

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Bernhard Schick

**Test-Retest-Reliabilität von vibrationsausgelösten okulär vestibulär evozierten
myogenen Potentialen (oVEMPs) unter der Ausnutzung von single sweeps**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

Vorgelegt von Laura Anna Maria Jerono
geboren am 13. September 1991 in Landsberg am Lech

Für meine Familie

Tag der Promotion: 14.12.2020

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Bernhard Schick

Prof. Dr. Klaus Faßbender

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	5
1.1 Abstract	7
2. Einleitung	9
2.1 Anatomischer Aufbau und physiologische Grundlagen des Gleichgewichts	9
2.1.1 Das periphere vestibuläre System	10
2.1.2 Das zentrale vestibuläre System	13
2.1.3 Der vestibulookuläre Reflex	15
2.2 Messmethoden des Gleichgewichtorgans	17
2.3 Vestibulär evozierte myogene Potentiale	20
2.3.1 Schwächen der bisherigen VEMP-Messungen und Datenerhebung	25
2.4 Ziel der Arbeit	26
3. Material und Methoden	28
3.1 Probandenkollektiv	28
3.2 Datenerhebung	28
3.3 Untersuchungsaufbau	30
3.4 Triggermechanismus und Stimulus	31
3.5 Datenauswertung	33
3.5.1 Grundlagen der Datenauswertung	33
3.5.2 Analysealgorithmus	35
3.5.3 Der Phasen-Synchronisationsvektor	36
3.6 Statistik	39
4. Ergebnisse	41
4.1 Probandenkollektiv	41
4.2 Ergebnisse der ersten Messung	41
4.3 Ergebnisse der zweiten Messung	46
4.4 Vergleich beider Messzeitpunkte	51

5. Diskussion -----	64
5.1 Messaufbau und Triggermechanismus	64
5.2 N10-Amplitude, Asymmetrie Ratio und N10-Latenz.....	65
5.3 Die Phasen-Vektoren.....	66
5.4 Die Test-Retest-Reliabilität.....	67
6. Ausblick -----	71
7. Literaturverzeichnis -----	72
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	80
7.2 Abbildungsverzeichnis	81
7.3 Tabellenverzeichnis.....	86
8. Publikationen und Vorträge -----	87
9. Danksagung -----	88
10. Lebenslauf -----	89

1. Zusammenfassung

Einleitung

Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMPs) haben in den letzten Jahren in der Diagnostik vestibulärer Störungen Einzug gefunden. Sie dienen der spezifischen Einschätzung des Funktionszustandes der Otolithenorgane und ergänzen damit bisherige Untersuchungsmethoden. Über den vestibulären Reflexbogen vom Sacculus zu dem ipsilateralen M. sternocleidomastoideus können cervicale VEMPs (cVEMPs) als inhibitorisches Potential über Elektroden abgeleitet werden. Demgegenüber lassen sich okuläre VEMPs (oVEMPs) über den gekreuzten Reflexbogen vom Utriculus zu dem kontralateralen M. obliquus inferior direkt unterhalb des Auges ableiten. Als Maß für die Utriculusfunktion gilt dabei die N10-Amplitude, ein negatives Potential mit einer Latenz von ~10 ms, sowie die Analyse beider Messeiten zueinander. Die Messung von oVEMPs zur Erfassung der Utriculusfunktion wurde bisher allerdings wegen schlechter Reproduzierbarkeit bzw. schlechtem Signalrauschabstand nur selten im klinischen Alltag angewandt. Die Darstellung reproduzierbarer oVEMPs stellt jedoch einen wichtigen Bestandteil otologischer Diagnostik dar.

Material und Methoden

Mittels eines am Universitätsklinikum des Saarlandes entwickelten neuartigen Triggermechanismus für taktil ausgelöste oVEMPs und einem Algorithmus zur Einzelsignalanalyse ist es gelungen, gut abgrenzbare N10-Amplituden darzustellen. Zur Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität der oVEMPs soll die vorliegende Studie beitragen. In dieser Analyse wurden dazu bei insgesamt 25 gesunden Probanden im Alter zwischen 21 und 30 Jahren wiederholt oVEMPs gemessen. Zwischen der ersten und zweiten Messung betrug die Zeitspanne im Mittel 15 Wochen.

Ergebnisse

Sowohl die Amplitude als auch die Latenz ließen sich stabil reproduzieren und zeigten homogene Strukturen. Innerhalb der Probandengruppe ebenso wie zwischen beiden Messzeitpunkten zeigten sich für die erfassten Messgrößen keine signifikanten Abweichungen. Der N10-Amplitudenunterschied zwischen der ersten und zweiten Messung lag im Mittel bei $-0,03 \mu\text{V}$ ($18,98 \mu\text{V}$ zu $18,69 \mu\text{V}$). Auch der Unterschied der N10-Latenz zwischen beiden Messzeitpunkten betrug weniger als $-0,01 \text{ ms}$ ($10,80 \text{ ms}$ zu $10,63 \text{ ms}$). Die Asymmetrie Ratio (AR) zur Beurteilung des Amplitudenverhältnisses beider Seiten zueinander ergab zum ersten Messzeitpunkt $0,08 \pm 0,06$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) und zum zweiten Messzeitpunkt $0,09 \pm 0,07$ (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten ermittelte Test-Retest-Reliabilität zeigte eine sehr gute Zuverlässigkeit.

Schlussfolgerung

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit dem neu entwickelten Triggermechanismus und dem Algorithmus zur Einzelsignalanalyse zuverlässige und reproduzierbare oVEMPs abgeleitet werden können. Perspektivisch eignet sich diese Messung zur Überprüfung pathologischer, degenerativer Erkrankungen.

1.1 Abstract

Objective

Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) have found their way into the diagnosis of vestibular disorders in recent years. As a specific assessment of the functional state of the otolithic organs, they complement previous examination methods. Via the vestibular reflex arc from the sacculus to the ipsilateral sternocleidomastoid muscle, cervical VEMPs (cVEMPs) can be obtained as inhibitory potential via electrodes. In contrast, ocular VEMPs (oVEMPs) can be obtained via the crossed reflex arc from the utriculus to the contralateral obliquus inferior muscle directly below the eye. The N10-amplitude, a negative potential with a latency of ~10 ms, as well as the analysis of both sides to each other is considered as a measure of the utriculus function. The measurement of oVEMPs to assess the utriculus function has rarely been used in clinical practice due to poor reproducibility or poor signal-to-noise ratio. However, the representation of reproducible oVEMPs is an important part of otological diagnostics.

Methods

Using a novel trigger mechanism for tactile triggered oVEMPs developed at the Saarland University Hospital and an algorithm for single-sweep analysis, it has been possible to receive well definable N10-amplitudes. This present study shall contribute to the verification of the test-retest-reliability of the oVEMPs. In this analysis, oVEMPs were repeatedly measured on a total of 25 healthy volunteers aged between 21 and 30 years. The average time between the first and second measurement was 15 weeks.

Results

Both amplitude and latency could be reproduced reliably and showed homogeneous structures. Within the group of volunteers as well as between both measurement points, no significant deviations were observed for the measured variables. The N10-amplitude difference between the first and second measurement was on average $-0.03 \mu\text{V}$ ($18.98 \mu\text{V}$ to $18.69 \mu\text{V}$). The difference in N10-latency is also less than -0.01 ms (10.80 ms to 10.63 ms). The asymmetry ratio (AR) for assessing the amplitude ratio of both sides to each other was 0.08 ± 0.06 (mean \pm standard deviation) at the time of the first measurement and 0.09 ± 0.07 (mean \pm standard deviation) at the time of the second measurement. The determined test-retest reliability using Pearson correlation coefficient shows very good reliability.

Conclusion

This study showed that this newly developed trigger mechanism and the algorithm for single sweep analysis can be used to derive reliable and reproducible oVEMP potentials. Prospectively this measurement is suitable for the examination of pathological, degenerative diseases.

2. Einleitung

Der Gleichgewichtssinn des Menschen ist von zentraler Bedeutung für die Orientierung im Raum, die Wahrnehmung der Körperposition sowie die Koordination von Augen- und Körperbewegungen (56). Bestehen Störungen in diesem Bereich, nimmt dies Einfluss auf das Befinden und die Lebensqualität des Patienten. Eine gute Diagnostik vestibulärer Krankheiten hat daher einen hohen Stellenwert (8).

Vestibuläre Störungen können ihren Ursprung in allen Untereinheiten des Gleichgewichtorgans nehmen. Oft wird im Rahmen der Gleichgewichtsprüfung in ambulanten Untersuchungen die Untersuchung der Otolithenorgane vernachlässigt (36). Zwar ist es mit der exzentrischen Rotationstestung möglich, die Utriculusfunktion seitentrennt zu überprüfen, allerdings erfordert dies einen hohen technischen und zeitlichen Aufwand (65). Seit einigen Jahren stehen jedoch die vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP) zur Einschätzung der Otolithenfunktion zu Verfügung und ergänzen damit die vestibuläre Diagnostik.

Bei vestibulär evozierten myogenen Potentialen handelt es sich um vestibulär abhängige, am Muskel messbare Potentialveränderungen, die ihren Ursprung in den Otolithenorganen nehmen und sich über einen Reflexbogen im Bereich der extraokulären Augenmuskeln und den Halsmuskeln ableiten lassen. Ihre Bedeutung zur Überprüfung von Sacculus und Utriculus hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (63). Dabei lassen sich im Wesentlichen zwei Arten von VEMPs unterscheiden. Während cervikale VEMPs (cVEMPs) primär für die Untersuchung der Sacculusfunktion eingesetzt werden eignen sich okuläre VEMPs (oVEMPs) zur Prüfung der Utriculusfunktion. Durch die Messungen von oVEMPs konnten mit dem bislang üblichen Messaufbau allerdings nur geringe Amplituden der oVEMPs mit mangelhafter Reproduzierbarkeit erfasst werden (63).

Am Universitätsklinikum des Saarlandes ist es gelungen, mittels eines neuen Triggermechanismus und eines neuen Analysealgorithmus zur Einzelsignalauswertung dieses Verfahren weiterzuentwickeln und so die Darstellung der Funktion von Sacculus und Utriculus deutlich zu verbessern. Eine hohe Zuverlässigkeit in der Reproduzierbarkeit dieses Messverfahrens wäre für die vestibuläre Diagnostik von großer Bedeutung. Diese Test-Retest-Reliabilität der oVEMP-Messung wurde anhand der vorliegenden Studie geprüft.

2.1 Anatomischer Aufbau und physiologische Grundlagen des Gleichgewichts

Unser Vestibularsystem kann in einen peripheren und einen zentralen Bereich unterteilt werden. Die peripheren Sinneszellen des vestibulären Systems verarbeiten die Orientierung im Raum sowie Linear- und Horizontalbeschleunigungen des Kopfes zu Signalen, die an Zentren der Stützmotorik, des visuellen Systems und des Cortex weitergeleitet werden. Diese vestibulären Informationen werden

zusammen mit optischen und somatosensorischen Informationen hier so verarbeitet, dass räumliche Orientierung, Blickstabilisierung und Körperhaltung aufrechterhalten werden können. All dies geschieht, ohne aktiv von uns bemerkt zu werden (3).

2.1.1 Das periphere vestibuläre System

Unser Gleichgewichtsorgan entspricht grundsätzlich dem aller höheren Wirbeltiere. Es ist Teil unseres Innenohrs, das sich im Inneren des Felsenbeins befindet und sich aus einem knöchernen und einem häutigen Labyrinth zusammensetzt. Das häutige Labyrinth befindet sich innerhalb des knöchernen Labyrinths und stellt das eigentliche Sinnesorgan dar. Es ist mit einer kaliumreichen Flüssigkeit, der Endolymphe, gefüllt. Eine natriumreiche Flüssigkeit, die Perilymphe, umspült diesen Endolymphschlauch (56).

Pro Körperseite enthält das häutige Labyrinth fünf Untereinheiten, drei Bogengänge und die beiden Maculaorgane in Form von Macula sacculi (Sacculus) und Macula utriculi (Utriculus) (3). Diese Untereinheiten sind in Abbildung 1 dargestellt.

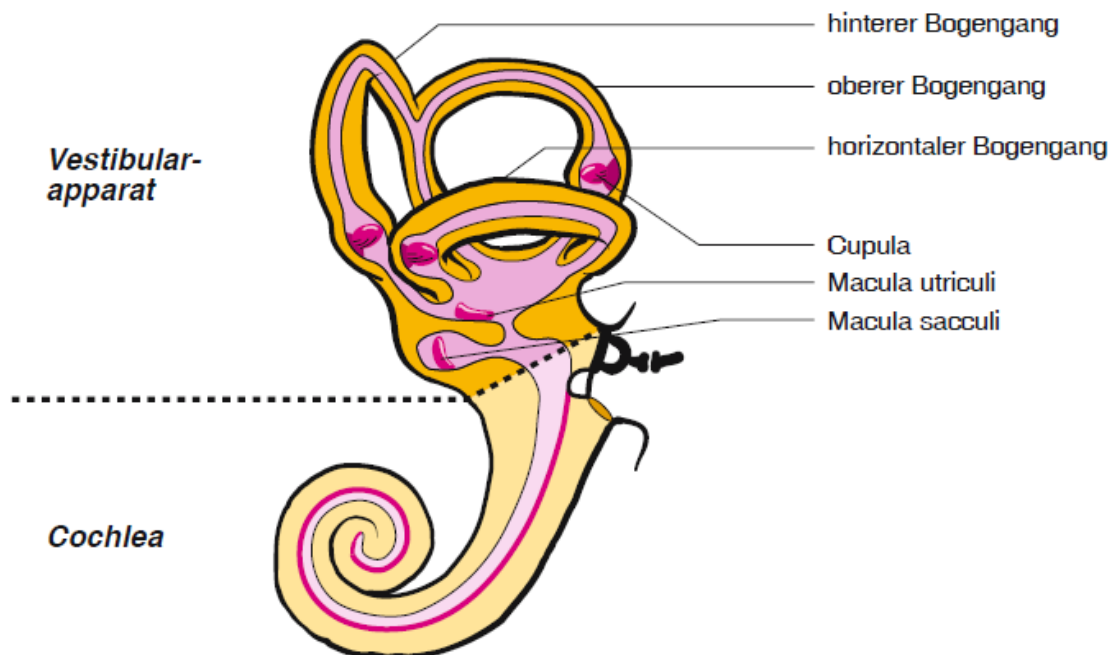


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Bogengänge und der Maculaorgane des Innenohres (68).

Die Bogengänge sind in drei senkrecht zueinanderstehenden Ebenen angeordnet und werden nach ihrer Lage im Felsenbein als hinterer und oberer vertikaler und seitlicher horizontaler Bogengang bezeichnet. Der horizontale Bogengang liegt jedoch nicht exakt horizontal, sondern ist um ca. 30 Grad angehoben.

Der Utriculus liegt in Verbindung zu dem anterioren und lateralen Bogengang, während der Sacculus ca. 1 mm von der Stapesfußplatte entfernt liegt (82). Sacculus und Utriculus stehen senkrecht zueinander. Die Macula utriculi steht waagrecht zur Körperachse, die Macula sacculi senkrecht (56). Jede der fünf Untereinheiten beinhaltet Sinnesepithelien. Ein Sinnesepithel setzt sich jeweils aus einigen tausend Haarzellen und Stützzellen zusammen. Die Haarzellen verfügen am oberen Ende über kleine Härchen, die Stereozilien. Zusätzlich zu den etwa 60 bis 100 Stereozilien besitzen die Haarzellen des Vestibularorgans noch ein Kinozilium. Stereozilien und Kinozilium ragen in eine gallertige Membran aus Mukopolysacchariden hinein (68).

Am Ende jedes Bogengangs befindet sich eine Erweiterung, die Crista ampullaris, auch Ampulle genannt. Die dortige Gallerte über dem Sinnesepithel, die Cupula, verschließt durch Befestigung am Bogengangdach den Bogengang. Sie hat dieselbe Dichte wie die umgebende Endolymphe. Die Haarzellen im Bereich der Bogengänge sind einheitlich orientiert. Alle Kinozilien zeigen in dieselbe Richtung (56).

Im Bereich der Maculaorgane besitzen die Haarzellen keine einheitliche Zellorientierung. Eine bogenförmige Linie, die Striola, teilt das Sinnesepithel in zwei Hälften. Die Polarisation der Sinneszellen verläuft ebenfalls bogenförmig, sodass sie in allen Richtungen einer Ebene vorhanden sind (19,82). Auf der gallertigen Membran der Maculaorgane sind feine Kalziumkarbonatkristalle eingelagert, sogenannte Otolithen. Insgesamt kann diese Masse als Otolithenmembran zusammengefasst werden (68). Durch die Kristalle erhöht sich die spezifische Dichte der Otolithenmembran auf ca. $2,2 \text{ g/cm}^3$, die damit höher ist, als die der umgebenden Endolymphe mit einer Dichte von ca. $1,0 \text{ g/cm}^3$ (56).

Bei den Haarzellen handelt es sich um sekundäre Sinneszellen, das heißt sie besitzen keine eigenen Nervenfortsätze. An ihrer Zellbasis befindet sich eine Synapse, über die Signale an die afferenten Fasern der nachgeschalteten Neurone weitergeleitet werden (68).

Eine Betrachtung der Haarzellen im Detail zeigt, dass die Spitzen der Stereozilien über dünne Proteinfäden, sogenannte Tip-Links, miteinander verbunden sind. Diese tragen zur Signaltransduktion bei (56).

Bereits unter Ruhebedingungen ist eine bestimmte Anzahl an Transduktionskanälen der Haarsinneszellen geöffnet. Dies führt, bedingt durch den Konzentrationsunterschied zwischen Endolymphe und Haarsinneszellen, zu einem K^+ -Ionen vermittelten Einwärtsstrom in die Zelle und damit zum Aufbau eines Rezeptorpotentials durch verstärkten Ca^{2+} -Einstrom. Dieses Rezeptorpotential bewirkt eine Freisetzung von Glutamat aus dem basalen Zellpol. Das Glutamat wirkt als exzitatorischer Transmitter und verursacht in Ruhe eine bestimmte Frequenz an Aktionspotentialen an den zugehörigen afferenten Nervenfasern.

Die Signaltransduktion der vestibulären Haarzellen bei Aktivierung ist in der folgenden Abbildung detailliert dargestellt (Abbildung 2).

Kommt es nun durch Bewegung des Kopfes zu einer Auslenkung der Stereozilien in Richtung des Kinoziliums und einem Zug der Tip-Links, werden weitere mechanosensitive Transduktionskanäle geöffnet. Es erfolgt eine Depolarisation der Haarzellen, daraus folgend eine Zunahme der Glutamatfreisetzung und damit eine gesteigerte Impulsfrequenz der afferenten Nervenfasern. Die einzelnen Schritte werden in Abbildung 2 dargestellt.

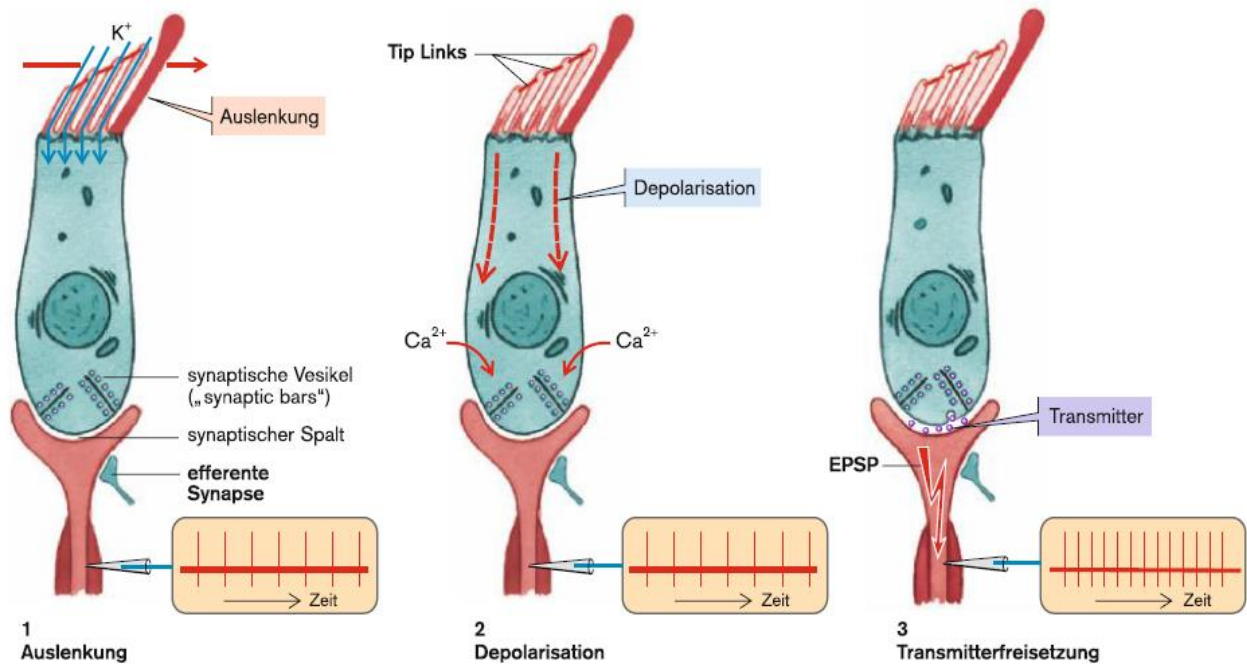


Abbildung 2: Darstellung des Transduktionsvorgangs der vestibulären Haarzelle, unterteilt in Auslenkungsphase, Depolarisation und Transmitterfreisetzung (56).

Erfolgt die Auslenkung der Stereozilien in entgegengesetzte Richtung und werden die Tip-Links gestaucht, führt dies zur Schließung der Transduktionskanäle und damit zur Hyperpolarisation. Die Entladungsrate der afferenten Nervenfasern sinkt (56).

Diese beschriebene Signaltransduktion der vestibulären Haarzellen funktioniert bei den Untereinheiten des Gleichgewichtsorgans im Grunde gleich. Durch ihren vorangeschalteten differenzierten Aufbau unterscheiden sich jedoch die Maculaorgane und Bogengänge in ihrer Funktion:

Wie oben beschrieben, besitzen die Cupula der Bogengänge und die Endolymphe die gleiche Dichte. Dieser Aufbau bewirkt, dass es bei Drehbeschleunigung zu einer Erregung der Haarzellen kommt. Eine Kopfdrehung führt dazu, dass die Endolymphe durch ihre Trägheit eine Auswölbung der Cupula bewirkt, die sich durch ihre Befestigung am knöchernen Bogengang mit der Kopfdrehung bewegt. Diese Auswölbung ruft eine Abscherung der Stereozilien und somit eine Aktivitätsänderung der afferenten Nervenfasern hervor. Durch den dreidimensionalen Aufbau der Bogengänge produziert jede beliebige Winkelbeschleunigung ein spezifisches Aktivitätsmuster der afferenten Nervenfasern, das im Zentralnervensystem (ZNS) verarbeitet werden kann (68).

Die Funktion der Maculaorgane wird durch die höhere Dichte der Otolithenmembran beeinflusst, die durch Einlagerung der Kalziumkarbonatkristalle bedingt ist. Bei Bewegung der Maculae durch Linearbeschleunigung oder Kopfbewegung, bleibt die Otolithenmembran aufgrund ihrer Trägheit zurück. Die Erdanziehung nimmt ebenfalls Einfluss auf die Lage der Otolithenmembran. Dies bewirkt eine Abscherung der Stereozilien und folglich eine Impulszunahme. Da Macula utriculi und Macula sacculi anatomisch senkrecht zueinander stehen, wirken immer Scherkräfte auf bestimmte Stereozilien ein und führen damit zu einem spezifischen Erregungsmuster bestimmter Haarzellregionen, die dann vom ZNS verarbeitet und erkannt werden (68).

2.1.2 Das zentrale vestibuläre System

Anders als andere Sinnessysteme besitzt das Gleichgewichtsorgan keinen eigenen Kortextbereich, der nur Signale des Gleichgewichtorgans empfängt (3).

Der Nervus vestibularis besteht aus bipolaren Neuronen, deren Zellkörper im Ganglion vestibulare (Scarpa-Ganglion) lokalisiert sind. Er kann in eine Pars superior und eine Pars inferior unterteilt werden. Der superiore Anteil leitet Informationen aus der Macula utriculi, dem vorderen Teil der Macula sacculi sowie den Cristae ampullares des horizontalen und vorderen Bogengangs. Der inferiore Anteil leitet Informationen aus dem hinteren Teil der Macula sacculi und der Crista ampullaris des hinteren Bogengangs. Der weitere Verlauf des zentralen vestibulären Systems ist in Abbildung 3 vereinfacht dargestellt.

Wie auf der rechten Bildseite zu erkennen ist, treten nach Vereinigung des N. vestibularis mit dem N. cochlearis zum N. vestibulochochlearis (VIII. Hirnnerv) die Nervenfasern durch den Meatus acusticus internus und erreichen über den Kleinhirnbrückenwinkel den Hirnstamm. Dort enden sie im Vestibularis-Kerngebiet in der Medulla oblongata (91).

Pro Seite besteht dieses Kerngebiet aus vier Kernen (siehe Abbildung 3): Ncl. vestibularis superior (Bechterew), Ncl. vestibularis medialis (Schwalbe), Ncl. vestibularis lateralis (Deiters) und Ncl. vestibularis inferior (Roller). Sie unterscheiden sich sowohl anatomisch als auch funktionell voneinander. Während die Bogengänge vorwiegend in den superioren und medialen Kern projizieren, verlaufen die Nerven von den Maculaorganen in die lateralen, medialen und inferioren Kerne (56).

Zusätzlich zu diesen primären vestibulären Informationen gelangen auch propriozeptive Afferenzen aus dem Halsbereich sowie visuelle Signale in die Vestibulariskerne. Sie bilden mit diesen Informationen ein wichtiges sensomotorisches Zentrum (3).

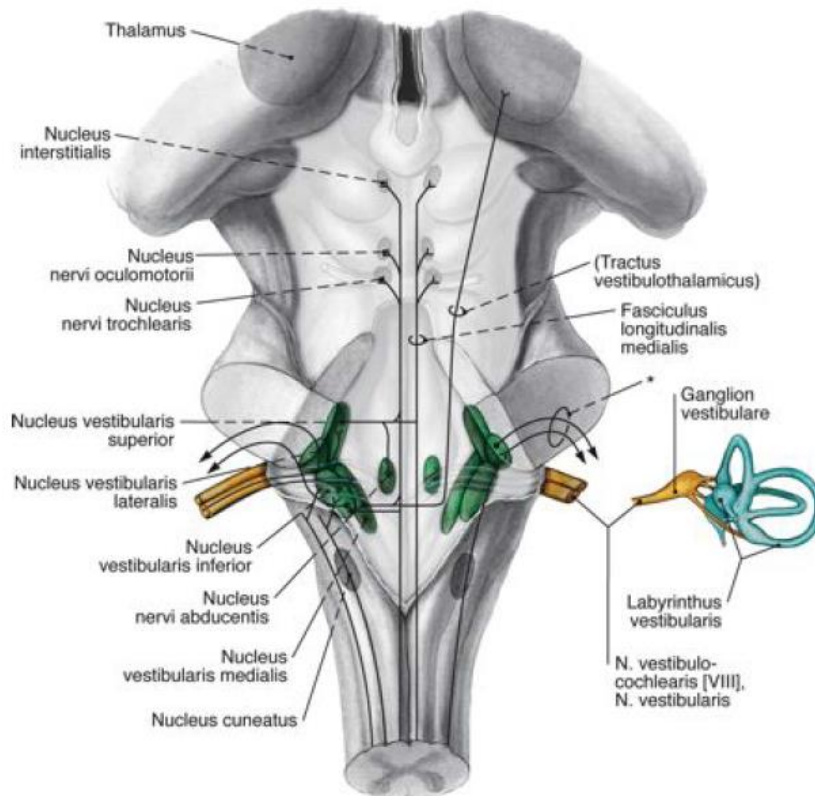


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des vestibulären Kernkomplexes, bestehend aus den vier Vestibulariskernen mit seinen primären und sekundären Vestibularisbahnen (59).

Zur Erhöhung der Sensitivität des zentralen vestibulären Systems besteht zwischen den Vestibulariskernen der linken und rechten Seite durch Kommissurenfasern eine Verbindung, die dem Austausch von Informationen über die jeweils andere Seite dient.

Des Weiteren gehen axonale Verbindungen von den Vestibulariskernen in das periphere und zentrale Nervensystem. Es besteht eine Verbindung zu den Motorneuronen des Halsmarks sowie zur Extremitätenmuskulatur. Über eine Umschaltung in der *Formatio reticularis* und den *Tractus reticulospinalis* gelangen ferner Informationen zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks, die der Kontrolle der Haltemotorik dienen. Vom Deiters-Kern, dem lateralen Vestibulariskern, besteht eine direkte Verbindung als *Tractus vestibulospinalis lateralis* zu den Motorneuronen der Extensoren der unteren Extremität. Diese trägt zur Stützmotorik bei. Zur Steuerung der Stützmotorik dienen außerdem die Moosfasern als Verschaltung zum Kleinhirn. Sie enden insbesondere in *Lobus flocculonodularis* sowie im *Vestibulocerebellum*. Die Verbindungen zum Thalamus dienen der bewussten Raumorientierung, während die Verbindungen zum Hypothalamus vegetative Reaktionen beeinflussen (56). Über das mittlere Längsbündel erreichen Fasern aus allen vier Vestibulariskernen die Augenmuskelkerne. Sie beeinflussen die Blickmotorik, indem sie auf eine Kopfbewegung mit entgegengesetzter Augenbewegung reagieren und so das Blickfeld stabilisieren. Dabei handelt es sich um den vestibulookulären Reflex (51).

2.1.3 Der vestibulookuläre Reflex

Für die Koordination und Bewegung von Augen, Kopf und Körper müssen Informationen aus den oben beschriebenen Bereichen miteinander verschaltet und verarbeitet werden. Der vestibulookuläre Reflex (VOR) ist eine der Untereinheiten, die zu dieser Koordination beiträgt. Er spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Blickfeldstabilisierung während der Kopfbewegung. Bei Kopfbewegungen im Frequenzbereich von 0,1 – 3 Hz verhindert eine reflektorische Augenbewegung in die Gegenrichtung über den VOR eine Gesichtsfeldverschiebung auf der Retina (2,3,11,68).

Sowohl die Bogengangsorgane als auch die Otolithen sind am VOR beteiligt. Jedes vestibuläre Endorgan besitzt eine individuelle Projektion zu den extraokulären Augenmuskeln und deren Kernen. Die neuronale Verschaltung des VOR, die ihren Ausgang von den Bogengängen nimmt, setzt sich aus einem „Drei-Neuronen-Bogen“ zusammen: der primären vestibulären Afferenz zwischen den Bogengangsorganen und den Vestibulariskernen, der internucleären Verschaltung zwischen dem Vestibulariskerngebiet und den Augenmuskelkernen sowie den extraokulären Motorneuronen. Zur genauen Kontrolle wirken die Rezeptororgane sowohl über inhibitorische als auch über exzitatorische Wege auf die Augenmuskeln. Sie reagieren mit einer der Kopfbewegung entgegengesetzten kompensatorischen Augenbewegung. Durch interneuronale Verschaltung zwischen beiden Körperseiten kann die Muskelantwort noch verfeinert werden (2,3).

Diese neuronale Verschaltung des VOR ist am Beispiel der Kopfdrehung nach links in Abbildung 4 dargestellt. Durch die Kopfdrehung nach links wird eine erhöhte Entladungsrate im linken horizontalen Bogengangsnerv sowie den Neuronen des Vestibulariskerns bewirkt. Dies führt zu einer Aktivierung hemmender Fasern in dem ipsilateralen und einer Aktivierung erregender Fasern im kontralateralen Abduzenskern. Folglich wird die Aktivität der linken Abduzensneurone auf den M. rectus lateralis links und über Interneurone die Aktivität der Okulomotoriusneurone für den M. rectus medialis rechts reduziert. Durch die Aktivierung des rechten Abduzenskerns kommt es folglich zu einer Aktivierung des M. rectus lateralis rechts und über das mittlere Längsbündel und Interneurone des Okulomotoriuskerns links. Dies aktiviert den M. rectus medialis links. Es folgt konsekutiv eine langsame Augenbewegung nach rechts, welche durch die Kommissurenfasern noch verstärkt wird (56).

Tensionsspannung im ipsilateralen M. obliquus superior sowie im kontralateralen M. obliquus inferior (73).

Zusätzlich zur Erregung des Gleichgewichtsorgans über Linear- und Rotationsbeschleunigung können weitere Stimuli, wie beispielsweise laute Töne oder Vibrationen ebenfalls den vestibulookulären Reflex hervorrufen (45,92). Dies ist von entscheidender Bedeutung für die nachfolgend verwendete Untersuchungstechnik, die oVEMPs. Der VOR bildet die Basis der in der vorliegenden Studie getesteten okulär vestibulär evozierten myogenen Potentiale.

2.2 Messmethoden des Gleichgewichtsorgans

In den letzten Jahren haben sich einige seitengetrennte Untersuchungsverfahren zur Testung der verschiedenen Untereinheiten des Gleichgewichtsorgans etabliert. Im Folgenden soll ein Überblick über die unterschiedlichen Verfahren gegeben werden.

Bei den beschriebenen Vestibularisprüfungen wird sich den vestibulookulären Reflex zunutze gemacht, indem durch Endolymphbewegungsinduktion ein Nystagmus ausgelöst wird.

Eine Untersuchungsmethode des Gleichgewichtsorgans ist die **rotatorische Prüfung** mittels Drehstuhl. Hierbei neigt der Patient seinen Kopf um 30 Grad nach vorne, wodurch der horizontale Bogengang in einer möglichst waagerechten Position liegt. Der Drehstuhl wird nun in eine Richtung mit einer Winkelgeschwindigkeit von 60°/s gedreht und nach etwa einer Minute plötzlich gestoppt. Durch die Trägheit der Endolympe bewirkt das Andrehen des Drehstuhls das Zurückbleiben der Endolympe und das Anhalten eine Weiterbewegung der Endolympe. Dies wirkt sich auf die Cupula aus. Eine ampullopetale Strömung im horizontalen Bogengang erzeugt eine utriculopetale Cupulaausbuchtung und damit eine Depolarisation der Sinneszellen. Eine Hyperpolarisation wird durch ampullofugale Strömungen und damit utriculofugale Cupulaausbuchtung ausgelöst. Die Cupulaauslenkung der ipsilateralen Seite dominiert und führt zu einem perrotatorischen Linksnystagmus. Anhalten bewirkt einen postrotatorischen Rechtsnystagmus. Um ein Interferieren zwischen per- und postrotatorischem Nystagmus zu vermeiden, lassen sich elektrisch gesteuerte Drehstühle unerschwerlich andrehen, wodurch das Auftreten des perrotatorischen Nystagmus verhindert wird. Mithilfe einer Frenzelbrille oder mittels Elektronystagmographie lässt sich der ausgelöste postrotatorische Nystagmus registrieren. Seine Dauer beträgt zwischen 20 und 40 Sekunden. Nach zehn Minuten erfolgt die Drehung in die entgegengesetzte Richtung. Bei diesem Messverfahren werden stets beide Vestibularorgane gleichzeitig erregt und ihr Funktionsgleichgewicht überprüft (8).

Da dieser Rotationstest nur die Funktion der beiden lateralen Bogengänge überprüft, wurde eine Methode entwickelt, bei der durch unterschiedliche passive Kopfbewegungen anhand des VOR die Funktion aller Bogengänge getestet werden kann. Bei diesem **Kopf-Impuls-Test** bewegt der Untersucher durch kurze und schnelle Bewegungen in den unterschiedlichen Ebenen der jeweiligen Bogengänge den Kopf des Patienten. Der Patient fixiert dabei einen Punkt in ungefähr einem Meter Entfernung.

Anders als bei anderen Untersuchungen der Bogengänge, wird hier die Reaktion auf schnelle Bewegungen hin untersucht.

Beispielsweise wird zur Überprüfung des rechten horizontalen Bogengangs der Kopf des Patienten langsam nach links gedreht und dann ruckartig in Mittelstellung zurück gebracht. Dies löst den VOR aus (vergleiche Kapitel 2.1.3). Durch die neuronale Verschaltung kommt es zu einer der Kopfbewegung entgegengesetzten Augenbewegung. So gelingt es dem Patienten, den Blick auf dem fixierten Punkt zu halten.

Um den Einfluss des vestibulocervicalen Reflexes oder visueller Eindrücke zu vermeiden, sollte die Analyse der Reaktion nur in den ersten 150 ms nach Beginn der Kopfbewegung erfolgen. Besteht eine Störung im Bereich der Bogengänge, driften die Augen durch Fehlen der kompensatorischen Augenbewegung vom fixierten Punkt ab und es erfolgen sogenannte Rückstellsakkaden (30,31). Durch die Verfeinerung mittels Video-Kopf-Impuls-Test ist es möglich, den horizontalen VOR zu quantifizieren. Verwendet wird dafür der Verstärkungsfaktor (Gain), bei dem die Winkelgeschwindigkeit von Augen-zu Kopfbewegung in Verhältnis gesetzt wird (4).

Durch Testung des **kalorischen Nystagmus** kann der horizontale Bogengang überprüft werden. Dafür wird bei liegendem Patient der Kopf um ungefähr 30 Grad angehoben, beziehungsweise bei sitzendem Patient der Kopf um 60 Grad zurückgeneigt, damit der horizontale Bogengang vertikal liegt. Durch Abkühlen oder Erwärmen des äußeren Bogengangs, mittels Ohrspülung, erfolgt durch thermische Reizung eine Bewegung der Endolymphe und damit eine Auslenkung der Cupula. Erwärmung bewirkt dabei durch den ausgelösten Endolymphstrom eine utriculopetale Cupulaausbuchtung und damit eine Verstärkung der Impulse der Sinneszellen. Es resultiert ein Nystagmus zur gleichen Seite. Abkühlung dagegen bewirkt eine utriculofugale Cupulaausbuchtung und damit eine Hyperpolarisation der Sinneszellen mit einem folglichem Nystagmus zur anderen Seite.

Eine Ursache für die Auslösung dieser kalorischen Reizung und damit des Nystagmus lässt sich unter anderem durch Konvektionsströmung erklären. Durch Änderung der Dichte und damit des spezifischen Gewichts kommt es zu einer Bewegung der Endolymphe. Allerdings lässt sich auch unter Schwerelosigkeit eine kalorische Gleichgewichtsreaktion auslösen, sodass das Prinzip der Konvektion, welches in diesem Fall nicht zutrifft, nicht die einzige Ursache zu sein scheint. Der genaue Mechanismus ist noch unbekannt. Es wird vermutet, dass durch die Erwärmung oder Abkühlung eine Volumenänderung und damit Veränderung der Lymphströmung entsteht (57,66).

Der Nystagmus kann mithilfe der Frenzelbrille elektromyographisch oder videonystagmographisch registriert werden. Pathologische Unter- oder Übererregbarkeit geben Hinweis auf eine periphere Funktionsstörung. Mit dieser kalorischen Vestibularisprüfung besteht die Möglichkeit, die horizontalen Bogengänge einzeln zu untersuchen und Erregbarkeitsdifferenzen zwischen beiden Körperseiten zu erkennen (8).

Ein weiteres Testverfahren steht uns mit der **galvanischen Reizung** zur Verfügung. Zwar handelt es sich hierbei um ein nichtphysiologisches Verfahren, es interferiert jedoch nicht mit anderen Sinnesorganen und ist so selektiver. Die galvanische Reizung bewirkt Augenbewegungen mit horizontalen und rotatorischen Komponenten sowie die Wahrnehmung von Schwindel. Für die Durchführung der galvanisch vestibulären Stimulation werden Elektroden über den Processus mastoideus platziert. Der Patient wird aufgefordert einen Punkt zu fixieren. Danach erfolgt die Applikation eines unipolaren konstanten sinusförmigen Stroms. Die vestibuläre Antwort der Sinneszellen steigt an der Kathodenseite an (Depolarisation), während sie an der Seite der Anode abnimmt (Hyperpolarisation). Folglich ergibt sich ein torsionaler Nystagmus, dessen schnelle Komponente zur Kathode hin ausschlägt. Sind Augenbewegungen durch die galvanische Stimulation auslösbar, deutet dies auf intakte primäre vestibuläre Afferenzen hin (25,42).

Für die Überprüfung der isolierten Otolithenfunktion stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Als Goldstandard der Utriculustestung zählt die Messung der Augentorsion während einer linear beschleunigten Rotation über einen Drehstuhl, die **exzentrische Rotation**. Nach Erreichen einer bestimmten Drehgeschwindigkeit von etwa 300°/s, wird durch Verschieben des Drehstuhls um etwa 3,5 cm die Drehachse so gelegt, dass sich der eine Utriculus im Zentrum der Rotation befindet. Dies führt zu einer isolierten Stimulation des gegensätzlichen Utriculus. Nach Abklingen der Bogengangsreaktion, sichtbar durch einen horizontalen Nystagmus, erfolgt eine isolierte Augentorsion, die als Utriculusantwort zu werten ist. Die Ablesung dieser Augentorsion kann entweder videographisch oder mittels subjektiver visueller Vertikalen erfolgen (81).

Bei dieser **subjektiven visuellen Vertikalen** empfindet der Patient die Stimulation durch die einseitige Reizung des Utriculus durch die Rotation in Schräglage. Der Patient wird nun aufgefordert, den Leuchtbalken in einer Videookulographiebrille mit Hilfe einer Fernbedienung in eine vertikale Position zu bringen. Weicht die eingestellte Vertikale von der tatsächlichen Vertikalen um mehr als 2 Grad ab, ist dies ein Hinweis auf eine Utriculusschädigung, da die durch die Rotation hervorgerufene empfundene Schräglage durch eine Schädigung herabgesetzt wird. Dieses Untersuchungsverfahren liefert somit Information über die Balance der Otolithenorgane beider Seiten und gegebenenfalls vorliegender akuter unilateraler Störungen. Besteht jedoch eine chronische, sich langsam entwickelnde unilaterale Störung, erfolgt eine Kompensation durch die Gegenseite (9,10,81).

Eine einfachere Methode lässt sich mittels **handgeführter Kopflateralkippung** um 20 bis 30 Grad unter der Frenzel-Brille durchführen. Ein intakter Utriculus reagiert daraufhin mit einer sichtbaren Augentorsion in die kontralaterale Richtung für mindestens 5 Sekunden.

Eine weitere Möglichkeit der Utriculusüberprüfung besteht in der **subjektive haptischen Vertikalen**. Der Patient wird aufgefordert, mit geschlossenen Augen sowohl in aufrechter Sitzposition sowie in etwa 20 bis 30 Grad Lateralkippung eine vertikale Linie auf ein horizontales Zeichenbrett zu malen. Kommt es zu einer Abweichung der eingezeichneten Linie zu der tatsächlichen Vertikalen von mehr als 10 Grad in Lateralkippung, beziehungsweise von mehr als 5 Grad in gerader Sitzposition, deutet dies auf eine Utriculusfunktionsstörung hin (81).

2.3 Vestibulär evozierte myogene Potentiale

Evozierte Potentiale haben im Rahmen neurophysiologischer Diagnostik für einige Sinnessysteme im klinischen Alltag Einzug gefunden (68). Die Entwicklung einer neuen Technik zur Untersuchung des Gleichgewichtsorgans, die vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMPs), ist eine wichtige Entdeckung im Bereich der Vestibularistestung und hat sich seitdem in der klinischen Praxis zur Untersuchung des Gleichgewichtorgans etabliert. Bei den vestibulär evozierten myogenen Potentialen handelt es sich um gleichgewichtsabhängige Reflexe, die ihren Ursprung in den Otolithenorganen nehmen. Um diese Reflexe hervorzurufen, werden die Otolithen mittels Tönen bzw. Vibrationen taktil oder elektrisch stimuliert (63).

Bereits früh wurde erkannt, dass akustischer Schall zu einer Reizung des Otolithenapparates führt und sich hiermit das Gleichgewicht beeinflussen lässt (6). Anhand dieser Information gelang Geisler et al. 1960, mithilfe von Klick-Reizen Potentiale auszulösen, die sich über der gesamten Kopfhaut ableiten ließen (29). Diesem Ergebnis widmeten sich Bickford et al. (1964), die auf Ableitungsorte im Bereich der Occipitalregion und der Halsregion eingingen. Reize mit Klick-Tönen bewirkten die Aktivierung des Muskelsystems in diesem Bereich, wobei sich die Potentiale durch die Muskelspannung modulieren ließen. Dies ließ ein Potential myogener Grundlage vermuten. Des Weiteren entdeckten sie, dass diese Potentiale bei tauben Patienten ebenfalls auslösbar waren, nicht jedoch bei Patienten mit vestibulärem Defizit, was zur Hypothese des vestibulären Ursprungs der Potentiale führte (7).

Die erste Beschreibung der eigentlichen VEMPs, wie sie heute bekannt sind, erfolgte vor etwa 20 Jahren durch Colebatch und Halmagyi (1994). Durch Stimulation mit kurzen 0,1 ms andauernden Klicktönen in einem Bereich von bis zu 100 dB HL gelang es mittels Oberflächenelektroden Muskelaktivität über dem M. sternocleidomastoideus abzuleiten. Diese Muskelaktivität zeigte sich in der Messung einer biphasischen Welle mit ipsilateraler Dominanz und initial positivem Peak gefolgt

von einem negativem Peak (p13 und n23), die bei allen gesunden Probanden vorhanden war (16). Eine Positivität in der Ableitung deutet dabei auf Inhibition des darunter liegenden Muskels hin, eine Negativität auf Exzitation (17).

Abbildung 5 stellt diese Muskelaktivität sowie ihre neuronale Verschaltung dar. Der linke Bildabschnitt zeigt den Reflexbogen der akustisch evozierten cVEMPs. Die rechte obere Linie zeigt das über den M. sternocleidomastoideus mittels Elektromyographie (EMG) abgeleitete typische ipsilaterale Potential als p13-Amplitude. Die untere Linie stellt den kontralateral abgeleiteten Ausschlag mit umgekehrter Polarität dar (63).

Ähnlich zu den Untersuchungen Bickfords, zeigten sich bei Patienten mit auditorischen Störungen auf Stimulation messbare Potentiale entsprechend der VEMPs, nicht jedoch bei vestibulärem Defizit auf der Seite der Stimulation (16,32,48,52,70,86). Dies führt zu dem Schluss, dass die abgeleiteten Potentiale vestibulären Ursprungs sind. Diese Tatsache gab den cervical vestibulär evozierten myogenen Potentialen (cVEMPs) ihren Namen.

Durch weitere Forschung in diesem Bereich zeigte sich, dass die Amplitudenhöhe dieser cVEMPs von der Intensität des Stimulus und der Muskelvorspannung abhängig ist, beispielsweise durch das Fehlen von Amplituden in Ruhe oder einen Anstieg der Amplitude mit steigendem Muskeltonus (1,16,55,71).

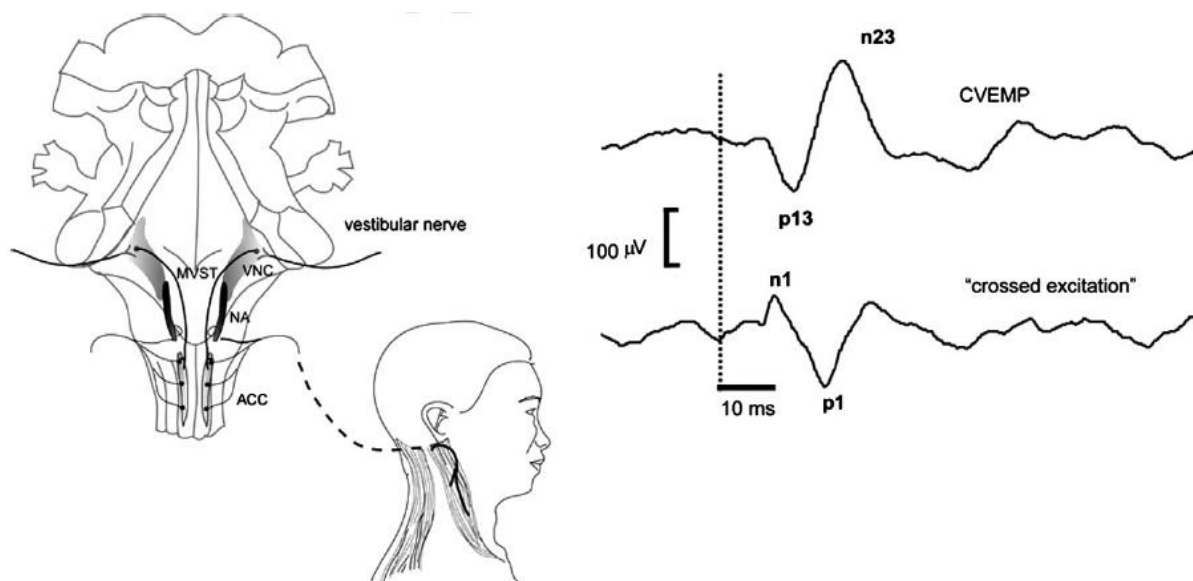


Abbildung 5: Darstellung des Reflexbogens der akustisch evozierten cVEMPs, sowie des über dem M. sternocleidomastoideus mittels EMG abgeleitete typische ipsilaterale Potential (p13-Amplitude) (63).

cVEMPs lassen sich durch unterschiedliche Stimuli auslösen: über luftgeleitete (AC = air-conducted) oder knochengeleitete (BC = bone-conducted) akustische Klicks oder Töne, durch Vibration über Knochenleitung, taktile sowie galvanische Reize.

Sheykholeslami et al. (2001) entdeckten, dass bei Stimulation mit BC-Tönen im Vergleich zu Klicks bei gleicher Intensität (70dB HL) höhere Amplituden in der Signalmessung erzielt werden können (70). Des Weiteren ist bei Tönen eine geringere Intensität zur Potentialauslösung notwendig als bei Klicks (86). BC-Töne erzielen bessere Ergebnisse als AC-Töne (85). Der Schwellenwert für die akustische Stimulation liegt bei 80 bis 95 dB HL (55), die optimale Frequenz der Töne liegt dabei bei 400 bis 800 Hz (53,63,71,77,86). cVEMPs lassen sich auch mittels taktiler Reize im Bereich der Stirn mit einem Reflexhammers auslösen. Dies hat den großen Vorteil, dass cVEMPs auch bei Patienten mit Schallleitungsstörung eingesetzt werden können und eine simultanen Erregung beider Körperseiten möglich ist (32,47).

In Hinsicht auf das Alter des Patienten, zeigt sich ein stimulusunabhängiger Zusammenhang mit den verschiedenen Altersstufen und der Morphologie der VEMPs. Mit steigendem Alter kommt es zu einer Abnahme der Amplitude und einer Zunahme der Latenz (5,87).

Neben der Ableitung von Potentialen im Bereich des M. sternocleidomastoideus, ließen sich auch über weiteren Muskelgruppen Potentiale nach Stimulation ableiten, beispielsweise im Bereich des M. trapezius (26), dem tonisch aktiven M. masseter (23) sowie im Bereich des Kopfes (80). Nähere Untersuchungen zur Potentialableitung im Bereich des Kopfes machten deutlich, dass im Bereich der Stirn und der Augen die muskulären Reaktionen besonders ausgeprägt waren. Aus den hier abgeleiteten Potentialen wurde auf eine gekreuzten Verschaltung zwischen den Otolithen und den Augen, also dem VOR, geschlossen (15,39,76). Die Grundlage für diese Forschungen im Bereich der Augenmuskeln wurde durch Experimente an Katzen geschaffen, bei denen nach Stimulation des Utriculus rotatorische Augenbewegungen mit der stärksten Muskelspannung am ipsilateralen M. obliquus superior und kontralateralen M. obliquus inferior beobachtet worden waren (73). Mit diesen Erkenntnissen gelang es auch beim Menschen bei genauerer Auswertung der frontalen Potentiale, den Abnahmeort auf die Augenregion einzugrenzen, da sich hier die größten Reaktionen auf Stimulation zeigten (62). Diese myogene Reaktion besteht aus einem ableitbaren negativen Peak nach ungefähr 10 ms (N10-Peak) gefolgt von einem positivem Peak nach ungefähr 16 ms (15,40,75,76). Die Amplitudenhöhe ist dabei abhängig von der Blickrichtung und erreicht ihr Maximum bei Blick nach oben (M. obliquus inferior relaxiert) (62,88).

Eine nichtinvasive Methode zur Ableitung der Potentiale besteht in der Verwendung von Oberflächenelektroden. Durch Anbringen der Aufnahmeelektrode direkt unterhalb des Auges und einer Referenzelektrode 2 bis 3 cm darunter gelang es diese okulär vestibulär evozierten Potentiale (oVEMP) reproduzierbar abzuleiten (40,77). Das Grundprinzip ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 6). Auf der linken Seite der Abbildung ist der Reflexbogen der okulären VEMPs zu erkennen. In der oberen rechten Grafik ist die Augenbewegung im Zeitablauf dargestellt, in der unteren rechten Grafik das zeitgleich mit der Augenbewegung über dem linken M. obliquus inferior abgeleitete EMG.

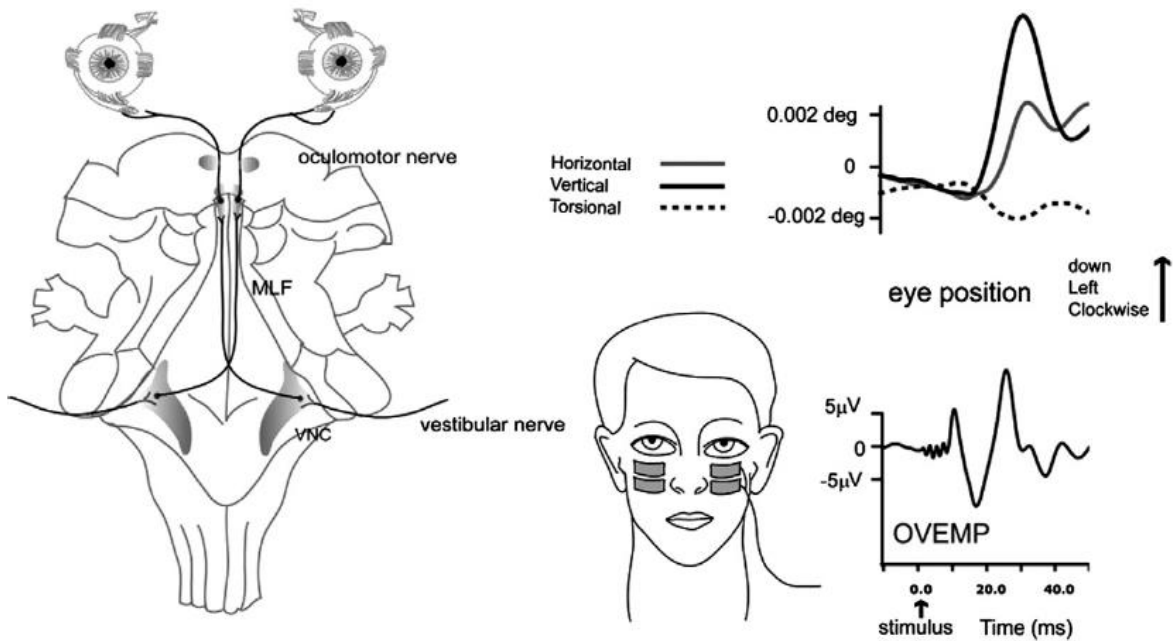


Abbildung 6: Der linke Bildausschnitt zeigt den Reflexbogen der vibrationsevozierten oVEMPs. Der rechte obere Bildausschnitt zeigt das über dem linken M. obliquus inferior abgeleitete gemittelte EMG, das über den rechten Mastoid ausgelöst wurde. Es zeigt sich die typische kontralaterale Antwort als N10 Amplitude (63).

Zur Stimulation der oVEMPs stehen wie bei den cVEMPs verschiedene Methoden zu Verfügung: akustische Reize mittels Klicks oder Tönen über Luft- oder Knochenleitung (15,19,20,75,76) sowie taktil mit einem Reflexhammer (39,40). Die unterschiedlichen Stimulusmethoden benötigen dabei unterschiedliche Intensitäten zur maximalen Amplitudenauslösung. Bei BC-Reizen liegt die optimale Frequenz bei 100 Hz und kleiner, bei AC-Reizen bei 400 bis 800 Hz (63,77,89).

Die verschiedenen Stimulusmethoden sind in Abbildung 7 dargestellt. Zu erkennen ist, dass die durch Hammerschlag evozierten Potentiale (taktil) die weitaus größte Amplitude erreichen. Die Höhe der Amplitude wird in μV angegeben (63).

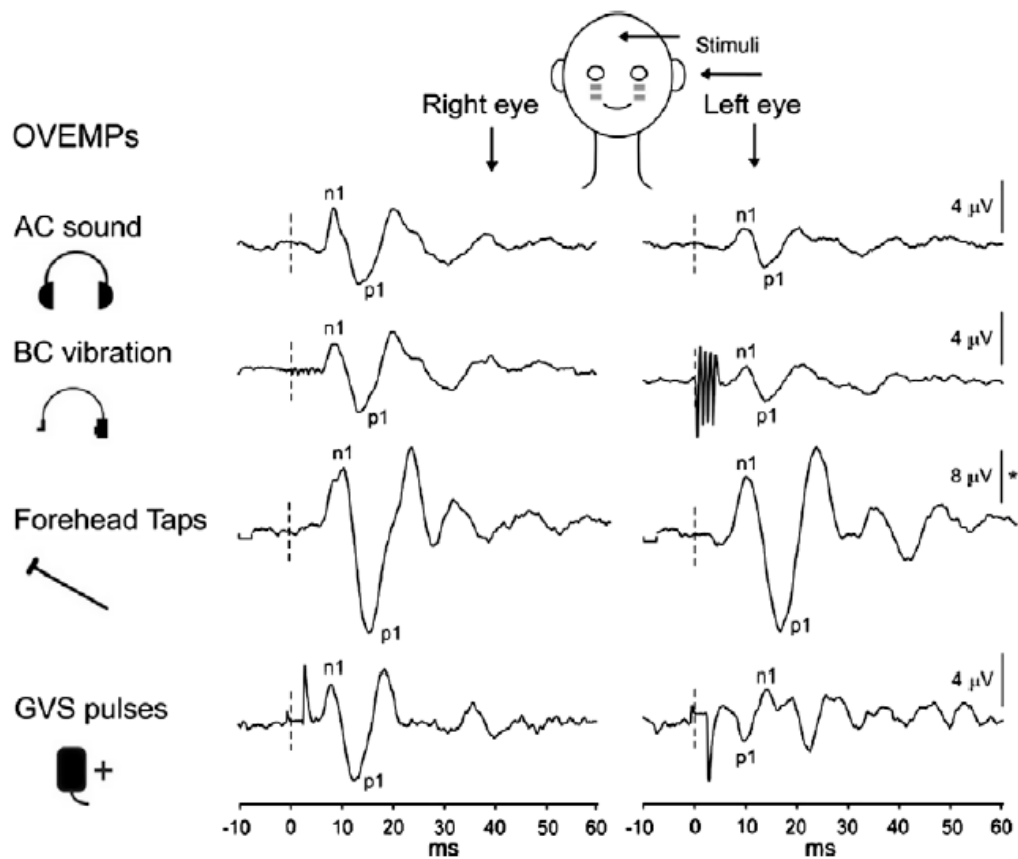


Abbildung 7: Darstellung der Antwort von oVEMPs auf verschiedene Stimulationsreize: akustische Reize (AC sound), knochenleitete Vibration (BC vibration), Hammerschläge (Forehead Taps) und galvanische Stimulation (GVS pulses). Erkennbar sind die Amplituden als Reaktion auf die Stimulation, mit größter Antwort auf Stimulation mittels Hammerschlag. Die Höhe der Amplituden wird in μV angegeben, die der Latenz in ms (63).

Iwasaki et al. (2007) setzten Schläge auf die Mittellinie des Kopfes mit einem Reflexhammer zur Vibration an der Stirn-Haar-Grenze (Fz) zur Stimulation ein. Sie erzielten damit reproduzierbare, hoch symmetrische bilaterale Oberflächenpotentiale (39,40). Vibrationsreize zeigten außerdem stärkere Antworten als akustische Reize (88).

Der Beweis für den myogenen Ursprung der Potentiale ließ sich dadurch erzielen, dass die Potentiale schon vor dem Auftreten von Augenbewegungen messbar und auch bei Entfernung des Augapfels bei Belassen der extraokulären Muskulatur vorhanden waren. Diese Potentiale nehmen also nicht ihren Ursprung im Auge selbst und haben somit keinen Zusammenhang zum corneoretinalen Dipol (14,62,75). Untersuchungen von Patienten mit vestibulärem Defizit zeigten des Weiteren abgeschwächte oder fehlende Potentiale auf der kontralateralen Seite zum Defizit. Demgegenüber ergaben Untersuchungen bei tauben Patienten ohne vestibuläres Defizit, ausgeschlossen Patienten mit einer Schallleitungsproblematik, sowie Untersuchungen bei Patienten mit Facialisparesie keine große Abweichung von Messergebnissen gesunder Probanden. Dies wies auf einen gekreuzten Reflexbogen vestibulären Ursprungs hin (15,24,39–41).

Der vestibuläre Ursprung erschließt sich aus dem anatomischen Aufbau des Reflexbogens. Dieser verläuft über den Pars superior des N. vestibularis. Hier verlaufen vor allem Fasern mit Information aus dem Utriculus. Patienten mit Neuritis des superiores Anteils des N. vestibularis und intaktem inferioren Anteil und Sacculus weisen reduzierte oder fehlende oVEMPs auf, während die cVEMPs unauffällig sind (21,38). VEMPs geben folglich Information über die Funktion der Otolithenorgane, wobei okuläre VEMPs der Utriculusfunktionstestung und cervicale VEMPs der Sacculusfunktionstestung dienen und somit eine wichtige Säule der Vestibularisdiagnostik darstellen (24,44,48).

2.3.1 Schwächen der bisherigen VEMP-Messungen und Datenerhebung

Zur Stimulation der VEMPs stehen verschiedenen Möglichkeiten zu Verfügung. Zum einen besteht die Möglichkeit der akustischen Stimulation, die zwar einfach anzuwenden ist, sich jedoch bei AC-Stimulation nicht für Patienten mit Schalleitungsstörungen bzw. nach Versorgung mittels Cochlea-Implantat eignet (18,72). Zum anderen besteht die Möglichkeit einer Stimulation mittels knochengeleiteter Vibrationen. Dafür können Minishaker oder Reflexhammer verwendet werden, deren Applikation an der Stirn-Haar-Grenze (Fz) erfolgt (39). Um die Triggerung der Reflexantwort auszulösen, wird jedoch ein Mikroschalter benötigt, der ein Phasenrauschen verursacht. Durch dieses Phasenrauschen kommt es zu einer Laufzeitverzögerung und damit Beeinflussung der Messung. Außerdem kann die Stärke des Stimulus nicht kontrolliert werden (34).

Bei der Messung einer Amplitude der evozierten Potentiale sind neben dem gesuchten Signal noch weitere Störsignale vorhanden, die nachfolgend als Rauschen bezeichnet werden. Das Verhältnis zwischen der gesuchten Amplitude und dem Rauschen wird als Signalrauschabstand bezeichnet (SNR). Der SNR ist bei bisherigen VEMP-Messungen der Literatur häufig unzureichend. Um dennoch stabile Signale zu erhalten, ist eine Mittelung von 30 bis 60 Stimuli notwendig (39,63). Durch Mittelung können jedoch nicht alle Merkmale extrahiert werden und es gehen Informationen verloren. Dies verdeutlicht Abbildung 8.

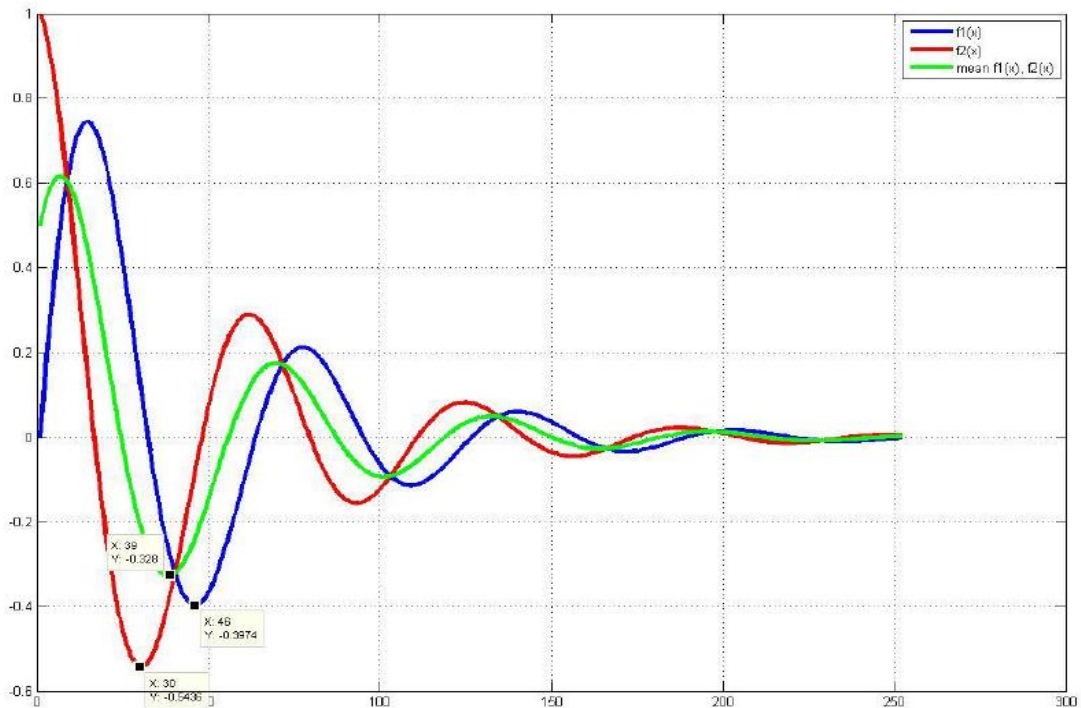


Abbildung 8: Darstellung zweier Signale (rot und blau) und die Auswirkung durch ihre Mittelung (grün) (69).

In Abbildung 8 ist zu erkennen, dass das gemittelte Signal, hier grün dargestellt, im Vergleich zu den Einzelmessungen f_1 (rot) und f_2 (blau) reduzierte Amplituden und verschobene Latenzen vorweist. Sieht man nur das gemittelte Signal, ist nicht erkennbar, ob die verringerten Amplituden auf die Mittelung zurückzuführen sind, oder ob das Potential an sich schwach ist oder ob beides zutrifft. Es gehen also wertvolle Informationen über die Signalmorphologie der einzelnen Signale verloren.

In bisherigen VEMP-Messungen treten insbesondere bei den oVEMPs kleine Potentiale auf, die anfällig für Störsignale und Artefakte sind (63).

2.4 Ziel der Arbeit

Während in der Vestibularisdiagnostik mit konventionellen Methoden, wie beispielsweise der kalorischen Prüfung oder dem Kopf-Impuls-Test, erfolgreich die Funktion der Bogengänge überprüft werden kann, stellt die Analyse einer isolierten Überprüfung der Maculaorgane weiterhin eine gewisse Schwierigkeit in der Vestibularisdiagnostik dar.

In den letzten Jahren hat in diesem Bereich die Diagnostik der Maculaorgane mittels cervicaler und okulärer vestibulär evozierter myogener Potentiale (cVEMP und oVEMP) Einzug gefunden.

Während die Untersuchung mittels cVEMPs bereits wissenschaftlich ausführlich analysiert ist und in der Klinik häufig Anwendung findet, wird die Untersuchung mittels oVEMPs bisher jedoch wegen schlechter Reproduzierbarkeit und schlechtem Signalrauschabstand nur selten durchgeführt. Als Repräsentation der Utriculusfunktion stellen oVEMPs jedoch einen wichtigen Bestandteil der otologischen Diagnostik dar.

Am Universitätsklinikum des Saarlandes gelang es in den letzten Jahren, eine neue Ableittechnik für VEMPs zu entwickeln. VEMPs werden hierbei mittels taktiler Reize an Fz mit einem Reflexhammer abgeleitet und einem neuartigen Algorithmus zur Einzelsignalanalyse verarbeitet. Anders als bisher in der Literatur beschrieben ergeben sich mit diesem Verfahren höhere Amplituden und eine geringere Anfälligkeit für Störsignale. Außerdem sind für eine Signalstabilität von 95% nur rund sechs Schläge mittels Reflexhammer notwendig (34).

Bisher gibt es nur wenige Studien, die auf die Reproduzierbarkeit der oVEMPs eingehen (37,46,54,58,78). Dabei zeigt sich eine Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit im Bezug auf den jeweils verwendeten Stimulus. So erzielten beispielsweise Venhovens et al. (2015) bei akustisch ausgelösten Amplituden eine sehr gute Reliabilität, während diese bei vibrationsausgelösten Amplituden geringer ausfiel (78). Nguyen et al. (2010) erreichten hingegen eine exzellente Reliabilität in Messungen mittels Reflexhammer (54). Piker et al. (2011) erzielte für akustisch ausgelöste Amplituden nur eine akzeptable Reliabilität (58). Außerdem schwankt in bisherigen Studien die Reproduzierbarkeit einzelner Messgrößen, so ist die Reliabilität der Latenzen und der AR deutlich geringer als die der Amplituden (46,54,78).

In dieser Arbeit soll untersucht werden, welche Reliabilität der oVEMP-Messung mit Hilfe des neu entwickelten Triggermechanismus und des Algorithmus zur Einzelsignalanalyse erzielt werden kann.

3. Material und Methoden

3.1 Probandenkollektiv

Im Rahmen der Dissertation wurde eine Probandengruppe von 25 Personen im durchschnittlichen Alter von 24,6 Jahren (Range: 21 bis 30 Jahre) genutzt. Sie bestand aus 14 Männern und 11 Frauen. Alle Teilnehmer waren ohne otologische Anamnese und hatten nach Aufklärung aus eigener Überzeugung an der Studie teilgenommen. Sie wurden umfangreich informiert und konnten zu jeder Zeit, ohne Angabe von Gründen, die Studie verlassen. Die eingesetzte Technik der Gleichgewichtsuntersuchung wird seit Jahren in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde zur Diagnostik angewandt.

Mit dem Ethikantrag vom 01. Oktober 2013 wurde explizit die Durchführung von wiederholten VEMP-Messungen bei Patienten beantragt. Mit dem Schreiben der Ärztekammer des Saarlandes vom 08. April 2014 -Kennnummer 202/13 -wurde der Antrag positiv bewertet. Als wesentlicher Teil der Studie wurde die wiederholte Messung von Normprobanden angeführt.

Zur Bestimmung der Test-Retest-Reliabilität der angewandten Gleichgewichtsdiagnostik erfolgte die Durchführung der Messung wiederholt zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Das Intervall zwischen der ersten und zweiten Messung lag im Durchschnitt bei 15 Wochen, wobei der kürzeste Abstand vier Wochen und der größte Abstand bei 56 Wochen lag. Im weiteren Verlauf wurde an 13 Probanden eine dritte Messung durchgeführt, deren Messzeitpunkt zwischen 51 und 90 Wochen, gegenüber der Erstmessung, stattfand.

3.2 Datenerhebung

Zur Diagnostik wurde ein Computer der Marke Hyndai, iTMC mit einem Intel®Core i7, 64 Bit, 3,4 GHz Prozessor und einem Arbeitsspeicher von 8 GB verwendet, der an einem 19`` Zoll Monitor der Marke ViewSonic Modell VP950b angeschlossen wurde. Zur Erfassung der EMG-Potentiale wurde ein 24 Bit-Low-Noise USB-Verstärker der Firma gtec (Graz, Österreich) verwendet. Die Messdatenaufnahme erfolgte mit einer Abtastfrequenz von 9,6 kHz bei einem Oversamplefaktor von 256. Zur Reduktion von Rauschanteilen wurden die Rohdaten mittels FIR-Filters im Bereich von 60 bis 200 Hz bandbegrenzt aufgezeichnet. Weiterhin wurden alle Potentiale, die einen Spitzenwert von mehr als 100 μ V aufwiesen als Artefakt definiert und nicht verwertet (Artefaktfilter). Sämtlich

genutzten Komponenten tragen das CE Zeichen und sind nach Medizinproduktegesetz (MPG) für diese Anwendung zugelassen.

Basierend auf einer am Klinikum selbst geschriebenen Software (Entwickler Dr. rer. nat. Dietmar Hecker) erfolgte die Datenerhebung und die Verarbeitung. Speziell für diese Messung wurde eine graphische Benutzeroberfläche (GUI) programmiert, mit deren Hilfe VEMPs automatisiert registriert werden können (siehe Abbildung 9).

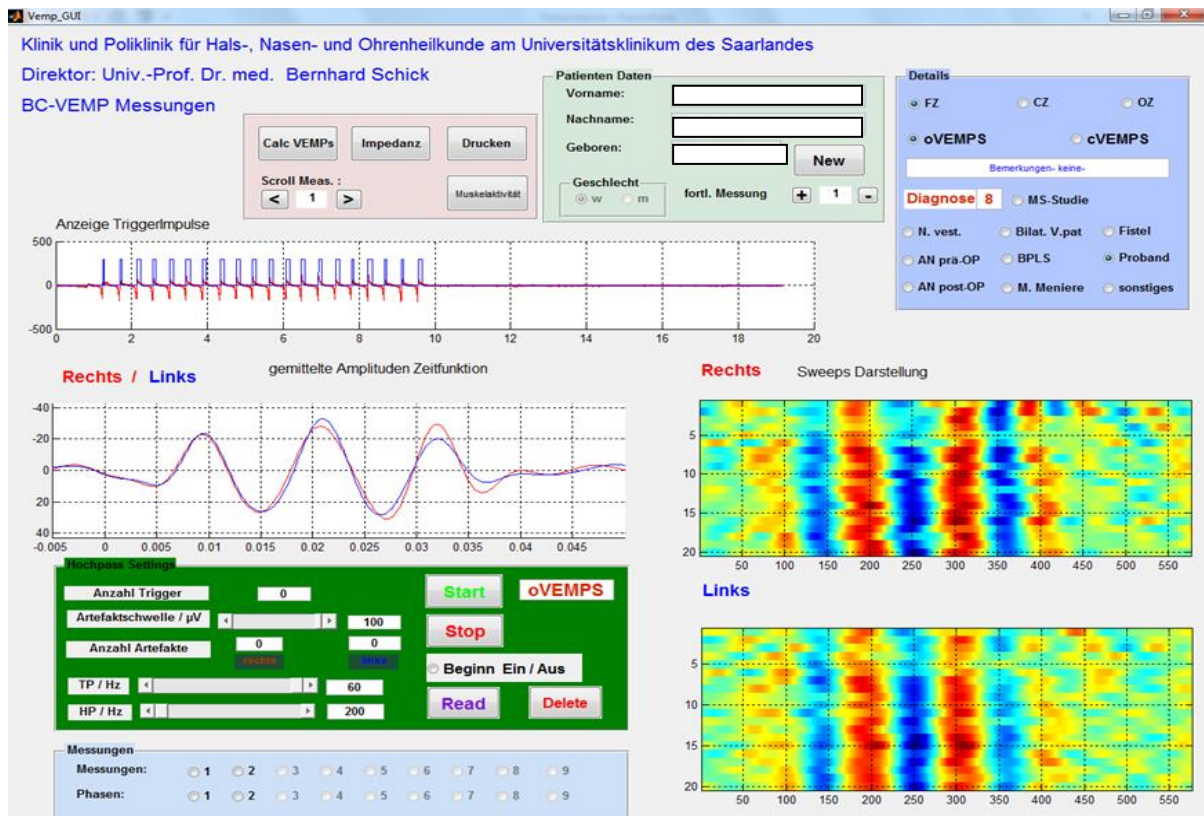


Abbildung 9: Darstellung der Programmoberfläche sowie Abbildung des Messergebnisses eines Probanden im Rahmen einer VEMP-Messung.

Neben der Möglichkeit, Patientendaten einzugeben (oben Mitte), können klinische Angaben zu Diagnosen, Ableitungsort und Messverfahren registriert werden (oben rechts). Außerdem ist ein Feld zur Kontrolle der Elektrodenimpedanz und -parameter vorhanden. Unter dem Feld „Anzeige Triggerimpulse“ werden der Spannungsverlauf der Spulenspannung und die sich daraus ergebende Triggerung dargestellt.

Das Anzeigefeld „gemittelte Amplituden Zeitfunktion“ stellt das gemittelte VEMP-Signal der rechten und linken Seite überlappend dar. Dabei skaliert die x-Achse die Zeit bzw. Latenz der Reizantwort in der Einheit ms und die y-Achse das gemessene Potential in der Einheit μV . Bei dieser Darstellung ist zu beachten, dass der Nullpunkt der x-Achse dem Zeitpunkt der Reizapplikation entspricht (onset). Die Darstellung der Einzelsignalmessungen, die sogenannte single-sweep-Matrix, ist auf der rechten Seite des Bildschirms für beide Seiten getrennt farbig untereinanderstehend abgebildet. In dieser

Matrix erkennt man deutlich die vertikal verlaufenden blauen und roten „Streifen“ der Wellenausprägungen. Diese „Streifen“ sind im gemittelten Signal als Maximum bzw. Minimum sichtbar. Weiterhin erkennt man in dieser Matrix, dass auch im Einzelsignal (single sweep) das physiologische Signal der Utriculusfunktion reproduzierbar ist.

Die grüne Schalttafel beschreibt die Start- und Stoppfunktion der Messung. Hier werden auch die Artefaktenschwellen und der Bandpassfilter eingestellt.

3.3 Untersuchungsaufbau

Der prinzipielle Untersuchungsaufbau sowie die Durchführung der VEMP-Messung ist in der Literatur exakt beschrieben (39,63). Die Erfassung der Reizimpulse beruht jedoch auf einer Neuentwicklung der hiesigen HNO-Klinik (34).

In der nachfolgenden Abbildung ist der Untersuchungsaufbau schematisch skizziert (Abbildung 10).

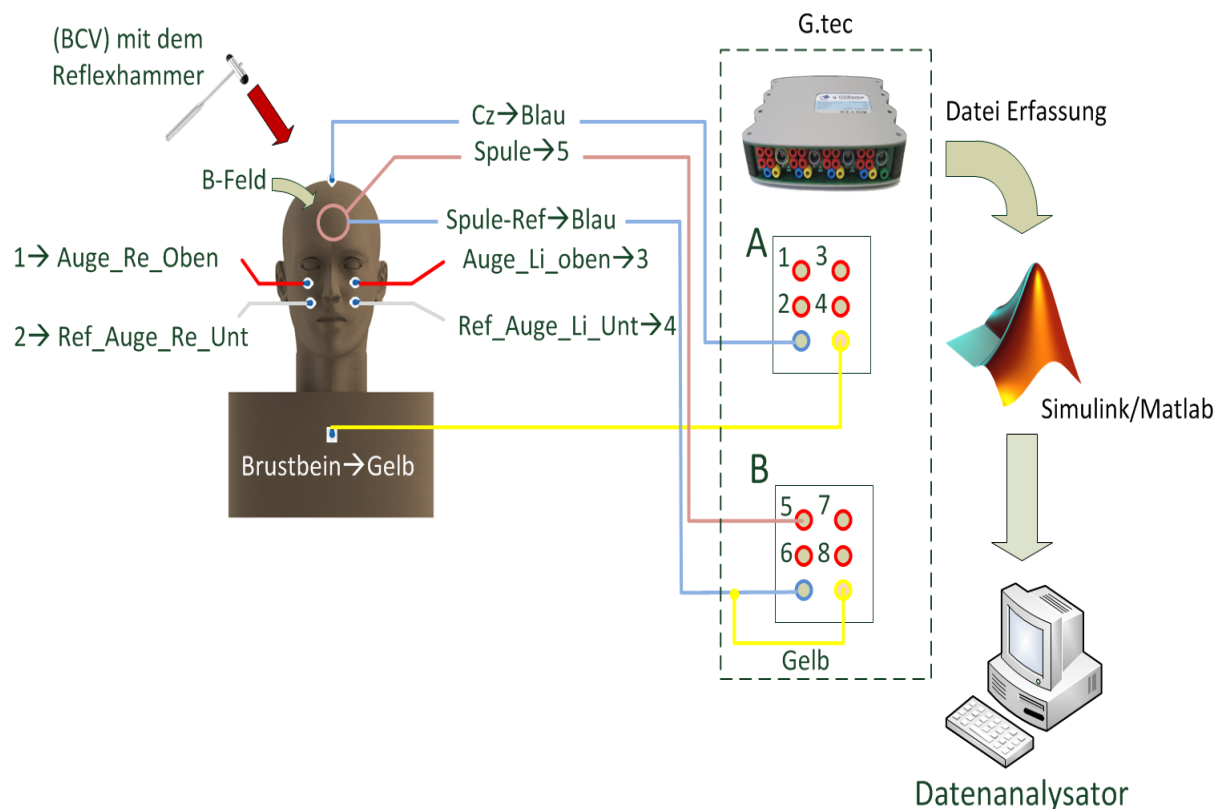


Abbildung 10: Dargestellt ist der zur Auslösung und Registrierung der oVEMPs verwendete Messaufbau. Er richtet sich nach der Beschreibung aus Hecker et al. (2014) (34).

Die Untersuchung wurde in einem schallisolierten Raum durchgeführt. Die zu untersuchende Person lag dabei in Rückenlage auf einer Untersuchungsfläche, den Kopf auf einem Kissen gelagert, ungefähr 30 ° erhöht. Dies bewirkt eine Waagrechtstellung des Utriculus.

Um den Hautwiderstand für eine optimale Messbedingung zu senken, wurde die Haut im Bereich unterhalb der Augen, im Jugulumbereich und am Kopf an der sogenannten Cz-Position (in der Kopfmittle zwischen der Inionregion und der Nase) mit einem Peelinggel (Skin preparation gel, Skin pure, Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach Deutschland) und Desinfektionsmittel (desderman®, Schülke) gereinigt. Um nun bipolare EMG-Signale ableiten zu können, wurden Oberflächenelektroden (Ag/ AgCl) mithilfe eines Gels (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach Deutschland) und Elektrodenklebestreifen befestigt.

Für die Erfassung der oVEMPs wurde pro Seite die Messelektrode nah unterhalb des Unterlids über dem M. obliquus inferior auf der Haut befestigt. Die Referenzelektrode wurde mit geringem Abstand darunter angebracht. Eine Erdungselektrode wurde am Sternum im Jugulumbereich angebracht. Eine weitere Elektrode zur Referenzmessung wurde in Cz-Position befestigt. Die Impedanzen der Elektroden lagen jeweils im Bereich unterhalb von 20 k Ω .

Während der Messung sollte der Proband ruhig und entspannt liegen und den Blick nach oben gegen die Decke richten. Wie in der Literatur beschrieben, erhielt man so eine optimale Vorspannung des M. obliquus inferior, dessen Muskelbauch in dieser Position nahe der Haut zum Liegen kam und so stärkere Signale ergab (41).

Zur Evaluation der Test-Retest-Reliabilität erfolgte die Durchführung der Messung mehrmals zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Das Intervall zwischen Messung 1 und Messung 2 lag im Durchschnitt bei 15 Wochen (mindestens vier Wochen, maximal 56 Wochen). Alle Messungen wurden von einer Person durchgeführt.

3.4 Triggermechanismus und Stimulus

Um okuläre und cervicale VEMPs auszulösen, wurde in dieser Studie ein Troemner-Reflexhammer verwendet. Durch leichte Schläge mit dem Hammer auf Fz, den Bereich in der Mittellinie des Oberkopfes an der Stirnhaargrenze, erzeugt man über den Knochen geleitete Vibrationen, die die Otolithenorgane anregen. Eine Gazekompressen befindet sich zwischen Haut und Hammer.

Zur Triggerung der Reizapplikation wird ein neuartiger Mechanismus genutzt, der auf der Basis des Induktionsgesetzes nach Faraday beruht (34): Ändert sich das Magnetfeld in einer Spule, so wird in der Spule eine Spannung induziert (Lenz'sche Regel). Entsprechend nutzt dieser neue Triggermechanismus eine Luftspule mit einem Durchmesser von circa 4 cm, die mit dem Verstärker verbunden ist. Weiterhin wurde in den Kopf des Troemnerhammers ein Permanentmagnet eingebaut (siehe Abbildung 11).



Abbildung 11: Das linke Bild zeigt einen üblichen Troemner-Reflexhammer. Das mittlere Bild zeigt den modifizierten Hammerkopf mit einem Magnet. Das rechte Bild zeigt die selbsthergestellte Luftspule zur Erzeugung der Spannung, die der Stirn aufgelegt wird (69).

Legt man nun die Drahtspule auf Fz und appliziert leichte Schläge mit dem Troemnerhammer, kommt es zu einem Wechsel des Magnetfeldes innerhalb der Drahtspule und somit nach dem Induktionsgesetz zur Entstehung einer Spannung. Wie zuvor beschrieben hängt die induzierte Spannung von der Änderung des Magnetfeldes in der Spule ab. Zum einen kann diese Spannung über zeitlich ändernde Magnetfelder, wie beispielsweise einen Transformator, oder über die Bewegung von statischen Magnetfeldern in der Spule erzeugt werden. Durch die Bewegung des Permanentmagnetes in der Spule wird daher eine Spannung induziert, deren Wert von der Geschwindigkeit und der Richtung der Hammerbewegung abhängt. Somit ergibt eine Hammerbewegung nach unten einen negativen, eine nach oben gerichtete Bewegung dagegen einen positiven Spannungsverlauf.

Diese Spannung wird zu dem Verstärker, wie in Abbildung 10 gezeigt, übertragen und dient so als Trigger für die Aufzeichnung der VEMP-Messung (siehe hierzu Abbildung 12). Abbildung 12 stellt dar, wie im Rahmen der Systemkalibrierung Messungen an Probanden durchgeführt wurden, denen zusätzlich Bewegungssensoren am Kopf befestigt wurden. So konnten alle relevanten Parameter erfasst werden und der Triggerpunkt festgelegt werden.

Die Latenz zwischen dem Aufschlag des Reflexhammers und dem Trigger zur VEMP-Aufnahme, die Impulslaufzeit über dem Schädelknochen, wurde mit 64 Samples festgelegt (siehe Abbildung 12). Das entspricht einer zeitlichen Verschiebung von $312,5 \mu\text{s}$. Diese physikalische Latenz wurde in allen Einzelmessungen berücksichtigt. Um eine dauerhafte Erregung und Veränderung der Messwerte durch unterschiedliche Reizstärken zu verhindern, aktiviert sich der Triggermechanismus nur bei induzierten Spannungswerten zwischen 50 und $80 \mu\text{V}$. Hierbei ist zu beachten, dass der in der nachstehenden Abbildung 12 genutzte Skalierungsfaktor so gewählt wurde, dass alle Kurven sichtbar und zeitsynchron sind.

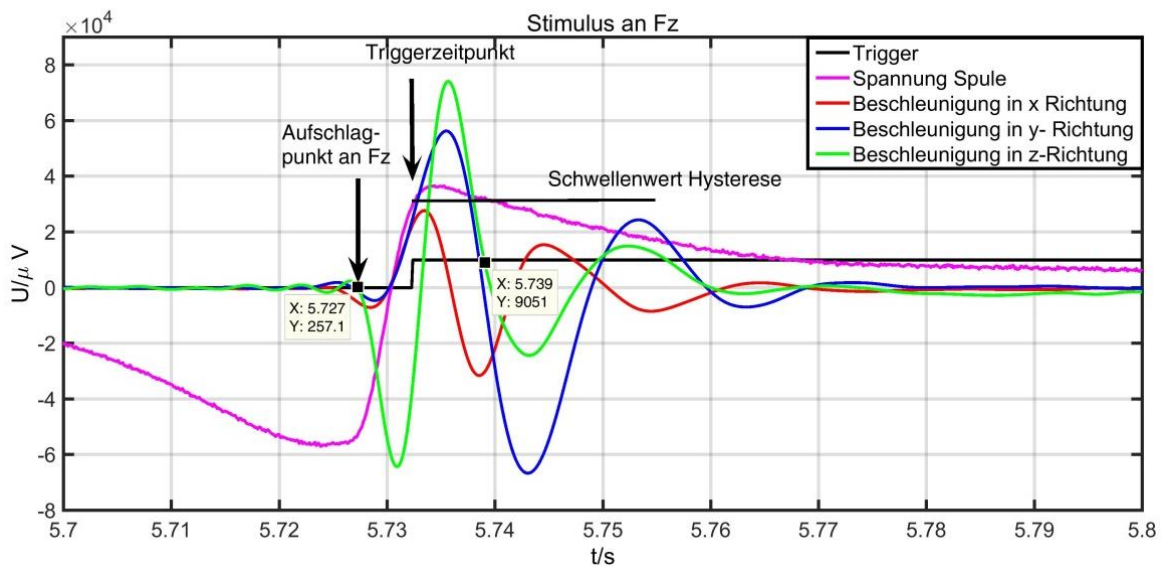


Abbildung 12: Darstellung der Induktionsspannung (rosa) im Vergleich zu den Bewegungen des Kopfes unmittelbar nach der Reizapplikation aufgelöst in die Achsen x (rot), y (blau) und z (grün). Hauptbewegungsrichtung war die z-Richtung mit einer Latenz zwischen Reiz und Schwellenwert von 64 Samples. Sobald das Potential in der Spule einen Schwellenwert übersteigt bzw. einen Maximalwert nicht überschreitet, wird die Reizantwort getriggert (schwarze Linie). Potentiale sind hier nicht maßstabgerecht aufgetragen.

Weiterhin ist in Abbildung 12 aus dem Verlauf der Beschleunigung in z-Richtung erkennbar, dass nach dem Aufschlag des Hammers auf die Stirn eine gedämpfte Bewegung mit der Eigenfrequenz von ca. 83 Hz ($1/(5,739\text{s bis } 5,727\text{s})$) ausgelöst wird.

3.5 Datenauswertung

3.5.1 Grundlagen der Datenauswertung

oVEMPs setzen sich aus wellenförmigen Antworten zusammen, die aus negativen und positiven Peaks bestehen. Der initial negative Peak nach 10 ms, auch N10 genannt, stellt einen wichtigen Parameter der Utriculusfunktion dar (38,40,44,77). Generell ist anzumerken, dass gemäß Festlegung negative Spannungsverläufe nach oben gerichtet und positive Spannungsverläufe nach unten aufgetragen werden (siehe Abbildung 12). Anhand der Amplitudenhöhe und der Latenz bis zum Gipfel der N10-Amplitude lässt sich eine Aussage über die utriculäre Funktion treffen (83).

Die Asymmetrie Ratio (AR), also das Amplitudenverhältnis beider Seiten zueinander, entspricht neben der Latenz dem Goldstandard der Auswertung (41). Sie berechnet sich aus den Werten der größeren und der kleineren gemessenen Amplituden (Jongkees-Formel) (43):

$$AR = \frac{\textit{Amplitude max} - \textit{Amplitude min}}{\textit{Amplitude max} + \textit{Amplitude min}}$$

Diese Formel liefert einen Wert zwischen 0 und 1. Eine AR von 0 wird als symmetrische Utriculusfunktion beidseits gewertet, während ein AR von 1 als einseitiger Utriculusausfall angesehen wird (22,41).

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass auch ein beidseitiger Utriculusausfall rechnerisch ein AR von 1 liefern kann. Dieser besondere Fall ist jedoch an den nichtvorhandenen Potentialerhebungen bei 10 ms zu erkennen. Basierend auf dieser Berechnung der Asymmetrie Ratio für die rechte und linke Seite, lässt sich die Asymmetrie Ratio auch für verschiedene Messzeitpunkte (beispielsweise M1 und M2) berechnen. So lässt sich das Amplitudenverhältnis von Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten, seitengetrennt erfassen. Sie kann pro Seite wie folgt berechnet werden:

$$AR = \frac{\textit{Amplitude max}(M1 \textit{ oder } 2) - \textit{Amplitude min} (M1 \textit{ oder } 2)}{\textit{Amplitude max}(M1 \textit{ oder } 2) + \textit{Amplitude min} (M1 \textit{ oder } 2)}$$

Bei der Aufzeichnung der VEMP-Messungen sind neben der gesuchten Reizantwort noch weitere Störsignale (Rauschen) vorhanden. Das Verhältnis zwischen der gesuchten Amplitude und diesem Rauschen wird als Signalrauschabstand bezeichnet (SNR).

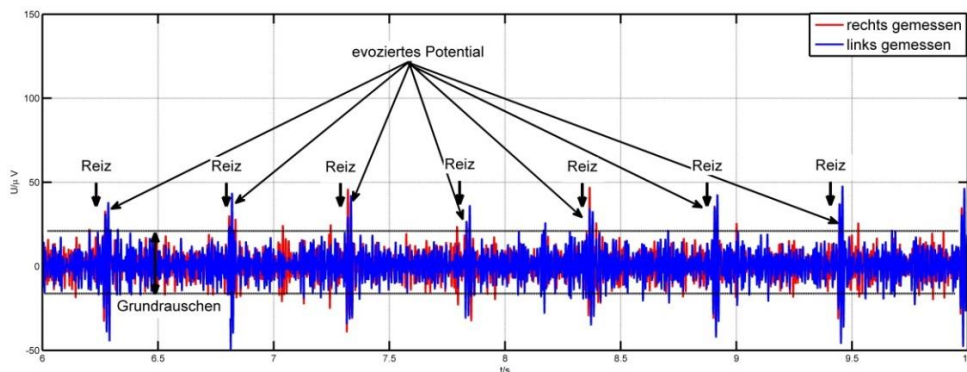


Abbildung 13: Darstellung der gefilterten Rohdaten der evozierten Potentiale erfasst mittels EMG seitengetrennt auf der rechten und linken Körperseite als Antwort auf einen Reiz.

Um sich einen Überblick über diese Situation zu verschaffen, sind in Abbildung 13 die gefilterten Rohdaten der evozierten Potentiale dargestellt. Auf einen taktilen Reiz folgt das evozierte Potential, dessen Morphologie im Normalfall immer ähnlich verläuft. So lässt sich zum Beispiel schon eine synchrone Antwort der rechten und linken Seite, sowie die typische Wellenausprägung der VEMPs

erkennen. Allerdings ist die eigentliche reine Reizantwort so störanfällig, dass sie im normalen Grundrauschen untergeht und sich so keine verlässlichen Informationen über das Signal der Reizantwort erkennen lassen. Dies kann durch Verringerung des Grundrauschens verbessert werden. Hier macht man sich zu Nutze, dass das Rauschen, als nicht korrelierte Größe, bei Mittelungstechnik mit $\frac{1}{\sqrt{N}}$ abnimmt. Nach entsprechender Mittelung ist somit die physiologische Antwort besser zu erkennen.

Zur Verbesserung des SNR werden in der Literatur mindestens 30 bis 60 taktile Einzelreize empfohlen, um stabile, auswertbare Kurven zu erhalten (63). Ein Nachteil der Mittelungstechnik ist jedoch, dass auch nützliche Informationen verloren gehen können, wie bereits auf Seite 25 und 26 beschrieben.

3.5.2 Analysealgorithmus

Wie zuvor dargestellt, können aus dem Einzelsignal im physiologischen Fall deutliche oVEMP-Merkmale extrahiert werden. Im pathologischen Fall sind diese Antworten mehr oder weniger geringer ausgeprägt. Man unterscheidet hier vier Klassen von Mustern in der Reizantwort, siehe auch Abbildung 14 (34):

1. Das VEMP-Signal reproduziert sich synchron, mit normvarianter Amplitude und normvarianter Latenz, wie im Falle eines Normprobanden.
2. a.) Das VEMP-Signal wird durch erhöhte neuronale Aktivität überlagert, so dass sich ein kleines SNR einstellt. Im gemittelten Signal zeigt sich jedoch eine normvariante Amplitude mit normvarianter Latenz.
b.) Das VEMP-Signal tritt mehr oder weniger zeitlich verzögert und stochastisch verteilt auf, jedoch mit hoher Amplitude. Im gemittelten Signal führt dies zu kleineren Amplituden und gegebenenfalls auch zu Latenzverschiebungen.
Beide Ausprägungsvarianten deuten auf einen nervalen Effekt hin, wie es zum Beispiel bei einer Neuropathie des N. vestibularis der Fall sein kann.
3. Das VEMP-Signal ist reizsynchron zu betrachten, jedoch mit einem viel kleineren Wellenmuster. Dies könnte mit einem Ausfall von Otolithen zusammenhängen (beispielsweise M. Menière). Im gemittelten Signal zeigt sich eine kleine Amplitude bei normvarianter Latenz.
4. Eine Kombination aus den Klassen 1. und 2.

Wie zuvor ausgeführt ist es mit der Mittelungstechnik nicht möglich, den gesunden Menschen (Klasse 1) vom krankheitsbedingten Zustand (Klasse 2a) zu unterscheiden. Auch kann nicht detailliert unterschieden werden, ob nervale Erkrankungen oder der Ausfall von Otolithen die Ursache von kleinen Amplituden sind (69). Um diese diagnostische Lücke zu schließen, erfand man in der HNO-Klinik der Universität des Saarlandes eine neue Analyseverfahren auf Basis der komplexwertigen Wavelettransformation (CWT) (34). Mittels speziell konstruierter Wavelets, die die Form von VEMP-Signalen haben, werden die Einzelmessung „durchleuchtet“. Für jede Einzelmessung wird ein Vektor, dessen Amplitude sich auf dem Einheitskreis befindet, berechnet (so genannte Einheitsvektoren). Diese Einheitsvektoren werden nun vektoriell addiert und das Gesamtergebnis wird als Phasen-Synchronisationsvektor $|\Gamma_{a,b}|$ bezeichnet (Abbildung 14). Die Länge von $|\Gamma_{a,b}|$ ist dabei unabhängig von der eigentlichen Amplitude des VEMP-Signals.

3.5.3 Der Phasen-Synchronisationsvektor

Durch die Verwendung der erwähnten CWT gelingt es, die Synchronität der einzelnen VEMP-Signale vom Grundrauschen zu extrahieren. Die folgenden Abbildung 14 zeigt die künstliche Beeinflussung synthetisch erzeugter VEMP-Signale (Abbildung 14a) und deren Resultat nach der CWT (Abbildung 14b).

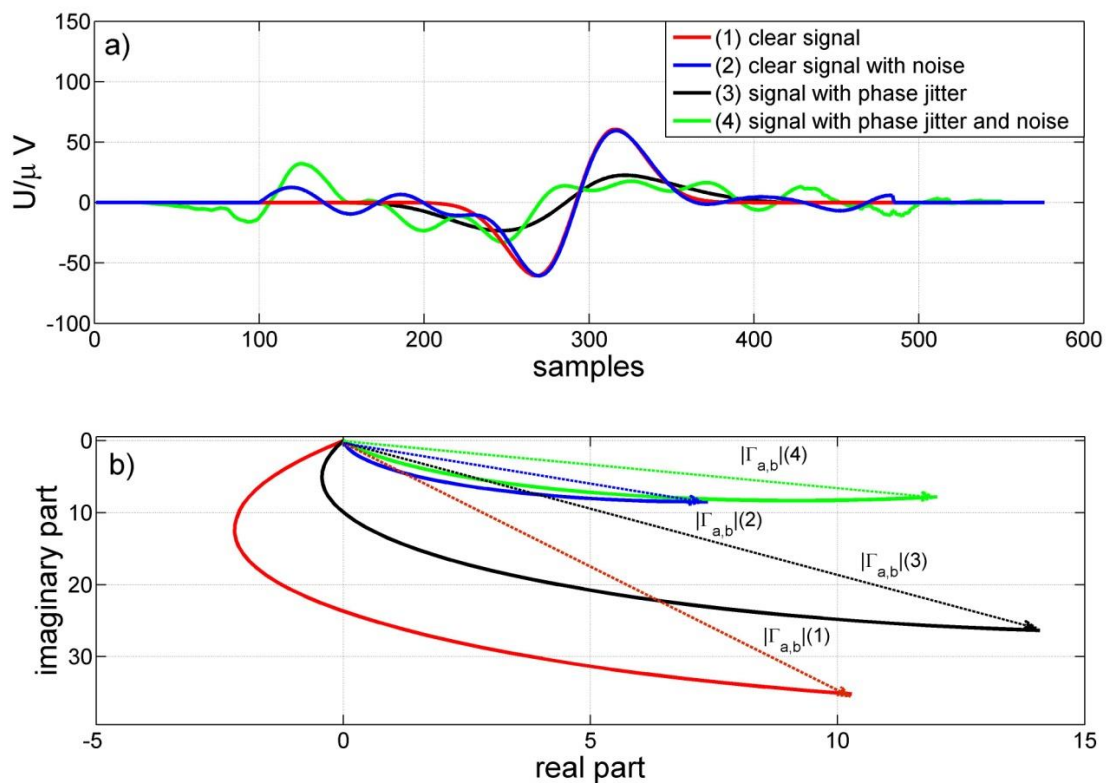


Abbildung 14: a) zeigt das gemittelte Ergebnis von 40 synthetisch erzeugten VEMP-Signalen, aufgeteilt in 4 Klassen. b) zeigt das Ergebnis der mit der CWT ermittelten Phasensynchronität der Einzelmessungen. Generell repräsentieren die roten Graphen das synchrone VEMP-Signal, ohne eine Manipulation (clear signal). Das klare VEMP-Signal wurde bei der blauen Linien mit einem weißen Rauschen überlagert, bei der schwarzen Linie wurde das klare VEMP-Signal mittel zufälligem Jitter phasenverschoben. Im grünen Signal wurden sowohl Rauschanteile als auch Jitter implementiert (34).

Der obere Bildabschnitt (Abbildung 14a) zeigt die gemittelten N10-Amplituden, die jeweils 40 Einzelmessungen umfassen und vier verschiedene Szenarien darstellen. Die rote Funktion stellt ein reines synthetisch erzeugtes VEMP-Signal dar (clear signal). Dem gegenüber wurden die übrigen Funktionen systematisch manipuliert, um die Leistungsfähigkeit des neuen Algorithmus zu erläutern. Zur Herstellung des blauen Signals wurde dem synthetischen VEMP-Signal ein zufälliges Rauschen überlagert (SNR 9 dB). Wird dem synthetischen Signal ein zufälliges Phasenrauschen (phase jitter) superponiert, so ergibt sich die schwarze Funktion. Werden Phasenrauschen und zufälliges Rauschen dem klaren VEMP-Signal überlagert, so ergibt sich die grüne Funktion (34).

Bei Betrachtung der gemittelten Funktionen (Abbildung 14a) fällt auf, dass die rote und blaue Kurve fast deckungsgleich übereinanderliegen. Pathophysiologisch entspricht dies den vorgenannten Klassen 1 versus 2a. Durch ein stochastisches Phasenrauschen ergibt sich eine gemittelte Funktion mit reduzierter Amplitude (entspricht Klasse 2b.). Treten beide Effekte auf, Phasenrauschen und zufälliges Rauschen, so ergibt sich die grüne Funktion.

Analysiert man nun die synthetisch erzeugten Matrizen der einzelnen Szenarien mit der neuen Methode, so ergibt sich die Abbildung 14b mit der dazugehörigen Tabelle 1 mit den berechneten Größen des Phasen-Synchronisationsvektors $|\Gamma_{a,b}|$. Bei dieser Gegenüberstellung ist zu erkennen, dass das reine Signal den größten Phasen-Synchronisationsvektor liefert. Besonders anfällig reagiert dabei die neue Analyseverfahren auf verrauschte Signale. Sind im gemittelten Signal beide Funktionen fast deckungsgleich, entsprechend der roten versus der blauen Kurve in Abbildung 14a, so ist der Unterschied in den Phasen-Synchronisationsvektoren (36,63 versus 10,98) erheblich.

	$s(1)$	$s(2)$	$s(3)$	$s(4)$
$ \Gamma_{a,b} $	36.63	10.98	29.74	14.10

Tabelle 1: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren der simulierten VEMP-Signale. Das reine VEMP-Signal zeigt hier den größten Phasen-Synchronisationsvektor (34).

Neben der AR ergibt sich mittels der Phasen-Synchronisationsvektoren eine weitere Möglichkeit, einen Seitenvergleich durchzuführen. Der hier zum Einsatz kommende Phasen-Verschiebungsvektor $\Delta\phi$ entspricht mathematisch dem Abstand der Endpunkte beider Phasen-Synchronisationsvektoren (siehe Abbildung 15). In Abbildung 15 könnte der blaue Phasen-Synchronisationsvektor das Rechenergebnis der linken Seite darstellen. Die durchgezogene Linie entspricht hierbei der Normvariante, die gestrichelte Linie der pathologischen Variante. Der rote Vektor steht exemplarisch für das Ergebnis der rechten Seite. Der grüne Vektor, der beide Endpunkte der Phasen-Synchronisationsvektoren verbindet, repräsentiert dabei den Phasen-Verschiebungsvektor $\Delta\phi$. Besteht eine starke Symmetrie zwischen beiden zu vergleichenden Seiten, so nimmt der Phasen-Verschiebungsvektor einen kleinen Wert an. Im pathologischen Falle ist er entsprechend hoch.

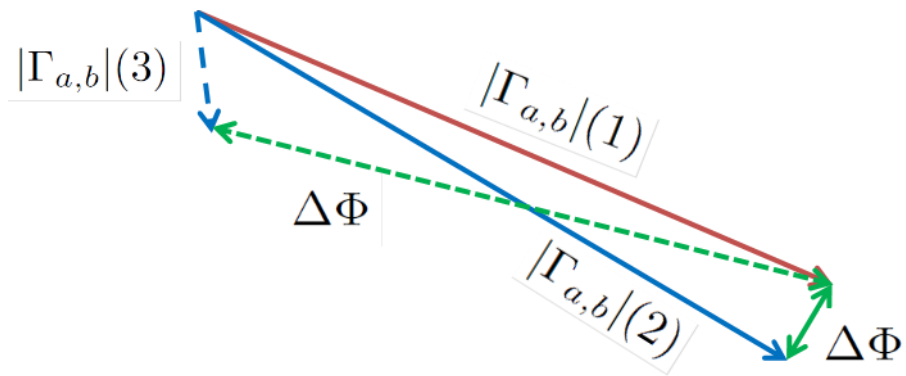


Abbildung 15: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren $|\Gamma_{a,b}|$ und des Phasen-Verschiebungsvektors $\Delta\phi$. Roter und blauer Vektor stehen exemplarisch für die Phasen-Synchronisationsvektoren der rechten und linken Seite. Der grüne Vektor repräsentiert den Phasen-Verschiebungsvektor.

3.6 Statistik

Die statistische Datenerfassung und Auswertung erfolgte anhand des IBM SPSS Statistics Standard Programms 2010. Neben rein deskriptiver Statistik werden auch die Häufigkeitsverteilungen der Merkmale angegeben.

Die statistische Überprüfung wurde anhand einer zweiseitigen ANOVA auf einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Das Verwenden einer ANOVA setzt Varianzhomogenität und Normalverteilung der Daten voraus. Die Überprüfung auf Varianzhomogenität erfolgte mittels Levene-Tests, die Überprüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests. Ergab der Levene-Test keine Varianzhomogenität, erfolgte die statistische Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen mittels t-Test für unabhängige Stichproben mit reduzierter Anzahl von Freiheitsgraden (df). Ergab sich eine signifikante Abweichung der Normalverteilung, kam anstatt des t-Tests der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz.

Mittels Boxplot werden Median, 25%-und 75%-Quantil, Maximum und Minimum, sowie Ausreißer dargestellt. Die Erstellung dieser Graphen erfolgte mittels Matlab R2016a.

Für diese Studie wichtige Messparameter zur Überprüfung der Utriculusfunktion sind die abgeleiteten Potentiale, die N10-Amplitude in μV , sowie die dazugehörige Latenz in ms. Zur Beurteilung der Amplitudenunterschiede beider Seiten zu einem Zeitpunkt bzw. im Vergleich der Amplitudenunterschiede über die Zeit stand die Asymmetrie Ratio (AR) zu Verfügung.

Zur Auswertung der Test-Retest-Reliabilität wurde als Indikator der Reliabilität der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet, da es sich um stetige Parameter handelt. Das Korrelationsausmaß kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. In dem hier vorliegenden Fall wurden negative Werte

jedoch mit einer Reliabilität von 0 definiert, da sich Reliabilitätsmaße auf einen Bereich zwischen 0 bis 1 beschränken. Die Werte der Pearson-Korrelation können wie folgt interpretiert werden: 0,00 bis 0,40 stellen gar keine bis schwache Übereinstimmung dar, während Werte zwischen 0,75 bis 1,0 für eine exzellente Reliabilität stehen. Der Wertebereich dazwischen repräsentiert eine mittelmäßige Reliabilität (12).

In der Literatur wird zur Reliabilitäts-Testung der Interklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) verwendet (54,78,90). Da es sich in dem hier vorliegenden Falle jedoch um eine Korrelation zwischen nicht mehr als zwei Beobachtern oder mehr als zwei Messungen handelt, kam in dieser Studie die Korrelation nach Pearson zum Einsatz.

Im weiteren Testverfahren wurde die Abhängigkeit beider Messungen vom gewählten Zeitpunkt über die Messwertwiederholung (SPSS: Test der Inneresubjektkontraste) geprüft. Im einfachsten Fall, wenn nur zwei Messzeitpunkte vorhanden sind, reduziert sich dieser Test auf einen t-Test mit gepaarten Stichproben (12).

4. Ergebnisse

4.1 Probandenkollektiv

Nachfolgend sind die Ergebnisse der neu entwickelten Ableittechnik der taktil ausgelösten oVEMP-Untersuchungen zu zwei Messdurchgängen der 25 otologisch gesunden Probanden dargestellt. Zunächst werden die Ergebnisse der einzelnen Messzeitpunkte beschrieben.

Da der Goldstandard der Auswertungen von VEMPs sich auf Amplituden und deren Asymmetrie Ratio sowie die dazugehörige Latenz konzentriert, werden diese Ergebnisse in entsprechenden Unterkapiteln separat beschrieben. Ergänzend zu den Angaben aus der Literatur werden hier auch die Ergebnisse seitengetrennt dargestellt und deren Unterschiede geprüft. Die Neuheitendetektion, deren Werte aus den single sweeps gewonnen werden, wird dabei zusammenfassen in einem Unterkapitel dargestellt.

Erst nach der Einzelbeschreibung der Ergebnisse, werden diese miteinander verglichen und mittels spezieller Statistik, wie zuvor bereits beschrieben, geprüft.

4.2 Ergebnisse der ersten Messung

Die N10-Amplitude und Asymmetrie Ratio

Die N10-Amplitude als wichtiger Parameter der Utriculusfunktion ließ sich bei allen Probanden (n=25) bei der ersten Messung reproduzierend ableiten.

Bei seitengetrennter Betrachtung der N10-Amplitude ergab sich zu Messzeitpunkt 1 für die rechte Seite ein Mittelwert von $18,79 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 6,64 \mu\text{V}$, sowie für die linke Seite ein Mittelwert von $19,17 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 7,05 \mu\text{V}$. Der Medianwert lag dabei bei $19,55 \mu\text{V}$ rechts und bei $19,63 \mu\text{V}$ links. In der Gesamtbetrachtung beider Seiten ergab sich in der Auswertung ein Mittelwert von $18,98 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 6,78 \mu\text{V}$. Der Median lag bei $19,59 \mu\text{V}$ (siehe Abbildung 16).

Die Berechnung der Differenz beider Seiten erfolgte einheitlich nach der Notation rechte Seite minus linke Seite und ergab einen Mittelwert von $-0,38 \mu\text{V}$ und einer Standardabweichung von $\pm 4,18 \mu\text{V}$, der Median lag bei $0,06 \mu\text{V}$ (siehe Abbildung 16, rechter Boxplot).

Mittels des zweiseitigen Signifikanztest ANOVA wurde der p-Wert mit 0,88 bestimmt. Varianzhomogenität und Normverteilung waren nicht auffällig. Somit lag zwischen beiden Messseiten

kein signifikanter Unterschied vor. Statische Ausreißer waren hier in der Auswertung nicht darzustellen.

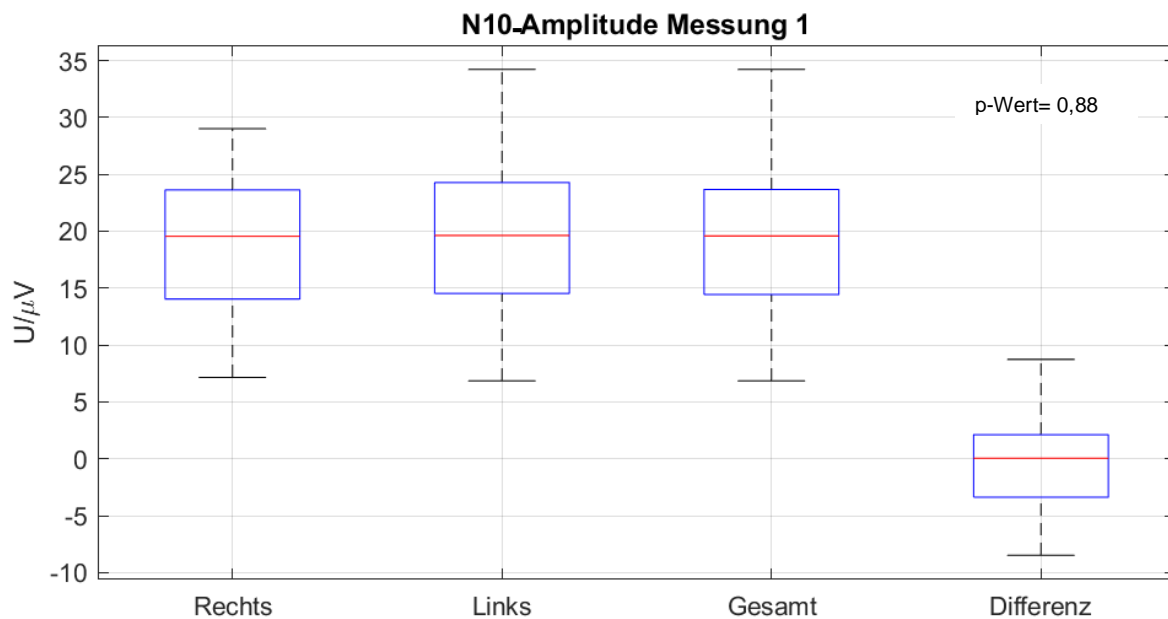


Abbildung 16: Darstellung der N10-Amplituden als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der ersten Messung. Mit einem p-Wert von 0,88 lag hier kein signifikanter Unterschied vor.

Wie in dem in der Abbildung 16 dargestellten Boxplot 1 zu erkennen, ist die darin zugrunde liegende Verteilung linksschief (Medianwert größer als Mittelwert), in Boxplot 2, 3 und 4 liegt ebenfalls eine linksschiefe Verteilung vor.

Die Asymmetrie Ratio (AR) mit der Definition $\frac{\text{größte Amplitude} - \text{kleinste Amplitude}}{\text{größte Amplitude} + \text{kleinste Amplitude}}$, gilt als dimensionsloser Parameter zur Einschätzung der vestibulären Funktion und gibt dabei das Verhältnis beider Amplituden zueinander wieder. Ein Wert von 0 repräsentiert demnach die beste, ein Wert von 1 die schlechteste Symmetrie. Dabei muss die AR kritisch betrachtet werden, wenn beide N10 Amplituden sehr klein sind. Eine kleine AR ist dabei kein verlässlicher Parameter.

Die Werte der bei der ersten Messung erfassten Amplituden, ergaben dabei das nachstehende Ergebnis der AR (siehe Boxplot in Abbildung 17). Entsprechend konnte ein Mittelwert von 0,08 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,06$ und ein Median von 0,07 bestimmt werden.

Vom Programm ausgewiesen wurde nur ein Ausreißer nach oben mit einem AR-Wert von 0,28, der dem Probanden Nummer 16 zugeordnet wurde.

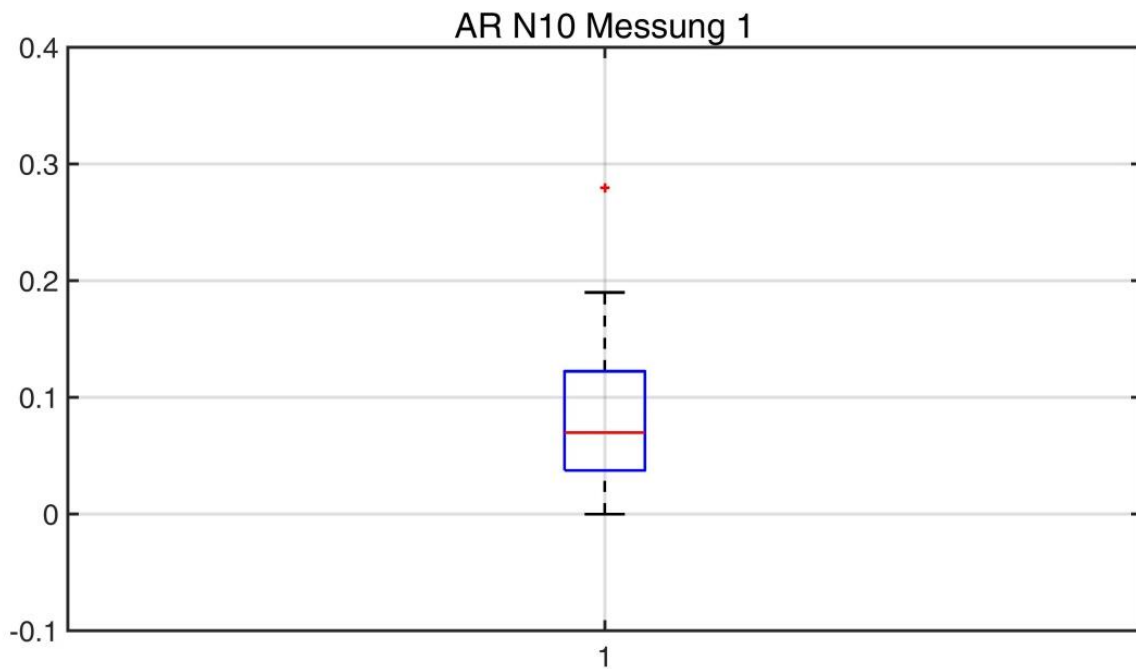


Abbildung 17: Darstellung der AR der N10-Amplituden als Boxplot der ersten Messung. Ein statistischer Ausreißer zeigt sich oberhalb der Quantile (Proband Nummer 16 mit einem Wert von 0,28). Der Mittelwert lag bei 0,08 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,06$. Es handelt sich hier um eine rechtsschiefe Verteilung, der Median ist kleiner als der entsprechende Mittelwert.

Die N10-Latenz

Die Zeit zwischen Beginn des Reizes bis zum ersten negativen Peak (N10-Amplitude) wird als N10-Latenz bezeichnet. Die seitengetrennte Ermittlung der N10-Latenz ergab bei Messung 1 für die rechte Seite einen Mittelwert von 10,74 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 0,60$ ms und einem Median von 10,83 ms. Für die linke Seite wurde ein Mittelwert von 10,85 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 0,70$ ms sowie ein Median von 10,94 ms bestimmt.

In der Zusammenfassung der rechten und linken Seite ergab sich ein Mittelwert von 10,80 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 0,65$ ms und ein Median von 10,83 ms. Die Berechnung der Differenz beider Seiten erfolgte einheitlich nach der Notation rechte Seite minus linke Seite und ergab einen Mittelwert von -0,12 ms und einer Standardabweichung von $\pm 0,36$ ms. Der Median betrug -0,11 (siehe Abbildung 18, Boxplot 4).

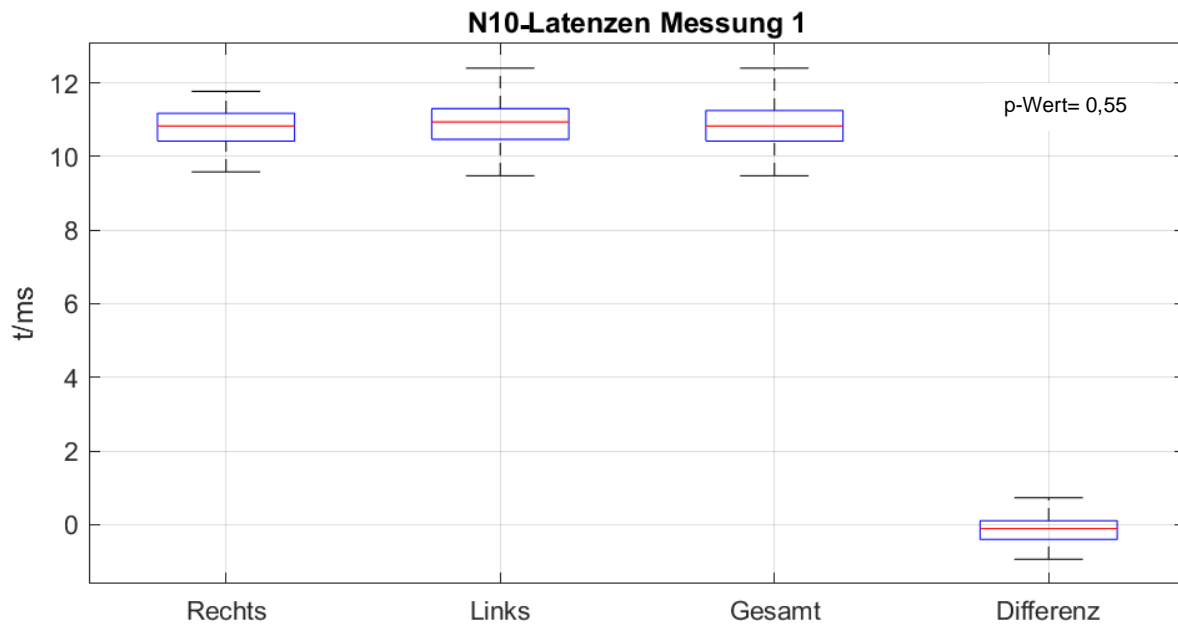


Abbildung 18: Darstellung der N10-Latenzen als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der ersten Messung. Erkennbar ist die geringe Differenz mit einem Mittelwert von -0,12 ms. Es handelt sich um nahezu gleichmäßige Verteilungen. Mit einem p-Wert von 0,55 zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Mittels dem zweiseitigen Signifikanztest ANOVA wurde der p-Wert mit 0,55 bestimmt. Varianzhomogenität und Normverteilung waren nicht auffällig. Somit lag zwischen rechter und linker Körperseite kein signifikanter Unterschied vor.

Ausreißer ließen sich nicht nachweisen.

Neuheitendetektion - Phasen-Synchronisationsvektor und Verschiebungsvektor

Der Phasen-Synchronisationsvektor repräsentiert dimensionslos die Signalstabilität der Einzelsignale der VEMP. Durch ihn werden Einflüsse in den single sweeps veranschaulicht (vergleiche Kapitel Material und Methoden). Je höher der Wert des Phasen-Synchronisationsvektors ist, desto ähnlicher ist die gemessene Einzelableitung der Idealfunktion eines VEMP (34). Durch ihn können entsprechende Unterschiede besser klassifiziert werden, beispielsweise otolithenbezogene versus nervale Komponenten (34).

Im ersten Messdurchgang ergab sich für die rechte Seite ein Mittelwert des Phasen-Synchronisationsvektors von 17,19 mit einer Standardabweichung von $\pm 1,75$ und einem Median von 17,54. Linksseitig ergab die Analyse einen Mittelwert von 17,33 mit einer Standardabweichung von $\pm 1,55$ bei einem Median von 17,30.

Bei seitenunabhängiger Betrachtung des Phasen-Synchronisationsvektors ließ sich im ersten Messdurchgang ein Mittelwert von 17,26 mit einer Standardabweichung von $\pm 1,64$ ermitteln, der Median betrug 17,39. Der Seitenunterschied beider Phasenvektoren (rechts minus links) ergab eine

Differenz mit einem Mittelwert von $-0,13$ bei einer Standardabweichung von $\pm 0,73$. Der Median dieser Zuordnung betrug $-0,06$.

Mittels dem zweiseitigen Signifikanztest ANOVA wurde nach Prüfung auf Varianzhomogenität und Normverteilung der p-Wert mit 1 bestimmt. Dies spricht gegen signifikante Unterschiede der beiden Messeiten.

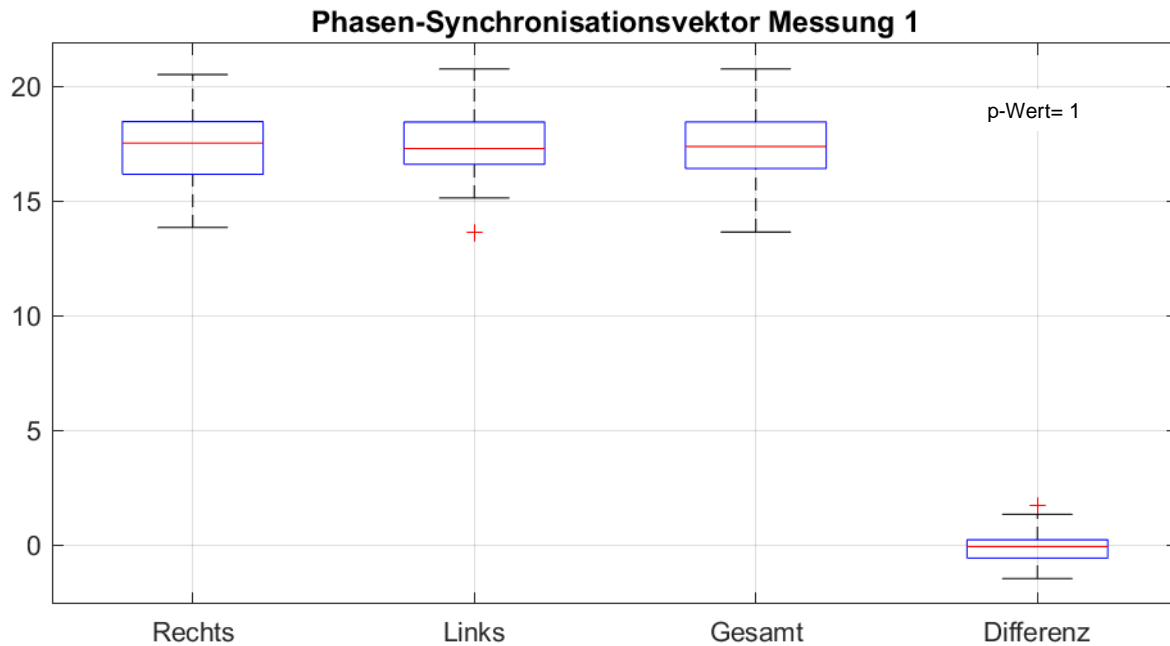


Abbildung 19: Darstellung des Phasen-Synchronisationsvektors als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der ersten Messung. Der p-Wert ergab mit 1 keine signifikanten Unterschiede.

Vom Analyseprogramm wurden auf der linken Seite und in der Differenzanalyse Ausreißer festgestellt, links: einmal unterhalb der Darstellung, Proband Nummer 23 mit einem Wert von 13,66, Differenz: einmal oberhalb der Darstellung mit einem Wert von 1,76. Die Schiefe der Verteilungen war in der Gesamtbetrachtung ausgeglichen, wobei auf der rechten Seite und in der Differenzbetrachtung eine leichte Linksschiefe vorlag, der Median war größer als der Mittelwert. Für die linke Seite ergab sich eine leichte Rechtsschiefe.

Der Phasen-Verschiebungsvektor als Differenzvektor der Phasen-Synchronisationsvektoren beider Seiten ergab für Messzeitpunkt 1 einen Mittelwert von 3,51 mit einer Standardabweichung von $\pm 2,09$ und einem Median von 3,73. Wie im Boxplot erkennbar (Abbildung 20), handelt es sich hier um eine linksschiefe Verteilung. Ausreißer wurden keine ermittelt.

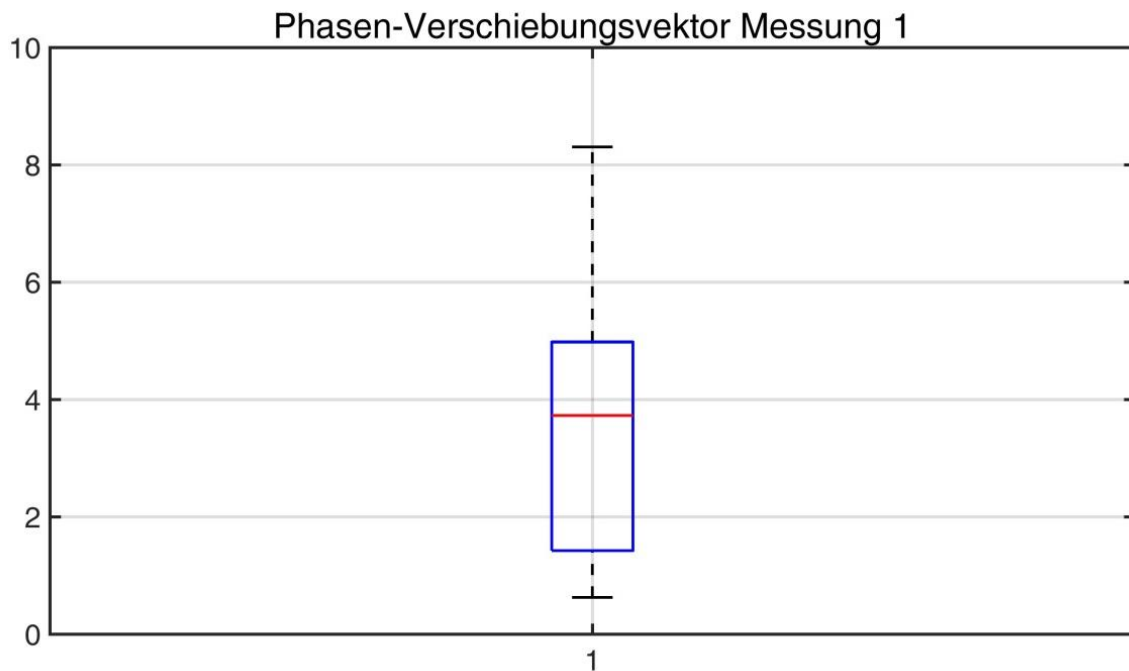


Abbildung 20: Darstellung des Phasen-Verschiebungsvektor als Boxplot der ersten Messung. Bei einem Median von 3,73 und einem Mittelwert von 3,51 handelt es sich hier um eine linksschiefe Verteilung.

4.3 Ergebnisse der zweiten Messung

Die N10-Amplitude und Asymmetrie Ratio

Auch zum Messzeitpunkt 2 ließen sich bei allen Probanden (n=25) N10-Amplituden ableiten.

In diesem zweiten Messdurchgang ergab sich in der seitengetrennten Betrachtung für die rechte Seite ein Mittelwert von 18,18 μV mit einer Standardabweichung von $\pm 5,68 \mu\text{V}$, sowie für die linke Seite ein Mittelwert von 19,20 μV mit einer Standardabweichung von $\pm 6,87 \mu\text{V}$.

Der Median lag für die rechte Seite in der zweiten Messung bei 19,86 μV . Für die linke Seite betrug er 18,86 μV .

In der Gesamtbetrachtung beider Seiten ließ sich der Mittelwert der N10-Amplitude der zweiten Messung mit 18,69 μV und einer Standardabweichung von $\pm 6,26 \mu\text{V}$ ermitteln.

Der Median der Gesamtbetrachtung lag bei 19,20 μV . Die Differenz beider Seiten zueinander, berechnet nach der Notation rechte Seite minus linke Seite, ergab für den zweiten Messdurchgang einen Mittelwert von -1,02 μV und einer Standardabweichung von 4,33 μV . Der Median ließ sich mit 0,88 μV berechnen.

Mittels dem zweiseitigen Signifikanztest ANOVA wurde der p-Wert mit 0,73 bestimmt. Zuvor wurde auf Varianzhomogenität und Normalverteilung geprüft, welche nicht auffällig waren. Somit lag zwischen beiden Messseiten kein signifikanter Unterschied vor.

In der Gesamtbetrachtung zeigten sich bei der Analyse der Verteilung zwei statistische Ausreißer, einer unterhalb des Boxplots mit einem Wert von $32,35 \mu\text{V}$, Proband Nummer. 21, einer oberhalb des Boxplots mit einem Wert von $4,82 \mu\text{V}$, Proband Nummer 20.

Dies ist in Abbildung 21 detailliert dargestellt.

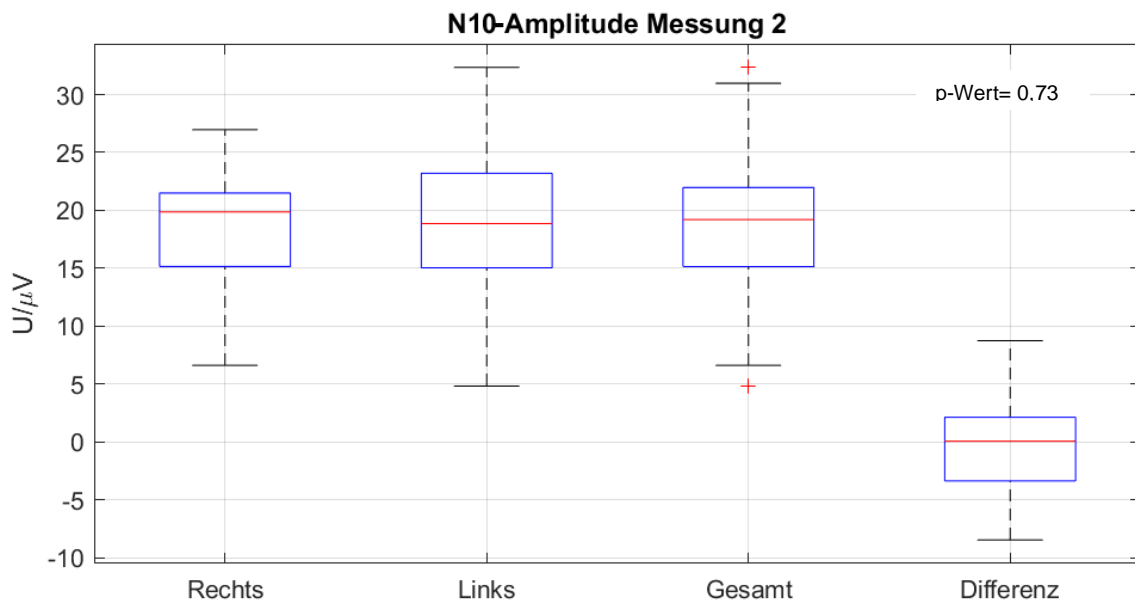


Abbildung 21: Darstellung der N10-Amplituden als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der zweiten Messung. In der Amplitudenverteilung der Gesamtdarstellung zeigen sich ein Ausreißer oberhalb ($32,35\mu\text{V}$) und ein Ausreißer unterhalb der Darstellung ($4,82 \mu$). Der p-Wert betrug 0,73.

Wie aus der Abbildung 21 ebenfalls ersichtlich wird, zeigen sich der Boxplot 1, 3 und 4 linksschief, der Median ist größer als der Mittelwert. Boxplot 2 stellt eine rechtsschiefe Verteilung dar, der Medianwert kleiner als Mittelwert.

Das Verhältnis beider Amplituden zueinander, die Asymmetrie Ratio (AR) ergab für den Messzeitpunkt 2 in der Gesamtbetrachtung beider Seiten einen Mittelwert von 0,09 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,07$ (siehe Abbildung 22).

Der Median lag bei 0,09. Ausreißer wurden hier nicht ermittelt.

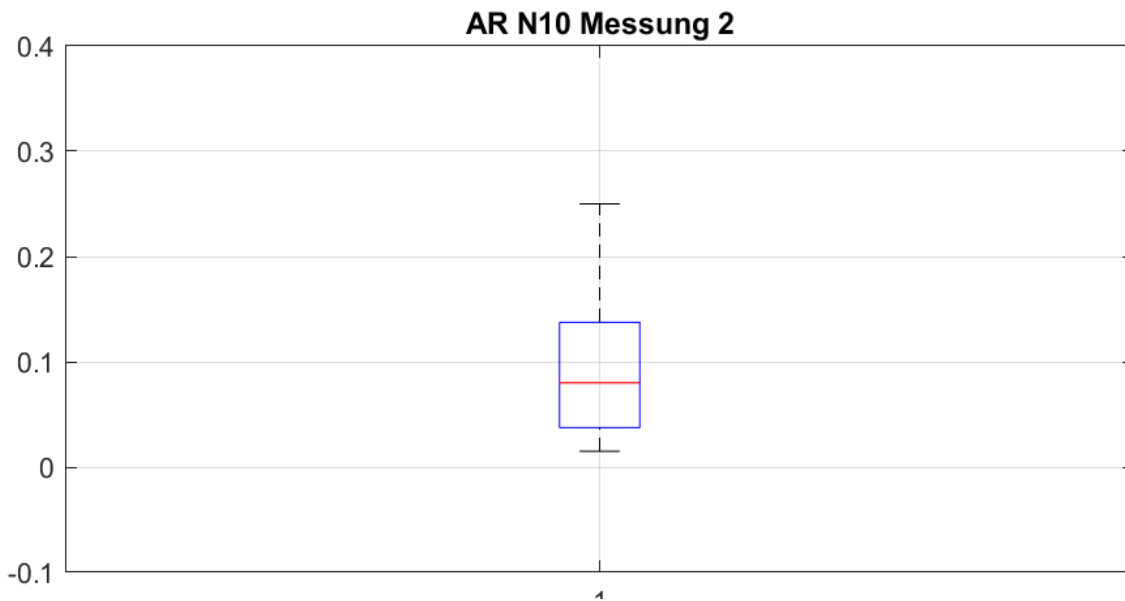


Abbildung 22: Darstellung der AR der N10-Amplituden als Boxplot der zweiten Messung. Der Mittelwert lag bei $0,09 \pm 0,07$. Der Median betrug 0,09. Es handelt sich um eine leicht rechtsschiefe Verteilung.

Die N10-Latenz

Die N10-Latenz als Zeit zwischen Beginn der Reizauslösung und erstem negativen Peak ergab bei seitengetrennter Betrachtung zum zweiten Messzeitpunkt für die rechte Seite einen Mittelwert von 10,61 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 0,77$ ms und für die linke Seite einen Mittelwert von 10,64 ms mit einer Standardabweichung $\pm 0,70$ ms.

Der ermittelte Median ließ sich für den zweiten Messdurchgang der rechten Seite mit 10,63 ms und für die linke Seite mit 10,73 ms berechnen.

In der Zusammenfassung der rechten und linken Seite zeigte die N10-Latenz im zweiten Messdurchgang einen Mittelwert von 10,63 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 0,73$ ms. Der Median ließ sich mit 10,63 ms ermitteln. Die Differenz beider Seiten ergab einen Mittelwert von -0,03 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 0,43$ ms. Der Median betrug 0,00 ms (siehe Abbildung 23).

Die Bestimmung der Signifikanz zwischen den Latenzen beider Körperseiten mittels zweiseitiger ANOVA ergab mit einem p-Wert von 0,77 keinen signifikanten Unterschied beider Seiten. Varianzhomogenität und Normverteilung waren nicht auffällig.

In der statistischen Auswertung zeigte sich für die rechte Seite ein Ausreißer unterhalb der Darstellung, Proband Nummer 22 mit einem Wert von 8,44 ms. Auch für die linke Seite ließ sich ein Ausreißer oberhalb des Boxplots darstellen, Proband Nummer 29 mit einem Wert von 11,98. In der Gesamtbetrachtung sind diese Ausreißer unterhalb ebenfalls darzustellen, zusätzlich zeigt sich ein Ausreißer oberhalb der Darstellung, Proband Nummer 29 mit einem Wert von 12,29 ms.

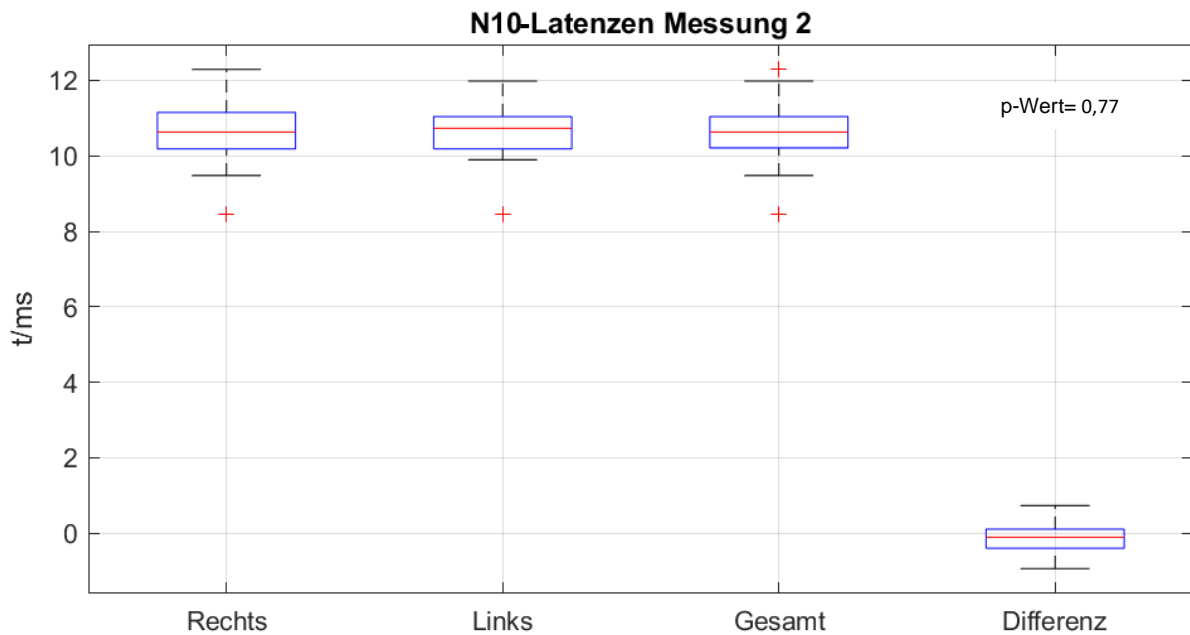


Abbildung 23: Darstellung der N10-Latenzen der zweiten Messung als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz). Dargestellt sind auch die Ausreißer. Im Boxplot 4 lässt sich die geringe Differenz mit einem Mittelwert von -0,03 erkennen. Der p-Wert betrug 0,77 und ergab damit keinen signifikanten Unterschied.

Wird die Verteilung der Werte betrachtet, so zeigt sich für die rechte Seite, die linke Seite und die Differenz beider Seiten eine nahezu ausgeglichene Verteilung, sie sind dezent linksschief. In der Gesamtbetrachtung ließ sich eine ausgeglichene Verteilung feststellen.

Neuheitendetektion -Phasen-Synchronisationsvektor und Verschiebungsvektor

Bei seitengetrennter Betrachtung des Phasen-Synchronisationsvektors zeigte sich in diesem zweiten Messdurchgang für die rechte Seite ein Mittelwert von 16,57 mit einer Standardabweichung von $\pm 3,21$ und einem Median von 17,51. Die linke Seite ergab einen Mittelwert von 16,73 mit einer Standardabweichung von $\pm 3,01$ und einem Median von 17,68. Bei einem höheren Median als Mittelwert stellen sich die rechte und linke Seite jeweils mit einer linksschiefen Verteilung dar (Abbildung 24).

Der Phasen-Synchronisationsvektor in Gesamtbetrachtung beider Körperseiten ließ sich zum Messzeitpunkt 2 mit einem Mittelwert von 16,66 bei einer Standardabweichung von $\pm 3,08$ ermitteln. Der Median lag bei 17, 55. Damit handelt es sich um eine linksschiefe Verteilung, der Median ist größer als der Mittelwert.

Die Differenz zwischen rechter und linker Seite, berechnet nach rechter Seite minus linke Seite, ergab einen Mittelwert von -0,15 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,93$. Der Median lag bei -0,01. Es liegt somit eine leichte linksschiefe Verteilung vor, Median ist größer als der Mittelwert.

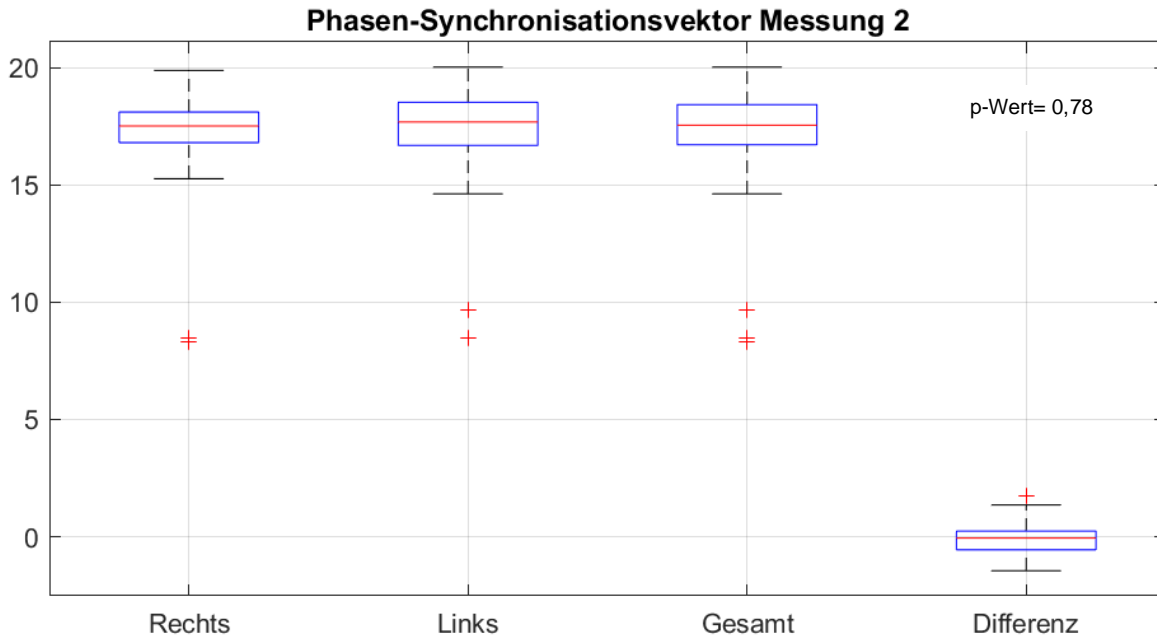


Abbildung 24: Darstellung des Phasen-Synchronisationsvektors als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der zweiten Messung. Erkennbar ist die geringe Differenz mit einem Mittelwert von -0,15. Ein signifikanter Unterschied zwischen rechter und linker Seite bestand nicht ($p= 0,78$). Ausreißer sind, wie oben beschrieben ebenfalls abgebildet.

Die Überprüfung auf Varianzhomogenität erfolgte ebenfalls mittels Levene-Tests. In der Auswertung des Kolmogorov-Smirnov-Tests zur Beurteilung der Normalverteilung ließ sich jedoch für die Phasen-Synchronisationsvektoren der Messung 2 keine Normalverteilung nachweisen. Die Berechnung mittels ANOVA war daher in diesem Falle nicht möglich. Die Berechnung erfolgte aus diesem Grund mittels Mann-Whitney-U-Test. Hier ergab sich ein p-Wert von 0,78 für die Messung 2. Somit lag hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied vor.

In der statistischen Analyse ließen sich für die rechte Seite drei Ausreißer unterhalb der Quantile feststellen, Proband Nummer 23 mit einem Wert von 8,32, Proband Nummer 15 und 21 mit einem Wert von 8,48. Für die linke Seite ließen sich drei Ausreißer detektieren, Proband Nummer 23 mit einem Wert von 8,47, Proband Nummer 15 und 21 mit einem Wert von 9,64.

Die vom Berechnungsprogramm analysierten Ausreißer verschwanden nicht in der Gesamtbetrachtung. So sind sechs Ausreißer unterhalb des Boxplots zu erkennen, Proband Nummer 15 und 21 mit einem Wert von 9,64, Proband Nummer 15 und 21 mit einem Wert von 8,43 sowie Proband Nummer 23 mit Werten von 8,47 und 8,32.

Der Phasen-Verschiebungsvektor beider Seiten ergab für den zweiten Messdurchgang einen Mittelwert von 3,35 und eine Standardabweichung von $\pm 2,47$. Der Median betrug 2,63, es handelt sich hier also um eine rechtsschiefe Verteilung, wie im Boxplot der Abbildung 25 zu erkennen ist. Der

Medianwert ist kleiner als der Mittelwert. Die Auswertung ergab zwei Ausreißer oberhalb der Darstellung, Proband Nummer 25 mit einem Wert von 8,68 sowie Proband Nummer 27 mit einem Wert von 8,72.

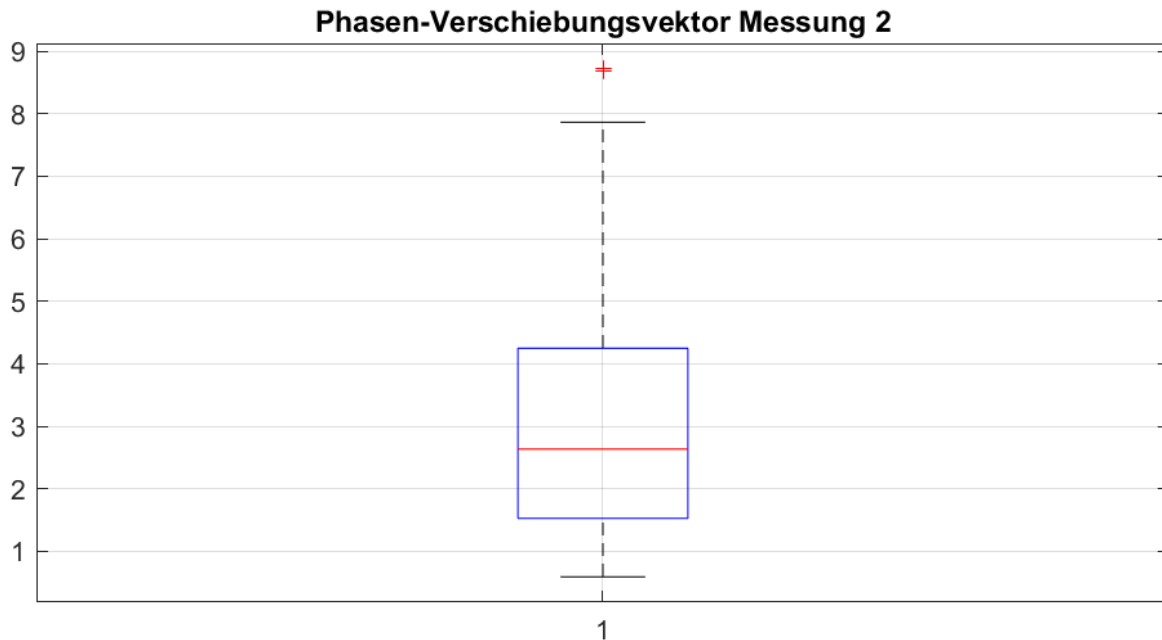


Abbildung 25: Darstellung des Phasen-Verschiebungsvektor als Boxplot der zweiten Messung. Es handelt sich hier um eine rechtsschiefe Verteilung. Es sind zwei Ausreißer oberhalb der Darstellung zu erkennen.

4.4 Vergleich beider Messzeitpunkte

Die N10-Amplitude und Asymmetrie Ratio

Wie in den vorherigen Kapiteln soll in diesem Abschnitt zunächst die seitengetrennte Analyse (rechte und linke Seite) dargestellt und dann auf die Gesamtbetrachtung eingegangen werden.

In der seitengetrennten Aufarbeitung des Vergleichs der N10-Amplitude lag die Differenz der beiden Mittelwerte von Messung 1 und Messung 2 für die rechte Seite bei $0,61 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 4,08 \mu\text{V}$. Der Median betrug $-0,12 \mu\text{V}$.

Der durchgeführte zweiseitige t-Test (ANOVA) ergab für die Messung der rechten Seite beider Messzeitpunkte einen p-Wert von 0,72 bei einem zuvor geprüften Levene-Test auf Varianzhomogenität von 0,45. Der zuvor berechnete Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte eine Normalverteilung der Daten. Auch für die linke Seite beider Messzeitpunkte wurde mittels zweiseitigen Signifikanztest ANOVA ein p-Wert bestimmt. Er betrug 0,99. Zuvor wurde auf

Varianzhomogenität und Normalverteilung geprüft, welche nicht auffällig waren (Levene-Test von $p=0,87$). Ausreißer ließen sich nicht darstellen. Dies wird durch die nachfolgende Abbildung 26 veranschaulicht.

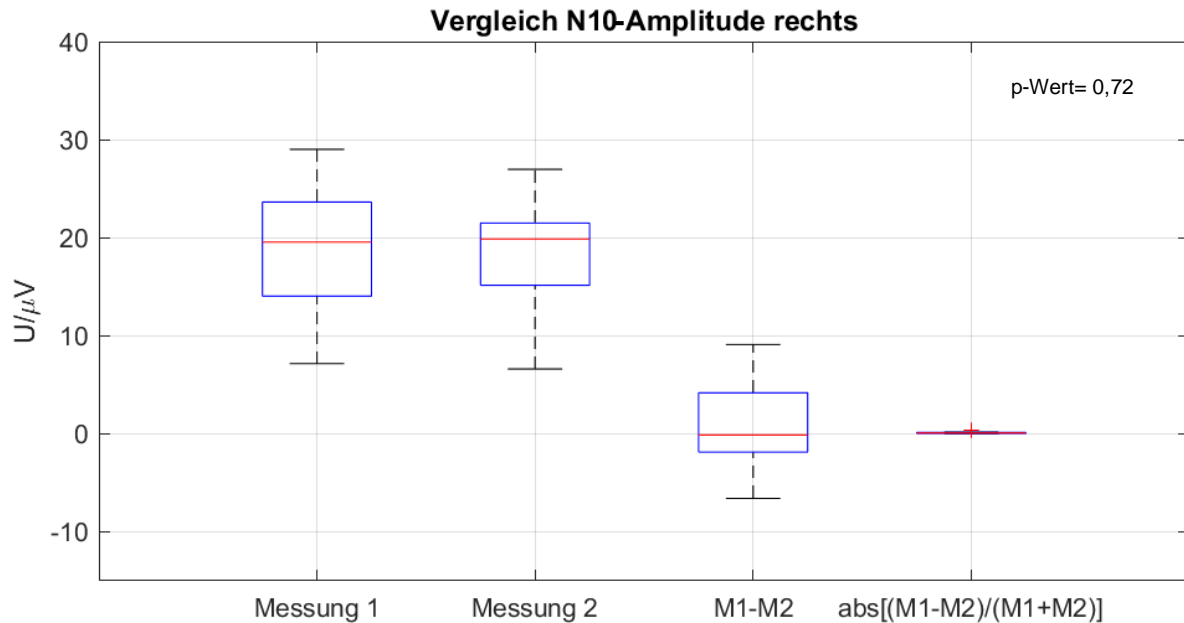


Abbildung 26: Darstellung der N10-Amplitude der rechten Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 sowie Darstellung der Differenz der Messungen zueinander. Erkennbar ist die geringe Abweichung der Amplituden zueinander.

Die Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Messdurchgängen lag für die linke Seite bei $-0,03 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 5,26 \mu\text{V}$. Der Median betrug $0,52 \mu\text{V}$ (siehe Abbildung 27). Somit ergaben sich auch auf der linken Seite keine signifikanten Abweichungen zwischen beiden Messdurchgängen. In der Darstellung der Differenz beider Messzeitpunkt der linken Seite zeigte sich ein Ausreißer oberhalb des Boxplots mit einem Wert von $13,19$.

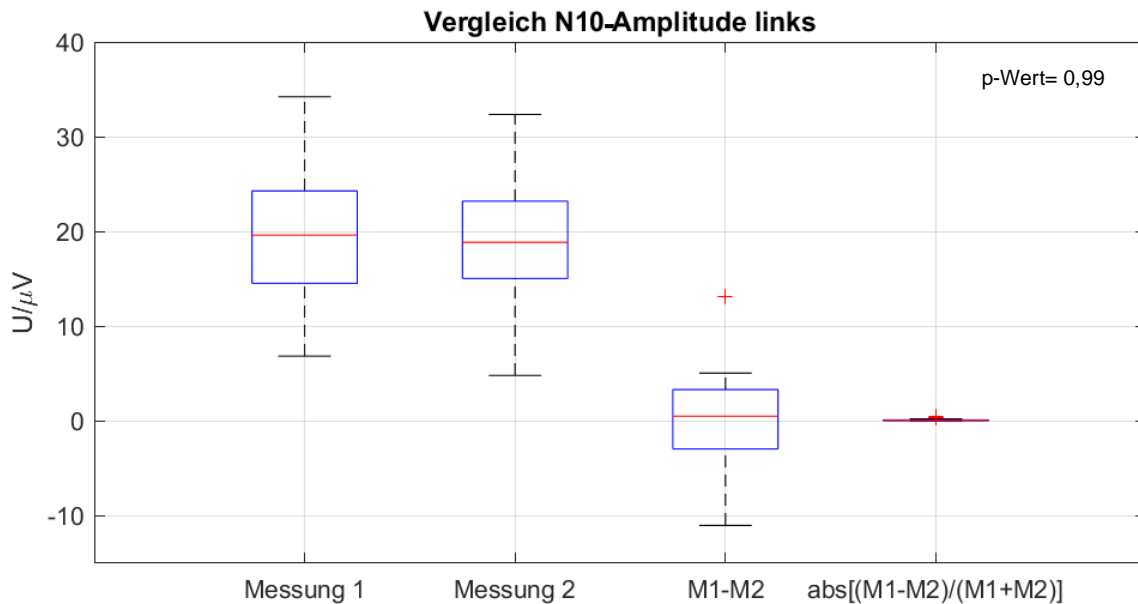


Abbildung 27: Darstellung der N10-Amplituden der linken Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 sowie die Darstellung der Differenz zwischen Messung 1 und Messung 2. Eine signifikante Abweichung beider Messzeitpunkte der linken Seite ergab sich nicht.

Zur Auswertung der Test-Retest-Reliabilität erfolgte die Analyse mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten. Werte über 0,6 stellen eine starke Korrelation und somit gute Reliabilität dar (12). Der Korrelationskoeffizient betrug für die N10-Amplitude der rechten Seite beider Messdurchgänge 0,629 und für die linke Seite 0,809. Dies ist in Tabelle 1 dargestellt.

Werden die Körperseiten zu einer Gesamtbetrachtung zusammengefasst, lag im Vergleich der N10-Amplitude beider Messzeitpunkte der differentielle Unterschied bei $-0,70 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 4,22 \mu\text{V}$. Der Median betrug $-0,01 \mu\text{V}$. Dies wird in der nachfolgenden Darstellung verdeutlicht (Abbildung 28).

Der mittels zweiseitigen t-Test (ANOVA) ermittelte p-Wert ergab 0,73 und damit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten der N10-Amplitude. Die vorherige Prüfung mittels Levene-Tests und Kolmogorov-Smirnov-Tests bestätigte Varianzgleichheit und Normalverteilung.

Die Auswertung der Korrelation nach Pearson für die N10-Amplitude der Gesamtbetrachtung beider Messzeitpunkte ergab einen Wert von 0,770 und damit eine starke Korrelation.

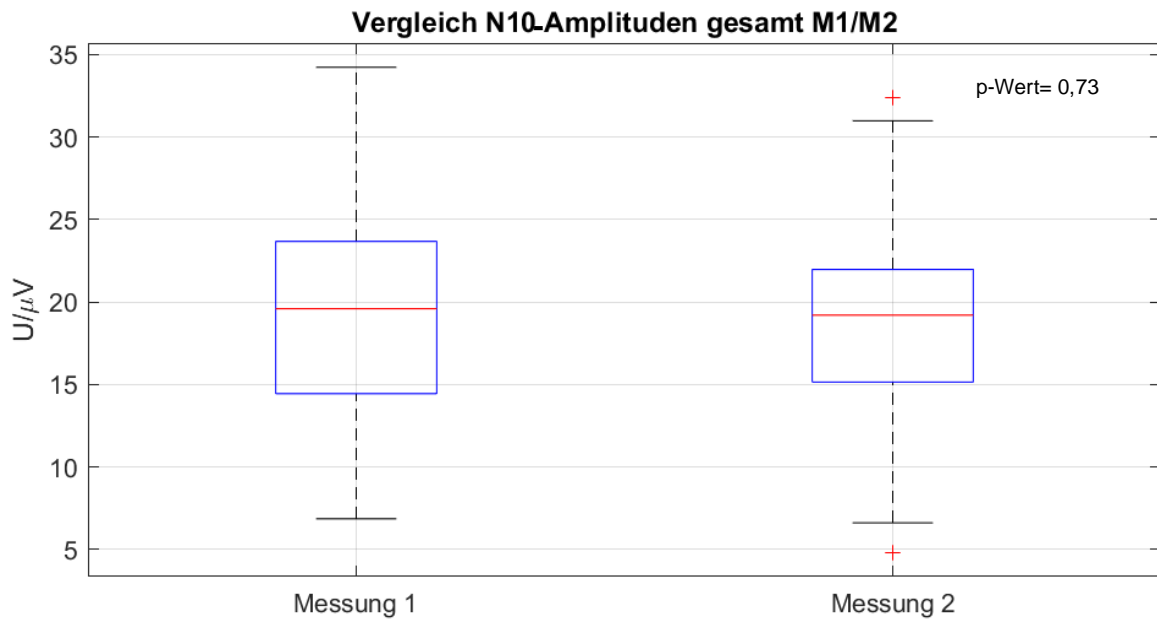


Abbildung 28: Darstellung der N10-Amplitude beider Seiten zusammen zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2. In der statistischen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen erster und zweiter Messung ($p=0,73$). In der zweiten Messung ließen sich zwei Ausreißer erkennen, einer oberhalb, einer unterhalb des Boxplots, vergleiche Kapitel 4.3.

Die Asymmetrie Ratio (AR) als Goldstandard zur Feststellung eines vestibulären Defizits zeigte durch die Zusammenfassung beider Messzeitpunkte bei einer seitengetrennten Betrachtung der Symmetrie eine AR der rechten Seite einen Mittelwert von 0,10 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,10$ und eine AR für die linke Seite einen Mittelwert von 0,09 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,08$ (Abbildung 29). Ein Ausreißer oberhalb der Darstellung wurde jeweils für die rechte und die linke Seite mit einem Wert von 0,30 ermittelt.

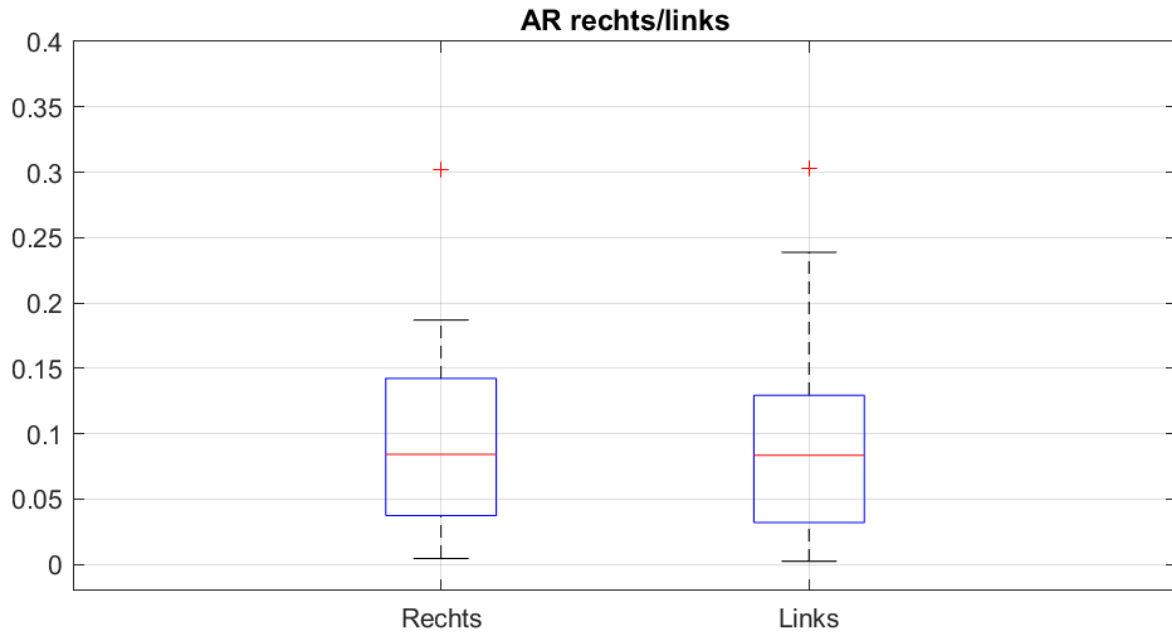


Abbildung 29: Darstellung der AR der N10-Amplitude der rechten und linken Seite beider Messzeitpunkte. Die geringe Abweichung lässt sich erkennen.

Bei Vergleich beider Messzeitpunkte durch die Zusammenfassung beider Körperseiten ergab sich eine Abweichung mit einem differentiellen Mittelwert von -0,01 mit einer Standardabweichung von 0,09 zwischen Messung 1 und Messung 2, sie ist damit sehr gering. Der Median betrug -0,01. Es handelt sich somit um eine gleichmäßige Verteilung. Zur Veranschaulichung dient die nachfolgende Abbildung (Abbildung 30).

Die Signifikanzprüfung erfolgte auch hier mittels ANOVA. Es ergab sich ein p-Wert von 0,55. Der zuvor durchgeführte Levene-Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität zeigte einen p-Wert von 0,70. Es lag eine Normalverteilung vor.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient ergab für die AR 0,112 (Tabelle 2).

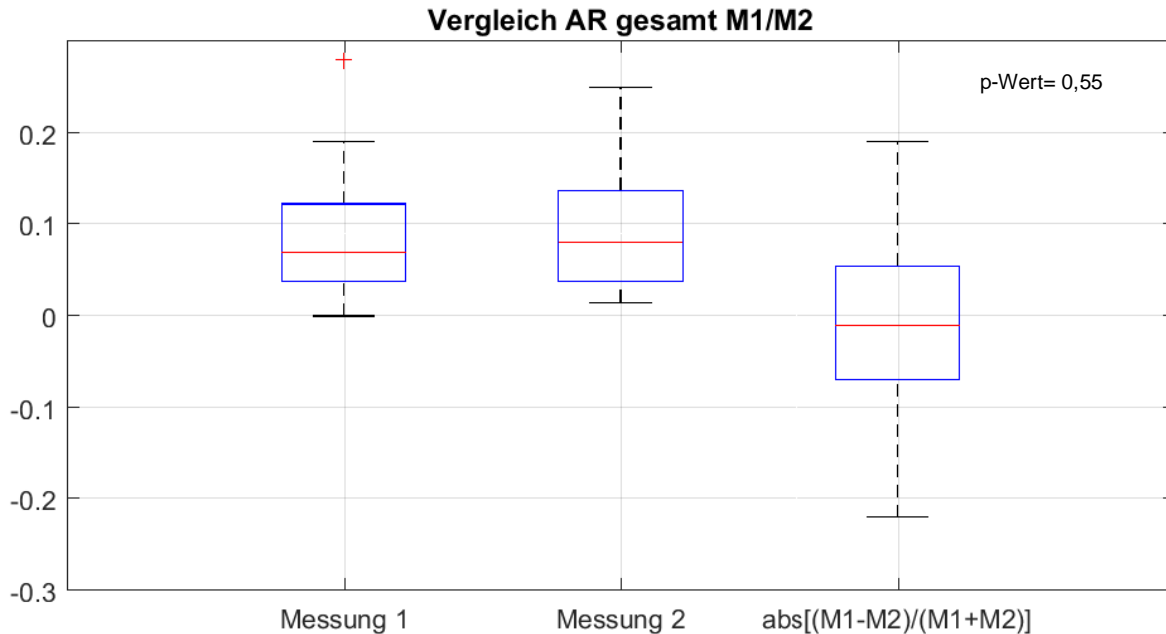


Abbildung 30: Darstellung der AR in der Gesamtbetrachtung zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 sowie der differentiellen Abweichung zwischen Messung 1 und Messung 2. Mit einem differentiellen Mittelwert von 0,07 handelte es sich um eine sehr geringe Abweichung. Die AR waren zu beiden Messzeitpunkten gering. Der Ausreißer oberhalb des Boxplots der Messung 1 ließ sich mit 0,28 ermitteln, vergleiche Kapitel 4.2.

Die N10-Latenz

Bei seitengetrentem Vergleich der N10-Latenz der beiden Messdurchgänge zeigte sich eine Differenz der Latenzen der rechten Seite mit einem Mittelwert von 0,13 ms mit einer Standardabweichung von 0,77 ms. Der Median betrug -0,01 ms (Abbildung 31). Im Vergleich der N10-Latenzen der beiden Messdurchgänge der linken Seite ergab sich ein Mittelwert von 0,21 ms mit einer Standardabweichung von 0,69 ms. Der Median betrug 0,10 ms (Abbildung 32).

Der mittels zweiseitiger ANOVA ermittelte p-Wert mit $p=0,52$ zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Messung 1 und 2 der rechten Seite, sowie ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Bereich der linken Seite mit einem p-Wert von 0,22. Die zuvor erfolgte Auswertung mittels Levene-Tests ergab für die rechte Seite einen p-Wert von 0,53 und für die linke Seite einen p-Wert von 0,89. Wie auch bei der N10-Amplitude herrschte hier eine Normalverteilung. Ausreißer ließen sich nicht ermitteln. Die folgenden Abbildungen stellen dies dar (Abbildung 31 und 32).

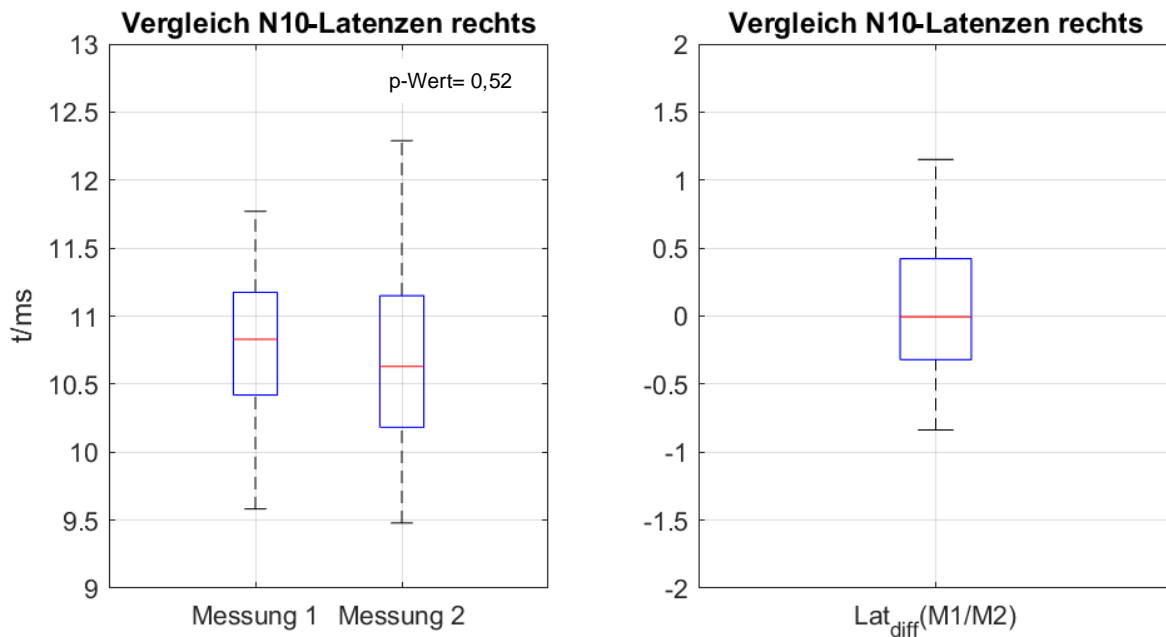


Abbildung 31: Auf dem linken Bildabschnitt Darstellung der N10-Latenzen der rechten Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2, vergleiche Kapitel 4.2 und 4.3. Der rechte Bildabschnitt stellt die Differenz der rechten N10-Latenz zwischen Messung 1 und Messung 2 mit einem Mittelwert von 0,13 ms dar. Es handelt sich um homogene Strukturen.

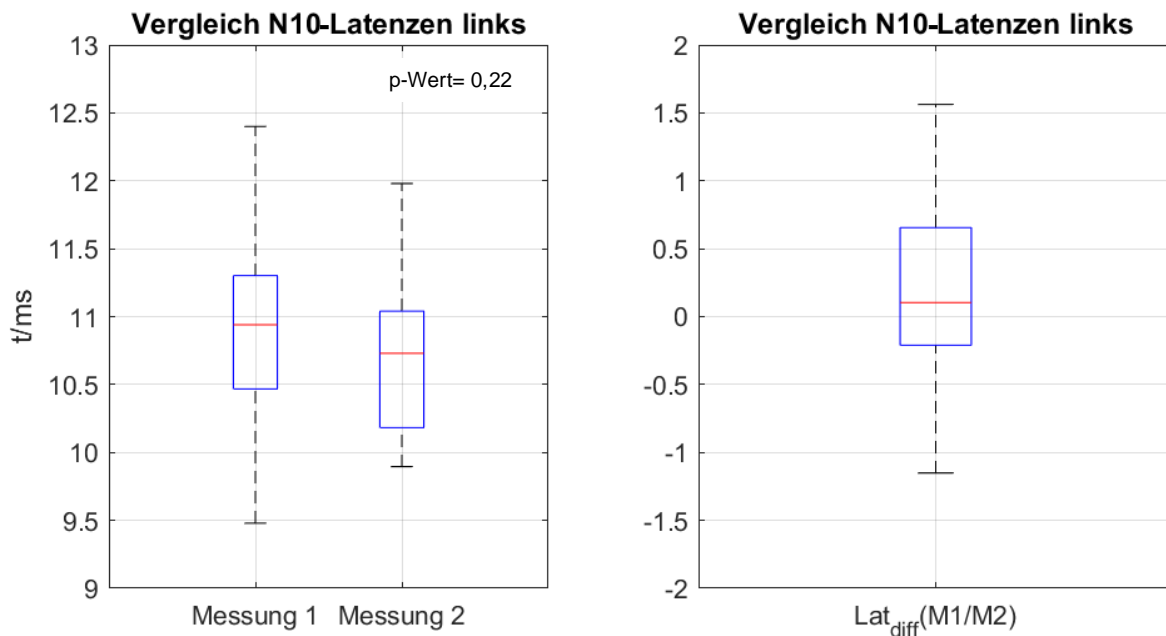


Abbildung 32: Auf dem linken Bildabschnitt Darstellung der N10-Latenzen der linken Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2, vergleiche Kapitel 4.2 und 4.3. Der rechte Bildabschnitt stellt die Differenz der linken N10-Latenz zwischen Messung 1 und Messung 2 mit einem Mittelwert von 0,21 ms dar. Wie auf der rechten Seite handelt es sich auch hier um homogene Strukturen.

Eine seitengetrennte Untersuchung der Korrelation nach Pearson als Indikator der Reliabilität zeigte für die N10-Latenz der rechten Seite für beide Messzeitpunkte ein Wert von 0,659. Die linke Seite zeigte einen Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,361 beider Messdurchgänge.

Im Vergleich der N10-Latenzen beider Messzeitpunkte in der Gesamtbetrachtung beider Messseiten ergab für die Probandengruppe eine absolute Differenz der Messung 1 und Messung 2 zueinander mit einem Mittelwert von 0,17 ms sowie einer Standardabweichung von $\pm 0,68$ ms. Der Median betrug 0,0 ms. Dies ist in den Abbildungen 33 und 34 dargestellt. Mittels dem zweiseitigen Signifikanztest ANOVA wurde der p-Wert mit 0,21 bestimmt. Varianzhomogenität und Normverteilung waren nicht auffällig. Somit lag zwischen beiden Messzeitpunkten kein signifikanter Unterschied vor.

Nach Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Gesamtbetrachtung ergab sich ein Wert von 0,531 und damit eine gute Korrelation.

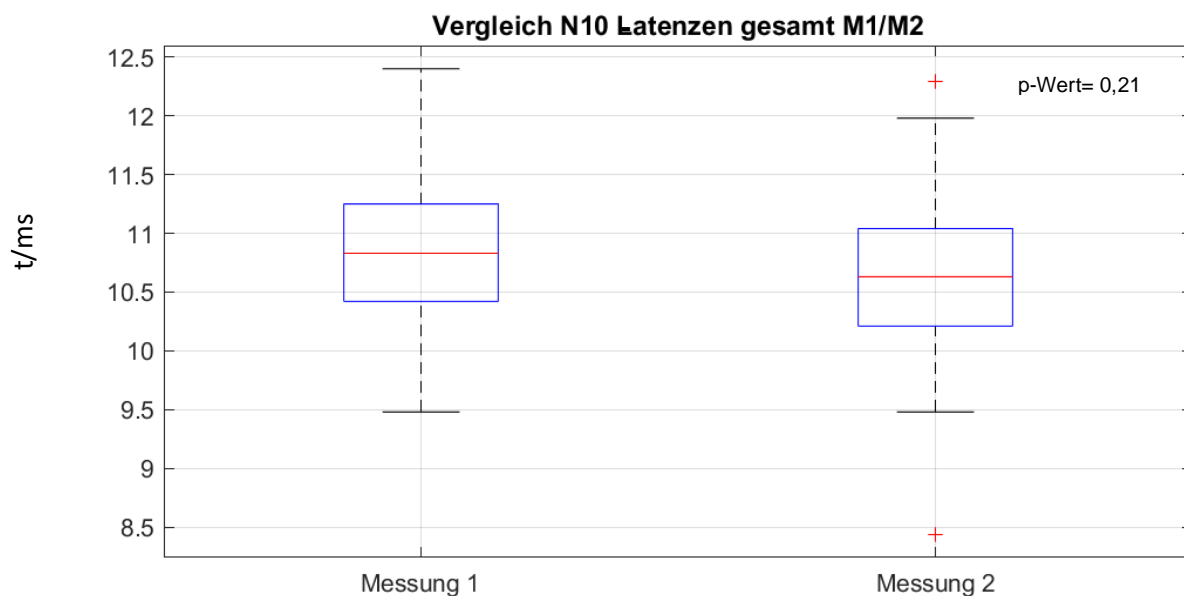


Abbildung 33: Darstellung der Gesamtbetrachtung der N10-Latenz zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2. Mit einem p-Wert von 0,21 lag kein signifikanter Unterschied zwischen Messung 1 und Messung 2 vor. Wie bereits in Kapitel 4.3 beschrieben, wurden für Messung 2 ein Ausreißer oberhalb (12,29 ms) und zwei Ausreißer unterhalb des Boxplots (8,44 ms) ermittelt.

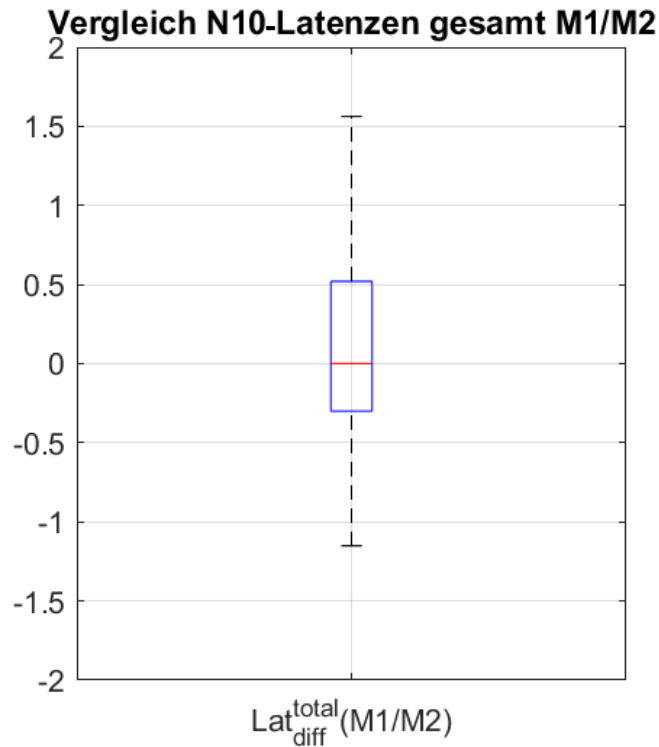
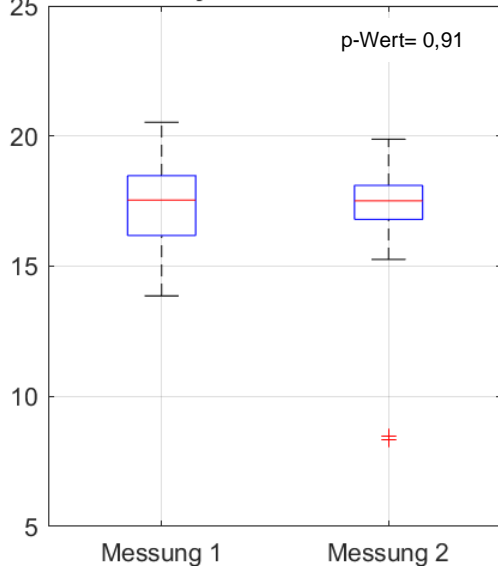


Abbildung 34: Darstellung der Differenz der Gesamtbetrachtung der N10-Latenz zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2. Mit einem differentiellen Mittelwert von 0,17 ms und einem Median von 0,00 ist die Abweichung sehr gering.

Der Phasen-Synchronisationsvektor und Verschiebungsvektor

Der Phasen-Synchronisationsvektor als Repräsentant der Signalstabilität wurde ebenfalls im Vergleich seitengetreunt betrachtet. Die Differenzen der beiden Phasen-Synchronisationsvektoren der rechten Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 lag bei 0,62 mit einer Standardabweichung von $\pm 2,35$. Der Median betrug 0,09. Die Differenz der linken Seite beider Messzeitpunkte ergab 0,60 mit einer Standardabweichung von $\pm 2,37$. Der Median betrug 0,76 für die linke Seite. Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Ausreißern der linken Seite der ersten und zweiten Messung, ließen sich für die Differenz drei Ausreißer oberhalb des Boxplots nachweisen (5,67; 5,18; 4,71). Abbildung 35 und 36 stellen dies dar.

Vergleich Phasen-Synchronisationsvektoren rechts



Differenz

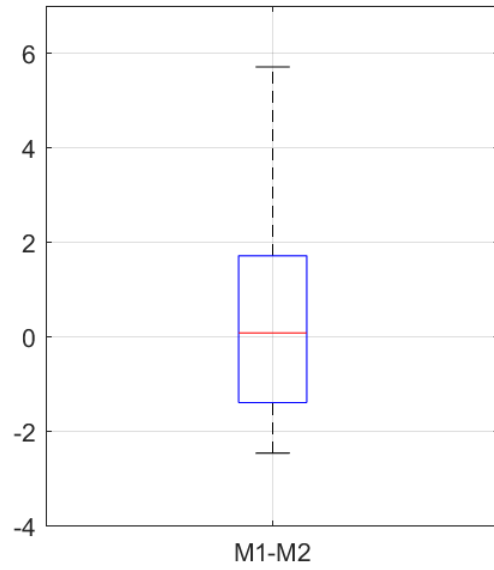
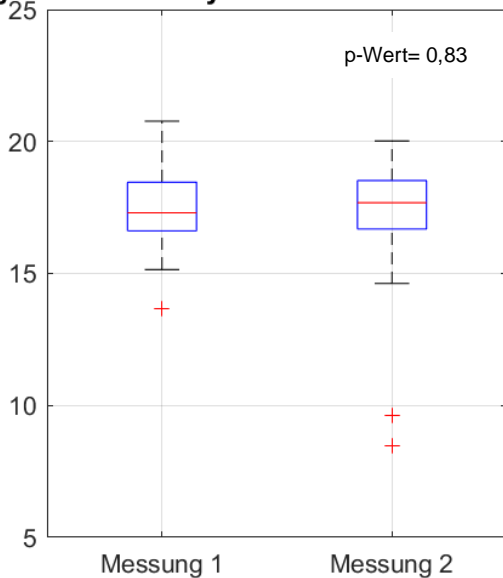


Abbildung 35: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren der rechten Seite zum Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2, vergleiche Kapitel 4.2 und 4.3, sowie der Differenz der Phasen-Synchronisationsvektoren der rechten Seite. Der differentielle Mittelwert der rechten Seite lag bei 0,62. Ausreißer ließen sich für die zweite Messung ermitteln, vergleiche Kapitel 4.3. Diese verschwinden in der Differenzdarstellung.

Vergleich Phasen-Synchronisationsvektoren links



Differenz

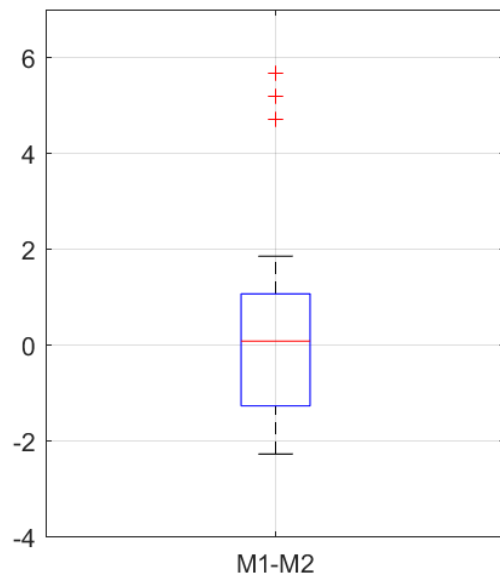


Abbildung 36: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren der linken Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 (Vgl. Kapitel 4.2 und 4.3) sowie der Differenz der Phasen-Synchronisationsvektoren der linken Seite. Der differentielle Mittelwert liegt bei 0,60. Die beschriebenen Ausreißer werden ebenfalls dargestellt.

Die Überprüfung auf Varianzhomogenität erfolgte mittels Levene-Tests. Für die rechte Seite ergab sich für die zwei Messzeitpunkte ein p-Wert von 0,20 und für die linke Seite von 0,09. Dies bestätigte die Varianzgleichheit. In der Auswertung des Kolmogorov-Smirnov-Tests ließ sich jedoch für die

Phasen-Synchronisationsvektoren der Messung 2 keine Normalverteilung nachweisen. Die Berechnung mittels ANOVA war daher auch in diesem Falle nicht möglich. Die Berechnung erfolgte daher mittels Mann-Whitney-U-Test. Für die rechte Seite ergab sich ein p-Wert von 0,91, für die linke Seite ein p-Wert von 0,83. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten bestanden hier nicht.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen beiden Messzeitpunkten ließ sich für die rechte Seite mit 0,67 und für die linke Seite mit 0,65 berechnen (Tabelle 2).

Ein Vergleich des zusammengefassten Phasen-Synchronisationsvektors beider Seiten der beiden Messdurchgänge zeigte keinen signifikanten Unterschied. Dies verdeutlichte der mittels zweiseitiger ANOVA ermittelte p-Wert von 0,22. Die Differenz lag hier bei einem Mittelwert von -0,61 und einer Standardabweichung von 2,33, der Median betrug 0,09 (Abbildung 37).

Zur Überprüfung der Reliabilität erfolgte auch hier die Berechnung der Korrelation nach Pearson. Bei einem Wert von 0,678 handelte es sich hier ebenfalls um gute Korrelation.

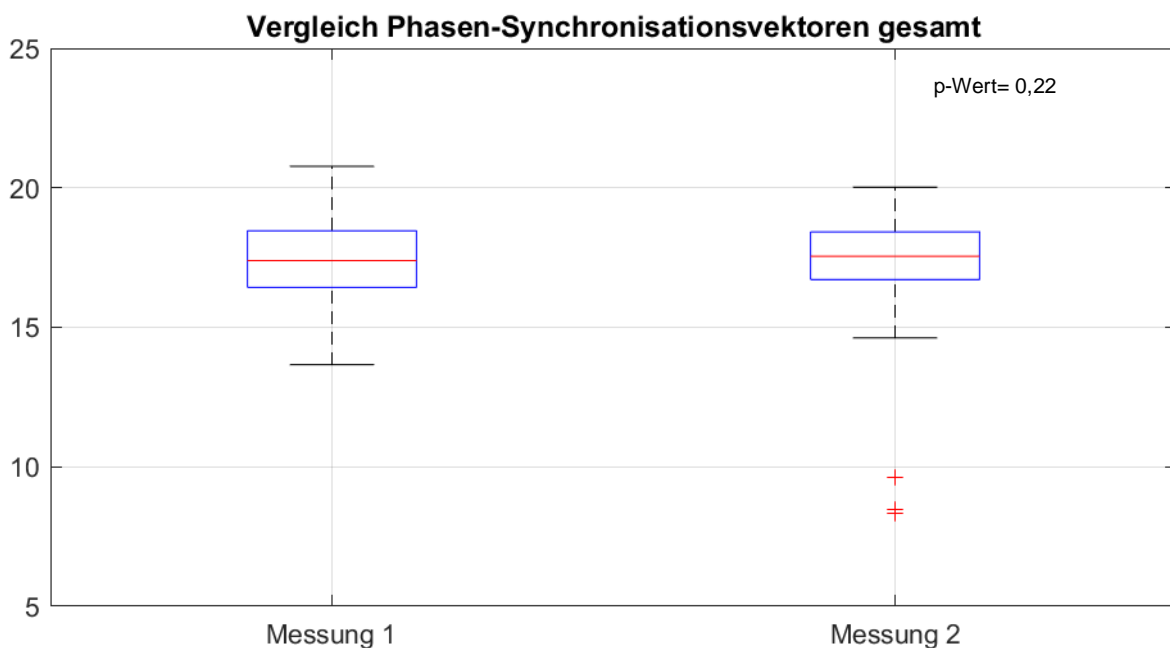


Abbildung 37: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren in der Gesamtbetrachtung zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt, dies ist am p-Wert von 0,22 erkennbar. In Messung 2 ließen sich sechs Ausreißer nachweisen, vergleiche Kapitel 4.3.

Der Differenzvektor $\Delta\phi$ der Phasen-Synchronisationsvektoren, der Phasen-Verschiebungsvektor, zeigte bei Betrachtung der ANOVA einen p-Wert von 0,80. Der vorher durchgeführte Levene-Test auf Varianzhomogenität ergab einen p-Wert von 0,64. Es handelte sich um Normalverteilung. Im

Vergleich der ersten zur zweiten Messung zeigte sich für die Differenz des Phasen-Verschiebungsvektors ein Mittelwert von 0,16 mit einer Standardabweichung von 3,45. Der Median betrug 0,08. Graphisch ist dies in Abbildung 38 dargestellt.

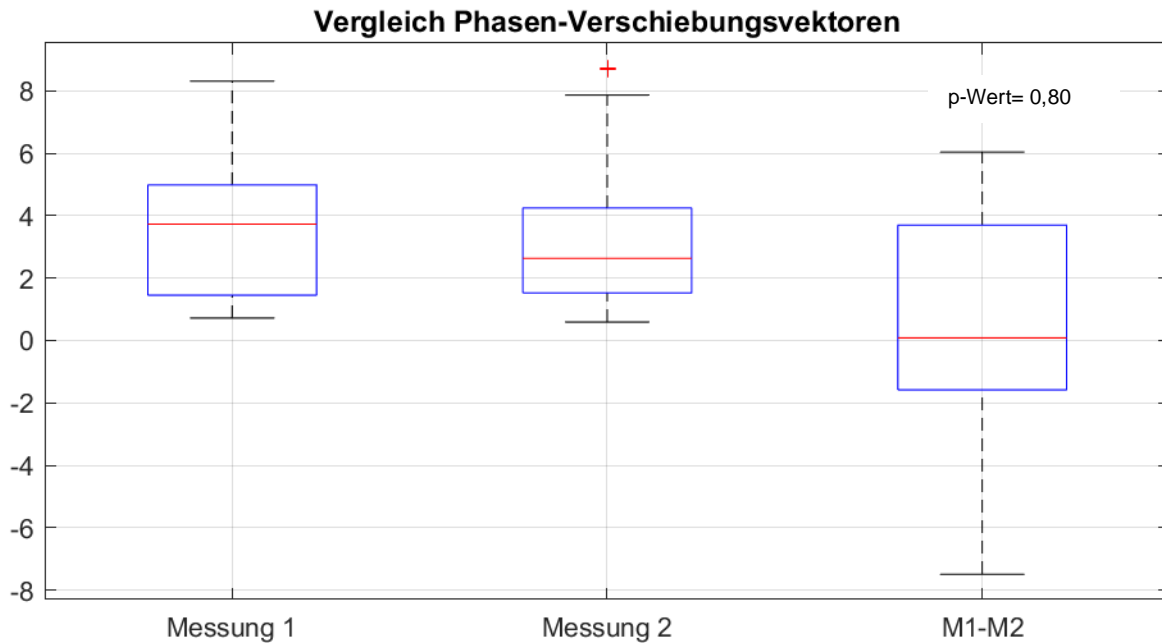


Abbildung 38: Darstellung des Phasen-Verschiebungsvektoren beider Messdurchgänge (Boxplot 1 und 2) und die Darstellung der Differenz beider Messdurchgänge (Boxplot 3).

Zur Prüfung der Reliabilität wurde hier ebenfalls eine Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten des Phasen-Verschiebungsvektors beider Messzeitpunkte durchgeführt. Dieser lag bei -0,098, dies wird in dem hier vorliegenden Fall mit einer Reliabilität von 0 definiert (Tabelle 2).

Gegenüberstellung von Signifikanz und Test-Retest-Reliabilität

In der nachstehenden Tabelle 2 werden alle berechneten Signifikanzen und die ermittelte Reliabilität aller gemessenen Variablen aufgeführt. In der ersten Spalte steht die Messgröße (Variable), in der zweiten Spalte der genutzte Test, gemäß den Ergebnissen der Vortestungen. Die dritte Spalte beziffert den dazugehörigen p-Wert, die vierte Spalte die Korrelation nach Pearson.

Variable	Verwendeter Test	p-Wert (Signifikanz)	Korrelation nach Pearson
N10 Amplitude der rechten Seite Messung 1 und 2	ANOVA	0,72	0,629
N10 Amplitude der linken Seite Messung 1 und 2	ANOVA	0,99	0,809
N10 Latenz der rechten Seite Messung 1 und 2	ANOVA	0,52	0,659
N10 Latenz der linken Seite Messung 1 und 2	ANOVA	0,22	0,361
Phasen-Synchronisationsvektor der rechten Seite Messung 1 und 2	Mann-Whitney-U-Test	0,91	0,670
Phasen-Synchronisationsvektor der linken Seite Messung 1 und 2	Mann-Whitney-U-Test	0,83	0,659
AR Messung 1 und 2	ANOVA	0,55	0,112
Phasen-Verschiebungsvektor Messung 1 und 2	ANOVA	0,80	-0,098
N10 Amplitude gesamt Messung 1 und 2	ANOVA	0,73	0,770
N10 Latenz gesamt Messung 1 und 2	ANOVA	0,21	0,531
Phasen-Synchronisationsvektor gesamt Messung 1 und 2	Mann-Whitney-U-Test	0,22	0,678

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Signifikanz mit verwendeten Tests und die Berechnung der Test-Retest-Reliabilität.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit überprüft die Test-Retest-Reliabilität okulärer VEMPs, deren Bestimmung durch einen neuartigen elektromotorischen Triggermechanismus und einen Algorithmus der Einzelsignalanalyse erfolgt, die am Universitätsklinikum des Saarlandes entwickelt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass mittels dieses Messverfahrens eine zuverlässig reproduzierbare Messung okulärer VEMPs möglich ist.

Wie auch von Schorn et al. (2015) beschrieben, gelang es in dieser Arbeit ebenfalls zusätzliche Merkmale zu extrahieren, die durch die in der wissenschaftlichen Literatur bisher verwendeten gemittelten VEMP-Signale verloren gingen (69).

Die vorgestellte Untersuchungsmethode stellt damit ein Verfahren der Vestibularisdiagnostik dar, welche sich perspektivisch zur Überprüfung pathologischer, degenerativer Erkrankungen wie beispielsweise der Multiplen Sklerose eignet.

5.1 Messaufbau und Triggermechanismus

Die vestibuläre Stimulation ist mittels verschiedener Reizarten auslösbar. Zur Verfügung stehen akustische Stimuli, taktile oder galvanische Stimuli.

Der in dieser Studie verwendete Triggermechanismus mittels Reflexhammer liefert im Vergleich zu in der Literatur diskutierten Messverfahren deutlich höhere Amplituden in der Messantwort. Hier zeigen sich Werte von bis zu 19 μV . Dem gegenüber liegen die Amplituden des gemessenen Potentials der Literatur meist unter 10 μV (32,39,54,62). Dies kann unter anderem auf die erheblich bessere Sollwerttriggerung und auf die aufeinander abgestimmte Technik zurückgeführt werden. Weitere Vorteile der Stimulation mittels knochengeleiteter Vibration durch einen Reflexhammer an Fz bestehen unter anderem in der relativ unkomplizierten Handhabung sowie in der bilateralen und damit simultanen Erregung beider Otolithenorgane. Dies ermöglicht die gleichzeitige Abnahme rechter und linker VEMPs und ist somit zeitsparend. Anders als die bisher angenommenen 20 bis 50 Schläge, reicht die Applikation von maximal sechs Schlägen mit dem Reflexhammer aus, um eine Signalstabilität von über 95% zu erlangen (34,63). Dies verbessert die Verträglichkeit der Untersuchung für den Patienten.

Untersuchungen der Reliabilität bei Messungen zwischen unterschiedlichen ausführenden Personen zeigen, dass die Ergebnisse bei Verwendung des Reflexhammers häufig variieren (78). Um diesen untersucherabhängigen Einfluss zu eliminieren, steht die Reizapplikation mittels Mini-Shakers zur Verfügung (39,41). Diese Methode ermöglicht es, automatisiert eine konstante voreingestellte Schlagkraft anzuwenden. In Studien lassen sich damit im Vergleich zu anderen Stimuli eine geringe AR und hohe Amplituden erzielen (54). Die Ergebnisse liegen zwar immer noch unter den

Ergebnissen dieser hier vorliegenden Studie, eine Erweiterung des am Universitätsklinikum des Saarlandes verwendeten Triggermechanismus um die Stimulation mittels eines Mini-Shakers kann die Ergebnisse der oVEMP-Messungen möglicherweise noch verbessern.

Einen weiteren Einfluss auf die Messergebnisse nimmt die Vorbereitung der Haut vor Elektrodenapplikation, sowie die genaue Platzierung der Elektroden. Die Hautvorbereitung dient der Reduzierung des Hautwiderstandes und erfolgt durch Reinigung mittels eines Peelinggels und eines Desinfektionsmittels. Dadurch erhöht sich zwar der Aufwand der Messung und die Dauer des Messvorgangs, es ergeben sich jedoch geringere Impedanzen, welche jedoch einen positiven Effekt auf die Signalstärke der Potentiale erwirken (37,78). Um Asymmetrien der Signale zu verhindern, löste die Arbeitsgruppe um Nguyen et al. (2010) bei den zu Untersuchenden vor der eigentlichen VEMP-Messung vertikale Sakkaden aus und verglich die Ableitungen der Elektroden. Bestand eine Asymmetrie von über 25 % wurden die Elektroden neu auf die Haut aufgebracht (54).

In dieser Arbeit erfolgte die Reizapplikation bei geöffneten Augen des jeweiligen Probanden. Neuere Untersuchungen der Arbeitsgruppe der Universität des Saarlandes führten oVEMP-Messungen mit und ohne Kenntnis des Probanden über den Stimuluszeitpunkt durch, um mögliche efferente Einflüsse auf die Otolithenorganfunktion einschätzen zu können. Es zeigte sich, dass die gemittelten Einzelreize 1 bis 3 zwischen der Untersuchung mit Kenntnis der Reizapplikation im Vergleich zu der Messung ohne diese Kenntnis hochsignifikante Unterschiede ergaben. Im weiteren Verlauf wiesen dann die Reizapplikationen von 5 bis 20 zwischen diesen Messungen keine signifikanten Unterschiede mehr auf. Somit scheinen efferente Einflüsse zum Schutz der Otolithenorgane zu bestehen (35). Gleiche Hinweise konnte auch die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Hans Scherer (Charité, Berlin) in Untersuchungen mit der Messung des postrotatorischen Nystagmus zeigen (67). Beide Hinweise sind derzeit Gegenstand einer gemeinsamen sich in Bearbeitung befindenden Publikation.

5.2 N10-Amplitude, Asymmetrie Ratio und N10-Latenz

Bei Zusammenfassung der beiden Seiten ergab sich für die N10-Amplitude zum Messzeitpunkt 1 ein Mittelwert von $18,98 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 6,78 \mu\text{V}$ und für den zweiten Messzeitpunkt ein Mittelwert von $18,69 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 6,26 \mu\text{V}$. Die geringste Amplitudenhöhe wurde bei Proband 20 mit $4,82 \mu\text{V}$ auf der linken Seite gemessen. Die höchste Amplitude zeigte sich bei Proband 21 mit einer Höhe von $32,35 \mu\text{V}$ auf der linken Seite. Im Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Amplituden, beispielsweise der Studie um die Arbeitsgruppe von Iwasaki et al. aus dem Jahr 2008 mit einer gemittelten Amplitude von $7,44 \mu\text{V}$ und

einer Standardabweichung von $\pm 3,78 \mu\text{V}$, lagen die in der vorliegenden Studie gemessenen Werte der N10-Amplitude im bzw. weit über dem Normbereich (40,54,60).

In Bezug auf die N10-Amplitude ist eine große Spannweite zwischen den Probanden zu erkennen. Bei Betrachtung der Ergebnisse beider Messseiten zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. So zeigte der mittels zweiseitigem Signifikanztest ANOVA ermittelte p-Wert für Messzeitpunkt 1 einen Wert von 0,88 zwischen rechter und linker Seite und von 0,73 für Messzeitpunkt 2. Es erscheint also sinnvoll, die Messung immer im Seitenvergleich durchzuführen.

Zur Beurteilung des Amplitudenverhältnisses beider Seiten zueinander kommt außerdem die Asymmetrie Ratio zum Einsatz. Eine AR von 0 entspricht einer hoch symmetrischen Utriculusfunktion beidseits, während eine AR von 1 als einseitiger Utriculusausfall gewertet wird. In der vorliegenden Studie ergab sich zum Messzeitpunkt 1 für die AR ein Mittelwert von 0,08 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,06$ und zum Messzeitpunkt 2 für die AR ein Mittelwert von 0,09 mit einer Standardabweichung $\pm 0,08$. Somit liegt die AR im wissenschaftlichen Vergleich innerhalb der Norm bzw. besitzt eine teilweise deutlich höhere Symmetrie (37,40,46,58).

Die N10-Latenz ergab in der Gesamtbetrachtung zu Messzeitpunkt 1 einen Mittelwert von 10,80 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 0,65$ ms und zu Messzeitpunkt 2 einen Mittelwert von 10,63 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 0,73$ ms. Mit einer differentiellen Abweichung von $0,17 \pm 0,68$ ms zeigte sich eine geringe Streuung. Die kürzeste Latenz mit 8,44 ms auf der rechten und linken Seite zeigte sich bei Proband 22. Die längste Latenz mit 12,29 ms auf der rechten Seite wurde bei Proband 29 erfasst. Diese Latenzen liegen im Vergleich zur Literatur ebenfalls im Normbereich (40).

Die N10-Latenz nimmt in Hinblick auf die Überprüfung vestibulärer Defizite neben der AR und der N10-Amplitude einen wichtigen Platz ein. Bei Störung der Nervenleitfähigkeit, wie beispielsweise bei Multipler Sklerose, kann es zur Verlängerung bis hin zum Ausfall der N10-Latenz kommen (33,61,64,79).

Das vorgestellte Messverfahren der oVEMPs eignet sich mit seinen hohen Amplituden, der geringen Latenzabweichung und der niedrigen AR somit perspektivisch zur Überprüfung pathologisch degenerativer Erkrankungen. Dies wird derzeit am Universitätsklinikum des Saarlandes evaluiert.

5.3 Die Phasen-Vektoren

Bis vor kurzem erfolgte die Auswertung der VEMPs durch Mittelung von Einzelsignalen. Durch diese Mittelung gehen jedoch bestimmte Informationen der Signale und ihrer Einflüsse darauf verloren (vergleiche Kapitel 2.3.1.). Um dem vorzubeugen, wird am Universitätsklinikum des Saarlandes die Einzelsignalanalyse mittels komplexer Wavelet-Transformation eingesetzt, die die

Phasen-Synchronisation der Einzelsignale sowie die Phasen-Verschiebung erfasst. Die Berechnung erfolgt mittels automatischer Signalverarbeitung und ist damit zeitsparend und untersucherunabhängig (34).

Durch die Möglichkeit der Einzelsignalanalyse mit Merkmalsextraktion kann zwischen Synaptopathie und Neuropathie unterschieden werden. Curthoys et al. (2011) konstatierten in Analogie zu den akustisch evozierten Potentialen, dass es sich bei den gemittelten N10-Amplituden der VEMPs um das Resultat einer synchronen Entladung der vestibulären Nervenfasern handelt (21). Ein Verlust der Amplitudenhöhe kann durch mehrere Ursachen entstehen: durch Verlust vestibulärer neuronaler Elemente, wie beispielsweise Haarzellrezeptoren, durch Verlust der synchronen Entladung der afferenten vestibulären Nervenfasern oder beides. Durch Verwendung des Phasen-Synchronisationsvektors und des Phasen-Verschiebungsvektors kann die Ursache für den Amplitudenverlust erfasst werden. Besteht eine Schädigung im Bereich des Endorgans, sind die abgeleiteten Einzelsignale innerhalb einer Messung synchron. Die Phasen-Synchronisationsvektoren zeigen dabei eine ähnliche Länge, der Phasen-Verschiebungsvektor geht gegen null und ist sehr gering. Besteht eine nervale Schädigung, herrscht bei den Einzelsignalen Asynchronität. Die Phasen-Synchronisationsvektoren unterscheiden sich in Länge und Lage, der Phasen-Verschiebungsvektor nimmt zu (69).

Bei Gesamtbetrachtung der Phasen-Synchronisationsvektoren ergab sich zum Messzeitpunkt 1 ein Mittelwert von 17,26 mit einer Standardabweichung von $\pm 1,64$, sowie zum Messzeitpunkt 2 ein Mittelwert von 16,66 mit einer Standardabweichung von $\pm 3,08$. Die Durchführung des zweiseitigen Signifikanztests ANOVA ließ mit einem p-Werts von 0,22 keinen signifikanten Unterschied der Phasen-Synchronisationsvektoren zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt erkennen.

Der Phasen-Verschiebungsvektor ergab für Messzeitpunkt 1 einen Mittelwert von 3,51 mit einer Standardabweichung von $\pm 2,09$ und für den Messzeitpunkt 2 einen Mittelwert von 3,35 mit einer Standardabweichung von $\pm 2,47$.

Um den Einsatz dieses Verfahrens für die klinische Diagnostik zu überprüfen, wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes Patienten mit vestibulären Störungen untersucht. Patienten mit Neuropathia vestibularis zeigten dabei veränderte Synchronitäten der nervalen Entladungen, wobei Patienten mit Morbus Menière, als Schädigung des Endorgans, synchrone Weiterleitung und damit keinen Unterschied zwischen betroffener und gesunder Seite zeigten (69).

5.4 Die Test-Retest-Reliabilität

Anders als bei den cervicalen VEMPs gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit der Test-Retest-Reliabilität von okulären VEMPs befassen (37,54,58,78).

Bei Gesamtbetrachtung der N10-Amplituden der vorliegenden Studie zeigt sich zwischen Messung 1 und Messung 2 eine hochsymmetrische Amplitudenverteilung. Die Amplitudendifferenz ist mit $-0,70 \mu\text{V}$ sehr gering. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messungen, wie am p-Wert von 0,73 zu erkennen ist. Die N10-Latenz verhält sich ähnlich, mit einer Differenz von 0,17 ms zwischen Messung 1 und 2. Die oVEMPs zeigen also keine starke Abweichung und lassen sich sehr gut reproduzieren. Eine große Bedeutung kommt der Asymmetrie Ratio als Verhältnis zwischen den Amplituden zu. Die Gesamtbetrachtung beider Seiten zeigt für beide Messzeitpunkte eine niedrige AR mit einer Differenz von durchschnittlich $-0,01$. Es herrschen demnach symmetrische Verhältnisse. Bei Betrachtung der einzelnen Seiten verhält es sich ähnlich (vergleiche hierzu Kapitel 4.4).

Studien zur Test-Retest-Reliabilität der oVEMPs, ausgelöst durch Vibrationsreize, zeigen bisher eine gute Reproduzierbarkeit in Bezug auf die N10-Amplituden (13,37,54,78). Wird dies noch auf taktil ausgelöste oVEMPs spezifiziert, wie sie auch in der vorliegenden Studie untersucht werden, so handelt es sich bei der Arbeit von Nguyen et al. (2010) um eine der umfangreichsten Arbeiten (54). Eine Gegenüberstellung der Messergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen von Nguyen et al. (2010) ist in der folgenden Tabelle 3 dargestellt. Anders als bei der vorliegenden Studie, erfolgte bei Nguyen et al. (2010) zum einen nur eine Mittelwertbetrachtung der wiederholten Signalmessung. Zum anderen wurde kein Seitenunterschied (rechts vs. links) ausgewiesen.

Variable	Vorliegende Studie	Nguyen et al. (2010)
N10-Latenz Messung 1 [ms]	$10,80 \pm 0,65$ ms	$7,55 \pm 0,54$ ms
N10-Latenz Messung 2 [ms]	$10,63 \pm 0,73$ ms	$7,91 \pm 2,25$ ms
N10-Amplitude Messung 1 [μV]	$18,98 \pm 6,78$ μV	$5,81 \pm 5,38$ μV
N10-Amplitude Messung 2 [μV]	$18,69 \pm 6,26$ μV	$6,38 \pm 4,21$ μV
AR N10-Amplitude Messung 1 gesamt [%]	$8,23 \pm 6,76$ %	$38,93 \pm 27,38$ %
AR N10-Amplitude Messung 2 gesamt [%]	$9,56 \pm 7,07$ %	$41,33 \pm 23,11$ %

Tabelle 3: Vergleich der vorliegenden Studie mit der Studie von Nguyen et al. (2010). Erkennbar sind höhere Amplituden, geringere Latenzabweichungen, sowie niedrigere und damit symmetrischere AR der vorliegenden Studie. Es handelt sich um eine seitenzusammengefasste Gesamtbetrachtung (54).

Auffallend sind die deutlich höheren N10-Amplituden dieser Arbeit mit Werten um nahezu $19 \mu\text{V}$ im Vergleich zu den Werten von Nguyen et al. (2010), die im Schnitt bei circa $6 \mu\text{V}$ liegen. Auch die Latenzabweichungen ist mit 0,73 ms gegenüber 2,25 ms bei Nguyen et al. (2010) deutlich geringer. Die Abweichungen der Mittelwerte zwischen der ersten und zweiten Messung der vorliegenden Studie

sind mit $0,29 \mu\text{V}$ ebenfalls niedriger als bei Nguyen et al. (2010) mit einem Wert von $0,57 \mu\text{V}$. Auch der Latenzunterschied beider Messungen fällt in dieser Studie mit $0,17 \text{ ms}$ gegenüber $0,36 \text{ ms}$ in der Literatur kleiner aus (54).

Deutliche Unterschiede zeigen sich auch in den Ergebnissen der AR. So erzielt die vorliegende Studie Mittelwerte von etwa 8-9% gegenüber etwa 40% bei Nguyen et al. (2010) (54). Beide Studien umfassen dabei die Untersuchung gesunder Probanden. Manzari et al. (2010) definierten nach Messung von oVEMPs sowohl gesunden als auch kranken Patienten eine AR von $> 40\%$ bereits als pathologisch (49). Auch wenn dieser Schwellenwert deutlich über den Werten der vorliegenden Studie liegt, ist er nicht ohne weiteres auch auf die vorliegende Untersuchung übertragbar. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse von Nguyen et al. (2010), die bereits bei gesunden Patienten im Mittel den von Manzari et al. (2010) als pathologisch definierten Wert erreichten, ist künftig zu untersuchen, welchen Einfluss beispielsweise die gewählte Untersuchungsmethode auf den Schwellenwert hat.

Die Beurteilung der Test-Retest-Reliabilität erfolgt durch Bestimmung des Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) bzw. des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (vergleiche Kapitel 3.6).

ICC sind nur dann sinnvoll zu berechnen, wenn mehr als zwei Messungen beschrieben werden sollen (12). Da die durchgeführte Studie lediglich zwei Messungen umfasst, wird stattdessen der Korrelationskoeffizient nach Pearson zur Bewertung verwendet. Folglich können sich im Vergleich Unterschiede ergeben.

Bei Nguyen et al. (2010) ergab sich für den ICC der N10-Amplitude ein Wert von 0,82. Bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Arbeit ergibt sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,77. Beide Studien zeigen für die N10-Amplitude demnach eine exzellente Reliabilität (Tabelle 4). Im Vergleich der Korrelationskoeffizienten der N10-Latenzen zeigt sich in der vorliegenden Studie eine Korrelation zwischen beiden Messungen mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,531, wohingegen sich bei Nguyen et al. (2010) mit einem ICC von -0,03 keine Korrelation messen ließ. Nachfolgende Tabelle zeigt diese Ergebnisse zusammengefasst (Tabelle 4). Der Unterschied der Korrelation der AR zwischen dieser Studie und der Literatur kann über den Variationskoeffizienten erklärt werden, welcher das Verhältnis von Standardabweichung zum Erwartungswert darstellt (28). Liegt der Variationskoeffizient der AR der zweiten Messung in dieser Studie bei 0,74 (7,07% / 9,56%) so ergibt sich dieser Koeffizient aus den Angaben der Literatur zu 0,56 (23,11% / 41,33 %) (54). Obwohl in dieser Studie viel prägnantere Werte ermittelt wurden, liegt der Variationskoeffizient deutlich über den Angaben aus der Literatur.

Variable	Pearson-Korrelationskoeffizient der vorliegenden Studie	ICC Literatur
AR Messung 1 und 2	0,112	0,55
N10 Amplitude Messung 1 und 2 gesamt	0,770	0,82
N10 Latenz Messung 1 und 2 gesamt	0,531	-0,03

Tabelle 4: Darstellung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten der Studie von Nguyen et al. (2010) für die N10-Amplitude, die N10-Latenz sowie die Asymmetrie Ratio im Vergleich zu dem Pearson-Korrelationskoeffizient der vorliegenden Studie (54).

Auch im Vergleich dieser Studie mit weiterer Literatur zur Test-Retest-Reliabilität bei BC ausgelösten oVEMPs zeigen sich im differentiellen Mittelwert der AR mit -0,01 und mit Korrelationskoeffizienten der N10-Amplitude von 0,770 und der N10-Latenzen von 0,531 adäquate Werte für die Reproduzierbarkeit (37,78).

Bei Untersuchungen mit akustischen Stimuli, zeigen mehrere Studien wie beispielsweise von Piker et al. (2011) sowie Leysens (2016) ebenfalls eine annehmbare bis sehr gute Intraklassenkorrelation der Test-Retest-Reliabilität bei oVEMPs (46,58).

Bei der Betrachtung der Werte der vorliegenden Studie ist zu berücksichtigen, dass es sich in der vorliegenden Studie um eine Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren handelt. Einige Studien konnten zeigen, dass das Alter Einfluss auf die oVEMPs nimmt und es ab dem 50. Lebensjahr zu einer Abnahme der Amplitudenhöhe und zu einer Latenzerhöhung kommt (5,41,58). Der Einfluss des Alters auf die am Universitätsklinikum des Saarlandes verwendete neue Methode zur Verarbeitung der oVEMPs war Gegenstand einer anderen medizinischen Dissertation (Michael Thiemer 2016) (74).

In der Literatur gibt es bisher noch keine Langzeitstudie zur Test-Retest-Reliabilität mit einer zeitlichen Dauer von mehr als drei Jahren. Langzeitstudien, die beispielweise das Alter des Patienten und die damit einhergehenden Veränderung der oVEMPs mit berücksichtigen wären somit zukünftig von Interesse.

6. Ausblick

Wie in dieser Arbeit und auch in anderen bereits eingereichten Dissertationen (Bianca Schorn 2015, Michael Thiemer 2016 beziehungsweise aktuell Jan Weghenkel) beschrieben, hat die Entwicklung der neuen Ableittechnik mittels eines neuartigen elektromotorischen Triggermechanismus und eines Algorithmus zur Einzelsignalanalyse gegenüber dem Goldstandard erhebliche Vorteile (69,74,84). So sind die ermittelten reproduzierbaren Normwerte, viel robuster als in der Literatur beschrieben. Auch die gemessene AR im pathologischen Zustand ist deutlich stabiler. So wurde diese beispielsweise bei einer unter Neuropathia vestibularis leidenden Patientengruppe mit einem Mittelwert von 35% bestimmt, die Untersuchung des Normkollektivs ergab dabei einen Mittelwert der AR von 6,3% (69). In der Literatur wurden demgegenüber Mittelwerte der AR von 11,73% bei einer gesunden Probandengruppe ermittelt (40,41). Die Autoren empfehlen hierbei einen Cut-off Wert von $> 40\%$ für die AR im pathologischen Fall festzulegen (40). Nach den Analysen des Universitätsklinikums des Saarlandes liegt der Cut-Off-Wert der AR nach dem 95% Konfidenzintervall schon im Bereich von ca. 10% (69).

Mit der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass mit dem am Universitätsklinikum des Saarlandes entwickelten Triggermechanismus und dem Algorithmus zur Einzelsignalanalyse die Test-Retest-Reliabilität im Vergleich zu bisherigen Verfahren stabilere und somit besser reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden können. Für die weiterführende Untersuchung der diagnostischen Möglichkeiten im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen wie beispielsweise der Multiplen Sklerose werden insbesondere noch Daten aus Studien benötigt, die das neue Verfahren auf pathologische Probandengruppen anwenden.

7. Literaturverzeichnis

1. Akin FW, Murnane OD, Proffitt TM. The Effects of Click and Tone-Burst Stimulus Parameters on the Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP). *Journal of the American Academy of Audiology*. 2003;14:500–509.
2. Angelaki DE. Eyes on target: what neurons must do for the vestibuloocular reflex during linear motion. *Journal of neurophysiology*. 2004;92:20–35.
3. Baloh RW, Honrubia V, Kerber A. *Clinical neurophysiology of the vestibular system*, Fourth Edition. Contemporary neurology series. 2011. 1–455.
4. Bartl K, Lehnen N, Kohlbecher S, Schneider E. Headimpulse testing using videooculography. *The New York Academy of Sciences*. 2009;1164:331–333.
5. Basta D, Todt I, Ernst A. Characterization of age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *Journal of Vestibular Research*. 2007;17:93–98.
6. Békésy G v. Über akustische Reizung des Vestibularapparates. *Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1935;236:59–76.
7. Bickford RG, Jacobson JL, Cody DTR. Nature of Average Evoked Potentials To Sound and Other Stimuli in Man. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1964;112:204–218.
8. Boenninghaus H-G, Lenz T. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* 13. Auflage. Springer Medizin Verlag; 2007. 17–55.
9. Böhmer A. The subjective visual vertical as a clinical parameter for acute and chronic vestibular (otolith) disorders. *Acta oto-laryngologica*. 1999;119:126–127.
10. Böhmer A, Mast F. Assessing otolith function by the subjective visual vertical. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;871:221–231.
11. Bronstein AM, Gresty MA. Short latency compensatory eye movement responses to transient linear head acceleration: a specific function of the otolith-ocular reflex. *Experimental Brain Research*. 1988;406–410.
12. Brosius F. *SPSS 8 Professionelle Statistik unter Windows*. mitp; 1998. 503–505.
13. Buytaert KI, Blaivie C, Van de Heyning PH, Wuyts FL. Test-retest-reliability and normative values of ocular vestibular evoked myogenic potentials (oVEMPs) to bone conducted vibration.

- Clinical Neurophysiology. 2010;121:296.
14. Chihara Y, Iwasaki S, Ushio M, Fujimoto C, Kashio A, Kondo K, et al. Ocular vestibular-evoked myogenic potentials (oVEMPs) require extraocular muscles but not facial or cochlear nerve activity. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120:581–587.
 15. Chihara Y, Iwasaki S, Ushio M, Murofushi T. Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: another clinical test for vestibular function. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2007;118:2745–2751.
 16. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. 1994;190–197.
 17. Colebatch JG, Rothwell JC. Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clinical Neurophysiology*. 2004;115:2567–2573.
 18. Curthoys IS. A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010;121:132–144.
 19. Curthoys IS. The new vestibular stimuli: sound and vibration—anatomical, physiological and clinical evidence. *Experimental Brain Research*. 2017;235:957–972.
 20. Curthoys IS, Grant JW. How does high-frequency sound or vibration activate vestibular receptors? *Experimental Brain Research*. 2015;233:691–699.
 21. Curthoys IS, Iwasaki S, Chihara Y, Ushio M, McGarvie L a, Burgess AM. The ocular vestibular-evoked myogenic potential to air-conducted sound; probable superior vestibular nerve origin. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2011;122:611–616.
 22. Curthoys IS, Vulovic V, Burgess AM, Cornell ED, Mezey LE, Macdougall HG, et al. The basis for using bone-conducted vibration or air-conducted sound to test otolithic function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1233:231–241.
 23. Deriu F, Tolu E, Rothwell JC. A sound-evoked vestibulomasseteric reflex in healthy humans. *Journal of neurophysiology*. 2005;93:2739–2751.
 24. Dlugaiczyk J. Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials. *Otology & Neurotology*. 2017;38:e513–e521.

25. Ernst A. Die galvanische Labyrinthreizung — medizinhistorische Aspekte. *Laryngo-Rhino-Otol.* 1994;73:324–325.
26. 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 Oto-Laryngologica.* 1997;117:472–481.
27. Fluor E, Mellström A. Saccular stimulation and oculomotor reactions. *Laryngoscope.* 1970;80(11):1713–1721.
28. Gaus W, Muche R. Medizinische Statistik angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe [Internet]. Schattauer; 2014. 133.
29. Geisler CD. Average response to clicks in man recorded by scalp electrodes. MIT Technical Report. 1960;380:1–158.
30. Halmagyi GM, Aw ST, Cremer PD, Curthoys IS, Todd MJ. Impulsive Testing of Individual Semicircular Canal Function. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2001;942:192–200.
31. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Archives of Neurology* 45(7). 1988;737–739.
32. Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG. Tapping the head activates the vestibular system: A new use for the clinical reflex hammer. *Neurology.* 1995;45:1927–1929.
33. Hecker DJ, Linxweiler M, Schulte-Goebel, L, Faßbender K, Fousse M, Walter S, Schick B. Singlesweep ausgewertete okulär-vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMPs) als neuer Parameter bei Patienten mit Multipler Sklerose. 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie. 2019.
34. Hecker DJ, Lohscheller J, Schorn B, Koch KP, Schick B, Długaiczek J. Electromotive triggering and single sweep analysis of vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs). *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering.* 2014;22:158–167.
35. Hecker DJ, Schick B, Schorn B, Jerono L, Weghenkel J, Schönfeld U, et al. Auswirkungen eines efferenten Steuermechanismus auf die Registrierung von oVEMPs. 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie. 2018.
36. Helling K, Clarke A. Otolithenfunktion: Ver-nachlässigtes Element in Praxis und Klinik. Biesinger E, Iro H, editors. *HNO Praxis heute Band 27.* Springer Medizin Verlag; 2007. 23–25.

37. Holmeslet B, Klaksvik J, Goplen F, Bugten V, Foss OA. The repeatability of oVEMP in response to low-frequency vibration against the vertex and forehead. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation*. 2016;26:303–309.
38. Iwasaki S, Chihara Y, Smulders YE, Burgess AM, Halmagyi GM, Curthoys IS, et al. The role of the superior vestibular nerve in generating ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration at Fz. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120:588–593.
39. Iwasaki S, McGarvie L a, Halmagyi GM, Burgess a M, Kim J, Colebatch JG, et al. Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology*. 2007;68:1227–1229.
40. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess a M, McGarvie L a, Macdougall HG, Halmagyi GM, et al. Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration of the midline forehead at Fz in healthy subjects. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2008;119:2135–2147.
41. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM, McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al. Ocular vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration of the midline forehead at Fz: A new indicator of unilateral otolithic loss. *Audiology and Neurotology*. 2008;13:396–404.
42. 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. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1004:485–489.
43. Jongkees L, Maas J, Philipszoon A. Clinical nystagmography. A detailed study of electro-nystagmography in 341 patients with vertigo. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1962;24:65–93.
44. Kantner C, Gürkov R. Characteristics and clinical applications of ocular vestibular evoked myogenic potentials. *Hearing Research*. 2012;294:55–63.
45. Karlberg M, Aw ST, Black RA, Todd MJ, MacDougall HG, Halmagyi GM. Vibration-induced ocular torsion and nystagmus after unilateral vestibular deafferentation. *Brain Research Bulletin*. 2003;126:956–964.
46. Leyssens L, Heinze B, Vinck B, Van Ombergen A, Vanspauwen R, Wuyts FL, et al. ‘Standard’ versus ‘nose reference’ electrode placement for measuring oVEMPs with air-conducted sound: Test–retest reliability and preliminary patient results. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128:312–322.
47. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Effect of bone-conducted vibration of the midline

- forehead (Fz) in unilateral vestibular loss (uVL). Evidence for a new indicator of unilateral otolithic function. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2010;30:175.
48. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration in patients with probable inferior vestibular neuritis. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2012;126:683–691.
 49. Manzari L, Tedesco A, Burgess AM, Curthoys IS. Ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone-conducted vibration in superior vestibular neuritis show utricular function. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2010;143:274–280.
 50. Markham CH. Anatomy and physiology of otolith-controlled ocular counter-rolling. *Acta otolaryngologica Supplementum*. 1989;468:263–266.
 51. McMasters RE, Carpenter MB, Weiss AH. Vestibular Projections to the Nuclei of the Extraocular Muscles ' Degeneration resulting from discrete partial lesions of the vestibular nuclei in the monkey. *American Journal of Anatomy*. 1966;5242:163–194.
 52. Murofushi T, Matsuzaki M, Wu C-H. Short Tone Burst–Evoked Myogenic Potentials on the Sternocleidomastoid Muscle. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 1999;125:660–664.
 53. Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 2001;127:1069–1072.
 54. Nguyen KD, Welgampola MS, FRACP, Carey JP. Test-Retest Reliabilität and Age-related Characteristics of the Ocular and Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential Tests. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2010;31:793–802.
 55. Ochi K, Ohashi T, Nishino H. Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. *Laryngoscope*. 2001;111:522–527.
 56. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S. *Physiologie*. 7., vollst. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2014. 757–766.
 57. Pau HW, Limberg W. Die Bedeutung von schleichenden Strömungen für die kalorische Erregbarkeit der Gleichgewichtsorgane in Schwerelosigkeit. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1988;67:616–620.

58. Piker E, Jacobson G, McCaslin D, Hood L. Normal characteristics of the ocular vestibular evoked myogenic potential. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2011;22:222–230.
59. Putz R, Pabst R. *Sobotta Anatomie des Menschen. Der komplette Atlas*. 22. Auflag. 2007. 783.
60. Rosengren SM, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials are intact in cervical dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25:2845–2853.
61. Rosengren SM, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials are abnormal in internuclear ophthalmoplegia. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122:1264–1267.
62. Rosengren SM, McAngus Todd NP, Colebatch JG. Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2005;116:1938–1948.
63. Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010;121:636–651.
64. Sartucci F, Logi F. Vestibular-evoked myogenic potentials: A method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis patients. *Brain Research Bulletin*. 2002;59:59–63.
65. Schaaf H, Kastellis G, Hesse G. Utrikulusfunktion, Korrelation von drei in der HNO-Praxis durchführbaren Untersuchungen. *HNO*. 2013;69:692–698.
66. Scherer H. Die thermische Reaktion in der Schwerelosigkeit des Weltalls. Betrachtungen zur Theorie Robert Brány's. In: *Archives of Otorhinolaryngol, Nachtrag zum Suppl 1984/II*. 1984. p. 27–42.
67. Scherer H, Schönfeld U. Das Specht-Phänomen – Wie das vestibuläre System mit gewollten Schädeltraumen umgeht. *87 Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie*. 2016;
68. Schmidt RF, Birbaumer N, Braitenberg V, Brinkmeier H, Dudel J, Eysel U, et al. *Neuro- und Sinnesphysiologie [Internet]*. 5., neu be. Schmidt R, Schaible HG, editors. Springer Medizin Verlag; 2006. 533.
69. Schorn B. *Okulär-vestibulär evozierte myogene Potenziale bei Neuropathia vestibularis und Morbus Menière; Evaluation einer neuen Messmethode*. Homburg/Saar; 2015.

70. Sheykhleslami K, Habiby Kermamy M, Kaga K. Bone-conducted vestibular evoked myogenic potentials in patients with congenital atresia of the external auditory canal. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2001;57:25–29.
71. Sheykhleslami K, Habiby Kermamy M, Kaga K. Frequency sensitivity range of the saccule to bone-conducted stimuli measured by vestibular evoked myogenic potentials. *Hearing Research*. 2001;160:58–62.
72. Skreinig L. Einfluss der Elektrodeninsertionstiefe auf Gleichgewichtsstörungen bei Patienten mit Cochlea Implantation. 2016;42–44.
73. Suzuki JI, Tokumasu K, Goto K. Eye Movements from Single Utricular Nerve Stimulation in the Cat. *Acta oto-laryngologica*. 1969;68:350–362.
74. Thiemer M. Normwerte und altersabhängige Effekte für elektromotorisch getriggerte okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMPs). Homburg/Saar; 2016. 76.
75. Todd NPM, Rosengren SM, Aw ST, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2007;118:381–390.
76. Todd NPM, Rosengren SM, Colebatch JG. A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *Journal of the Acoustical Society of America*. 2003;114:3264–3272.
77. Todd NPM, Rosengren SM, Govender S, Colebatch JG. Low-frequency tuning in the human vestibular-ocular projection is determined by both peripheral and central mechanisms. *Neuroscience letters*. 2009;458:43–47.
78. Venhovens J, Meulstee J, Verhagen WIM. Ocular and Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials (VEMPs) in healthy volunteers: The intra-, interobserver, and the test re-test reliability. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation*. 2015;25:161–167.
79. Versino M, Colnaghi S, Callieco R, Bergamaschi R, Romani A, Cosi V. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clinical Neurophysiology*. 2002;113:1464–1469.
80. De Waele C, Baudonnière PM, Lepecq JC, Tran Ba Huy P, Vidal PP. Vestibular projections in the human cortex. *Experimental Brain Research*. 2001;141:541–551.

81. Wagner JH, Basta D, Ernst A. Otolithendiagnostik im HNO-ärztlichen Alltag. *Hno*. 2013;61:738–742.
82. Walther LE. Gestörtes Gleichgewicht: Wiederherstellende Verfahren bei gestörtem Gleichgewicht. *Laryngo- Rhino- Otologie*. 2005;84:70–98.
83. Weber KP, Rosengren SM. Clinical Utility of Ocular Vestibular-Evoked Myogenic Potentials (oVEMPs). *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015;15: 22.
84. Weghenkel J. Untersuchungen im Vergleich von erwarteter und unerwarteter taktiler Stimulation des Utriculus beim Menschen. *Homburg/Saar*; 2019. 77.
85. Welgampola M, Rosengren S, Halmagyi G, Colebatch J. Vestibular activation by bone conducted sound. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74:771–778.
86. Welgampola MS, Colebatch JG. Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2001;22:796–802.
87. Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibulocollic reflexes: Normal values and the effect of age. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112:1971–1979.
88. Welgampola MS, Migliaccio AA, Myrie OA, Minor LB, Carey JP. The human sound-evoked vestibulo-ocular reflex and its electromyographic correlate. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120:158–166.
89. Welgampola MS, Myrie OA, Minor LB, Carey JP. Vestibular-evoked myogenic potential thresholds normalize on plugging superior canal dehiscence. *Neurology*. 2008;70:464–472.
90. Wirtz M, Caspar F. Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität: Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Zuverlässigkeit von Einschätzungen mittels Kategoriensystemen und Ratingskalen. 1. Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2002.
91. Wong a MF. New understanding on the contribution of the central otolithic system to eye movement and skew deviation. *Eye (London, England)*. 2015;29:153–156.
92. Zhou G, Cox LC. Vestibular evoked myogenic potentials: history and overview. *American Journal of Audiology*. 2004;13:135–143.

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACS	engl. air-conducted sound
AR	Asymmetrie Ratio
BCS	engl. bone-conducted sound
cVEMP	cervical vestibulär evozierte myogene Potentiale
CWT	komplexe Wavelettransformation
Cz-Position	Bereich in der Kopfmitte zwischen der Inionregion und der Nase
EMG	Elektromyographie
Fz-Position	Bereich in der Mittellinie des Oberkopfes an der Stirnhaargrenze
GVS	Galvanische Stimulation
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
Lat total diff	Differenz der Latenz der Gesamtbetrachtung
M.	lat. Musculus
M1	Messung 1
M2	Messung 2
MPG	Medizinproduktegesetz
N.	lat. Nervus
Ncl.	lat. Nucleus
oVEMP	okulär vestibulär evozierte myogene Potentiale
SNR	engl. signal-to-noise ratio/Signalrauschabstand
VEMP	vestibulär evoziertes myogenes Potential
VOR	vestibulookulärer Reflex
ZNS	Zentralnervensystem

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Bogengänge und der Maculaorgane des Innenohres (68).	10
Abbildung 2: Darstellung des Transduktionsvorgangs der vestibulären Haarzelle, unterteilt in Auslenkungsphase, Depolarisation und Transmitterfreisetzung (56).	12
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des vestibulären Kernkomplexes, bestehend aus den vier Vestibulariskernen mit seinen primären und sekundären Vestibularisbahnen (59).....	14
Abbildung 4: Aufbau und Aktivität der neuronalen Verschaltung des vestibulookulären Reflexes am Beispiel der Kopfdrehung nach links (56).	16
Abbildung 5: Darstellung des Reflexbogens der akustisch evozierten cVEMPs, sowie des über dem M. sternocleidomastoideus mittels EMG abgeleitete typische ipsilaterale Potential (p13-Amplitude) (63).....	21
Abbildung 6: Der linke Bildausschnitt zeigt den Reflexbogen der vibrationsevozierten oVEMPs. Der rechte obere Bildausschnitt zeigt das über dem linken M. obliquus inferior abgeleitete gemittelte EMG, das über den rechten Mastoid ausgelöst wurde. Es zeigt sich die typische kontralaterale Antwort als N10 Amplitude (63).....	23
Abbildung 7: Darstellung der Antwort von oVEMPs auf verschiedene Stimulationsreize: akustische Reize (AC sound), knochen geleitete Vibration (BC vibration), Hammerschläge (Forehead Taps) und galvanische Stimulation (GVS pulses). Erkennbar sind die Amplituden als Reaktion auf die Stimulation, mit größter Antwort auf Stimulation mittels Hammerschlag. Die Höhe der Amplituden wird in μV angegeben, die der Latenz in ms (63).	24
Abbildung 8: Darstellung zweier Signale (rot und blau) und die Auswirkung durch ihre Mittelung (grün) (69).	26
Abbildung 9: Darstellung der Programmoberfläche sowie Abbildung des Messergebnisses eines Probanden im Rahmen einer VEMP-Messung	29
Abbildung 10: Dargestellt ist der zur Auslösung und Registrierung der oVEMPs verwendete Messaufbau. Er richtet sich nach der Beschreibung aus Hecker et al. (2014) (34).	30

Abbildung 11: Das linke Bild zeigt einen üblichen Troemner-Reflexhammer. Das mittlere Bild zeigt den modifizierten Hammerkopf mit einem Magnet. Das rechte Bild zeigt die selbsthergestellte Luftspule zur Erzeugung der Spannung, die der Stirn aufgelegt wird (69).....	32
Abbildung 12: Darstellung der Induktionsspannung (rosa) im Vergleich zu den Bewegungen des Kopfes unmittelbar nach der Reizapplikation aufgelöst in die Achsen x (rot), y (blau) und z (grün). Hauptbewegungsrichtung war die z-Richtung mit einer Latenz zwischen Reiz und Schwellenwert von 64 Samples. Sobald das Potential in der Spule einen Schwellenwert übersteigt bzw. einen Maximalwert nicht überschreitet, wird die Reizantwort getriggert (schwarze Linie). Potentiale sind hier nicht maßstabgerecht aufgetragen.....	33
Abbildung 13: Darstellung der gefilterten Rohdaten der evozierten Potentiale erfasst mittels EMG seitentrennt auf der rechten und linken Körperseite als Antwort auf einen Reiz.....	34
Abbildung 14: a) zeigt das gemittelte Ergebnis von 40 synthetisch erzeugten VEMP-Signalen, aufgeteilt in 4 Klassen. b) zeigt das Ergebnis der mit der CWT ermittelten Phasensynchronität der Einzelmessungen. Generell repräsentieren die roten Graphen das synchrone VEMP-Signal, ohne eine Manipulation (clear signal). Das klare VEMP-Signal wurde bei der blauen Linien mit einem weißen Rauschen überlagert, bei der schwarzen Linie wurde das klare VEMP-Signal mittel zufälligem Jitter phasenverschoben. Im grünen Signal wurden sowohl Rauschanteile als auch Jitter implementiert (34).	37
Abbildung 15: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren $ \Gamma_{a,b} $ und des Phasen-Verschiebungsvektors $\Delta\phi$. Roter und blauer Vektor stehen exemplarisch für die Phasen-Synchronisationsvektoren der rechten und linken Seite. Der grüne Vektor repräsentiert den Phasen-Verschiebungsvektor.....	39
Abbildung 16: Darstellung der N10-Amplituden als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der ersten Messung. Mit einem p-Wert von 0,88 lag hier kein signifikanter Unterschied vor.	42
Abbildung 17: Darstellung der AR der N10-Amplituden als Boxplot der ersten Messung. Ein statischer Ausreißer zeigt sich oberhalb der Quantile (Proband Nummer 16 mit einem Wert von 0,28). Der Mittelwert lag bei 0,08 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,06$. Es handelt sich hier um eine rechtsschiefe Verteilung, der Median ist kleiner als der entsprechende Mittelwert.	43
Abbildung 18: Darstellung der N10-Latenzen als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der ersten Messung. Erkennbar ist die geringe Differenz mit einem Mittelwert von -0,12 ms. Es handelt sich um nahezu gleichmäßige Verteilungen. Mit einem p-Wert von 0,55 zeigte sich kein signifikanter Unterschied.....	44

Abbildung 19: Darstellung des Phasen-Synchronisationsvektors als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der ersten Messung. Der p-Wert ergab mit 1 keine signifikanten Unterschiede.....	45
Abbildung 20: Darstellung des Phasen-Verschiebungsvektor als Boxplot der ersten Messung. Bei einem Median von 3,73 und einem Mittelwert von 3,51 handelt es sich hier um eine linksschiefe Verteilung.....	46
Abbildung 21: Darstellung der N10-Amplituden als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der zweiten Messung. In der Amplitudenverteilung der Gesamtdarstellung zeigen sich ein Ausreißer oberhalb ($32,35\mu\text{V}$) und ein Ausreißer unterhalb der Darstellung ($4,82\mu$). Der p-Wert betrug 0,73. ...	47
Abbildung 22: Darstellung der AR der N10-Amplituden als Boxplot der zweiten Messung. Der Mittelwert lag bei $0,09 \pm 0,07$. Der Median betrug 0,09. Es handelt sich um eine leicht rechtsschiefe Verteilung.....	48
Abbildung 23: Darstellung der N10-Latenzen der zweiten Messung als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz). Dargestellt sind auch die Ausreißer. Im Boxplot 4 lässt sich die geringe Differenz mit einem Mittelwert von -0,03 erkennen. Der p-Wert betrug 0,77 und ergab damit keinen signifikanten Unterschied.....	49
Abbildung 24: Darstellung des Phasen-Synchronisationsvektors als Boxplot 1 bis 4 (rechts, links, gesamt, Differenz) der zweiten Messung. Erkennbar ist die geringe Differenz mit einem Mittelwert von -0,15. Ein signifikanter Unterschied zwischen rechter und linker Seite bestand nicht ($p= 0,78$). Ausreißer sind, wie oben beschrieben ebenfalls abgebildet.	50
Abbildung 25: Darstellung des Phasen-Verschiebungsvektor als Boxplot der zweiten Messung. Es handelt sich hier um eine rechtsschiefe Verteilung. Es sind zwei Ausreißer oberhalb der Darstellung zu erkennen.....	51
Abbildung 26: Darstellung der N10-Amplitude der rechten Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 sowie Darstellung der Differenz der Messungen zueinander. Erkennbar ist die geringe Abweichung der Amplituden zueinander.....	52
Abbildung 27: Darstellung der N10-Amplituden der linken Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 sowie die Darstellung der Differenz zwischen Messung 1 und Messung 2. Eine signifikante Abweichung beider Messzeitpunkte der linken Seite ergab sich nicht.	53
Abbildung 28: Darstellung der N10-Amplitude beider Seiten zusammen zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2. In der statistischen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen erster und zweiter Messung ($p=0,73$). In der zweiten Messung ließen sich zwei Ausreißer erkennen, einer oberhalb, einer unterhalb des Boxplots, vergleiche Kapitel 4.3.....	54

Abbildung 29: Darstellung der AR der N10-Amplitude der rechten und linken Seite beider Messzeitpunkte. Die geringe Abweichung lässt sich erkennen.....	55
Abbildung 30: Darstellung der AR in der Gesamtbetrachtung zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 sowie der differentiellen Abweichung zwischen Messung 1 und Messung 2. Mit einem differentiellen Mittelwert von 0,07 handelte es sich um eine sehr geringe Abweichung. Die AR waren zu beiden Messzeitpunkten gering. Der Ausreißer oberhalb des Boxplots der Messung 1 ließ sich mit 0,28 ermitteln, vergleiche Kapitel 4.2.	56
Abbildung 31: Auf dem linken Bildabschnitt Darstellung der N10-Latenzen der rechten Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2, vergleiche Kapitel 4.2 und 4.3. Der rechte Bildabschnitt stellt die Differenz der rechten N10-Latenz zwischen Messung 1 und Messung 2 mit einem Mittelwert von 0,13 ms dar. Es handelt sich um homogene Strukturen.	57
Abbildung 32: Auf dem linken Bildabschnitt Darstellung der N10-Latenzen der linken Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2, vergleiche Kapitel 4.2 und 4.3. Der rechte Bildabschnitt stellt die Differenz der linken N10-Latenz zwischen Messung 1 und Messung 2 mit einem Mittelwert von 0,21 ms dar. Wie auf der rechten Seite handelt es sich auch hier um homogene Strukturen.	57
Abbildung 33: Darstellung der Gesamtbetrachtung der N10-Latenz zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2. Mit einem p-Wert von 0,21 lag kein signifikanter Unterschied zwischen Messung 1 und Messung 2 vor. Wie bereits in Kapitel 4.3 beschrieben, wurden für Messung 2 ein Ausreißer oberhalb (12,29 ms) und zwei Ausreißer unterhalb des Boxplots (8,44 ms) ermittelt.....	58
Abbildung 34: Darstellung der Differenz der Gesamtbetrachtung der N10-Latenz zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2. Mit einem differentiellen Mittelwert von 0,17 ms und einem Median von 0,00 ist die Abweichung sehr gering.	59
Abbildung 35: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren der rechten Seite zum Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2, vergleiche Kapitel 4.2 und 4.3, sowie der Differenz der Phasen-Synchronisationsvektoren der rechten Seite. Der differentielle Mittelwert der rechten Seite lag bei 0,62. Ausreißer ließen sich für die zweite Messung ermitteln, vergleiche Kapitel 4.3. Diese verschwinden in der Differenzdarstellung.	60
Abbildung 36: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren der linken Seite zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 (Vgl. Kapitel 4.2 und 4.3) sowie der Differenz der Phasen-Synchronisationsvektoren der linken Seite. Der differentielle Mittelwert liegt bei 0,60. Die beschriebenen Ausreißer werden ebenfalls dargestellt.	60

Abbildung 37: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren in der Gesamtbetrachtung zu Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt, dies ist am p-Wert von 0,22 erkennbar. In Messung 2 ließen sich sechs Ausreißer nachweisen, vergleiche Kapitel 4.3.61

Abbildung 38: Darstellung des Phasen-Verschiebungsvektoren beider Messdurchgänge (Boxplot 1 und 2) und die Darstellung der Differenz beider Messdurchgänge (Boxplot 3).....62

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Phasen-Synchronisationsvektoren der simulierten VEMP-Signale. Das reine VEMP-Signal zeigt hier den größten Phasen-Synchronisationsvektor (34).....	38
Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Signifikanz mit verwendeten Tests und die Berechnung der Test-Retest-Reliabilität.	63
Tabelle 3: Vergleich der vorliegenden Studie mit der Studie von Nguyen et al. (2010). Erkennbar sind höhere Amplituden, geringere Latenzabweichungen, sowie niedrigere und damit symmetrischere AR der vorliegenden Studie. Es handelt sich um eine seitenzusammengefasste Gesamtbetrachtung (54). .	68
Tabelle 4: Darstellung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten der Studie von Nguyen et al. (2010) für die N10-Amplitude, die N10-Latenz sowie die Asymmetrie Ratio im Vergleich zu dem Pearson-Korrelationskoeffizient der vorliegenden Studie (54).....	70

8. Publikationen und Vorträge

L. Jerono, B. Schorn; D.J. Hecker und B. Schick:

Test-Retest-Reliabilität von vibrationsausgelösten okulär-vestibulär evozierten myogener Potentialen (oVEMPs) unter Ausnutzung von single sweeps,

87. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2016.

D. Hecker, B. Schick, B. Schorn, L. Jerono, J. Weghenkel, U. Schönfeld, H. Scherer:

Auswirkungen des efferenten Steuermechanismus auf die Registrierung von oVEMPs,

21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie, 2018

B. Schick, L. Jerono, J. Weghenkel, A. Koch, A-K. Rink, L. Schulte-Goebel, H. Scherer, U. Schönfeld, D. J. Hecker:

Novel findings in single-sweep evoked oVEMP's,

in Vorbereitung, Otology & Neurology 2019

9. Danksagung

Bei allen Personen, die mir auf dem langen Weg zu dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben, möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Leiter der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Schick, für die Überlassung dieses Themas, seine Unterstützung und Inspiration. Durch seinen Impuls ist diese Arbeit entstanden.

Ein ganz herzlicher Dank gilt außerdem Herrn Dr. rer. nat. (Dipl.-Ing.) Dietmar Hecker. Durch seine Weiterentwicklung der VEMP-Analyse wurde es erst ermöglicht, dieses Verfahren im klinischen Alltag einzusetzen sowie diese Arbeit durchzuführen. Er hat mir stets durch seine geduldigen Erklärungen und seine Beratung in allen technischen und mathematischen Fragen zur Seite gestanden. Die Zusammenarbeit hat mir große Freude bereitet.

Danken möchte ich außerdem meinen Freunden und Kommilitonen, die mich als Probanden unterstützt und in anregenden Diskussionen inspiriert haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Peter Edel bedanken, der keine Zeit und Mühen gescheut hat, mir die verschiedenen statistischen Verfahren und deren Anwendung zu erläutern und nicht aufgehört hat, an mich zu glauben.

Schließlich möchte ich ganz besonders meinen Eltern danken, die mein Studium ermöglicht haben. Sie haben mich auf vielfältige Weise motiviert und unterstützt. Ihr stetiger Rückhalt hat bedeutend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ich danke Euch dafür.

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

