengesetzt. Der Initial negative Peak nach 10ms, auch als N10-Amplitude bezeichnet, stellt die erste Salve der Muskelaktivierung am Augenmuskel dar und wird als ein wichtiger Parameter gewertet (51). Diesem Parameter wird eine Utriculusreizung zugeordnet. Bisher wurden die Werte der gemittelten N10-Amplituden und der daraus zu berechneten Asymmetrie-Ratio (AR) zur Feststellung von vestibulären Defiziten herangezogen (55).



Eine Minderung der N10-Amplitude kann durch unterschiedliche Ursachen ausgelöst werden. Diese kann beispielweise durch einen Verlust von neuronalen Elementen und/oder den Verlust von afferenten Nervenfasern hervorgerufen werden (83). Um auch die Synchronität ausreichend zu erfassen, müssen die VEMP-Signale einzeln betrachtet werden. Bei einer Mittelung der Signale kann es zu signifikanten Verlusten einzelner entscheidender Merkmale kommen.

An der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität des Saarlandes wurde in den letzten Jahren eine Ableittechnik für oVEMPs entwickelt, die den beschriebenen Informationsverlust kompensieren kann. Dazu wurden zur Erfassung der neuronalen Synchronität die Einzelsignale verwendet.

### **3.5.2 Analysealgorithmus**

Um Einzelsignale aus Rohdaten filtern zu können, wurde ein spezieller Analysealgorithmus verwendet (51). Dieser sucht im gemessenen Potential nach Strukturen, die einem VEMP-Signale entsprechen (78). Zur Analyse der VEMP-Daten wurden die komplexwertigen Wavelet-Transformationen (CWT) verwendet. Mit dieser Wavelet-Transformation kann man die maßgeblichen Strukturen abbilden.

### **3.5.3 Phasen-Vektoren**

Durch das Verwenden von komplexwertigen Wavelet Transformationen (CWT) wurden die einzelnen VEMP-Signale synchron extrahiert vom Grundrauschen dargestellt. In der folgenden Abbildung 14 wird eine Computersimulation dargestellt, die genau diesen Sachverhalt abbildet. Es wird gezeigt, wie sich VEMP-Signale durch äußerliche Faktoren kaum wahrnehmbar verändern und wie sich das Ergebnis nach der CWT darstellt.

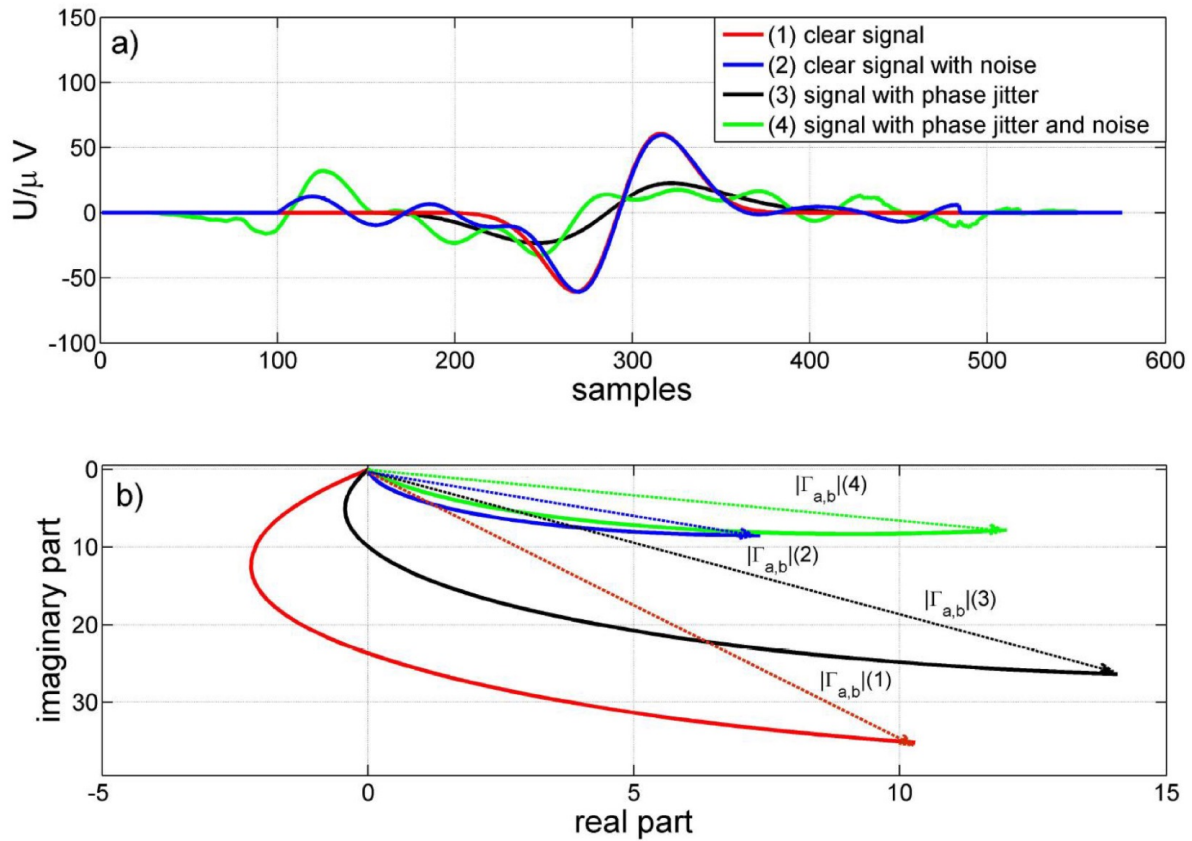


Abb. 14: Oberes Teilbild (a) mit Abbildung 4 gemittelten N10-Amplituden jeweils bestehend aus 30 single sweeps. Im unteren Teilbild (b) ist das Ergebnis der Phasensynchronisation der CWT dargestellt. (33).

Im oberen Bildteil (a) werden die gemittelten N10-Amplituden aus vier verschiedenen Szenarien - jeweils bestehend aus 30 Einzelmessungen - dargestellt. Bei der roten Linie (clear signal) handelt es sich um die gemittelte Kurve von 30 single sweeps ohne simulierte Verunreinigungen. Dem gegenüber wurden in der blauen Linie (clear signal with noise) die single sweeps mit einem nicht korrelierenden Rauschen überlagert. In der schwarzen Linie (signal with phase jitter) wurden die single sweeps künstlich mittels eines Phasenjitters manipuliert. Das Maximum der single sweeps wurde dabei jeweils stochastisch nach links bzw. rechts verschoben. Die gemittelte Verschiebung war dabei null. Werden sowohl zufälliges Rauschen als auch Phasenjitter auf die single sweeps angewandt, ergibt sich die grün dargestellte Linie (signal with phase jitter and noise).

Das Analyseergebnis der vorbeschriebenen single sweeps mittels der CWT ergibt das im unteren Teilbild 14 (b) dargestellte Schaubild. Da es sich hierbei um komplexwertige Größen handelt, ist die Gesamtlänge  $|\Gamma_{a,b}|$  das Rechenergebnis der geometrischen Addition von Real- und Imaginärteil. Entsprechend ergeben sich für die einzelnen Simulationen folgende

Phasensynchronisationsvektoren:  $|\Gamma_{a,b}|$  rot clear signal: 36,63,  $|\Gamma_{a,b}|$  blau clear signal with noise: 10,98,  $|\Gamma_{a,b}|$  blau signal with phase jitter: 29,74 und  $|\Gamma_{a,b}|$  grün signal with phase jitter and noise: 14,1. Somit erhält man neben den gemittelten Kurven noch weitere Informationen über das Signal. Besonders deutlich sieht man den Unterschied zwischen Mittelung und single sweep Analysen im Vergleich zwischen dem roten und blauen Signal. Sieht man im oberen Bildteil (a) kaum einen Unterschied in den Linien, ist im unteren Bildteil (b) dieser Unterschied deutlich. Dies zeigt sich in den unterschiedlichen Phasen-Synchronitätsvektoren. Ist die Mittelungstechnik noch relativ robust gegenüber einem zufälligem Rauschen ( $\text{SNR} \sim 1/\sqrt{N}$ ), so zeigt die CWT doch erhebliche Unterschiede.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal kann durch die unterschiedlichen Orientierungen der Phasen-Synchronitätsvektoren gewonnen werden. Hierbei handelt es sich um den Phasen-Verschiebungsvektor  $\Delta\Phi$ . Durch diesen Vektor wird der Abstand zwischen den beiden Phasen-Synchronitätsvektoren beschrieben. Da es sich um einen Differenzvektor handelt, wurde dieser analog zur Asymmetrie-Ratio zum Seitenvergleich herangezogen. In der folgenden Abbildung 15 wird dies anhand einer graphischen Vektordarstellung gezeigt. Die verwendeten Farben rot und blau beschreiben hier die Phasen-Synchronitätsvektoren für beide Seiten (rot rechts, blau links).

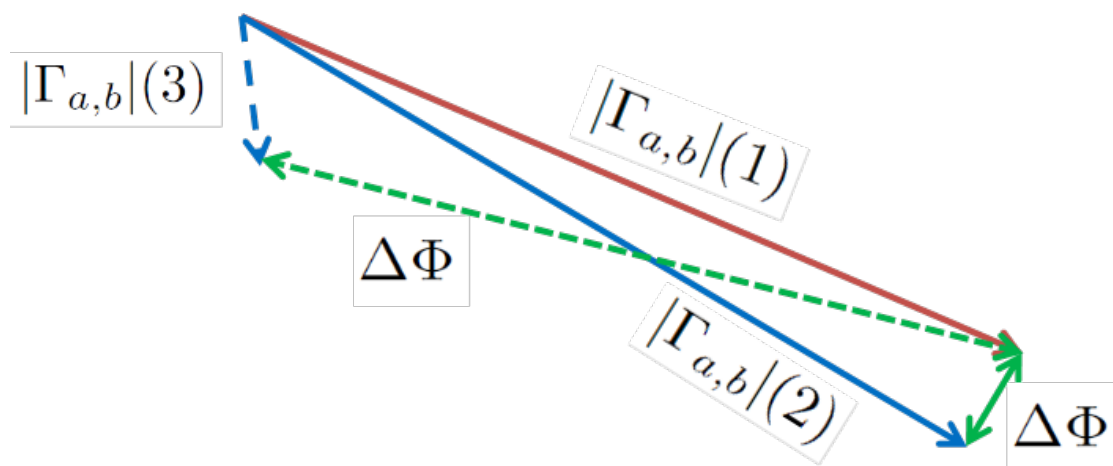


Abb. 15: Anhand dreier Vektoren wird die Bildung eines Phasen Verschiebungsvektors (grün) gezeigt. Diese bildet sich aus dem Differenzvektor des roten (rechte Seite) und blauen Vektors (linke Seite). Je kleiner der Phasen-Verschiebungsvektor ist, desto ähnlicher sind sich die Einzelsignale der Messseiten.

Die Endpunkte der zuvor beschriebenen Vektoren (rot und blau) wurden durch den grünen Vektor verbunden. Sind beide Phasen-Synchronitätsvektoren gleich lang und liegen dabei räumlich eng zueinander, so ist der Phasen-Verschiebungsvektor  $\Delta\Phi$  (grün) ebenfalls klein. Bestehen Unterschiede, in der räumlichen Lage als auch in der Länge der Phasen-Synchronitätsvektoren, so ist dieser Verschiebungsvektor  $\Delta\Phi$  (grün) entsprechend groß.

### 3.6. Statistik

Die statistische Datenerfassung und Auswertung wurde mittels des IBM SPSS Statistics Standard Programms 2010 durchgeführt. Bevor eine statistisch gesicherte Aussage getroffen werden kann, ist die Aufstellung einer Hypothese wichtig. Im hier vorliegenden Fall wurde die Nullhypothese auf den Umstand fundamntiert, dass keine Unterschiede zwischen den Messungen zu erwarten sind.

Die statistische Überprüfung erfolgte auf Grundlage der zweiseitigen ANOVA mit dem Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 0,8. Das Nutzen der ANOVA setzt jedoch Varianzhomogenität und Normalverteilung der Daten voraus. Zur Überprüfung der Varianzhomogenität wurde der Levene-Test und zur Überprüfung der Normalverteilung der Daten der Kolmogorov-Smirnov-Test genutzt. Ergab der Levene-Test eine Verletzung der Varianzhomogenität bei normalverteilten Daten, erfolgte die statistische Berechnung mittels dem t-Test für unabhängige Stichproben mit reduzierter Anzahl von Freiheitsgraden (df). Ergab sich eine signifikante Abweichung der Normalverteilung, wurde die Prüfung der Signifikanz mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Im weiteren Verlauf ist auch die Abschätzung der nötigen Fälle von wesentlicher Natur. Ein zu kleines Kollektiv ist dahingehend problematisch, dass signifikante Unterschiede nicht aufgezeigt werden können. Demgegenüber können zu viele Studienteilnehmer aus ökonomischen und ethischen Gründen bedenklich sein (63). Gemäß Kutschmann (2006) kann die benötigte Fallzahl (bei  $p < 0,05$  und einer Power von 0,8) überschlagmäßig nach der Formel:  $n = 16 \cdot \frac{\sigma^2}{d}$  berechnet werden, Dabei ist n die Fallgröße,  $\sigma^2$  die Varianz und d die Differenz der Erwartungswerte.

Zur graphischen Darstellungen wurden Boxplots mit Median, 25%- und 75%-Quantil, Maximum und Minimum sowie Ausreißer verwendet. Zur Erstellung dieser Graphen wurde das Computerprogramm Matlab R2016a genutzt.

Im weiteren Verlauf der Ergebnisse wurden die VEMP-Signalverläufe auf lineare

Übereinstimmung in Abhängigkeit der Messsituation (erwarteter Reiz vs. unerwarteter Reiz) geprüft. Um die metrisch skalierten Daten zu überprüfen, wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson genutzt. Dieser dabei berechnete Korrelationskoeffizient  $r$  kann Werte zwischen  $-1$  und  $1$  annehmen. Er nimmt den Wert  $1$  bei absolut deckungsgleicher und den Wert  $-1$  bei genau spiegelsymmetrischer Form an. In unserem Fall wurde die Prüfung auf eine 95% Übereinstimmung zwischen den beiden Messzuständen durchgeführt. Im weiteren Verlauf der Auswertungen wurde noch die Schiefe der Verteilung betrachtet. Ausdruck der Schiefe einer Verteilung sind die zueinanderstehenden Maße von Median und Mittelwert. Die Schiefe einer Verteilung ist ein dimensionsloser Faktor, der sowohl positiv als auch negativ sein kann. Sind beide Maße vom Wert gleich, so beträgt die Schiefe null. Ist der Mittelwert einer Verteilung größer als der Medianwert, so spricht man von einer rechtschiefen Verteilung (88). Klassisches Beispiel hierfür ist der Pro-Kopf-Einkommen der Bundesbürger (wenige verdienen viel und viele verdienen wenig, statistisches Bundesamt). Demgegenüber klassifiziert eine negative Schiefe (Mittelwert kleiner als Medianwert) eine linksschiefe Verteilung (88).

## **4. Ergebnisse**

Die Arbeit beinhaltet die Ausführung von oVEMP-Messungen in der im vorangegangenen Kapitel dargestellten Form. Am Anfang stand die Beobachtung bei einer Patientin, deren Messung Hinweise auf eine noch fehlende Stabilität der ersten Reizantworten lieferte.

### **4.1. Single sweep-Analyse bei einer einzelnen Patientin**

Die Untersuchung der oVEMPs mittels single sweep Analyse wurde bei einer gesunden 26-jährigen Probandin unter normalen Messbedingungen vorgenommen. Die Abbildung 16 zeigt die genutzte Oberfläche zum Messprogramm sowie das Untersuchungsergebnis der oVEMPs in der Darstellung von single sweeps. In der Abbildung 16 ist sichtbar, dass die Signale nach den ersten drei Schlägen noch nicht stabil sind. Mit der Fortdauer der Stimulation werden die Signale homogen und wirken stabil.

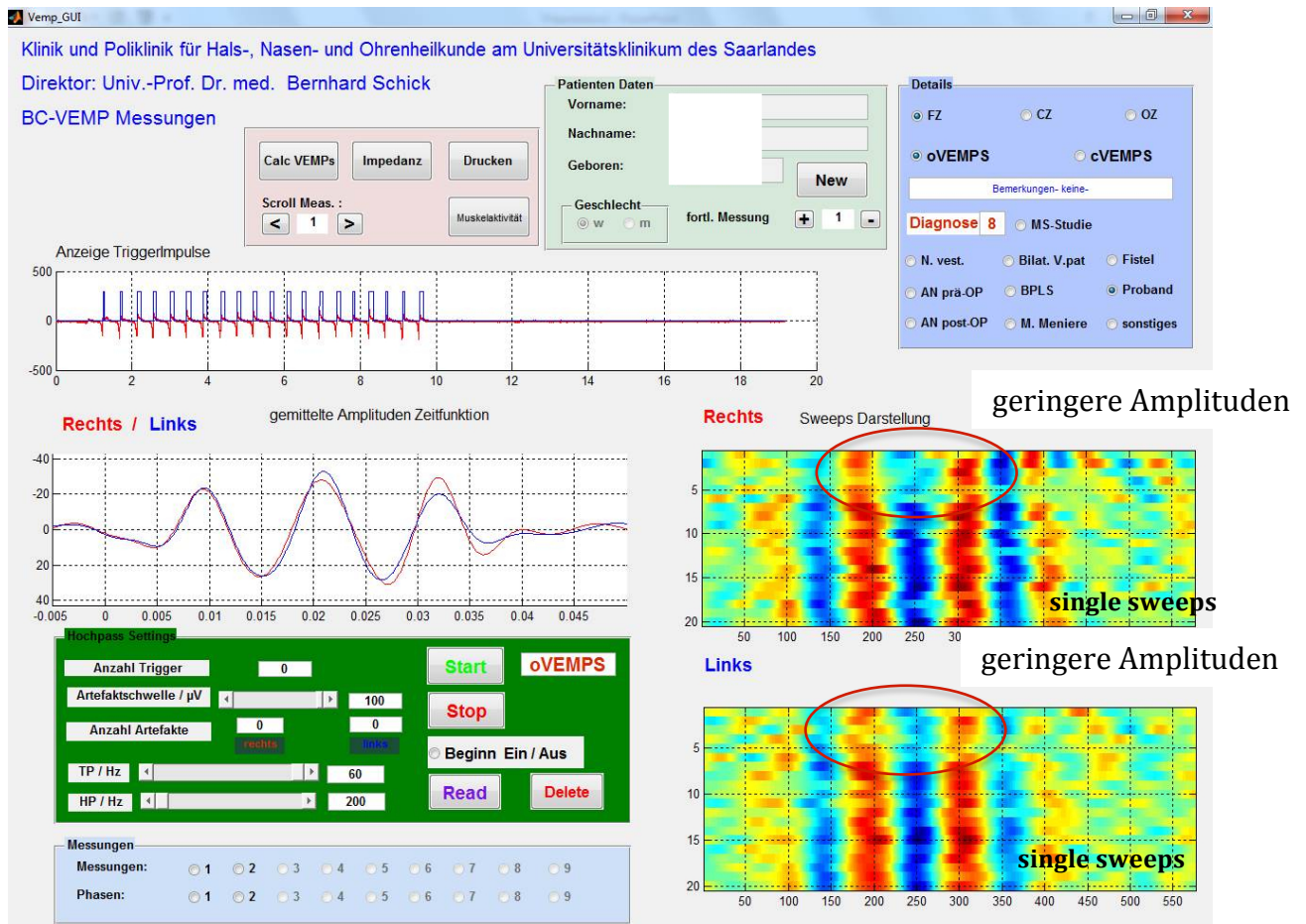


Abb. 16: Darstellung der Messsoftware mit Visualisierung der oVEMP-Messungen bei einer 26-jährigen Probandin.

Um eine physikalische Ursache in Form einer variablen Kopfauslenkung dieser unterschiedlichen Amplitudenausprägung in den ersten taktilen Reizen auszuschließen, wurde mittels eines Beschleunigungssensors die Kopfbewegung aufgezeichnet. Nachstehende Abb. 17A zeigt den Beschleunigungsverlauf des Kopfes in z-Richtung (nach hinten orientiert). Die hierfür nötigen Daten wurden mit dem Sensor ADXL335 am Kopf einer Probandin aufgenommen. Die am Sensor ausgegebene Spannung beträgt 300mV/g. Entsprechend wird die Y-Achse in der Abb. 17A mit der Erdbeschleunigung skaliert. Man erkennt einen homogenen Verlauf der Beschleunigung in z-Richtung für alle Reflexauslösungen. Werden nun demgegenüber die gemittelten Amplituden der single sweeps dargestellt, so ergibt sich nachstehender Verlauf der Abb. M17B. Wie dieser Abb. M17B entnommen werden kann, ist die Amplitude der ersten drei Reize deutlich kleiner (um  $7,8\mu V$ ) als die Gesamtamplitude. Gleichzeitig ist auch

die Latenz der kleineren Amplitude gegenüber der Gesamtamplitude um 8 sampels bzw. 0,83 ms verfrüht.

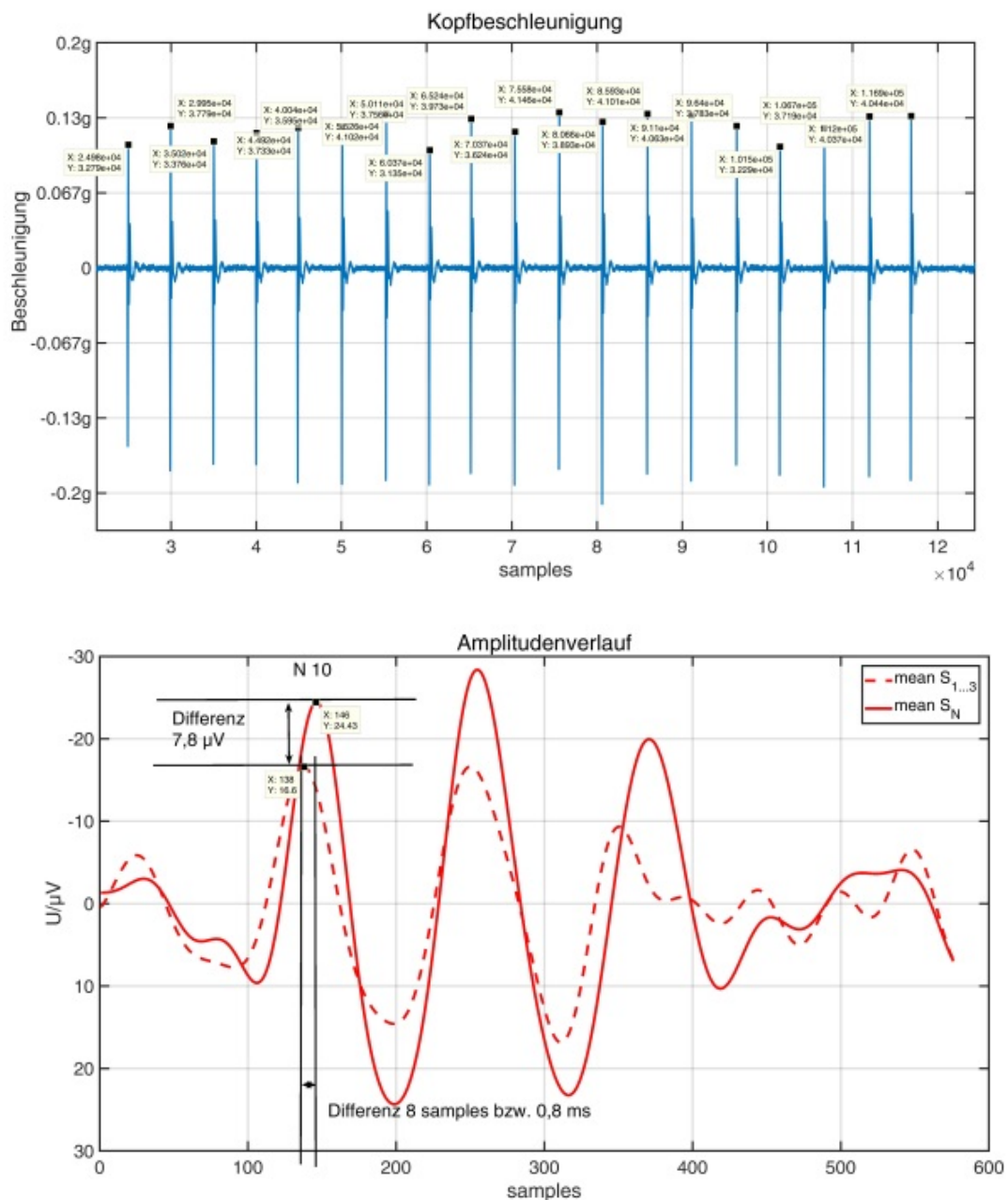


Abb. 17: Darstellung der Kopfbewegung einer Probandin bei taktile Auslösungen der oVEMPs. In Abbildung 17A ist der Beschleunigungsverlauf nach hinten dargestellt, der sich bei allen Auslösungen an der Stirn gleich darstellt. Wird hingegen die gemittelte Amplitude der ersten drei Schläge gegenüber der gemittelten Amplitude der weiteren Reflexantworten (17B) dargestellt, ist zu erkennen, dass die Amplituden der ersten drei Schläge geringer sind und eine kürzere Latenz bei der Probandin aufweisen.



## 4.2. Amplitudenvergleich in Abhängigkeit der Aufmerksamkeit

Wie in der zuvor dargestellten Abbildung 17 gezeigt wurde, scheinen die ersten taktilen Reize eine kleinere Amplitude als die folgenden Reize zu besitzen. Nun stellte sich die Frage, ob es Messsituationen gibt, bei der sich dieser Effekt anders verhält. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurde versucht die taktile Reizung für den Probanden in der Unterscheidung einer erwarteten Stimulation und einer unerwarteten Stimulation (sichtbarer versus nicht sichtbarer Reflexhammer) auszuführen.

Um den Reiz unerwartet auszulösen, wurden den Probanden die Augen abgedeckt, so dass der Hammerstimulus nicht sichtbar einsetzte. Zusätzlich erfolgte keine Ankündigung durch den Untersucher. Um trotzdem sicherzustellen, dass diese Rahmenbedingungen auch mit der erwarteten Reizung vergleichbar sind, wurde die Augenstellung sporadisch über eine Videobrille (wie sie sich am Drehstuhl einer Untersuchungseinheit befindet) überwacht.

In der folgenden Abbildung 18 ist nun das Ergebnis einer solchen Messung bei einer Anzahl von 30 Probanden dargestellt. In diesem Untersuchungsschritt wurden die oVEMPs seitengetrent abgeleitet und zwischen einer bestehenden Erwartung der Reizauslösung bzw. unerwarteter Reizauslösung getrennt unterschieden. So zeigt auch die nachfolgende Abbildung 18 die gleiche Tendenz, wie in Kap. 4.1 gezeigt. Auch bei dieser Probandin liegt die Differenz der Mittelwertsamplitude der ersten drei Reize gegenüber den Gesamtreizen bei  $-5,21 \mu\text{V}$  ( $\text{Ampl}_{1-3} - \text{Ampl}_{1-20}$ ) rechts gemessen (= linker Utriculus) bzw.  $-2,43 \mu\text{V}$  ( $\text{Ampl}_{1-3} - \text{Ampl}_{1-20}$ ) links gemessen (= rechter Utriculus). Wurden dieser Probandin dann die Augen mittels Kamera abgedeckt (bei kontrollierter Ausrichtung der Augen nach oben), so ergab sich der in Abbildung M18 gezeigte Amplitudenverlauf.

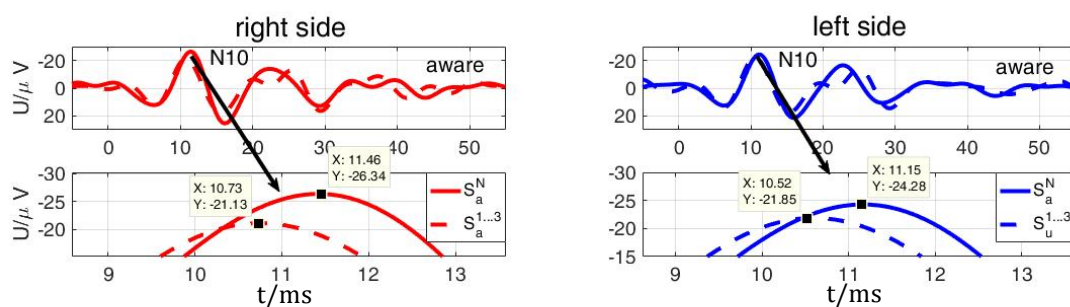


Abb. 18: Die Darstellung der gemittelten Amplituden von oVEMP-Messungen nach 3 Schlägen (gestrichelte Linie) und nach 20 Schlägen (durchgezogene Linie) bei Erwartung (aware) der Reizauslösung.

In der Abbildung 19 ist zu erkennen, dass bei unerwarteter Reizauslösung sich das Amplitudenverhältnis der ersten 3 Reize gegenüber der Gesamtreizung invers zur zuvor gemessenen Variante verhält. War die gemittelte Amplitude aller Reize zuvor über dem Wert der ersten 3 Reize, so liegt die Gesamtamplitude nun unterhalb der Amplitude der ersten 3 Reize. Es ergibt sich somit rechnerisch eine Differenz ( $\text{Ampl.}_{1-3} - \text{Ampl.}_{1-20}$ ) von  $2,66 \mu\text{V}$  (rechts gemessen) und  $2,29 \mu\text{V}$  (links gemessen).

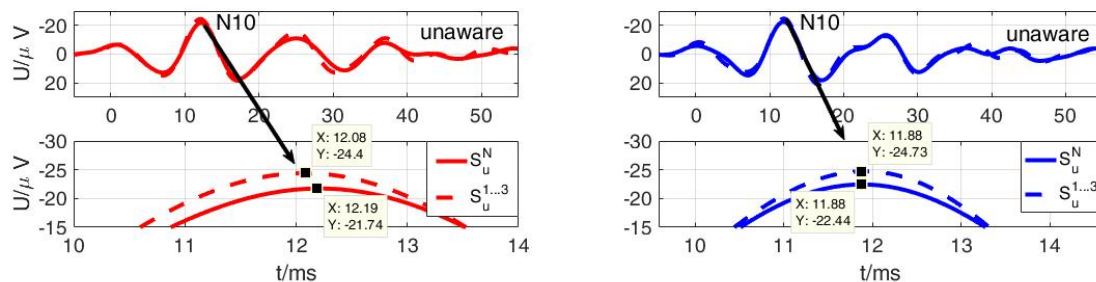


Abb. 19: Die Darstellungen der gemittelten Amplituden von oVEMP-Messungen nach 3 Schlägen (gestrichelte Linie) und 20 Schlägen (durchgezogene Linie) bei unerwarteter (unaware) Reizauslösung.

#### 4.3. Statistische Auswertungen der Amplitudenhöhe und Latenz der Welle N10 in Abhängigkeit der erwarteten Reizauslösung

In dem Kapitel 4.1 wurde das Verhalten der Amplitudenverläufe am Beispiel eines Probanden dargestellt. Werden die Daten von allen 30 Probanden zusammengestellt, so ergeben sich nachstehende Abbildungen als Boxplots bzw. nachstehende Tabelle mit den Werten: Mittelwert, Median, Standardabweichung und Schiefe der Verteilung. Ausgehend von der Gleichung zur Ermittlung des Stichprobenumfangs in Kap. 3.6 erhält man bei einer Standardabweichung von  $5,1 \mu\text{V}$  und einer Differenz von  $4 \mu\text{V}$  eine Mindestprobandenzahl von 27. Somit ist der Umfang der Studie mit 30 Probanden angemessen. Da das Messsetup bei einer Reizdarbietung seitengetrennte Ergebnisse liefert, können bei 30 Probanden 60 Messergebnisse erhoben werden.

Das Gesamtergebnis der Amplitudenverhältnisse aller Teilnehmer wird in der nachstehenden Abbildung 20 als Boxplot dargestellt. Diese werden unterteilt in die drei Bereiche erwartete Reizauslösung, „unerwartete“ Reizauslösung und deren Differenzbildung. Im linken Teilbild bei erwarteter Reizauslösung sind die gemittelten N10-Amplituden aus den Reizantworten in (a) 1 bis 3 und in (b) 1 bis 20 als Boxplot gegenübergestellt. Dabei liegt der Median bei  $S_1$  bis

$S_3 = 21,24 \mu\text{V}$  bzw. bei  $S_{1 \text{ bis } 20} = 22,96 \mu\text{V}$ . Der Median der probandenbezogenen Differenz (a-b) ergibt einen Wert von  $-1,88 \mu\text{V}$ . Im mittleren Teilbild wurde nach der gleichen Arithmetik die Mediane der gemittelten N10-Amplituden für die unerwartete Reizauslösung dargestellt. Es ergeben sich für (c)  $S_{1 \text{ bis } 3} = 19,31 \mu\text{V}$  bzw. für (d)  $S_{1 \text{ bis } 20} = 15,51 \mu\text{V}$ . Der Median der probandenbezogenen Differenz (c-d) definiert in dieser Situation einen Wert von  $3,31 \mu\text{V}$  wobei in der Analyse des Boxplots zwei Ausreißer nach oben (oberhalb von  $15 \mu\text{V}$ ) bestimmt wurden.

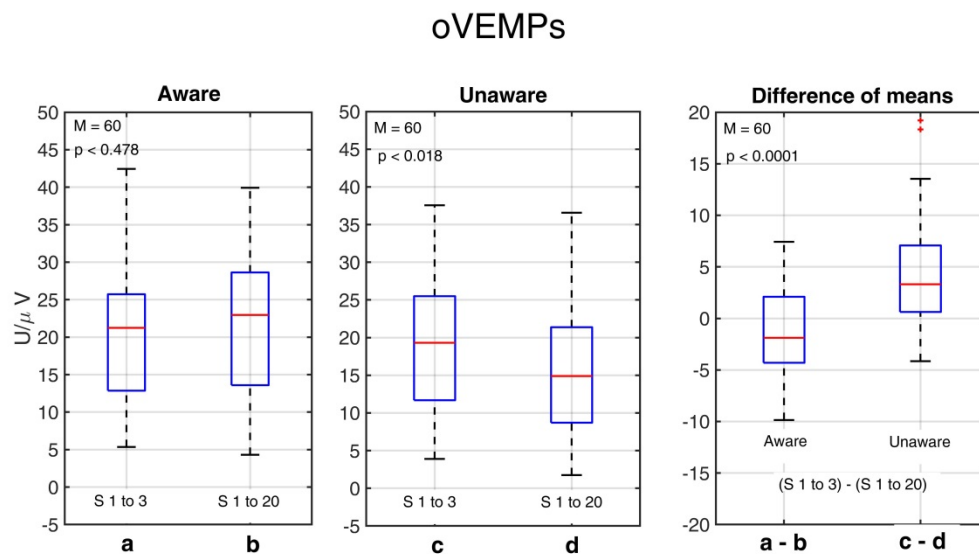


Abb. 20: Darstellung der Amplituden von oVEMP-Messungen der N10-Amplitude in Box-Blots von 60 Messungen (30 Probanden). Linkes Teilbild: Vergleich der Amplitudenhöhe bei erwarteter Reizauslösung durch Sicht auf den Hammer zwischen den Ergebnissen von 3 taktilen Reizen (a) und 20 taktilen Reizen (b) bei nicht signifikantem Unterschied ( $p < 0,478$ ), mittleres Teilbild: Vergleich der Amplitudenhöhe bei unerwarteter Reizauslösung zwischen den Ergebnissen von 3 taktilen Reizen (c) und 20 taktilen Reizen (d) bei signifikantem Unterschied ( $p < 0,018$ ), rechtes Teilbild: Ergebnis (a-b) im Vergleich zu (c-d), bei hoch signifikantem Unterschied ( $p < 0,0001$ ).

Bei der Prüfung der Signifikanz wurden mittels der zweiseitigen ANOVA (Varianzhomogenität und Normalverteilung waren nicht auffällig) bei der erwarteten Reizauslösung keine signifikanten Unterschiede der Amplitudenwerte festgestellt. Der p-Wert wurde von SPSS mit 0,478 ermittelt (bei Anwendung der ANOVA war das Signifikanzniveau mit  $p < 0,05$  definiert worden). Demgegenüber zeigen die Amplitudenverteilungen bei unerwarteter Reizauslösung deutliche signifikante Unterschiede: p-Wert von 0,018. Aus diesen Befunden ergab sich in der Differenzdarstellung ein hochsignifikanter Unterschied mit  $p < 0,0001$ .

Sämtliche mit SPSS berechneten Werte sind in der nachstehenden Tabelle T1 aufgeführt. Neben der Schiefe wurden noch der Standardfehler der Schiefe sowie das Verhältnis von Schiefe zum Standardfehler der Schiefe berechnet. Laut Festlegung (SPSS) gilt ein Verhältniswert oberhalb von 1,96 als Indikator für eine signifikant auffällige Schiefe. Dieser Wert wurde nur bei der Differenzbetrachtung der unerwarteten Reizauslösung überschritten (c-d).

**Tabelle T1:**

	erwartete Reizauslösung		unerwartete Reizauslösung		Differenz	
	S 1 to 3	S 1 to 20	S 1 to 3	S 1 to 20	erwartet	unerwartet
Mittelwert	20,46 $\mu\text{V}$	21,66 $\mu\text{V}$	19,45 $\mu\text{V}$	15,51 $\mu\text{V}$	-1,21 $\mu\text{V}$	3,94 $\mu\text{V}$
Median	21,24 $\mu\text{V}$	22,96 $\mu\text{V}$	19,31 $\mu\text{V}$	14,89 $\mu\text{V}$	-1,88 $\mu\text{V}$	3,31 $\mu\text{V}$
Standardabweichung	9,14 $\mu\text{V}$	9,44 $\mu\text{V}$	8,77 $\mu\text{V}$	9,19 $\mu\text{V}$	4,16 $\mu\text{V}$	5,11 $\mu\text{V}$
Schiefe	0,294	- 0,122	0,076	0,477	0,068	0,632°
Standardfehler Schiefe	0,309	0,309	0,309	0,309	0,309	0,309
Schiefe/Standardfehler	0,95	- 0,39	0,25	1,54	0,22	2,05

Tabelle T1: Aufstellung aller berechneten Werte der oVEMP-Messungen wie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Schiefe, Standardabweichung Schiefe, Verhältnismaß Schiefe/Standardabweichung Schiefe. Die signifikante Abweichung ist mit ° gekennzeichnet. Die aufgeführten Differenzen von erwarteten und unerwarteten Reizauslösungen wurden aus den Differenzen der ermittelten Einzelwerte gebildet.

#### 4.4. Latenzvergleich in Abhängigkeit der Aufmerksamkeit

In den nachfolgend aufgeführten Boxplots (Abb. 21) und der Tabelle T2 werden analog zur Amplitudenbeschreibung die gemessenen N10-Latenzen der Gruppen gezeigt. Es wurde analysiert, ob sich die Latenzen bis zum Auftreten der N10-Welle bei erwarteter Reizauslösung im Vergleich zur unerwarteten Reizauslösung unterscheiden. In der nachstehenden Abbildung 21 wurden Boxplots die drei Bereiche erwartete Reizauslösung, unerwartete Reizauslösung und deren Differenzbildung dargestellt. Im linken Teilbild bei erwarteter Reizauslösung sind die gemittelten Latenzen der N10-Wellen aus den Reizantworten in (a) 1 bis 3 und in (b) 1 bis 20 als Boxplots gegenübergestellt. Dabei liegt der

Median bei  $S_1 \text{ bis } 3 = 10,73 \text{ ms}$  bzw. bei  $S_1 \text{ bis } 20 = 10,94 \text{ ms}$ . Der Median der probandenbezogenen Differenz (a-b) ergibt einen Wert von  $-0,1 \text{ ms}$ . Einen Ausreißer nach oben gab es in dieser Messsituation nur in der Differenzbildung. Im mittleren Teilbild wurde nach der gleichen Arithmetik die Mediane der gemittelten Latenzen der N10-Wellen für die unerwartete Reizauslösung dargestellt. Es ergeben sich für (c)  $S_1 \text{ bis } 3 = 11,04 \text{ ms}$  bzw. für (d)  $S_1 \text{ bis } 20 = 11,04 \text{ ms}$ . Der Median der probandenbezogenen Differenz (c-d) definiert in dieser Situation einen Wert von  $0,0 \text{ ms}$ . Weiterhin ergaben sich in der Analyse der unerwarteten Reizauslösung Ausreißer sowohl nach oben ( $S_1 \text{ bis } 3$ , Differenz (c-d)) als auch nach unten (Differenz (c-d)). Die statistische Überprüfung der in den Boxplots 21 dargestellten Werteverteilungen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die entsprechenden p-Werte lagen zwischen  $0,62$  und  $0,92$  (zweiseitigen ANOVA – bei vorliegender Varianzhomogenität und Normalverteilung)

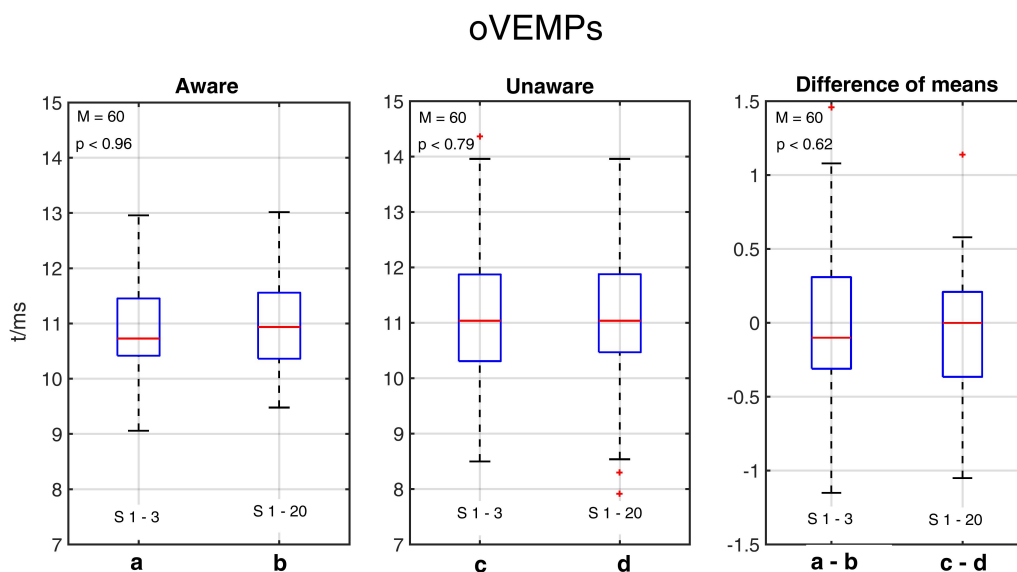


Abb. 21: Darstellung der N10-Latenzen der oVEMP-Messungen in Boxplots von 60 Messungen (30 Probanden). Linkes Teilbild: Vergleich der Latenzen bei erwarteter Reizauslösung zwischen den Ergebnissen von 3 Schlägen (a) und 20 Schlägen (b) bei nicht signifikantem Unterschied ( $p < 0,96$ ), mittleres Teilbild: Vergleich der N10-Latenzen bei unerwarteter Reizauslösung zwischen den Ergebnissen von 3 Schlägen (c) und 20 Schlägen (d) bei ebenfalls nicht signifikantem Unterschied ( $p < 0,79$ ), rechtes Teilbild: Ergebnis (a-b) im Vergleich zu (c-d), bei nicht signifikantem Unterschied ( $p < 0,62$ ).

Die mit SPSS berechneten Werte sind in der nachstehenden Tabelle T2 aufgeführt. Angeführt vom Mittelwert, dem Median und der Standardabweichung wurden noch die Schiefe, der

Standardfehler der Schiefe sowie das Verhältnis von Schiefe zum Standardfehler der Schiefe berechnet. Laut Festlegung (SPSS) gilt ein Verhältniswert von Schiefe zum Standardfehler der Schiefe oberhalb von 1,96 als Indikator für eine signifikant auffällige Schiefe. Dieser Wert wurde bei der Differenzbetrachtung der zum Zeitpunkt erwarteter (a-b) und unerwarteter Reizauslösung (c-d) deutlich überschritten.

**Tabelle T2:**

	erwartete Reizauslösung		unerwartete Reizauslösung		Differenz	
	S 1 to 3	S 1 to 20	S 1 to 3	S 1 to 20	erwartet	unerwartet
Mittelwert	10,96 ms	10,96 ms	11,17 ms	11,11 ms	0,059 ms	0,092 ms
Median	10,73 ms	10,94 ms	11,04 ms	11,04	- 0,1 ms	0,0
Standardabweichung	0,93 ms	0,83 ms	1,25 ms	1,2 ms	0,91 ms	0,99 ms
Schiefe	0,51	0,32	0,334	0,075	1,7°	1,59°
Standardfehler Schiefe	0,309	0,309	0,309	0,309	0,309	0,333
Schiefe/Standardfehler	1,65	1,03	1,08	0,24	5,50	5,14

Tabelle T2: Aufstellung aller berechneten Werte der oVEMP-Messungen, wie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Schiefe, Standardabweichung Schiefe und Verhältnismaß Schiefe/Standardabweichung Schiefe. Die signifikante Abweichung ist mit ° gekennzeichnet. Die aufgeführten Differenzen erwarteter und unerwarteter Reizauslösung wurden aus Differenzen der ermittelten Einzelwerte gebildet.

#### **4.5. Verhalten der N10-Differenzamplituden als Funktion der fortschreitenden Mittelung**

In dem vorstehenden Kapitel wurde die Differenzbetrachtung der Amplitudenmittelwerte der ersten drei single sweeps  $S_{1 \text{ bis } 3}$  im Verhältnis zum Mittelwert aller single sweeps  $S_{1 \text{ bis } 20}$  gesetzt. Hierbei wurden weiterhin die Klassen erwartete und unerwartete Reizauslösungen unterschieden. Diese Gegenüberstellung brachte im Amplitudenvergleich signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede. Ebenfalls zeigt die single sweep-Darstellung in Abb. 17 (Kap. 4.1) eine Variation in den ersten single sweeps gegenüber den nachfolgenden Messungen. In diesem Unterkapitel wird nun die Differenzbetrachtung der Amplitudenverteilung in

Abhängigkeit der gemittelten single sweeps dargestellt. Analog dem rechten Boxplot der Amplitudendifferenz in Abb. 20 Kap. 4.3, wurden bei einer Gegenüberstellung von  $S_{1 \text{ bis } 3}$  zu  $S_{1 \text{ bis } 20}$  hochsignifikante Unterschiede festgestellt. Nun stellt sich die Frage, wie sich differente Mittelungen z.B.  $S_{2 \text{ bis } 4}$  zu  $S_{1 \text{ bis } 20}$  verhalten. Für diese Analysemethode wurde eigens ein Programm auf Basis von Matlab R2017 von Herrn Dr. rer. nat. Dietmar Hecker entwickelt, welches automatisiert die gemessenen single sweeps einliest und die entsprechenden Vergleiche vollzieht. Das Ergebnis dieser Analyse wird nun in der nachfolgenden Tabelle T3 gezeigt. Waren die Unterschiede in den ersten drei single sweeps  $S_{1 \text{ bis } 3}$  zu  $S_{1 \text{ bis } 20}$  noch hochsignifikant, so können ab einer Gegenüberstellung von  $S_{3 \text{ bis } 5}$  zu  $S_{1 \text{ bis } 20}$  keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden.

**Tabelle T3:**

<b>Amplitudenverteilung</b>	<b>p-Wert ANOVA</b>
1 bis 3 vs. 1 bis 20 sweep	< 0,0001 ***
2 bis 4 vs. 1 bis 20 sweep	< 0,0059 **
3 bis 5 vs. 1 bis 20 sweep	< 0,056
4 bis 6 vs. 1 bis 20 sweep	< 0,9

Tabelle T3: Darstellung des gleitenden Amplitudenvergleichs von gemittelten sweeps der oVEMP-Messungen von  $S_{1 \text{ bis } 3}$  bzw. bis  $S_{4 \text{ bis } 6}$  einzelner Serien im Vergleich zu den gemittelten N10-Amplituden  $S_{1 \text{ bis } 20}$  in der Gegenüberstellung einer erwarteten Reizauslösung zu einer unerwarteten Reizauslösung.

Das in der Tabelle T3 beschriebene Ergebnis der Differenzamplituden von  $S_{4 \text{ bis } 6}$  zu  $S_{1 \text{ bis } 20}$  in Abhängigkeit der Reizauslösung wird graphisch in der nachstehenden Abb. 22 dargestellt. Der linke Boxplot dieser Abbildung skaliert dabei die Verteilung der Amplitudendifferenzen bei erwarteter Reizauslösung und dem gegenüber in dem rechten Boxplot die Amplitudendifferenzen bei unerwarteter Reizauslösung. Der mittels der ANOVA bestimmte p-Wert zeigt mit  $p < 0,9$  keinen signifikanten Unterschied.

So verändert sich zwar der Median in der Differenz in der unerwarteten Reizauslösung von  $+3,31 \mu\text{V}$  (aus Tabelle T1) auf  $+2,23 \mu\text{V}$ , aber die Änderung in die erwartete Reizauslösung verläuft dabei invers. Wurden in den ersten drei Reize noch eine negative Differenz (Median  $-1,88 \mu\text{V}$ , Siehe Tabelle T1) bestimmt, so steigt dieser Median auf  $+1,88 \mu\text{V}$  an.

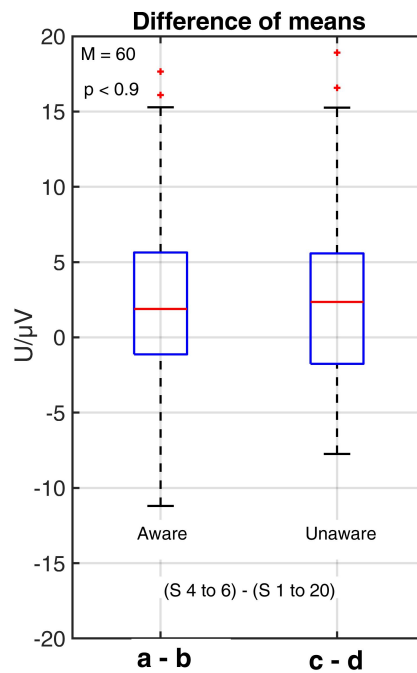


Abb. 22: Graphische Gegenüberstellung der Differenzamplituden in Abhängigkeit der Reizauslösung bei den oVEMP-Messungen (links bei erwarteter Reizauslösung und rechts bei unerwarteter Reizauslösung) bei 30 Probanden (=60 Messungen je Gruppe). Zwischen den Boxplots des Vergleichs der Stimulationen 4 bis 6 mit 1 bis 20 gibt es keinen signifikanten Unterschied.

#### 4.6. Stabilität der Einzelamplituden

In der technischen Publikation von Hecker 2014 wurde (Kapitel III b.) auf Basis der Pearson Korrelation  $r$  (Gl. 1) die Signalstabilität berechnet. Ausgehend von sukzessiv durchgeführten Mittelungen wurde das Korrelationsergebnis  $r(k)$  dieser Mittelung mit der Mittelung des Gesamtergebnisses berechnet. Mathematisch wird diese Methode in Gleichung Gl. 2 beschrieben.

Allgemein zeigt die Pearson Korrelation den Grad der linearen Abhängigkeit zwischen 2 zufälligen Variablen. Der Korrelationskoeffizient  $r$  bewegt sich dabei zwischen +1 (perfektes positives lineares Verhältnis) und -1 (perfektes negatives lineares Verhältnis) und ist gleich 0 für lineare unabhängige Verhältnisse. In dieser Studie wurden zur Bestimmung der Pearson Korrelation  $r(k)$  die aufeinander folgenden gemittelten Signale  $s(k)$  ins Verhältnis des Gesamtdurchschnitts der Messungen gesetzt. Entsprechend dieser Notation ergaben sich die Randbedingungen für  $k=0$   $r(0)=0$  und für  $k=20$   $r(20)=1$ . In der Gleichung 2 wird die Endzahl  $k=20$  mit  $K$  definiert. Die Laufvariable  $k$  steht für die fortlaufende Mittelung von single



sweeps mit  $k=1$  bis  $K$  (oder  $K=1$  bis 20). In der ersten Schleife wurde das Ergebnis der ersten Messung mit dem gemittelten Ergebnis aller Messungen ( $K=1-20$ ) korreliert. In der zweiten Schleife wurde der Mittelwert der ersten beiden Reize ( $k=1$  bis 2) mit dem gemittelten Ergebnis aller Messungen ( $K=1-20$ ) korreliert. Im dritten Schritt wurden dann  $k=1$  bis 3 mit  $K=1$  bis 20 korreliert und so weiter. Wenn man dies bis zum Schluss durchführt, erhält man eine aufsteigende Funktion  $r(k)$ , die bei 0 beginnt und bei 1 endet. Der Schnittpunkt der x-Achse bei dem Wert  $r(k)$  von mindestens 95% ergibt die Mindestanzahl von Reizen, die man benötigt, um eine Signalstabilität von 95% zu erhalten (51).

Basierend auf diesem Algorithmus wurde nun getestet, inwieweit die Amplitudenverläufe der einzelnen Messungen (erwartete Reizauslösung vs. unerwartete Reizauslösung) sich unterscheiden. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde von Herrn Dr. rer. nat. D. Hecker ein eigens hierfür entwickelte Software in Matlab geschrieben. In der nachfolgenden Abb. 23 wird das Rechenergebnis der Anwendung der Gleichung 2 als Boxplot dargestellt. Das linke Teilbild skaliert dabei die normale Messung bei erwarteter Reizauslösung und demgegenüber das rechte Teilbild bei unerwarteter Reizauslösung. Jedes einzelne Boxplot stellt die Verteilung von 60 probandenbezogenen Messungen dar (30 Probanden und zwei Seiten – rechts/links).

Gleichung 1

$$r_{s(1),s(2)} = \frac{cov(\mathbf{s}(1), \mathbf{s}(2))}{\sigma_{s(1)} \sigma_{s(2)}}$$

Gleichung 2

$$r(k) = \frac{cov\left(\left(\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \mathbf{s}(i)\right), \mathbf{s}\right)}{\sigma_{s(k)} \sigma_s}$$

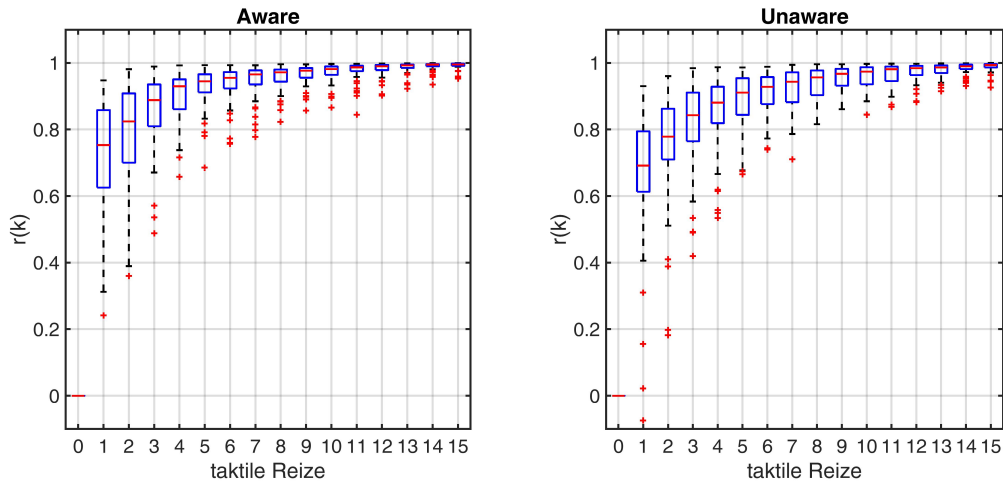


Abb. 23: Darstellung der Korrelation  $r(k)$  als Funktion der fortlaufend gemittelten sweeps der oVEMP-Messungen in Abhängigkeit der taktile Reize für jeweils  $N = 60$  Messungen. Links Boxplot für normale Messung mit erwarteter Reizauslösung und rechts bei unerwarteter Reizauslösung.

Werden nun die 60 Einzelergebnisse jeder Verteilung gemittelt, so ergibt sich die nachstehende Abb. 24. In dieser Abb. 24 wird mittels schwarzer Linie der Mittelwert der Messung bei erwarteter Reizauslösung und mittels roter Linie die Messung bei unerwarteter Reizauslösung gezeigt. Das obere Teilbild stellt dabei den kompletten Verlauf dieser Berechnung dar und das untere Schaubild zeigt einen Ausschnitt daraus. Erkennbar ist der Versatz beider Verläufe, deren Differenz annähernd 2 Reize darstellt. Um eine gleiche Signalstabilität zu erreichen, braucht man in der modifizierten Messung etwa 2 taktile Reize mehr, um die gleiche Signalstabilität zu erreichen. In der Anwendung von 20 Reizapplikationen entspricht dies ca. 10%.

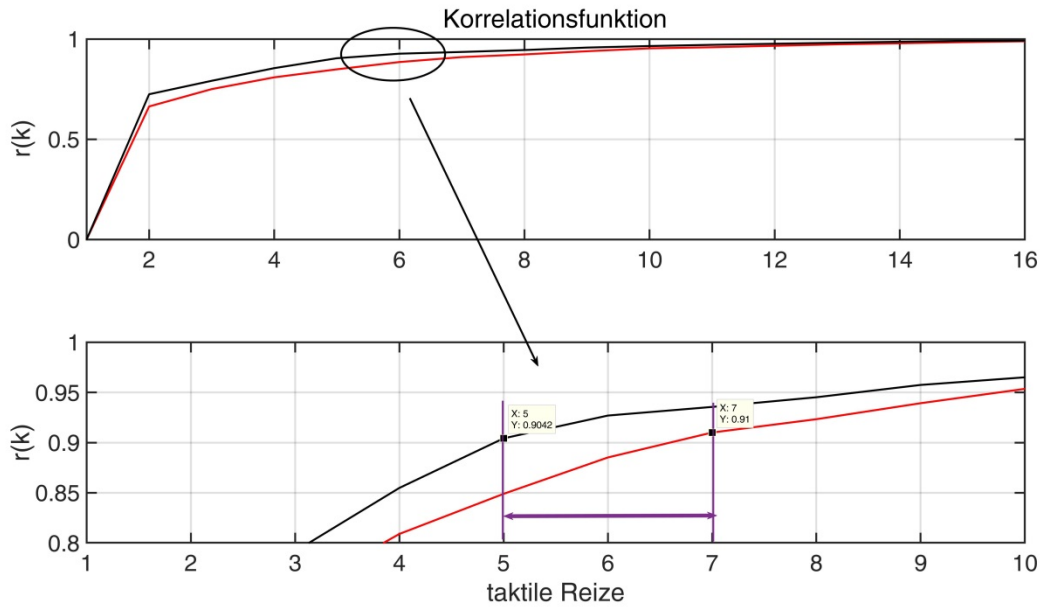


Abb. 24: Darstellung der gemittelten Ergebnisse der Korrelationsfunktion  $r(k)$  aus der Anwendung von Gl. 2 (oben als Gesamtfunktion und unten als Ausschnitt). Die schwarze Linie beschreibt die Messung bei erwarteter Reizauslösung und die rote Linie die Messung bei unerwarteter Reizauslösung. Im unteren Teilbild wird erkennbar, dass durchschnittlich zwei Reizapplikationen mehr bei unerwarteter Reizauslösung benötigt wurden, um die gleiche Signalstabilität, wie bei der erwarteten Reizauslösung zu erreichen.

## 5. Diskussion

### 5.1. Grundgedanken

In der hier vorliegenden Arbeit wurden oVEMPs an gesunden Personen ausgelöst und über die single sweep Analyse in Bezug auf eine erwartete Reizauslösung gegenüber einer unerwarteten Reizauslösung ausgewertet. oVEMPs wurden einerseits zu einem Zeitpunkt ausgelöst, an dem die Probanden den stimulierenden Reiz (Reflexhammer) auf sich zukommen sahen (erwartet) und andererseits die Reizauslösung nicht sahen (unerwartet). Die unerwartete Reizauslösung wurde durch das Abdecken der Augen erreicht und die erwartete Reizauslösung wurde durch nicht Abdecken der Augen umgesetzt.

Es konnte gezeigt werden, dass bei den ersten Schlägen zur Reizauslösung in der Differenz zur Gesamtzahl ein signifikanter Unterschied zwischen den abgeleiteten oVEMPs bei erwarteter Reizung im Vergleich zur unerwarteten Reizung bestand. Die ersten 3 Signale zeigen sich deutlich unterschiedlich je nach Erwartungshaltung des Probanden in Bezug auf die 17 folgenden Reizantworten. Bei erwarteter Reizauslösung zeigte sich die gemittelte N10-Amplitude kleiner im Vergleich zu den gemittelten gesamten 20 Stimuli. Im anderen Fall einer unerwarteten Reizauslösung zeigte sich ein umgekehrtes Bild. Die N10-Amplitude der ersten 3 Signale zeigte sich größer im Vergleich zu den 17 folgenden Stimuli. Werden beide Ergebnisse als Differenz gegenüber gestellt, so berechnet sich hoch ein signifikanter Unterschied.

Für diese Untersuchungen wurde der an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) entwickelte Versuchsaufbau und das Programm zur single sweep Analyse durch Dr. rer. Nat. D. Hecker genutzt (95). Das genutzte Verfahren wurde dabei 2014 entsprechend veröffentlicht. Es wurde dadurch eine deutlich erhöhte Signalintensität im Vergleich zu bisherigen Erfahrungen von bis zu 20,46  $\mu\text{V}$  und eine Signalstabilität von 95% erreicht. Diese Werte stellen deutlich höhere Werte der Signalantworten dar, als dies bisher in der Literatur mit anderen Versuchsaufbauten erreicht werden konnte (Siehe Kap. 2.4).

## 5.2. Diskussion der Methode

Die hoch komplexe und aufwendige Versuchsanordnung der Untersuchung kann Fehlerquellen oder Schwächen in sich bergen. Die entscheidenden Komponenten wurden an der Universität des Saarlandes selbst entwickelt und eingebaut. Zu den wichtigsten gebrauchten Einzelteilen gehören der modifizierte Troemner-Reflexhammer und die selbst hergestellte Drahtspule. Hier kann es im Laufe der Zeit und bei wiederholten Anwendungen zu möglichen, aber nicht immer leicht zu erkennenden Fehlfunktionen kommen. Vorstellbar sind u.a. Materialermüdung, Materialabnutzung und fehlerhafte Kontaktübertragungen an den Verbindungen der einzelnen Komponenten, die zu fehlerhaften Daten führen können.

Die Einbindung des Probanden in den Untersuchungsaufbau erfordert ein gewisses Maß an Erfahrung durch den Untersucher. Es müssen z.B. immer wieder die unterschiedlichen Hautwiderstände der Probanden durch gründliches Reinigen der Haut überwunden werden und es gilt immer wieder zu überprüfen, dass alle nötigen Steckverbindungen fest und sicher verbunden sind.

Methodisch wurde angenommen, dass der durch die Bewegung des Reflexhammers ausgelöste Luftzug trotz abgedeckter Augen dem Probanden nicht die Reizauslösung vermittelte. Untersuchungen an Probanden ließen nicht erkennen, dass es für den Probanden möglich war, die Bewegung des Hammers über die Luftströmung zu detektieren.

Die Untersuchung selbst ist von der Erfahrung und Handhabung des Untersuchers in der Form abhängig, dass die Bewegung des Reflexhammer immer gleich ausgeführt werden muss. Softwaretechnisch sind Vorgaben über minimale und maximale Beschleunigungen implementiert. Nur taktile Reize, deren Beschleunigung sich im festgelegten Rahmen befinden, werden auch registriert. Speziell diese Erfassung mit dem angewendeten Algorithmus wurde als Erfindungsmeldung angezeigt. Die in der Literatur beschriebenen Messungen mit dem Trömner-Reflexhammer wurden entgegen der hier beschriebenen Methode über einen Mikroschalter getriggert. Dieser Mechanismus hat dabei erhebliche Nachteile gegenüber der neuen Methode. Aktuell werden diese Messungen nur von einzelnen Untersuchern am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Wünschenswert wäre hier eine automatisierte Reizapplizierung. Im Gegensatz zum Reflexhammer haben alle in der Literatur beschriebene vibrationsgebundene Reizgeber keine für diese Anwendung benötigte Zulassung als Medizinprodukt.

### 5.3. Inhaltliche Diskussion

Wie bereits festgestellt zeigt sich ein deutlicher Unterschied der gemessenen oVEMPs zwischen erwarteter Reizauslösung und unerwarteter Reizauslösung. Grundsätzlich kann man 3 verschiedene Aspekte diskutieren, welche einen möglichen Einfluss auf diesen Effekt haben. Es handelt sich hierbei um die Halspartie mit dem M. sternocleidomastoideus, den okulären Effektor (Augen mit den dazugehörigen Augenmuskeln) und das Vestibularorgan selbst mit den dazugehörigen Efferenzen.

Das die Halspartie einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben kann, erscheint auf den ersten Blick unwahrscheinlich. Dies erklärt sich einmal daraus, dass die am Kopf einiger Probanden angebrachten Beschleunigungssensoren Auslenkungen aufgezeichneten, welche sich im  $\mu\text{m}$ -Bereich befanden. Da zum Zweiten der zu untersuchende Proband bei der Untersuchung mit ca. 30 Grad erhöhtem Oberkörper auf einer Untersuchungsfläche lag (siehe Kapitel 3.3 Untersuchungsaufbau) und dadurch sich auch der Kopf des Probanden fest auf der Unterlage befand, kann postuliert werden, dass sich hieraus keine wesentlichen Bewegungsauslenkungen von größerem Ausmaß ergeben konnten. Das komplette und absolute Feststellen des Kopfes durch die Halsmuskulatur (M. sternocleidomastoideus) erscheint aufgrund der o.g. Messungen mit dem am Kopf angebrachten Beschleunigungssensor unwahrscheinlich, kann aber auf dem Boden der vorgelegten Untersuchungen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Utriculus hingegen kann auf feinste Vibrationsreize reagieren, die gar nicht vom Probanden als Bewegung wahrgenommen werden. Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich kleinste Bewegungen im Bereich des Kopfes auch beim liegenden Probanden auslösen lassen. Vorspannungsveränderungen der Halsmuskulatur mit Einfluss auf den Utriculus lassen sich mit den bisher ausgeführten Untersuchungen nicht ausschließen, erschienen dem Verfasser aber unwahrscheinlich zur Erklärung der beobachteten Differenzen.

Die vorliegende Arbeit ist ebenfalls nicht in der Lage, den okulären Effektor als möglichen Ursprung für die gemachten Beobachtungen definitiv auszuschließen oder darzustellen. Grundsätzlich ist es vorstellbar, dass die beiden Situationen der erwarteten Reizauslösung und der unerwarteten Reizauslösung mit unterschiedlichen Tonusmomenten an den

Augenmuskeln assoziiert sind. Der vestibulooculäre Reflex gestattet auch die Überlegung, dass efferente Innervation potentiell an den Augenmuskeln zu Tonusveränderungen der Muskel führen, die zu den gemachten Beobachtung führen (vestibulooculäre Reflex siehe Kapitel 2.2.6).

Verbleibt abschließend das Vestibularorgan selbst und die dazugehörigen Efferenzen. Hierbei ist zu beachten, dass das Wissen zur efferenten Innervation am Gleichgewichtsorgan noch rudimentär ist und alle Interpretationen in diesem Kontext mit großer Zurückhaltung erfolgen müssen. Man kann jedoch versuchen, Phänomene des Hörens vergleichend zu diskutieren, um Phänomene des Gleichgewichtsorgans zu verstehen. Das Gleichgewichtsorgan und die Cochlea bilden gemeinsam das Innenohr und haben im Aufbau wichtige Gemeinsamkeiten. Gemeint ist damit der mögliche Vergleich der efferenten Innervation der Cochlea mit der efferenten Innervation des Vestibularorgans. Im Bereich der Cochlea dient die efferente Innervation der Steigerung der Sensitivität und verbessert die Selektivität des Hörens. Diese Verstärkung und Schärfung im Hörvorgang wird durch efferente Signale, die in Form eines neuronalen Feedbacks die äußeren Haarzellen erreichen, ermöglicht (76). Dieser Zusammenhang macht es verständlich, dass bei Verlust der efferenten Innervation in der Cochlea, der Mensch schwächer hört und die Selektivität im Höreindruck verliert. Ebenso wird angenommen, dass die efferente Innervation der Haarzellen im Bereich des Utriculus eine ähnliche Bedeutung hat.

Im Bereich des Hörens existiert zum Schutz des Innenohres aber nicht nur die efferente Innervation der Cochlea. Die Protektion des Innenohres vor lauten Geräuschen wird zusätzlich durch eine nervale Steuerung mit Wirkung am Amboß-Steigbügelgelenk ermöglicht, wodurch sich die Bedeutung von efferenten Signalen zeigt. Das Amboß-Steigbügelgelenk ermöglicht es dem Ohr, bei lauten Geräuschen ausgehend von nervalen Signalen (Chorda tympani) über den Stapediusmuskel und die Stapediussehne die Amboß-Steigbügelverbindung kurz zu unterbrechen und damit das Innenohr zu schützen. Dies bezeichnet man als Stapedius-Reflex (72). Die efferente Innervation an den äußeren Haarzellen kann das Innenohr unter diesem kurzfristigen Schutz auf die hohen Lautstärken vorbereiten. Hierbei ist es wichtig, dass der Mensch die hohen Lautstärken erwartet und sich vorbereiten kann. Belastender ist es für das menschliche Hören, wenn ohne Vorbereitung ein unerwarteter Lärm auf das quasi „ungeschützte“ Ohr trifft und damit jede Möglichkeit der efferenten Innervation außer Kraft setzt.

Analog ist es naheliegend, die Unterschiede im Bereich des Gleichgewichtsorgans entsprechend zu erklären. Wenn der Mensch eine Stimulation durch das Sehen des Reflexhammers erwartet oder ein nicht sichtbarer unerwarteter mechanischer Reiz am Kopf auftritt, bietet die efferente Innervation eine plausible Erklärung für unterschiedliche Reaktionen. Im Fall das ein Mensch sieht, dass ein mechanischer Stimulus am Kopf auftritt, sind Mechanismen zu erwarten, die das Gleichgewicht auf die Situation vorbereiten und den Körper entsprechend schützen. Wenn der Mensch einen Einfluss auf den Körper erwartet, ist es bei erwartbaren Schädelbewegungen sinnvoll, dass sich das Gleichgewichtsorgan in seiner Sensibilität darauf einstellt, um die Reaktionen am Gleichgewichtsorgan zu beeinflussen. Ein markantes Beispiel aus der Natur ist der Specht. Wenn er mit seinem Schnabel/Kopf erwartbar am Baum „hämmer“, um das darunter verborgene Futter zu erreichen, muss er in besonderer Weise in der Lage sein, sein Gleichgewichtsorgan auf diese Situation einzustellen. Wenn die Stimulation des Gleichgewichtsbereichs zeitnah durch einen Reflexhammer erfolgt, ist also zu erwarten, dass sich das Gleichgewichtsorgan auf diese Reizauslösung vorbereitet und im Vergleich zur unerwarteten, nicht sichtbaren Reizauslösung Unterschiede in den abgeleiteten Signalen der oVEMPs auftreten. Dieser Gedanke kann unmittelbar als Erklärung für die Beobachtungen in dieser Arbeit dienen. Wenn der Reflexhammer als Reizauslösung sichtbar für den Probanden ist und damit erwartet wird, wird angenommen, dass die efferente Innervation den Utriculus konkret auf die Reizauslösung vorbereitet. Die Amplituden fielen in den Reaktionen auf die ersten Schläge geringer aus. In der Erwartung einer nahenden Vibration wird die Sensitivität des Utriculus reduziert. Die erniedrigte N10-Amplitude ist Ausdruck der verringerten Sensibilität am Utriculus. In dem Fall der unerwarteten Reizauslösung wenn der Proband durch abdeckte Augen den Reflexhammer nicht sieht, besteht diese Möglichkeit nicht. Der Körper benötigt bei unerwarteter Reizauslösung eine erhöhte Reaktionsbereitschaft. Die Amplituden nach den ersten 3 Schlägen waren entsprechend höher. In dem Wissen einer wiederkehrenden Stimulation ist in beiden Situationen der erwarteten Reizauslösung und der unerwarteten Reizauslösung die wiederkehrende Stimulation nach den ersten Stimuli für den Probanden erwartbar. Da heißt, dass sich beide Situationen im Weiteren nicht mehr unterscheiden und die Strukturen des Utriculus unter beiden Bedingungen gleichartig reagieren. Somit erklärt sich, warum zum Zeitpunkt der erwarteten Reizauslösung die ersten 3 Signale kleiner sind in Korrelation zu den folgenden 17 Signalen und bei unerwarteter Reizauslösung die ersten 3 Signale größer sind in Korrelation zu den folgenden 17 Signalen.



Weiterhin wurden bereits efferente Innervationen vom Hirnstamm zum Vestibularorgan beschrieben, welche die Haarzellen des Vestibularorgans als auch direkt afferente Nerven erreichen (59). Hierbei werden grundsätzlich drei Signalwege unterschieden. Erstens eine Hyperpolarisation von Typ-II Haarzellen vermittelt durch  $\alpha 9/\alpha 10$ -nACh-Rezeptoren, zweitens eine Depolarisation von Afferenzen über  $\alpha 4\beta 2$ -NACH-Rezeptoren und drittens die Stimulation von Afferenzen durch muskarine Ach-Rezeptoren (60). Auf dem Boden dieser Arbeit kann nur übergeordnet die Bedeutung der efferenten Steuerung diskutiert werden. Eine Auseinandersetzung auf molekularer Eben erfordert andere Ansätze mit Beachtung der pharmakologischen Aspekte.

Eine heruntergesetzte Reizantwort im Endorgan kann u.a. hervorgerufen werden durch eine Versteifung oder ein mögliches Zurückziehen der Kinozilien/Stereozilien im Bereich der Haarzellen. Dadurch kann die Auslenkung herabgesetzt werden und somit eine veränderte Reizschwelle resultieren. Insbesondere zu nennen sind hier die Kinozilien, da diese die größte Einflussnahme auf die entstehenden nervalen Potentiale haben.

Nervale Veränderungen innerhalb der Verbindungen im Reflexbogen erscheinen jedoch aufgrund der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit nicht als Erklärung für die gemachten Beobachtungen geeignet. Bei Myelinisierungsveränderungen im Hirnstamm sind bereits bei Multipler Sklerose-Patienten Daten im Bereich von cVEMPs gesammelt worden. Diese wurden als einzige elektrophysiologische Methode gesehen, Dysfunktionen im zentralen vestibulären Weg festzustellen (75). Es wurden bei cVEMP-Messungen sowohl Latenzverlängerungen als auch Amplituderniedrigungen bei Patienten mit Multipler Sklerose beobachtet. Die fehlende Latenzverlängerungen bei den ausgeführten oVEMP-Messungen in dieser Arbeit sind Ausdruck fehlender Veränderungen in den nervalen Verbindungen im Vergleich der erwarteten Reizauslösung des Gleichgewichtsorgans im Vergleich zur Situation der unerwarteten Reizauslösung zu Beginn bei abgedeckten Augen. Alle diese unterschiedlichen Betrachtungen können durch die hier vorliegende Arbeit auf Grundlage der Untersuchung der oVEMP's natürlich nicht abschließend und endgültig bewiesen werden. Es handelt sich hierbei lediglich um Denkansätze zur möglichen Erklärung der gefundenen Werte. Am wahrscheinlichsten erscheint der Denkansatz in Bezug auf den Einfluss der Efferenzen auf den Utriculus.

#### **5.4. Praktische Empfehlung**

Die Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass bei den Messungen der oVEMP's die ersten 3 Stimuli zum Zeitpunkt des bewussten sichtbaren Reizes im Vergleich zu den ersten 3 Stimuli zum Zeitpunkt des nicht sichtbaren Reizes einen signifikanten Unterschied in der Ausprägung der N10-Amplitude in Bezug zu den 17 folgenden Stimuli zeigen. Das bedeutet, dass die ersten 3 Reizantworten bei erwarteter sichtbarer Reizung kleiner sind als die Reizantworten bei nicht erwarteter (nicht sichtbarer) Reizung. Dies konnte nur gezeigt werden durch den an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) entwickelte Versuchsaufbau und das Programm zur single sweep Analyse durch Dr. rer. Nat. D. Hecker (51), wodurch deutlich erhöhte Signalintensitäten von bis zu 20,46  $\mu\text{V}$  erreicht wurden und somit diese Unterschiede erst sichtbar gemacht werden konnten.

Aufgrund der deutlichen Signalstabilität von 95% der gemittelten Werte konnte belegt werden, dass bei dem gewählten Messaufbau eine Anzahl von 20 Stimuli zur Messung der oVEMP's ausreichend ist. Da sich die Signalstabilitäten der gemittelten 20 Stimuli nahezu gleich verhalten unabhängig, ob diese bei erwartetem gesetztem sichtbarem Reiz oder bei nicht erwartetem (nicht sichtbarem) Reiz gemessen wurden, können beide Bedingungen im klinischen Alltag genutzt werden. Der Untersucher sollte sich aber bewusst sein, dass der Aspekt eines erwarteten oder nicht erwarteten Reizes einen Einfluss auf die Reizantwort hat und die ersten drei Reizantworten nicht isoliert betrachtet werden dürfen.

Weiterführende Untersuchungen sind in Bezug auf das efferente System und dessen Einfluss auf das Vestibularorgan erforderlich. Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Vestibularorgan und der Cochlea können aufgrund der sehr engen anatomischen Lagebeziehung und zu erwartenden vergleichbaren Strukturen ebenso wie Analysen verschiedener Tierspezies angestrebt werden. Diese Untersuchungen sind erforderlich für das Gesamtverständnis zur Erfassung des Zusammenspiels zwischen den nervalen Efferenzen und dem Vestibularorgan. Die Erkenntnisse können darüber hinaus das Verständnis von Pathologien in der Zukunft verbessern.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1. Literaturverzeichnis

1. Akin, F. W.; Murnane, O. D.; Proffitt, T. M.: The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J. Am. Acad. Audiol.* 14(9):500-509; (2003).
2. Angelaki, D. E.; Newlands, S. D.; Dickman, J. D.: Primate translational vestibuloocular reflexes. IV. Changes after unilateral labyrinthectomy. *J. Neurophysiol.* 83(5):3005-3018; (2003).
3. Angelaki, D. E.: Eyes on target: what neurons must do for the vestibuloocular reflex during linear motion. *J. Neurophysiol.*; 92(1):20-35; (2004).
4. Arbusow, V.; Theil, D.; Strupp, M.; Mascolo, A.; Brandt, T., in *Anlehnung an Gacek: Audiologie Neurootologie*; (6) 260; (2001).
5. Bai, R.; Meng, H.; Sato, H.; Imagawa, M.; Sasaki, M.; Uchino, Y.: Properties of utricular-activated vestibular neurons that project to the contralateral vestibular nuclei in the cat. *Exp. Brain Res.*; 147(4):419-425; (2002).
6. Baloh, W. R.; Honrubia, V.: *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, Third Edition. Oxford, University Press; (2001).
7. Baloh, R.W.; Honrubia, V.: *Clinical neurophysiology of the vestibular system: innervations of the labyrinth*. 3rd Edition. Oxford; University Press, New York; Seite 11; (2001).
8. Barlow, H. B. & Mollon, J. D.: *The Senses*. University Press, Cambridge, Chapter 16: The vestibular sensory system; (1982).
9. 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.*; 116(9):2216-2219; (2005).
10. Bender, R.; Lange, S.: [The 2 by 2 table]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 132 Suppl 1:e12-e14; (2007).
11. Bergstrom, B.: Morphology of the vestibular nerve. II. The number of myelinated vestibular nerve fibers in man at various ages. *Acta Otolaryngol.*; 76(2):173-179; (1973).
12. Bickford, R.G.; Jacobson, J.L.; Cody, D.T.: Nature of averaged evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 112:204-223; (1964).
13. Bohmer, A.: Evaluating otolith function with subjective visual vertical discrimination.; *HNO* 45(7):533-537; (1997).
14. Boenninghaus, H.-G.; Lenarz, T.: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*; Springer Lehrbuch; 12. Auflage; Abb. 1.1. S. 6; (2004).

15. Brantberg, K.; Bergenius, J.; Mendel, L.; Witt, H.; Tribukait, A.; Ygge, J.: Symptoms, findings and treatment in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. *Acta Otolaryngol.*; 121(1):68-75; (2001).
16. Bronstein, A. M.; Gresty, M. A.: Short latency compensatory eye movement responses to transient linear head acceleration: a specific function of the otolith-ocular reflex. *Exp. Brain Res.*; 71(2):406-410; (1988).
17. Carleton, S. C.; Carpenter, M. B.: Distribution of primary vestibular fibers in the brainstem and cerebellum of the monkey. *Brain Res.*; 294(2):281-298; (1984).
18. Carpenter, M. B.; Stein, B. M.; Peter, P.: Primary vestibulocerebellar fibers in the monkey, distribution of fibers arising from distinctive cell groups of the vestibular ganglia. *Am. J. Anat.*; 135(2):221-249; (1972).
19. Chihara, Y.; Iwasaki, S.; Fujimoto, C.; Ushio, M.; Yamasoba, T.; Murofushi, T.: Frequency tuning properties of ocular vestibular evoked myogenic potentials.; *Neuroreport* 20(16):1491-1495; (2009).
20. Chihara, Y.; Iwasaki, S.; Ushio, M.; Murofushi, T.: Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: another clinical test for vestibular function. *Clin. Neurophysiol.* 118(12):2745-2751; (2007).
21. Clarke, A. H.; Schonfeld, U.; Hamann, C.; Scherer, H.: Measuring unilateral otolith function via the otolith-ocular response and the subjective visual vertical. *Acta Otolaryngol.*; Suppl 545:84-87; (2001).
22. Cohen, B.; Highstein, S. M.: Cerebellar control of the vestibular pathways to oculomotor neurons. *Prog. Brain Res.*; 37:411-425; (1972).
23. Cohen, B.; Komatsuzaki, A.: Eye movements induced by stimulation of the pontine reticular formation: evidence for integration in oculomotor pathways. *Exp. Neurol.*; 36(1):101-117; (1972).
24. Colebatch, J. G.; Halmagyi, G. M.: Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation.; *Neurology*; 42(8):1635-1636; (1992).
25. Cooper, S.: The isometric responses of mammalian muscles. *J. Physiol.*; 69(4):377-385; (1930).
26. Corey, D. P.; Hudspeth, A. J.: Kinetics of the receptor current in bullfrog saccular hair cells. *J. Neurosci.* 3(5):962-976; (1983).
27. Curthoys, I. S.: A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clinical Neurophysiology*; 121(2):132-144; (2010).
28. Curthoys, I. S.: Eye movements produced by utricular and saccular stimulation. *Aviat. Space Environ. Med.*; 58(9 Pt 2):A192-A197; (1987).

29. Dai, M. J.; Curthoys, I. S.; Halmagyi, G. M.: A model of otolith stimulation. *Biol. Cybern.*; 60(3):185-194; (1989).
30. de, W. C.: VEMP induced by high level clicks. A new test of saccular otolith function. *Adv. Otorhinolaryngol.*; 58:98-109; (2001).
31. Diamond, S. G.; Markham, C. H.: Ocular counterrolling as an indicator of vestibular otolith function. *Neurology.*; 33(11):1460-1469; (1983).
32. Di, L., V; Quartarone, A.; Higuchi, K.; Rothwell, J. C.: Short-latency trigemino-cervical reflexes in man. *Exp. Brain Res.*; 102(3):474-482; (1995).
33. Dissertation; Schorn, B.: Okulär vestibulär evozierte Potentiale bei Neuropathia vestibularis und Morbus Meniere; Evaluation einer neuen Messmethode; (2013).
34. Douek, E.: Auditory myogenic responses; in Beagley HA, ed. *Audiology and Audiological Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 762-780; (1982).
35. Eggelin von, H.; Hoepke, H.; Kolmer, W.: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Dritter Band, Erster teil, Seite 307*; Springer Verlag; (1927).
36. Erlich, M. A.; Lawson, W.: The incidence and significance of the Tullio phenomenon in man. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*; 88(5):630-635; (1980).
37. Ernst, A.: [Galvanic labyrinth stimulation--medical history aspects]. *Laryngorhinootologie.*; 73(6):324-325; (1994).
38. Ferber-Viart, C.; Duclaux, R.; Colleaux, B.; Dubreuil, C.: Myogenic vestibular-evoked potentials in normal subjects: a comparison between responses obtained from sternomastoid and trapezius muscles. *Acta Otolaryngol.*; 117(4):472-481; (1997).
39. Fluor, E.; Mellstrom, A.: Saccular stimulation and oculomotor reactions. *Laryngoscope*; 80(11):1713-1721; (1970).
40. Fowler, R.: Experiments and observations relative to the influence lately discovered by Mr. Galvani and commonly called animal electricity. London (1793).
41. Friedemann, I. & Ballantyne, J. C.: *Ultrastructural Atlas of the Inner Ear*. Butterworths Verlag, University of Michigan, Kapitel 16: Vestibule: Sensory epithelia, (1984).
42. Gacek, R. R.: The course and central termination of first order neurons supplying vestibular endorgans in the cat. *Acta Otolaryngol. Suppl*; 254:1-66; (1969).
43. Geisler, C.D.; Frishkopf, L.S.; Rosenblith, W. A.: Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science*; 128(3333):1210-1211; (1958).
44. Gibbs, F. A.: Electroencephalography. *Am. J. Psychiatry*; 103(4):519-522; (1947).

45. Goldberg, J. M.; Highstein, S. M.; Moschovakis, A. K.; Fernandez, C.: Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in the vestibular nuclei of the squirrel monkey. I. An electrophysiological analysis. *J. Neurophysiol.*; 58(4):700-718; (1978).
46. Halmagyi, G. M.; Aw, S. T.; Cremer, P. D.; Curthoys, I. S.; Todd, M. J.: Impulsive testing of individual semicircular canal function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 942:192-200; (2001).
47. Halmagyi, G. M.; Curthoys, I. S.: A clinical sign of canal paresis. *Arch. Neurol.*; 45(7):737-739; (1988).
48. Halmagyi, G. M.; Yavor, R. A.; Colebatch, J. G.: Tapping the head activates the vestibular system: a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology*; 45(10):1927-1929; (1995).
49. Harada, Y.: Atlas of the ear by scanning electron microscopy. Springer Verlag; Heidelberg; (1983)
50. Harder, T.; Kränzlein, R.; Reker, U.: Tullio-Phenomen ohne Labyrinthfistel; *Otorhinolaryngol Nova*; 4:221-223; (1994).
51. Hecker, D.; Lohscheller, J.; Schorn, B.; Koch, K.; Schick, B.; Długaiczek, J.: Electromotive triggering and single sweep analysis of vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs). *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng* (2014).
52. Highstein, S. M.; Goldberg, J. M.; Moschovakis, A. K.; Fernandez, C.: Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons 96 in the vestibular nuclei of the squirrel monkey. II. Correlation with output pathways of secondary neurons. *J. Neurophysiol.*; 58(4):719-738; (1987).
53. Huizinga, E.: On the sound reaction of Tullio in the pigeon and the fenestration operation in man. *Acta Otolaryngol. Suppl*; 100:174-180; (1952).
54. Imagawa, M.; Isu, N.; Sasaki, M.; Endo, K.; Ikegami, H.; Uchino, Y.: Axonal projections of utricular afferents to the vestibular nuclei and the abducens nucleus in cats. *Neurosci. Lett.*; 186(2-3):87-90; (1995).
55. Iwasaki, S.; McGarvie, L. A.; Halmagyi, G. M.; Burgess, A. M.; Kim, J.; Colebatch, J. G.; Curthoys, I. S.: Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology*; 68(15):1227-1229; (2007).
56. Iwasaki, S.; Smulders, Y. E.; Burgess, A. M.; McGarvie, L. A.; MacDougall, H. G.; Halmagyi, G. M.; Curthoys, I. S.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration of the midline forehead at Fz in healthy subjects. *Clin. Neurophysiol.*; 119(9):2135-2147; (2008).
57. Jahn, K.; Naessl, A.; Strupp, M.; Schneider, E.; Brandt, T.; Dieterich, M.: Torsional eye movement responses to monaural and binaural galvanic vestibular stimulation: side-to-side asymmetries. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 1004:485-489; (2003).

58. Jewett, D. L.; Romano, M. N.: Neonatal development of auditory system potentials averaged from the scalp of rat and cat. *Brain Res.*; 36(1):101-115; (1972).
59. Jordan, PM; Fettis, M; Holt, J.C.: Efferent innervation of turtle semicircular canal cristae: comparisons with bird and mouse. *J Comp Neurol.*; 523: 1258-1280; (2015).
60. Jordan, P.M.; Parks X.X.; Contini, D; Holt, J.C.: A review of synaptic mechanisms of vestibular efferent signaling in turtles: extrapolation to efferent actions in mammals. *J Vestib Res.*; 23: 161-175; (2013).
61. Kantner, C.; Gurkov, R.: Characteristics and clinical applications of ocular vestibular evoked myogenic potentials. *Hear. Res.*; 294(1-2):55-63; (2012).
62. Koehler, P. J.: Eduard Hitzig's experiences in the Franco-Prussian War (1870-1871): the case of Joseph Masseur. *J. Hist Neurosci.*; 21(3):250-262; (2012).
63. Kutschmann, M.; Bender, R.; Grouven, U.; Berg, G.: Aspekte der Fallzahlkalkulation und Powerberechnung anhand von Beispielen aus der rehabilitationswissenschaftlichen Forschung; 45(6):377-387; (2006).
64. Lang, J.: *Klinische Anatomie des Ohrs.* Springer Verlag, Berlin, 1992
65. Lempert, T.; Gianna, C.; Brookes, G.; Bronstein, A.; Gresty, M.: Horizontal otolith-ocular responses in humans after unilateral vestibular deafferentation. *Exp. Brain Res.*; 118(4):533-540; (1998).
66. Leonhard, H.: *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.* Thieme, Stuttgart, New York 1981.
67. Lindeman, H. H.: Anatomy of the otolith organs. *Adv. Otorhinolaryngol.*; 20:405-433; (1973).
68. Lowenstein O; Wersäll J: A functional interpretation of the electron-microscopic structure of the sensory hairs in the cristae of the elasmobranch *Raja clavata* in terms of directional sensitivity. *Nature*; 184:1807-1808; (1959).
69. Minor, L. B.; Solomon, D.; Zinreich, J. S.; Zee, D. S.: Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*; 124(3):249-258; (1998).
70. Murofushi, T.; Curthoys, I. S.: Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. *Acta Otolaryngol.*; 117(1):66-72; (1997).
71. Naito, Y.; Newman, A.; Lee, W. S.; Beykirch, K.; Honrubia, V.: Projections of the individual vestibular end-organs in the brain stem of the squirrel monkey. *Hear. Res.*; 87(1-2):141-155; (1995).
72. Naumann, H.H.; Helms, J.; Herberhold, C.: *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis.*; Thieme-Verlag, Stuttgart New York; (1994).

73. Ochi, K.; Ohashi, T.; Nishino, H.: Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. *Laryngoscope*; 111(3):522-527; (2001).
74. Pickles, J. O.; Comis, S. D.; Osborne, M. P.: Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction. *Hear. Res.*; 15(2):103-112; (1984).
75. Patkó, T.; Simó, M.; Arányi, Z.: Vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis; 13(2):193-8; (2007).
76. Raphael, Y.; Altschuler, R. A.: Structure and innervation of the cochlea. *Brain Res Bull*; 60: 397-422; (2003).
77. Rapoport, S.; Susswein, A.; Uchino, Y.; Wilson, V. J.: Properties of vestibular neurones projecting to neck segments of the cat spinal cord. *J. Physiol.*; 268(2):493-510; (1977).
78. Rosenblum, MG; basierend auf: Pikovski, A.S.; Kurths, J. und Pikovski, A.S.; Zaks, M.; Osipoc, G.; Kurths, J.; (1996 und 1997).
79. Rosengren, S. M.; McAngus Todd, N. P.; Colebatch, J. G.: Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clin. Neurophysiol.*; 116(8):1938-1948; (2005).
80. Rosengren, S. M.; Welgampola, M. S.; Colebatch, J. G.: Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin. Neurophysiol.*; 121(5):636-51; (2010).
81. Rosenhall, U.; Engstrom, B.: Surface structures of the human vestibular sensory regions. *Acta Otolaryngol. Suppl.*; 319:3-18; (1974).
82. Rosenhall, U.: Vestibular macular mapping in man. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*; 81(3):339-351; (1972).
83. Ruel, J.; Nouvian, R.; Gervais d'Aldin, C.; Pujol, R.; Eybalin, M.; Puel, J.L.: Dopamin inhibition of auditory nerve activity in the adult mammalian cochlea.; 14(6):977:86; (2001).
84. Sato, H.; Endo, K.; Ikegami, H.; Imagawa, M.; Sasaki, M.; Uchino, Y.: Properties of utricular nerve-activated vestibulospinal neurons in cats. *Exp. Brain Res.*; 112(2):197-202; (1996).
85. Sheykholeslami, K.; Murofushi, T.; Kermany, M. H.; Kaga, K.: Bone-conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol.*; 120(6):731-734; (2000).
86. Sohmer, H.; Elidan, J.; Plotnik, M.; Freeman, S.; Sockalingam, R.; Berkowitz, Z.; Mager, M.: Effect of noise on the vestibular system - Vestibular evoked potential studies in rats. *Noise. Health*; 2(5):41-52; (1999).
87. Stoll, W.; Most, E.; Tegenthoff, M.: Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Georg Thieme Verlag; Kapitel 2: Gleichgewichtserhaltende Regulationssysteme; (2014).



88. Storm, R.: Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik und statistische Qualitätskontrolle; 11. verbesserte Auflage; Fachbuchverlag Leipzig; 2001
89. Suzuki, J. I.; Tokumasu, K.; Goto, K.: Eye movements from single utricular nerve stimulation in the cat. *Acta Otolaryngol.*; 68(4):350-362 (1969).
90. Todd, N. P.; Cody, F. W.; Banks, J. R.: A saccular origin of frequency tuning in myogenic vestibular evoked potentials?: implications for human responses to loud sounds. *Hear. Res.*; 141(1-2):180-188; (2000).
91. Todd, N. P.; Rosengren, S. M.; Govender, S.; Colebatch, J. G.: Low-frequency tuning in the human vestibular-ocular projection is determined by both peripheral and central mechanisms. *Neurosci. Lett.*; 458(1):43-47; (2009).
92. Todd, N. P.; Rosengren, S. M.; Colebatch, J. G.: A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *J. Acoust. Soc. Am.*; 114(6 Pt 1):3264-3272; (2003).
93. Tokumasu, K.; Suzuki, J. I.; Goto, K.: A study of the current spread on electric stimulation of the individual utricular and ampullary nerves. *Acta Otolaryngol.*; 71(4):313-318; (1971).
94. Tonndorf, J.: Eine akustisch ausgelöste Vestibularis- Reaktion. *Klin. Wochenschr.*; 26(9-10):149-153; (1948).
95. Tribukait, A.; Rosenhall, U.: Directional sensitivity of the human macula utriculi based on morphological characteristics. *Audiol. Neurootol.*; 6(2):98-107; (2001).
96. Tullio, P.: Das Ohr und die Entstehung der Sprache und Schrift. Urban & Schwarzenbach Verlag, Original von University of Michigan, (1929).
97. Uzun-Coruhlu, H.; Curthoys, I. S.; Jones, A. S.: Attachment of the utricular and saccular maculae to the temporal bone. *Hear. Res.*; 233(1-2):77-85; (2007).
98. Uchino, Y.; Sato, H.; Zakir, M.; Kushiro, K.; Imagawa, M.; Ogawa, Y.; Ono, S.; Meng, H.; Zhang, X.; Katsuta, M.; Isu, N.; Wilson, V. J.: Commissural effects in the otolith system. *Exp. Brain Res.*; 136(4):421-430; (2001).
99. Uchino, Y.; Sasaki, M.; Sato, H.; Bai, R.; Kawamoto, E.: Otolith and canal integration on single vestibular neurons in cats. *Exp. Brain Res.*; 164(3):271-285; (2005).
100. Uchino, Y.; Kushiro, K.: Differences between otolith- and semicircular canal-activated neural circuitry in the vestibular system. *Neurosci. Res.*; 71(4):315-327; (2011).
101. Vierordt, H.: Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen. Zum Gebrauche für Mediziner.; Gustav Fischer, Jena; (1906).
102. Vollrath, M. A.; Kwan, K. Y.; Corey, D. P.: The micromachinery of mechanotransduction in hair cells. *Annu. Neurosci.*; 30:339-365; (2007).

103. von Goldberg, J.: *The Vestibular System: A Sixth Sense*. University Press 2011, Oxford, Kapitel 2: Peripheral Vestibular System, Kapitel 4: Vestibuloocular and Vestibulospinal Mechanism, (1892).
104. Wagner, J. H.; Basta, D.; Ernst, A.: Diagnosis of otolith disorders in routine otolaryngology. *HNO*; 61(9):738-742; (2013).
105. Welgampola, M. S.; Colebatch, J. G.: Vestibulospinal reflexes: quantitative effects of sensory feedback and postural task. *Exp. Brain Res.*; 139(3):345-353; (2001).
106. Welgampola, M. S.; Colebatch, J. G.: Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clin. Neurophysiol.*; 112(11):1971-1979; (2001).
107. Welgampola, M. S.; Migliaccio, A. A.; Myrie, O. A.; Minor, L. B.; Carey, J. P.: The human sound-evoked vestibulo-ocular reflex and its electromyographic correlate. *Clin. Neurophysiol.*; 120(1):158-166; (2009).
108. Welgampola, M. S.; Myrie, O. A.; Minor, L. B.; Carey, J. P.: Vestibular-evoked myogenic potential thresholds normalize on plugging superior canal dehiscence. *Neurology*; 70(6):464-472; (2008).
109. Welgampola, M. S.; Rosengren, S. M.; Halmagyi, G. M.; Colebatch, J. G.: Vestibular activation by bone conducted sound. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 74(6):771-778; (2003).
110. Wersall, J.: Studies on the structure and innervation of the sensory epithelium of the cristae ampulares in the guinea pig; a light and electron microscopic investigation. *Acta Otolaryngol. Suppl.*; 126:1-85; (1956).
111. Wever, E. G.: The mechanics of hair-cell stimulation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*; 80(6):786-804; (1971).
112. Zwergal, A.; Rettinger, N.; Frenzel, C.; Dieterich, M.; Brandt, T.; Strupp, M.: A bucket of static vestibular function. *Neurology*; 72(19):1689-1692; (2009).

## 6.2. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	engl. analysis of variance Einfaktorielle Varianzanalyse
AR	Asymmetrie-Ratio
bzw.	beziehungsweise
CTW	complex wavelet transformation/ komplexe Wavelet-Transformation
cVEMPs	cervikal vestibulär evozierte myogene Potentiale
d.h.	das heißt
EEG	Elektronenenzephalographie
EMF	electromotive force elektromotorische Kraft
EMG	Elektromyelographie
etc	et cetera
Gl.	Gleichung
GUI	graphical user interface graphische Benutzeroberfläche
HIT	head-impulse-test/ Kopf-Impuls-Test
M.	Musculus
N.	Nervus
N.n.	Nervi
oVEMPs	oculär vestibulär evozierte myogene Potentiale
r	Korrelationskoeffizient
SPSS	statistical package for the social sciences Statistik- und Analysesoftware
vHIT	video head-impulse-test/ Video Kopf-Impuls-Test
VOR	vestibulooculäre Reflex

#### 6.4. Tabellenverzeichnis

**Tabelle T1:** Aufstellung aller berechneten Werte der oVEMP-Messungen wie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Schiefe, Standardabweichung Schiefe und Verhältnismaß Schiefe/Standardabweichung Schiefe. Die signifikante Abweichung ist mit ° gekennzeichnet. Die aufgeführten Differenzen in bewusst und unbewusst wurden aus Differenzen der ermittelten Einzelwerte gebildet.

**Tabelle T2:** Aufstellung aller berechneten Werte der oVEMP-Messungen, wie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Schiefe, Standardabweichung Schiefe und Verhältnismaß Schiefe/Standardabweichung Schiefe. Die signifikante Abweichung ist mit ° gekennzeichnet. Die aufgeführten Differenzen in bewusst und unbewusst wurden aus Differenzen der ermittelten Einzelwerte gebildet.

**Tabelle T3:** Darstellung des gleitenden Amplitudenvergleichs von gemittelten Sweeps der oVEMP-Messungen von  $S_1$  bis 3 bzw. bis  $S_4$  bis 6 einzelner Serien im Vergleich zu den gemittelten N10-Amplituden  $S_1$  bis 20 in der Gegenüberstellung eines erwarteten Reizes zu einem nicht erwarteten Reizes (analog zur Darstellung im Kap. 4.3).

## 7. Publikationen

H. Scherer, D. Hecker, J. Weghenkel, A. Clarke and U. Schönfeld, The Woodpecker Phenomenon -How the efferent vestibular system accommodates predictable impacts, in process 2018

Dietmar Hecker<sup>1\*</sup>, Bernhard Schick<sup>1</sup>, Bianca Schorn<sup>1</sup>, Laura Jerono<sup>2</sup>, Jan Weghenkel<sup>1</sup>, Uwe Schönfeld<sup>3</sup> und Hans Scherer<sup>4</sup>

1 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes,

2 Marienkrankenhaus, Bergisch Gladbach,

3 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin,

4 Charité – Universitätsmedizin Berlin,

\* korrespondierender Autor

Bernhard Schick<sup>1</sup>, Laura Jerono, Bianca Schorn, Jan Weghenkel<sup>1</sup>, Armand Koch<sup>1</sup>, Anna-Katharina Rink, Lisa Schulte-Goebel, Hans Scherer, Uwe Schönfeld and Dietmar Hecker<sup>1</sup>  
Novel oVEMP findings and first clinical use of single sweep analysis in oVEMPs  
Eingereicht bei Otology & Neurology

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken für die Hilfe und Unterstützung auf dem Weg zu dieser Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Bernhard Schick bedanken, welcher mir es erst ermöglichte, die Arbeit auszuführen. Die Unterstützung, sein Engagement, die helfenden, Gedanken, die Anmerkungen und die mir zu Gute kommende Hilfe waren einzigartig. Ich weiß nicht genau, wie viele wertvolle Stunden er mit mir zusammen über dieser Arbeit saß, aber ich bedanke mich von ganzem Herzen für jede einzelne. Auch seiner Familie bin ich zu Dank verpflichtet, dass sie es ermöglichte, so viel seiner freien Zeit mit mir zu verbringen, um mir immer wieder Wege aufzuzeigen und Anregungen zu geben, um aus so manchem tiefen Tal der verworrenen Gedanken wieder heraus zu kommen.

Ein ebenso großer Dank gilt meiner Frau Barbara. Sie hat mir die ganze Zeit unermüdlich den Rücken frei gehalten, freiwillig auf gemeinsame Zeit verzichtet, mich ständig motiviert und mich immer von neuem angespornt, nicht aufzugeben und immer weiter zu machen, so dass diese Arbeit vollendet werden konnte. Ohne sie hätte ich das alles nicht geschafft.

Vielen Dank sage ich auch an Dr. rer. nat. D. Hecker, ohne dessen Sachverstand und mathematisch/physikalisches Wissen sowie immer wieder erklärenden Worte ich sicher nicht einen so hervorragenden Einstieg in das Thema bekommen hätte. Auch war es erst durch die Arbeit und Entwicklung von Dr. rer. nat. D. Hecker in Bezug auf die Ableittechnik von VEMPs möglich, diese in einen solchen Maß zu messen und somit meine Arbeit erst umsetzbar zu machen.