

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Brandt

Torsionelle Augenbewegungen  
bei galvanischen, natürlichen und pathologischen  
Reizzuständen des menschlichen Gleichgewichtssystems:  
Grundlagen, Methoden und klinische Anwendung

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Herrn Dipl.-Phys. Univ. Erich Schneider  
aus Fürstenfeldbruck

August 2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Frau Prof. Dr. M. Dieterich
2. Berichterstatter	Prof. Dr. N. Dieringer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. I. Rentschler Prof. Dr. K.-P. Boergen
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. S. Glasauer
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	22. Juli 2004

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Fragestellungen und Aufbau	4
1.2	Galvanische vestibuläre Stimulation: Geschichte	5
1.2.1	Einfluss auf die Wahrnehmung	6
1.2.2	Einfluss auf die Haltungsregulation	8
1.2.3	Einfluss auf die Augenbewegungen	9
1.2.4	Wirkmechanismus und Angriffsort	11
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>19</b>
2.1	Analyse torsioneller Augenbewegungen	21
2.2	Video-Okulographie mit Bindehautmarkern	25
2.2.1	Nachteile der herkömmlichen Video-Okulographie	26
2.2.2	Aufzeichnung der Augenbewegungen	26
2.2.3	Pupillendetektion	28
2.2.3.1	Spiralförmige Pupillensuche	28
2.2.3.2	Grobe Ellipsenschätzung	29
2.2.3.3	Detektion des Pupillenrandes	30
2.2.4	Detektion der Bindehautmarker	33
2.2.4.1	Genauigkeit der Markerdetektion	35
2.2.4.2	Vergleich zwischen VOG- und search-coil-Aufnahmen	37
<b>3</b>	<b>Die Dynamik der galvanisch induzierten Augentorsion</b>	<b>39</b>
3.1	Einleitung und Fragestellung	40
3.2	Methoden	41
3.3	Ergebnisse	42

3.4	Diskussion . . . . .	46
3.4.1	Die galvanische Augentorsionsdynamik im Kontext des VOR . . . . .	46
3.4.2	Beiträge von Bogengangs- und Otolithenafferenzen . . . . .	49
3.4.3	Afferente galvanische Sensitivität . . . . .	50
3.4.4	Einfluss von Lidschlägen auf die Augentorsion . . . . .	53
3.4.5	Interindividuelle Variabilität der Augenbewegungsmuster . . . . .	53
3.5	Schlussfolgerungen . . . . .	55
<b>4</b>	<b>Natürliche und galvanische Labyrinthreizung: Ein Vergleich</b>	<b>57</b>
4.1	Einleitung . . . . .	58
4.2	Methoden . . . . .	61
4.2.1	Experimenteller Aufbau . . . . .	64
4.2.2	Datenanalyse . . . . .	66
4.3	Ergebnisse . . . . .	67
4.3.1	Nystagmusanalyse . . . . .	70
4.3.2	Lidschlaganalyse . . . . .	71
4.3.3	Verstärkungen und Sensitivitäten . . . . .	71
4.4	Diskussion . . . . .	74
4.4.1	Relativer Beitrag von Otolithen und Bogengängen . . . . .	74
4.4.2	Variabilität der Nystagmusmuster . . . . .	77
4.4.3	Nystagmusschwelle . . . . .	79
4.4.4	Lidschläge lösen Nystagmusschläge aus . . . . .	80
4.4.5	Galvanische Sensitivität vestibulärer Afferenzen . . . . .	81
4.5	Schlussfolgerungen . . . . .	83
<b>5</b>	<b>Lidschläge in der Diagnostik vestibulärer Tonus-Imbalancen</b>	<b>85</b>
5.1	Einleitung . . . . .	86
5.2	Methoden . . . . .	88
5.2.1	Teilnehmer . . . . .	88
5.2.2	Klinische Untersuchungen . . . . .	88

5.2.3	Experimenteller Aufbau . . . . .	89
5.2.4	Messung eines Patienten vor und während der Erkrankung . . . . .	92
5.2.5	Datenanalyse . . . . .	94
5.3	Ergebnisse . . . . .	95
5.4	Diskussion . . . . .	101
5.4.1	Klinische Anwendbarkeit . . . . .	102
5.4.2	Lidschläge lösen bei Patienten Nystagmusschläge aus . . . . .	104
5.4.3	Ursachen der statischen Cyclorotation bei Patienten . . . . .	105
5.4.4	Simulation der statischen Augentorsion . . . . .	107
5.5	Schlussfolgerungen . . . . .	111

**6 Schlussbetrachtung und Ausblick 113**

**A Anhang 117**

A.1	Programmstruktur und Benutzerschnittstelle . . . . .	117
A.2	Pupillenrandsuche . . . . .	120
A.3	Lineare Ausgleichsrechnung . . . . .	121
A.3.1	Elimination von Beleuchtungsgradienten . . . . .	122
A.3.2	Ausgleichsrechnung für Geraden . . . . .	125
A.3.2.1	Grobe Ellipsenschätzung . . . . .	126
A.3.3	Ausgleichsrechnung für Kreise . . . . .	127
A.3.4	Ausgleichsrechnung für Ellipsen . . . . .	128
A.3.4.1	Parameterdarstellung der Ellipsengleichung . . . . .	130
A.4	Berechnung von 3D-Augenpositionen . . . . .	131
A.4.1	Kalibration mit Bindehautmarkern . . . . .	131

**Literaturverzeichnis 139**

**Danksagung 155**

## Zusammenfassung

Der Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Frage, ob sich die galvanische vestibuläre Stimulation (GVS) und die Messung der dadurch ausgelösten torsionellen Augenbewegungen zur Diagnostik vestibulärer Störungen eignen. Hierzu ist eine genaue Kenntnis der Wirkmechanismen der GVS notwendig. Bei der GVS wird ein Strom von einigen *mA* über die Felsenbeine geleitet, unter denen sich die Gleichgewichtsorgane befinden. Der Strom reizt diese Strukturen und verursacht so Bewegungsempfindungen, Körperschwankungen und – durch den vestibulo-okulären Reflex (VOR) – Augenbewegungen, die neben horizontalem Nystagmus auch aus phasischen und tonischen Torsionskomponenten bestehen. Letztere haben in der Literatur zu der Vermutung eines starken Otolithenbeitrags geführt. Bei näherer Betrachtung der bekannten VOR-Verstärkungen fiel jedoch auf, dass die tonische Komponente eine zu hohe Amplitude aufweist, um allein aus der elektrischen Erregung von Otolithen zu stammen. Deshalb wurde für die GVS die Hypothese eines dominanten Bogengangsanteils experimentell überprüft.

Die Augenbewegungen wurden mittels Video-Okulographie (VOG) gemessen. Bei den eingesetzten Stimulationsintensitäten traten aber oft nur kleine Nystagmusschläge auf, die vom Rauschen des ursprünglich verwendeten VOG-Systems verdeckt wurden. Deshalb wurde mit handelsüblicher digitaler Videotechnik ein neues, rauschärmeres VOG-System entwickelt, das die Messung auch kleiner torsioneller Nystagmusschläge ermöglichte. Zusätzlich wurde zur Analyse der in phasischen und tonischen Komponenten interindividuell unterschiedlichen Augentorsionen ein neues Verfahren zur künstlichen Elimination von torsionellem Nystagmus eingeführt. Dies ermöglichte einerseits, alle Probandendaten trotz interindividueller Unterschiede auf einer gemeinsamen Basis miteinander zu vergleichen, und andererseits, die Eigenschaften der beobachteten Augenbewegungen im Kontext der Ergebnisse anderer VOR-Studien zu diskutieren.

Bei den Experimenten mit gesunden Probanden wurden Augentorsionen während transmastoidaler Wechselstromstimulationen aufgezeichnet. Im Bereich von 0,005-1,67 *Hz* entsprach die gemessene Frequenzcharakteristik jener des torsionellen VOR-Integrators. In einem weiteren Versuch wurden Gleichstromstimulationen mit natürlichen Kopfdrehungen verglichen, deren Verlauf so angepasst wurde, dass die Afferenzen im Bogen-gangsmodell in ähnlicher Weise wie bei der galvanischen Reizung aktiviert wurden. Dabei waren die Augenbewegungen beider Bedingungen statistisch nicht unterscheidbar,

was die eingangs formulierte Hypothese weiter stützte. Zusätzlich konnten Idiosynkrasien in den tonischen und phasischen Komponenten der Augentorsion auf eine individuell variierende Nystagmusverarbeitung zurückgeführt werden, die auch vorhandene Nicht-linearitäten im torsionellen VOR erklären konnte.

Bei allen eingesetzten Reizen wurde beobachtet, dass jeder Lidschlag eine torsionelle Sakkade auslöste, deren Amplitude im Vergleich zu den sonstigen Nystagmusschlägen signifikant erhöht war. Da bei Patienten mit einer einseitigen vestibulären Störung eine zumindest qualitativ ähnliche Tonus-Imbalance vorliegt wie bei der galvanischen Reizung, stellte sich die Frage nach der Übertragbarkeit dieses Effektes auf den pathologischen Fall. In der Tat konnten Messungen an Patienten belegen, dass auch hier jeder Lidschlag eine schnelle torsionelle Nystagmusphase auslöst. Damit konnte gezeigt werden, dass sich torsionelle Augenbewegungen während wiederholtem Blinzeln als einfacher Standardtest für die klinische Untersuchung einseitiger vestibulärer Erkrankungen eignen.

# 1 Einleitung

Das im Innenohr von Wirbeltieren gelegene Labyrinth ist ein Sinnesorgan, welches dem zentralen Nervensystem die Lage und die Bewegung des Kopfes im Raum signalisiert (Goltz, 1870). Es besteht einerseits aus drei zueinander senkrechten Bogengängen, die Drehbeschleunigungen des Kopfes um die drei Raumachsen aufnehmen, und andererseits aus zwei Otolithen, die sowohl auf Kopfpositionierungen bezüglich der Schwerkraft als auch auf geradlinige Beschleunigungen reagieren (Mach, 1875). Die so gewonnenen Positions- und Bewegungsinformationen gelangen – als Drehgeschwindigkeits- oder Linearbeschleunigungssignale codiert (Fernández und Goldberg, 1971a, 1976) – über den 8. Hirnnerv in den vestibulären Kern des Hirnstammes. Von hier werden sie an andere Zentren weitergeleitet, um zur Handlungsregulation, zur Raumwahrnehmung und zur retinalen Bildstabilisation beizutragen. Die Handlungsregulation erfolgt über vestibulospinale Bahnen, während die vestibulären Kortexteile, die zur Raumwahrnehmung beitragen, von Verbindungen über den Thalamus gespeist werden (Brandt et al., 1994; Brandt und Dieterich, 1994). Des Weiteren führen die Hirnstammverschaltungen des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) dazu, dass Kopfbewegungen durch gegenläufige Augenbewegungen kompensiert werden, wodurch es zu einer retinalen Bildstabilisation kommt. Diesen Effekt hat Mach (1902) wie folgt beschrieben:

„Drehen wir nun den Kopf ganz beliebig, ohne ein optisches Object absichtlich ins Auge zu fassen, so bleiben die Objecte hierbei ruhig. Zugleich kann aber ein anderer Beobachter bemerken, dass die Augen wie reibungslose träge Massen an den Drehbewegungen keinen Antheil nehmen.“

Wir werden uns in dieser Arbeit auf die Funktionen des VOR beschränken und insbesondere den torsionellen VOR untersuchen, der bei natürlichen Kopfdrehungen um die Rollachse, bei galvanischen vestibulären Stimulationen (GVS) oder aber im pathologischen

Fall einer vestibulären Tonus-Imbalance aktiviert wird. Da im Gegensatz zu horizontalen und vertikalen Augenbewegungen torsionelle Augenbewegungen nicht willkürlich z.B. in Form von Blicksprüngen (Sakkaden) oder langsamen Folgebewegungen ausgelöst werden können, sind in dieser Richtung nur reflexive Bewegungen zu beobachten. Dazu gehören die tonische (Gegen-) Auslenkungen, die das Auge bei statischen Kopfeigungen zumindest teilweise parallel zum Horizont ausrichten, und torsioneller Nystagmus aufgrund von Drehbewegungen des Kopfes oder eines visuellen Stimulus um die Rollachse. Die mit *Nystagmus* bezeichneten Augenbewegungen hat [Hitzig \(1898, S. 4\)](#) wie folgt beschrieben:

„Man unterscheidet immer deutlich eine langsame Bewegung nach der einen Seite und eine schnell, ruckartig ausgeführte Bewegung nach der anderen Seite. »Bei manchen Individuen gleicht unter einer bestimmten Reizgrösse die Iris dem Schwimmer eines Angelfischers, der langsam auf einem Flusse dahin treibt, bis er plötzlich an der Leine in entgegengesetzter Richtung zurückgerissen wird. (...)«“.

Der Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Frage, ob sich die galvanische vestibuläre Stimulation und die Messung der dadurch ausgelösten torsionellen Augenbewegungen ([Hitzig, 1898](#)) dazu eignen, als Mittel in der klinischen Routinediagnostik vestibulärer Störungen eingesetzt zu werden. Eine genaue Kenntnis der Wirkmechanismen der galvanischen Stimulation ist hierzu eine notwendige Voraussetzung. Bei der galvanischen Stimulation wird über zwei Elektroden ein Strom von einigen *mA* über die Felsenbeine durchgeleitet, unter denen sich die Gleichgewichtsorgane befinden. Es wird vermutet, dass der Strom „breitbandig“ entweder alle Teile des Gleichgewichtsnerven ([Ewald, 1892](#); [Löwenstein, 1955](#); [Goldberg et al., 1984](#)) oder alle labyrinthären Sinneszellen ([Kleine, 2000](#)) unabhängig von dem innervierten Endorgan reizt und es dadurch zu Bewegungsempfindungen, zu Körperschwankungen und zu Augenbewegungen kommt. Bei der GVS sind neben horizontalem Nystagmus auch torsionelle Augenbewegungen mit einer deutlichen tonischen Komponente zu beobachten, was zu der Vermutung eines starken Otolithenbeitrages führte ([Zink et al., 1998, 1997](#); [Watson et al., 1998](#)). Diese Komponente wird von einem individuell variierenden, torsionellen Nystagmusanteil überlagert, der einer Erregung der Bogengangsafferenzen zugeschrieben wurde. Die starken individuellen Variationen der beobachtbaren torsionellen Augenbe-

wegungsmuster erstrecken sich von beinahe reinen Nystagmusantworten über Mischformen bis hin zu beinahe rein tonischen Reizantworten ([Zink et al., 1997](#); [Watson et al., 1998](#); [Kleine et al., 1999](#)). Die Ursache dafür wurde in einer individuellen Variabilität des galvanischen Otolithenbeitrags vermutet ([Kleine et al., 1999](#)).

Gegenüber einer natürlichen vestibulären Stimulation würde die galvanische vestibuläre Stimulation eine Reihe von Vorteilen sowohl für die klinische Routinediagnostik als auch für die wissenschaftliche Arbeit bieten. Anders als ein mechanischer bzw. natürlicher vestibulärer Stimulus wirkt ein elektrischer Strom direkt auf neuronale Prozesse ein und umgeht so die üblichen Trägheitsmomente mechanisch-neuronaler Transduktionsprozesse. Ein galvanischer Stimulus kann dadurch wesentlich höhere Frequenzanteile als ein mechanischer Stimulus enthalten, wodurch beliebige, auch sprungartige Stimulationsverläufe möglich sind. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass dem zentralen Nervensystem eine Bewegung vorgespielt werden kann, ohne dass diese aber tatsächlich stattfinden muss. Vestibuläre Stimulationen sind dadurch auch bei Messungen in einem Magnetresonanztomographen (siehe z.B. [Lobel et al., 1998](#); [Bense et al., 2001](#)) oder beim Gehen und Laufen (siehe z.B. [Jahn et al., 2000](#)) möglich. Hierbei sind nämlich kontrollierte Kopfdrehungen entweder nicht durchführbar oder aber kontraproduktiv, da sie Messartefakte verursachen würden. Darüber hinaus ist eine galvanische Stimulationsapparatur im Vergleich zu Drehstühlen, Zentrifugen oder Linearschlitten, die sonst zur Aktivierung der Labyrinthfunktionen eingesetzt werden, wenig kostenintensiv und mobil einsetzbar. Einer großflächigen Ablösung dieser Geräte aus Klinik und Labor stehen aber auch eine Reihe von Nachteilen entgegen. Ein Hauptgrund, weshalb die galvanische vestibuläre Stimulation immer noch keinen Einzug in die klinische Routinediagnostik gefunden hat, ist wohl die Tatsache, dass der Strom gleichzeitig und in ähnlicher Weise auf alle vestibulären Afferenzen – also auf alle Bogengangs- und alle Otolithenfasern – wirkt ([Löwenstein, 1955](#); [Goldberg et al., 1984](#); [Kleine und Grüsser, 1996](#)), so dass von einer unphysiologischen Stimulation gesprochen werden kann. Es ist auch nicht bekannt, wie sich diese Mischung aus Bogengangs- und Otolithenaktivierung z.B. auf den vestibulo-okulären Reflex auswirkt und wie man in den Augenbewegungsantworten zwischen den Aktivierungen der Fasern der einzelnen Endorgane differenzieren kann. Die erwähnte, nicht unbedeutende Variabilität der Augentorsionsmuster mag hier den Eindruck einer diffusen Stimulationssituation verstärkt haben. Im Gegensatz dazu liefert die kalorische

Prüfung aufgrund klarer theoretischer Grundlagen klinisch leicht verwertbare Ergebnisse ([Bárány, 1906, 1907a](#)), die man bei der galvanischen Stimulation vermisst.

## 1.1 Fragestellungen und Aufbau

Betrachtet man die tierexperimentell belegte geringe Selektivität in der Wirkung der galvanischen vestibulären Stimulation auf die Afferenzen aller labyrinthären Endorgane und die Mischung von phasischen und tonischen Komponenten in den entsprechend ausgelösten torsionellen Augenbewegungs- und Augenstellungsantworten beim Menschen, drängt sich ALS ERSTES einmal die Frage auf, wie man diese – zudem individuell stark variierende – Kombination unterschiedlicher Augentorsionstypen überhaupt analysieren kann, ohne die Reizantwort jedes Probanden mit einem unterschiedlichen Parametersatz zu quantifizieren. Diese Frage wird im Kapitel 2 (Methoden) behandelt, in dem zusätzlich auch neue Beiträge zur Methode der Video-Okulographie vorgestellt werden, die zu einer weitgehend rauschfreien Messung von torsionellen Augenbewegungen geführt haben. Ergänzend dazu werden im Anhang ab Seite 117 mathematische Grundlagen zu dieser Methode skizziert.

Die ZWEITE FRAGE, die hier von Interesse ist, wendet sich an die Dynamik bzw. die Frequenzabhängigkeit der galvanisch ausgelösten torsionellen Augenbewegungen und inwiefern deren Eigenschaften mit den bekannten Eigenschaften des torsionellen vestibulo-okulären Reflexes in Beziehung gebracht werden können. Der Beantwortung dieser Frage widmet sich Kapitel 3, dessen Ergebnisse direkt zur DRITTEN FRAGE nach der Zuordnung der phasischen und tonischen Komponenten torsioneller Augenbewegungen zu den afferenten Fasern der labyrinthären Endorgane, Otolithen und Bogengänge, überleiten.

Die VIERTE FRAGE nach der Existenz eines äquivalenten natürlichen bzw. mechanischen Stimulus, mit dem die gleichen Augenbewegungen hervorgerufen werden können wie mit einem galvanischen Stimulus, wird ebenfalls in dieser Arbeit untersucht. Daraus ergibt sich die FÜNFTE FRAGE, ob die individuellen Variationen der torsionellen Augenbewegungsmuster nur bei der galvanischen oder aber auch bei der natürlichen Reizung auftreten, und damit nicht so sehr ein Merkmal der galvanischen vestibulären Stimulation sondern eher ein Merkmal der torsionellen Augenbewegungen an sich darstellen. Diese beiden Fragen werden in Kapitel 4 experimentell untersucht.

Die SECHSTE FRAGE nach der klinischen Verwertbarkeit der Erkenntnisse, die bei der Untersuchung der genannten Fragestellungen über die galvanisch induzierten Augentorsionen gesammelt werden konnten, ergab sich aufgrund einer zufälligen Beobachtung von transienten torsionellen Augenbewegungen bei Lidschlägen. Da es sich dabei um Augenbewegungen handelte, die mit Ausnahme von statischen Otolithenreizen sowohl bei galvanischen als auch bei natürlichen Stimulationen bei jedem Probanden leicht zu beobachten waren, stellte sich die Frage, ob dies auch bei Patienten mit einseitigen vestibulären Schädigungen der Fall sein würde. Eine sinnvolle Konsequenz daraus wäre, torsionelle Augenbewegungen während wiederholter Lidschläge zu messen und dies als Test für eine pathologische vestibuläre Tonus-Imbalance in die klinische Routinediagnostik einzuführen. Die dazu notwendigen Untersuchungen und deren Ergebnisse werden in Kapitel 5 vorgestellt.

Obwohl die zentralen Kapitel 3, 4 und 5 das übergreifende Thema der torsionellen Augenbewegungen und Augenstellungen bei galvanischen, natürlichen und pathologischen Reizzuständen des Gleichgewichtssystems behandeln, kann jedes dieser Kapitel als eigenständige Arbeit gelesen werden. Dieser Zugang wird durch jeweils eigene Einleitungen sowie eigene Methoden-, Ergebnis-, Diskussions- und Schlussfolgerungsabschnitte erleichtert. Als Einleitung zum Thema dieser Arbeit werden in Abschnitt 1.2 die wichtigsten Ereignisse aus der Geschichte der galvanischen vestibulären Stimulation behandelt, die eng verknüpft sind mit den Entdeckungen zur Funktion des Gleichgewichtsorgans und des vestibulo-okulären Reflexes.

Zwischenergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht ([Schneider et al., 2000a, 2002a, 2003b](#)) und auf internationalen Konferenzen vorgestellt ([Schneider et al., 1999b,a, 2000b, 2001, 2002b, 2003a](#)).

## 1.2 Galvanische vestibuläre Stimulation: Geschichte

Historisch betrachtet stellt die galvanische vestibuläre Stimulation die älteste Form einer aus wissenschaftlichem Interesse angewandten vestibulären Stimulation dar, obwohl sie bei ihrer ersten Anwendung durch [Fowler \(1793\)](#) nicht als eine Stimulation des Gleichgewichtssinns aufgefasst worden sein kann, da die Funktion des Labyrinths zum damaligen Zeitpunkt noch nicht bekannt war. Nach der Entdeckung der „tierischen Elektrizität“ durch [Galvani \(1791\)](#) (siehe [Kleine, 2000](#)) experimentierte [Volta \(1793\)](#) systematisch mit

der „galvanischen“ Erregung der damals bekannten Sinne. Er konnte in Selbstversuchen zeigen, dass der Gesichts- und der Geschmackssinn, nicht aber der Gehörsinn von den kleinen elektrischen Strömen erregt werden konnten, die durch das Zusammenschließen nur eines galvanischen Elements verursacht werden (siehe [Kleine, 2000](#)). Die Situation änderte sich mit der Erfindung der Voltaschen Säule, die im wesentlichen aus mehreren, in Reihe geschalteter galvanischen Elementen bestand ([Volta, 1800](#)) und als Vorläufer der heutigen Batterie gilt. Der archäologische Fund eines mit unterschiedlichen Metallelektroden bestückten Gefäßes in der Gegend um Bagdad legt nahe, dass die Parther bereits um die Zeitenwende die Stromerzeugung mit Batterien beherrschten ([König, 1938](#)).

Diese und andere Ereignisse aus der Geschichte der galvanischen vestibulären Stimulation hat [Kleine \(2000\)](#) in seiner Dissertation umfassend ausgearbeitet, weshalb wir bei tiefer gehendem historischen Interesse auf diese Arbeit verweisen. In den nächsten drei Abschnitten wollen wir daraus jedoch die uns am wichtigsten erscheinenden historischen sowie aktuellen Publikationen zusammenfassen, um einen Überblick sowohl über die historische Entwicklung als auch über den aktuellen Stand der Forschung zur galvanischen vestibulären Stimulation zu bieten. Anders als die weitestgehend chronologisch erfolgte Aufarbeitung durch [Kleine \(2000\)](#) legen wir jedoch mehr Wert auf eine Gliederung in die Bereiche Wahrnehmung, Handlungsregulation, Augenbewegungen und neuronale Wirkmechanismen. Jedem dieser Gliederungspunkte ist ein Abschnitt gewidmet.

### 1.2.1 Einfluss auf die Wahrnehmung

Die wahrscheinlich ersten Beschreibungen dessen, was wir heute als galvanisch ausgelöste Bewegungsempfindungen bezeichnen würden, lieferten kurz nach Galvani's Entdeckung [Fowler \(1793\)](#) und [Ritter \(1798\)](#), die aber nur an der Stimulation des Gehörganges interessiert waren und deswegen dem Phänomen keine weitere Beachtung schenkten. Ähnlich erging es auch [Volta \(1800\)](#) bei dem Versuch, den Gehörsinn mit 30 bis 40 hintereinander geschalteten galvanischen Elementen zu reizen. Neben einem Geräusch, das er mit jenem Geräusch verglich, das eine kochende, zähflüssige Substanz hervorrufen würde, berichtete er auch davon, dass sein Kopf heftig geschüttelt wurde:

„Au moment que le cercle a été complète, j'ai reçu une secousse dans la tête ; et quelques moments après (les communications continuant sans au-

cune interruption), j'ai commence a sentir un son, ou plutôt un bruit, dans les oreilles.”

Volta war wohl von diesem Ereignis so erschrocken, dass er von weiteren Selbstversuchen dieser Art absah. Bei der Anzahl der galvanischen Elemente, die Volta benutzte, ist diese Reaktion auch verständlich, da selbst kleine Ströme im Bereich von einigen *mA* zwar tolerable aber immerhin wahrnehmbare Schmerzen hervorrufen (siehe z.B. [Zink et al., 1997](#); [Bense et al., 2001](#); [Jahn et al., 2000](#)). [Grapengiesser \(1801\)](#) war der erste, der im Zusammenhang mit der elektrischen Stimulation des äußeren Gehörganges von Schwindel als einer Nebenerscheinung sprach. Beim Versuch, Gehörlosigkeit mit der neuen Methode zu heilen, stellte er fest, dass die Intensität des Schwindels bei einer einseitigen im Vergleich zu einer zweiseitigen Stimulation abnahm. Eine weitere Modulation der Wahrnehmungsintensität fiel kurz darauf [Jacobi \(1802\)](#) auf. Im Vergleich zu einem konstant gehaltenen Strom beschrieb er die ausgelösten Empfindungen dann als unangenehmer, wenn der Stromkreis wiederholt unterbrochen und wieder geschlossen wurde.

Die erste systematische Analyse des galvanischen Schwindels wurde von [Purkinje \(1820, 1827\)](#) durchgeführt. Dabei erwähnte er zum ersten Mal, dass es sich um die Empfindung einer raddrehenden – also torsionellen – Kopfbewegung handelte. Er beobachtete zusätzlich, dass die Richtung der subjektiv wahrgenommenen Kopfbewegung von der Polarität des elektrischen Reizes abhängig war. Purkinje erklärte sich seine Beobachtungen damit, dass der Strom direkt auf das Gehirn und speziell auf das Kleinhirn wirke. Später unterschied [Hitzig \(1898, S. 3\)](#) zwischen der Wahrnehmung einer Eigenbewegung und einer Objektbewegung:

„Die Scheinbewegung des eigenen Körpers tritt mit besonderer Deutlichkeit nur bei geschlossenen Augen ein; während bei offenen Augen die Scheinbewegung der Gesichtsobjecte überwiegt.”

Bereits Hitzig vermutete die Ursache für diese „Scheinbewegung der Gesichtsobjecte“ in den galvanisch ausgelösten Augenbewegungen und tatsächlich konnte dies viel später in einem Wahrnehmungsexperiment bestätigt werden ([von Romberg et al., 1951](#)). In diesem Experiment mussten die Probanden unter galvanischer Wechselstromreizung einen torsionellen optokinetischen Stimulus so einstellen, dass er als räumlich stabil wahrgenommen wurde.

nommen wurde. Stabilität wurde immer dann erreicht, wenn die Rotation des visuellen Stimulus in Amplitude und Phase der Augentorsion entsprach.

### 1.2.2 Einfluss auf die Haltungsregulation

Während die wichtigsten Effekte, die man während einer galvanischen vestibulären Stimulation wahrnehmen konnte, bereits beschrieben waren, bevor die Funktion des Gleichgewichtsorgans als solches bekannt war, wurden die Einflüsse auf die Haltungsregulation erst gezielt untersucht, nachdem [Goltz \(1870\)](#) die Bogengänge als Teil eines Sinnesorgans identifiziert hatte, das an der Stabilisation der Haltung beteiligt ist. Einige Jahre davor hatte bereits [Menière \(1861\)](#) als erster die Hypothese aufgestellt, dass Schwindel durch eine periphere Läsion der Bogengänge ausgelöst werden kann. Danach haben [Mach \(1873, 1874\)](#), [Breuer \(1873\)](#) und [Crum Brown \(1874\)](#) beinahe zeitgleich die eigentliche Funktion der Bogengänge als Sensoren für Drehbeschleunigungen beschrieben. Mit dieser neuen Theorie konnte auch die Abnahme von Bewegungsempfindung und Augenbewegungsintensität bei konstanter Rotation sowie die Richtungsumkehr dieser Prozesse nach einem Rotationsstop erklärt werden. [Crum Brown \(1874\)](#) wies zusätzlich darauf hin, dass jeweils zwei Bogengänge näherungsweise coplanar angeordnet sind und dass die Vorzugsrichtungen dieser Bogengangspaare zueinander orthogonal ausgerichtet sind. Damit können Rotationen um alle Raumrichtungen erfasst werden. [Breuer \(1889\)](#) konnte sogar zeigen, dass bei der gezielten galvanischen Stimulation einzelner Bogengänge Bewegungen in der jeweiligen Richtung der Bogengangsebene ausgelöst wurden. Im Gegensatz dazu beschrieb er auch eine „diffuse Reaktion“, die aus einer tonisch-torsionellen Kopfneigung bestand. Er äußerte die Vermutung, dass diese Reaktion durch die Erregung der Maculaorgane ausgelöst wurde ([Breuer, 1889](#)).

[Hitzig](#) hat 1871 als Erster die Fallneigung zur Seite der Anode erwähnt und dies als die Folge einer Kompensationsbewegung interpretiert, die entgegen der in Richtung der Kathode wahrgenommenen Bewegung erfolgt (siehe [Hitzig, 1898, 1904](#)). Später konnte gezeigt werden, dass diese Fallneigung in einem kopffesten Koordinatensystem erfolgt, da die gemessenen Körperschwankungen bei unterschiedlichen Kopfstellungen von der Ausrichtung des Kopfes abhängig war ([Ivanenko et al., 1999](#)). Ein weiterer Effekt auf die Haltungsregulation wurde mit einer beidseitig monopolarer Stimulation erzielt. Dabei wurde eine posturale Antwort in antero-posteriorer Richtung gemessen

([Severac Cauquil et al., 1998](#)). Dies ist eine Stimulation, die sonst weder Augenbewegungen noch Bewegungsempfindungen hervorruft, da sie in beiden Labyrinthen die gleiche Reaktion verursacht. In jüngster Zeit führte die Beobachtung einer anhaltenden Körperkipfung bei konstant gehaltenem Strom zu einer Schlussfolgerung, wie sie bereits in ähnlicher Form bereits [Breuer \(1889\)](#) geäußert hatte. Der tonische Charakter der Körperkipfung wurde auch in diesen Experimenten einer Erregung von Otolithenpfaden zugeschrieben ([Inglis et al., 1995](#); [Day et al., 1997](#)).

### 1.2.3 Einfluss auf die Augenbewegungen

[Hitzig](#) hat 1871 den Einfluss der galvanischen vestibulären Stimulation nicht nur auf die Haltungsregulation sondern auch auf die Augenbewegungen beschrieben (siehe [Hitzig, 1898, 1904](#)), wobei er zeigen konnte, dass die Intensität des „galvanischen Nystagmus“ von der Stromintensität und die Nystagmusrichtung von der Strompolarität abhängt. Bei größeren Strömen nahm nämlich die Intensität der Augenbewegungen zu, während bei einem Polaritätswechsel die Bewegungsrichtung sich so änderte, dass die schnellen, „ruckenden“ Nystagmusphasen immer zur Seite der Kathode zeigten. [Hitzig](#) stellte auch den primär „rotatorischen Charakter“ der galvanisch ausgelösten Augenbewegungen – also die Dominanz der torsionellen Komponente – fest. Später konnte [Buys \(1909\)](#) zumindest die horizontale Komponente durch Augenbewegungsaufnahmen objektiv bestätigen. Die torsionelle Komponente konnte erst durch das Aufkommen der Spiegelnystagmographie gemessen werden, die aber bereits eine Messgenauigkeit von  $0,01^\circ$  ermöglichte ([von Romberg und Ohm, 1944](#)). Hierbei stellten [von Romberg und Ohm](#) eine deutliche Ähnlichkeit zwischen galvanisch und optokinetisch ausgelösten, torsionellen Nystagmusformen fest. In einer weiteren Arbeit beobachteten [von Romberg](#) und Kollegen die sinusförmigen, torsionellen Augenbewegungen sowohl bei galvanischen als auch bei optokinetischen Stimulationen. Bei einer Stimulationsfrequenz von  $0,67 \text{ Hz}$  ergab sich für beide Stimulationsarten der gleiche Phasennachlauf von etwa  $70^\circ$  ([von Romberg et al., 1951](#)). Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Stimuli wurde der optokinetische Stimulus genau dann als stabil im Raum empfunden, wenn er sich mit den galvanisch ausgelösten Augen mitdrehte. Obwohl ihre damalige Messapparatur, die Spiegelnystagmographie, besser als manches heutige Gerät zu einer Frequenzganganalyse der torsionellen

Augenbewegungen in der Lage gewesen wäre, haben Romberg und Kollegen leider keinen weiteren Versuch in diese Richtung unternommen.

Die Spiegelnystagmographie war zwar eine genaue, dafür aber invasive Methode der Augenbewegungsmessung und wurde deshalb im klinischen Bereich von der nicht-invasiven und tolerableren Elektro-Nystagmographie abgelöst. Diese war jedoch im Zusammenhang mit der galvanischen vestibulären Stimulation nicht praktikabel, da der Stimulationsstrom Artefakte im Nystagmogramm erzeugte und es nicht möglich war, torsionelle Augenbewegungen zu messen. Obwohl es Bestrebungen gab, auch optische Messverfahren im klinischen Bereich zu etablieren (Breson et al., 1971), und bereits Neumann (1907) vorgeschlagen hatte, mittels der galvanischen vestibulären Stimulation zwischen labyrinthären und retro-labyrinthären Läsionen zu differenzieren, konnte sich diese Methode nie als Standardtest in der klinischen Diagnostik vestibulärer Störungen durchsetzen, und dies obwohl es bereits sehr früh Beobachtungen zu den Schwellen galvanischer Nystagmusantworten bei Patienten mit einseitigen Ohrerkrankungen gab (Mackenzie, 1908, 1909). Mackenzie konnte zeigen, dass Nystagmus leichter ausgelöst werden konnte, wenn die Reizpolarität zu Augenbewegungen in der gleichen Richtung führte wie des immer noch vorhandenen oder bereits abgeklungenen pathologischen Spontanystagmus.

Kurz davor hatte jedoch Bárány (1906, 1907a) auf der Grundlage theoretischer Überlegungen zum Labyrinth den auch heute noch wichtigen kalorischen Test und die Drehprüfung in die klinische Routinediagnostik vestibulärer Störungen eingeführt. Für diese Arbeiten erhielt er später den Nobelpreis (siehe Kleine, 2000). Im Vergleich zu den klaren Ergebnissen dieser neuen Prüfmethode blieben die Erklärungsversuche zu dem Wirkmechanismus und dem Wirkort der galvanischen vestibulären Stimulation widersprüchlich. Bárány selbst stellte die Untersuchungsergebnisse zweier vestibulärer Patienten vor, die einen normalen galvanischen, jedoch keinen rotatorischen sowie kalorischen Nystagmus entwickelten (Bárány, 1906), und kam aufgrund dieser Unsicherheiten davon ab, die galvanische Prüfung ebenfalls in der Routinediagnostik einzusetzen (Bárány, 1907a,b).

Dieser Trend wurde in jüngerer Zeit zusätzlich durch den Einzug bildgebender Verfahren verstärkt (siehe Kleine, 2000). Erst die Suche nach vestibulären Stimulationsmöglichkeiten, die für den Einsatz in Magnetresonanztomographen geeignet schienen (Lobel et al., 1998; Bense et al., 2001), und das Aufkommen Video-Okulographischer

Messmethoden (Zink et al., 1997, 1998; Watson et al., 1998; Kleine et al., 1999) gaben diesem in Vergessenheit geratenen Forschungsfeld neue Impulse. So stellten Zink und Kollegen (1997) und kurz danach Watson und Kollegen (1998) fest, dass ein konstanter Strom von wenigen mA nicht nur die bereits beschriebenen Nystagmusformen auslöste, sondern zusätzlich auch zu einer tonischen Auslenkung der Augen in der Rollebene führte. Ähnlich wie in den Experimenten zur Haltungsregulation (Inglis et al., 1995; Day et al., 1997) folgerten auch hier die Autoren, die anhaltende Augentorsion komme aufgrund der Aktivierung von Otolithenpfaden zustande.

#### 1.2.4 Wirkmechanismus und Angriffsort

Bei der Durchsicht der Literatur wird deutlich, dass der neuronale Wirkmechanismus der galvanischen vestibulären Stimulation auch heute noch nicht in allen Einzelheiten bekannt ist und dass alle entsprechenden Erklärungsversuche lediglich als Vermutungen zu werten sind (siehe Kleine, 2000). Kleine nennt fünf Hypothesen, die in der Vergangenheit als mögliche Angriffsorte für einen galvanischen Reiz diskutiert worden sind:

1. indirekte Bewegungsinduktion der Cupula, der Maculae oder der Endolymphe
2. direkte Wirkung auf die Haarzellen mit anschließender synaptischer Übertragung
3. direkte Wirkung auf die distal gelegenen, terminalen Verzweigungen der Afferenzen
4. direkte Wirkung auf das proximal gelegene Ganglion Scarpa
5. direkte Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

Bereits Volta (1793) lieferte nach der heftigen Kopferschütterung, die er beim Zusammenschluss von 30 bis 40 galvanischen Elementen empfunden hatte, einen ersten Erklärungsversuch. Er schrieb mit der Bezeichnung „secousse dans le cerveau“ dieses für ihn erschreckende Erlebnis einer Wirkung des Stromes auf das Gehirn zu. Danach glaubte Purkinje (1820, 1827) ebenfalls, eine Wirkung des Stromes auf das Gehirn und speziell auf das Kleinhirn ausgemacht zu haben. Auch Mach (1875) experimentierte mit der

galvanischen vestibulären Stimulation, befand aber die Frage, ob es sich dabei um die Erregung des Labyrinths oder des Kleinhirns handelt, als „zu complicirt“. Er bevorzugte jedoch das Kleinhirn als das Organ, auf das der Strom einen Einfluss haben könnte, da er keine große Variation der Empfindungsintensität bei deutlich versetzten Elektroden feststellen konnte. Breuer (1889) konnte jedoch tierexperimentell an Tauben zeigen, dass direkt am Kleinhirn angebrachte Elektroden im Gegensatz zu einer direkten Stimulation der Bogengänge keinerlei Kopfdrehungen hervorriefen.

Erst die Arbeiten von Ewald (1890, 1892) führten zu einem besseren Verständnis nicht nur des galvanischen Wirkmechanismus, sondern auch des Zusammenhangs zwischen Labyrinthfunktion und Aktivierung des 8. Hirnnerven. Ewald führte Tierexperimente an Tauben durch, deren Labyrinth entweder intakt waren oder einseitig oder beidseitig zerstört. Bei der galvanischen Reizung von labyrinthlosen Tieren stellten sich die bei gesunden Tieren beobachteten Kopfdrehungen erst bei wesentlich höheren Stromstärken ein, was Ewald zu der Schlussfolgerung veranlasste, dass der Strom nicht auf das Labyrinth sondern auf „die letzten Verzweigungen des Octavus“ wirken müsse (Ewald, 1892). Zusätzlich wurde diese Vermutung dadurch bestätigt, dass die Reaktionsintensitäten für mechanische Labyrinthreizungen deutlich stärker ausfielen als für elektrische Stimulationen.

Darüber hinaus konnte Ewald (1892) mit einseitigen galvanischen Reizungen wesentliche und für das Verständnis der Funktionsweise des Gleichgewichtssystems wichtige Unterschiede zwischen den Wirkungen *anodaler* und *kathodaler* Stimulationen beobachten (siehe Kleine, 2000):

- Labyrinthektomierte Tauben entwickelten *nur bei kathodaler*, nicht aber bei *anodaler* Reizung mit intensiven Strömen Kopfdrehungen.
- Gesunde Tiere zeigten bei einer kathodalen Stimulation der einen Seite gleichgerichtete Reaktionen wie bei einer anodalen Stimulation der anderen Seite.
- Anodale Stimulationen verursachten dabei immer geringere Reaktionen als kathodale Stimulationen.
- Die Reizung der intakten Seite einseitig labyrinthektomierter Tauben führte bei kathodaler Stimulation zu einer Verstärkung und bei anodaler Stimulation zu einer Verringerung der läSIONSbedingten Symptome.

Aus diesen Beobachtungen entwickelte Ewald (1892) die bis heute gültige Hypothese, dass jedes der beiden Labyrinth einer tonischen Ruheaktivität unterliege, die durch Kopfdrehung in die eine Richtung oder Anodenreizung abgesenkt sowie durch Kopfdrehung in die andere Richtung oder Kathodenreizung angehoben werde. Ein Reiz, der im einzelnen Labyrinthnerven eine Aktivitätsabsenkung zur Folge habe, sei dabei weniger effektiv als ein gleich starker aber entgegengesetzt gerichteter Reiz.

Einen weiteren wichtigen Schritt zum theoretischen Verständnis der Funktionsweise des Gleichgewichtssystems stellt die Arbeit von Steinhausen (1931) dar, in welcher die Analogie zwischen der Mechanik der Bogengänge und der Mechanik eines stark gedämpften Torsionspendels aufgezeigt wurde. Steinhausen eröffnete damit die Möglichkeit, die dynamischen Vorgänge in den Bogengängen bei beliebigen Kopfbewegungen quantitativ zu beschreiben<sup>1</sup>. Seine späteren mikroskopischen Beobachtungen von Cupulabewegungen waren nicht nur auf mechanische und kalorische Stimulationen be-

<sup>1</sup>Die Cupuladynamik ist zum Verständnis des galvanischen Wirkmechanismus nicht notwendig, da der Strom neuronale Prozesse beeinflusst und somit die Mechanik der Bogengänge umgeht. Will man jedoch wie z.B. in einem weiter unten in Abschnitt 4.2 vorgestellten Experiment einen mechanischen Stimulus entwerfen, der die gleiche Wirkung auf die Afferenzen hat wie ein bekannter galvanischer Stimulus, dann ist die genaue Kenntnis der Cupuladynamik erforderlich.

Zur Herleitung der notwendigen Gleichungen (siehe van Egmond et al., 1949) geht man davon aus, daß bei stationärer Cupula ein Kräfte- bzw. Momentengleichgewicht herrscht. Dabei ist das Drehmoment  $M_\omega$ , das aus der Kopfbewegung herrührt, im Gleichgewicht mit der entgegengesetzt gerichteten Summe der Drehmomente  $M_\xi$ , die aus der Cupula- bzw. Endolymphauslenkung  $\xi(t)$  entstehen. Es gilt also:  $M_\omega = M_\xi$ . Die Drehbeschleunigung des Kopfes  $\frac{d\omega(t)}{dt}$ , die sich aus der Ableitung der Drehgeschwindigkeit  $\omega(t)$  ergibt, wirkt auf das Trägheitsmoment  $\Theta$  der Endolympe, so daß  $M_\omega = \Theta \cdot \frac{d\omega(t)}{dt}$  gilt. Die Summanden von  $M_\xi$  sind die Drehmomente, die durch folgende Prozesse entstehen: 1) die Drehbeschleunigung  $\frac{d^2\xi(t)}{dt^2}$  des Trägheitsmomentes  $\Theta$  der Endolympe. 2) die Dämpfung der Endolymphbewegung durch die Viskosität  $\Pi$  und die Drehgeschwindigkeit  $\frac{d\xi(t)}{dt}$ . 3) die Auslenkung  $\xi(t)$  der mit der Federkonstanten  $\Delta$  gefederten Cupula. Daraus lässt sich folgende Differentialgleichung 2. Ordnung entwickeln:

$$\Theta \cdot \frac{d^2\xi(t)}{dt^2} + \Pi \cdot \frac{d\xi(t)}{dt} + \Delta \cdot \xi(t) = \Theta \cdot \frac{d\omega(t)}{dt} \quad (1.1)$$

Dies ist die typische Gleichung für ein gefedertes mechanisches System, dessen Bewegungen von Reibungskräften gebremst werden. Die möglichen Lösungen der Gleichung werden durch die Konstanten  $\Theta$ ,  $\Pi$  und  $\Delta$  bestimmt. Die Laplacetransformation  $\mathcal{L}$  von Gl. (1.1) liefert mit  $\mathcal{L}\{\omega(t)\} = \Omega(s)$ ,  $\mathcal{L}\{\xi(t)\} = \Xi(s)$ , der komplexen Frequenz  $s = 2\pi i \cdot f$  und den Randbedingungen  $\frac{d^2\xi(0)}{dt^2} = \frac{d\xi(0)}{dt} = \xi(0) = 0$  folgende Gleichung:

$$(\Theta s^2 + \Pi s + \Delta) \cdot \Xi(s) = \Theta s \cdot \Omega(s) \quad (1.2)$$

Nach den Substitutionen  $\tau_s = \frac{\Theta}{\Pi}$  sowie  $\tau_c = \frac{\Pi}{\Delta}$  und unter Beachtung der Bedingung, daß die viskose Dämpfung gegenüber der elastischen Rückstellkraft überwiegt ( $\tau_s \ll \tau_c$ ), ergibt sich folgende Näherung für Gln. (1.1, 1.2):

schränkt, sondern bezogen auch die galvanische Reizung mit ein, bei der Steinhausen im Gegensatz zu den ersten beiden Stimulationsarten keine Cupulabewegung feststellen konnte (Steinhausen, 1933). Eine mögliche mechanische Wirkung des elektrischen Stromes auf die Endolympe oder die Cupula konnte damit ausgeschlossen werden.

Die ersten direkten Messungen der Aktivität vestibulärer Afferenzen bei elektrischer Reizung wurden von Löwenstein (1955) an isolierten Rochenlabyrinthen durchgeführt. Die Afferenzen antworteten bei kathodaler Stimulation mit einem Anstieg und bei anodaler Stimulation mit einem Absinken der neuronalen Feuerrate. Diese Ergebnisse lieferten einen direkten Nachweis für die Hypothesen, die Ewald (1892) lange davor ausformuliert hatte. Bei gleichzeitiger Anwendung von mechanischen und galvanischen Reizen konnte Löwenstein eine Summation der afferenten Aktivitäten beobachten. Darüber hinaus durchtrennte er die Nervenfasern kurz vor ihrem Eintritt in die Crista, wonach die galvanischen Reaktionen ausblieben. Eine Wirkung auf proximale Bereiche der Afferenzen konnte damit durch direkten Nachweis ebenfalls ausgeschlossen werden.

Das derzeit vorherrschende Verständnis vom Angriffsort und vom Wirkmechanismus der galvanischen vestibulären Stimulation (vgl. z.B. Zink et al., 1997; Watson et al., 1998) ist größtenteils durch die tierexperimentellen Arbeiten von Goldberg und Kollegen (1982; 1984) geprägt, in denen die Aktivität der vestibulären Afferenzen während elektrischer Reizungen gemessen wurde. Die Autoren stellten dabei im Vergleich zu den regulären vestibulären Afferenzen eine um den Faktor 6 deutlich erhöhte Erregbarkeit irregulärer Fasern fest. Eine Aufteilung der vestibulären Fasern anhand der Regelmäßigkeit der Zeitintervalle zwischen den Aktionspotentialen wurde bereits früher vorgenommen (Fernández und Goldberg, 1976; Goldberg und Fernández, 1971), wobei auch Beziehungen zwischen Feuerverhalten und Morphologie diskutiert wurden. Goldberg

$$\Xi(s) = \frac{\tau_s \tau_c s}{\tau_s \tau_c s^2 + \tau_c s + 1} \cdot \Omega(s) \approx \frac{\tau_s \tau_c s}{(\tau_s s + 1)(\tau_c s + 1)} \cdot \Omega(s) \quad (1.3)$$

Die Übertragungsfunktion  $H(s)$ , die die Kopfgeschwindigkeit  $\Omega(s)$  über die Gleichung  $\Xi(s) = H(s) \cdot \Omega(s)$  in die Cupulaauslenkung  $\Xi(s)$  „überträgt“, nimmt nach einer weiteren Näherung für physiologisch relevante Kopfbewegungen mit tiefen Frequenzen  $f \ll 1/2\pi\tau_s$  folgende Form an:

$$H(s) = \frac{\tau_s \tau_c s}{(\tau_s s + 1)(\tau_c s + 1)} \approx \frac{\tau_c s}{\tau_c s + 1} \quad (1.4)$$

Fernández und Goldberg (1971b) konnten die durch Gl. (1.4) beschriebene Hochpassdynamik bei direkten Aktivitätsableitungen der vestibulären Afferenzen von Totenkopffaffen bestätigen. Sie bezifferten den Wert der langen und physiologisch relevanten Zeitkonstante  $\tau_c$  (Cupulazeitkonstante) mit 5 s und die der kurzen Zeitkonstante  $\tau_s$  mit 0,005 s (Fernández und Goldberg, 1971a).

und Kollegen (1984) führten sowohl die höhere galvanische Empfindlichkeit als auch die unregelmäßigeren Feuerintervalle der irregulären Nervenfasern auf ihre höhere Verstärkung zurück, wodurch sie nicht nur auf die elektrischen Reize und den synaptischen Transmitterzufluss empfindlicher als reguläre Afferenzen reagierten, sondern auch das synaptische Rauschen höher verstärkten. Minor und Goldberg (1991) haben später die wesentlich höhere galvanische Empfindlichkeit der irregulären Afferenzen genutzt, um diese während sinusförmiger Bewegungen völlig auszuschalten („functional ablation“). Dabei konnten sie im Vergleich zu einer mechanischen Stimulation ohne gleichzeitig angelegten Strom keine Unterschiede im Amplituden- und Phasengang des vestibulo-okulären Reflexes feststellen, so dass sie von keinem signifikanten Beitrag irregulärer Fasern zu den Augenbewegungen ausgingen. Angelaki und Perachio (1993) haben diese Experimente wiederholt und die Aussage für sinusförmige Stimulationen bestätigt. Sie konnten jedoch auch zeigen, dass bei konstanten Stimulationen die irregulären Afferenzen wiederum deutlich am vestibulo-okulären Reflex beteiligt waren. Diesen Beitrag schrieben sie einer Wirkung der irregulären Fasern auf die so genannte „velocity storage“ zu.

Goldberg und Kollegen (1984) haben in ihren an Affen durchgeführten tierexperimentellen Arbeiten nicht nur die unterschiedliche Wirkung galvanischer Reize auf unterschiedliche Nervenfasertypen untersucht, sondern sie haben auch einen Versuch unternommen, die bis dahin immer noch zwischen Haarzellen und terminalen Verzweigungen unentschiedene Frage nach dem Angriffsort des Stromes zu beantworten. Aufgrund von theoretischen Überlegungen gelangten sie zu der Überzeugung, dass der Strom auf jenen Bereich der afferenten Axone wirke, der noch vor dem Bereich der ersten Myelinisierung liege und mit „spike-trigger-site“ bezeichnet wurde. Eine direkte Wirkung auf die Haarzellen schlossen Goldberg und Kollegen (1984) aufgrund zweier Beobachtungen aus. Erstens waren die Latenzen der Aktionspotentiale, die von kurz dauernden Rechteckpulsen (50  $\mu$ s) getriggert wurden, für eine synaptisch-chemische Übertragung zu kurz (< 0,3 ms) und zweitens führten sie an, dass sie bei einer anodalen Stimulation im inneren Meatus acusticus eine Aktivitätsanhebung beobachtet haben, obwohl es unter diesen Umständen in den Haarzellen zu einer Hyperpolarisation und damit zu einem verringerten Transmitterausstoß hätte kommen müssen (zur Erklärung siehe Abbildung 1.1). Kleine (2000) wies darauf hin, dass die Schlussfolgerung für den Fall einer Elektrode im Meatus acusticus internus mit einer exzitatorischen Anodenwirkung (siehe Abbildung

1.1 C) „entscheidend auf hypothetischen Annahmen über die passiven elektrischen Eigenschaften der labyrinthären Strukturen und den resultierenden Stromfluß beruht, und dass darüber hinaus diese Annahmen durch experimentelle Daten nicht durchweg gestützt werden“.

Die Beobachtungen über die Polarisierung der Haarzellenmembran bei einer endolymphatischen Elektrode (siehe Abbildung 1.1 D) zweifelte Kleine (2000) ebenfalls an und verwies darauf, dass es sich dabei um unveröffentlichte Kontrollexperimente handelte, so dass nach seiner Ansicht die in Abbildung 1.1 C und D skizzierten Konfigurationen keinesfalls als gesichert gelten können. In anderen Arbeiten (siehe z.B. Highstein et al., 1996) seien bei Fischen für endolymphatische Elektroden genau jene Abhängigkeiten zwischen Stimuluspolarität und afferenter Aktivierung gefunden worden, die Goldberg und Kollegen (1984) für die Haarzellen als Angriffsort des Stromes vorausgesagt hätten. Zusätzlich stellte Kleine auch die Relevanz der für synaptische Übertragungen zu kurzen Latenzen bei kurz dauernden Rechteckpulsen ( $50 \mu s$ ) für galvanische Stimulationen mit konstanten Strömen oder niedrigen Frequenzen in Frage und schließlich führte er eigene tierexperimentelle Ergebnisse an, die durchaus mit einer Wirkung des Stromes auf die Haarzellen vereinbar waren. Bei der Ableitung der afferenten Aktivität in Ratten konnte Kleine (2000) bei galvanischen Stimulationsfrequenzen zwischen 18 und 100 Hz einen Phasenverlauf messen, der auf eine für den Einschluss einer synaptisch-chemischen Übertragung ausreichende konstante Verzögerung von 3,0 ms hindeutete.

Nach diesen Ausführungen wird deutlich, dass einerseits zwar drei der fünf eingangs in diesem Abschnitt aufgeführten möglichen Angriffsorte der galvanischen vestibulären Stimulation ausgeschlossen werden konnten (siehe Seite 11), aber dass andererseits selbst nach über 200 Jahren der Forschung auf diesem Gebiet immer noch nicht klar ist, ob der Stromreiz auf die Haarzellen oder die Afferenzen des Labyrinths wirkt. Während diese Frage eine deutliche Relevanz für weitere tierexperimentelle Arbeiten oder für zukünftige klinische Studien besitzt, in denen z.B. die synaptische Übertragung zwischen Haarzellen und vestibulären Afferenzen eine Rolle spielt, ist der genaue Wirkmechanismus für Augenbewegungsstudien nur von untergeordneter Bedeutung, da das mechanische Trägheitsmoment des Auges, der neuronale Integrator und die drei Neuronen des vestibulo-okulären Reflexbogens mit ihren Synapsen mit weiteren Verzögerungen beitragen, so dass die Unsicherheit über die Existenz einer einzelnen zusätzlichen Synapse in der Messstrecke vernachlässigbar ist.

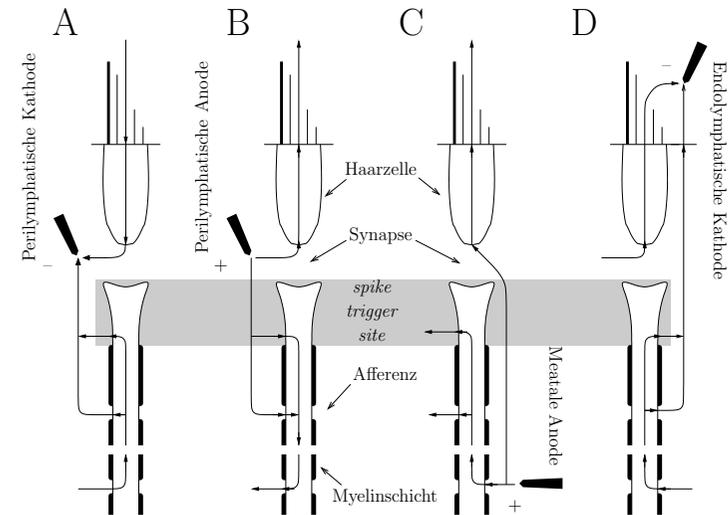


Abbildung 1.1: **Hypothetische Stromflüsse bei unterschiedlichen Elektrodenkonfigurationen.**

Für die afferente Nervenfasern sind ein distaler Teil, der die *spike trigger site* enthält und ein proximaler Teil im Meatus acusticus internus aufgetragen. Die beiden Teile sind durch eine Unterbrechung im Axon gekennzeichnet. Für den Ort, an dem die Wirkung des Stromes ansetzt, kommen entweder die Haarzelle oder der dunkel unterlegte Bereich der Nervenfasern in Betracht, der sich bis zur ersten Myelinschicht erstreckt. Ist die Stromrichtung (von positiven Ladungen) durch die Membran von innen nach außen gerichtet, kommt es zu einer Depolarisation der Membran und damit entweder zu einer Aktivitätserhöhung an der Triggerstelle für Aktionspotentiale oder zu einer verstärkten Ausschüttung von Transmittern in der Haarzelle. Einwärts gerichtete Ströme verursachen dagegen eine Hyperpolarisation und damit eine Inhibition. Bei den perilymphatischen Stimulationen (A, B) werden Haarzelle und Nervenfasern immer gleichsinnig erregt (Kathode) oder inhibiert (Anode). Diese Konfiguration ließ deshalb zwar keine Entscheidung zugunsten eines der beiden Angriffsorte zu, aber in den Konfigurationen C und D wurden in Haarzelle und Nervenfasern entgegengesetzte Wirkungen und damit ein Entscheidungskriterium erwartet. Eine anodale Stimulation im Meatus (C) oder eine kathodale Stimulation der Endolymphe (D) hätte die Haarzelle hyperpolarisiert und die Triggerstelle depolarisiert. Die in C beobachtete Aktivitätserhöhung war mit einer Wirkung des Stromes auf den distalen Faserbereich konsistent. (Abbildung nach Goldberg et al., 1984).

## 2 Methoden

Die Messung von Augenbewegungen ist ein seit Jahrzehnten bewährtes Instrument in der klinischen Diagnostik von Erkrankungen des Gleichgewichtssystems. Dabei hat sich vor allem die Messung von horizontalen (Jongkees et al., 1962) aber auch von vertikalen Augenbewegungen mit elektro-nystagmographischen Methoden als Standard durchgesetzt. Die Messung torsioneller Augenbewegungen blieb hingegen eine Technologie, die zwar für Forschungszwecke eingesetzt wurde, aber die Schwelle zur klinischen Routine bislang nicht überschritt. Dies mag an dem ungleich größeren Aufwand liegen, den man betreiben muss, um torsionelle Daten zu erhalten (siehe z.B. Miller, 1962; Howard und Evans, 1963), aber vielleicht auch daran, dass es kein Standardverfahren gibt, das zur Auswertung von torsionellen Augenbewegungen geeignet erscheint. In der Analyse horizontaler und vertikaler Augenbewegungen hat sich die Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen als sinnvolle Größe erwiesen, um z.B. die kalorische Erregbarkeit zu bestimmen. Diese Auswertung beruht jedoch auf der Annahme, dass die Änderung der Augenposition zwischen zwei aufeinander folgenden Nystagmusschlägen linear verläuft, d.h., mit konstanter Geschwindigkeit. Diese Annahme gilt zwar näherungsweise für horizontale und vertikale, nicht aber für torsionelle Augenbewegungen, da hier ein exponentieller Verlauf mit einer Zeitkonstanten von 2 s beobachtet werden kann (Seidman et al., 1995; Rey und Galiana, 1993). Aus diesen Gründen haben wir ein neues Analyseverfahren entwickelt, das den exponentiellen Verlauf der Torsion berücksichtigt und dadurch zu nachvollziehbaren Schätzungen für die Verstärkung und die Dynamik des torsionellen vestibulo-okulären Reflexes kommt. Diese Methode wird in Abschnitt 2.1 vorgestellt.

Eines der ersten Verfahren zur Messung torsioneller Augenbewegungen war die Spiegelnystagmographie (von Romberg und Ohm, 1944), die Messungen mit einer Auflösung von bis zu einer Bogenminute ermöglichte. Dazu war aber erst ein semi-invasiver

Eingriff nötig, bei dem ein Spiegel auf der Hornhaut angebracht werden musste. Später wurde die *scleral search coil* eingeführt (Robinson, 1963), eine Kontaktlinse mit Spulen, deren Position in einem magnetischen Wechselfeld gemessen werden konnte. Dieses Verfahren hat aber ebenfalls einen semi-invasiven Charakter, da die Kontaktlinse sehr fest auf der Bindehaut haften muss, deshalb als sehr unangenehm empfunden und nur eine kurze Zeit toleriert wird.

Später wurde mit dem Aufkommen der Videotechnik die Video-Okulographie entwickelt, mit der torsionelle Augenbewegungen anhand von natürlichen Irislandmarken gemessen werden konnten (Young et al., 1981; Clarke et al., 1991; Moore et al., 1991). Natürliche Irislandmarken sind jedoch individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt und sind unter der in der Video-Okulographie üblichen Infrarotbeleuchtung oft kaum noch sichtbar. Zu geringe Kontraste in der Irismusterung führen jedoch entweder zu nicht brauchbaren Videoaufnahmen oder zu torsionellen Daten mit einem hohen Rauschanteil, wodurch torsionelle Nystagmusschläge verdeckt werden können (Kleine et al., 1999). Die Datenausbeute, d.h. der Anteil an verwertbaren Daten im Verhältnis zu durchgeführten Messungen, kann unter ungünstigen Bedingungen gering sein. In einem weiteren Schritt wurde deshalb die Technik der Irissignaturerkennung auf die Detektion künstlicher Marker ausgedehnt, die vor einer Messung auf die Bindehaut aufgetragen werden mussten (Clarke et al., 1999). Dieses Vorgehen verbesserte den Signal-Rauschabstand im Vergleich zu der Auswertung natürlicher Landmarken erheblich und steigerte auch die Datenausbeute.

Aus diesem Grund haben wir uns dazu entschieden, die zuerst etablierte Detektion natürlicher Irismuster aufzugeben und statt dessen die Markertechnik einzuführen. Dabei haben wir nach einigen Vorversuchen von einer weiteren Anwendung der Irisdetektionsalgorithmen auf die dunklen Bindehautmarker Abstand genommen, weil der Rauschanteil in den Torsionsdaten immer noch erheblich war. Statt dessen haben wir ein neues Video-Okulographie-System entwickelt, das aufgrund einer direkten Koordinatenbestimmung für die Bindehautmarker zu einer wesentlich verbesserten Datenqualität führte und zudem mobil – d.h. in Drehstühlen – einsetzbar war und dabei eine beinahe 100-prozentige Datenausbeute ermöglichte. Dieses Verfahren wird in Abschnitt 2.2 auf Seite 25 vorgestellt.

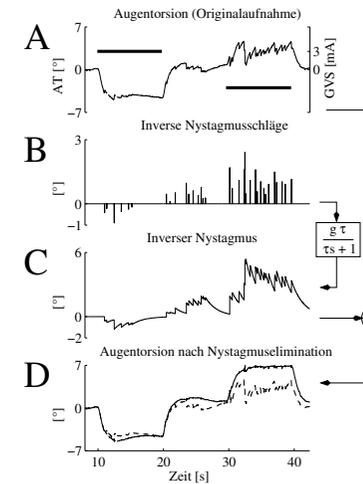


Abbildung 2.1: **Schematische Darstellung der Verarbeitungsschritte bei der Nystagmuselimination.** Die Originalaufnahme der Augentorsion (*AT* in *A*) wurde bei einem Patienten mit einer einseitigen vestibulären Schädigung während galvanischer vestibulärer Stimulation (*GVS*, schwarze Balken in *A*) mit konstanten Strömen von  $\pm 3 \text{ mA}$  gemessen. Die Amplituden der schnellen Nystagmusphasen wurden detektiert und als Bursts mit umgekehrter Richtung aufgetragen (*B*). Die Bursts wurden dann durch einen Integrator mit einer Tiefpasscharakteristik (Zeitkonstante  $\tau$  und Verstärkung  $g$ ) zu inversen Nystagmus transformiert (*C*). Die Addition des inversen Nystagmus aus *C* zu den Originaldaten aus *A* führte zu einer kompensierten Augentorsion mit künstlich eliminiertem Nystagmus (*D*, durchgängige Linie). Zum besseren Vergleich wurde die Augentorsion aus *A* in *D* erneut aufgetragen (gestrichelte Linie). Die notwendigen Berechnungen (eine Summation und eine Integration) sind schematisch auf der rechten Seite der Abbildung aufgetragen. In einem letzten Schritt (hier nicht dargestellt) wurden die Variablen  $g$  und  $\tau$  mit der Methode der kleinsten Quadrate so angepaßt, daß der Fehler zwischen der nystagmusfreien Augentorsion und einer ebenfalls mit  $g$  und  $\tau$  tiefpassgefilterten Version des Stimulus minimal wurde (aus Schneider et al., 2002a; Jahn et al., 2003).

## 2.1 Analyse torsioneller Augenbewegungen

Die torsionellen Augenbewegungen unterscheiden sich deutlich von den horizontalen und vertikalen Augenbewegungen. Während Sakkaden und langsame Folgebewegungen

in der horizontalen und vertikalen Ebene einer willkürlichen Kontrolle unterliegen, kann eine Augentorsion nur aufgrund der Aktivierung eines Reflexes, wie z.B. des vestibulo-okulären oder des optokinetischen Reflexes erfolgen. Ein weiterer wesentlicher Unterschied besteht darin, dass der neuronale Integrator für torsionelle Augenbewegungen mit  $1 - 2\text{ s}$  (Seidman et al., 1995) eine Zeitkonstante aufweist, die um eine Größenordnung geringer ist als die Zeitkonstanten von  $20 - 30\text{ s}$  (Robinson et al., 1984) der Integratoren für horizontale und vertikale Augenbewegungen. Deshalb haben wir die Anwendung von Analyseverfahren vermieden, die für horizontale und vertikale Augenbewegungen entwickelt worden sind, und haben ein neues Verfahren entwickelt, mit dem wir torsionelle Augenbewegungen analysieren konnten. Während die bekannten Methoden der Augenbewegungsanalyse auf der Elimination von schnellen Nystagmusphasen aus den Geschwindigkeitsspanen beruhen, entfernt das neu entwickelte Verfahren torsionelle Nystagmusschläge aus den Positionsdaten der Augenbewegungen.

Während unserer Augenbewegungsmessungen bei Kopfdrehungen und bei galvanischen vestibulären Stimulationen stellte sich heraus, dass das Hauptproblem bei der Analyse der erzeugten Augentorsionen darin bestand, dass bei unterschiedlichen Probanden unterschiedliche Augentorsionsmuster beobachtet werden konnten: Einige Probanden zeigten eine eher tonische Augenbewegungsantwort, manche Probanden entwickelten eine deutliche Nystagmusantwort, während andere Probanden eine Mischung aus einer tonischen Komponente mit überlagertem Nystagmus aufwiesen. Es gab Fälle, in denen beide Extreme bei denselben Patienten nachgewiesen werden konnten (s. Abbildung 2.1).

Angesichts dieser variablen Augenbewegungsmuster gestaltet sich die zuverlässige Schätzung der Zeitkonstanten und Verstärkungen des vestibulo-okulären Reflexes als äußerst schwierig. Wenn – wie üblicherweise bei der Analyse horizontaler und vertikaler Augenbewegungen – nur die Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen herangezogen worden wäre oder – wie üblicherweise bei der Analyse der Augentorsionsantwort auf statische Otolithenreize – nur die tonische Komponente der torsionellen Augenposition ausgewertet worden wäre, hätte dies zu unterschiedlichen Ergebnissen für die beiden Stimulationspolaritäten in Abbildung 2.1 geführt. Während sich die torsionelle Geschwindigkeit im ersten Stimulationsabschnitt durch ein Ausbleiben von Nystagmus nicht deutlich von 0 unterscheidet, ist die tonische Position erheblich aus der Nulllage ausgelenkt. Im Gegensatz dazu führen die häufigen Nystagmusschläge im zweiten Stimulationsabschnitt zu einer Erhöhung der Geschwindigkeit bei gleichzeitig

abgeschwächter tonischer Verrollung. Nach der künstlichen Elimination der Nystagmusschläge werden jedoch die beiden Stimulationsabschnitte vergleichbar (vergleiche 1. und 2. Stimulationsabschnitt in Abbildung 2.1, A und D). Dadurch wird die Berechnung der Verstärkung aus den tonischen Positionsdaten beider Abschnitte möglich.

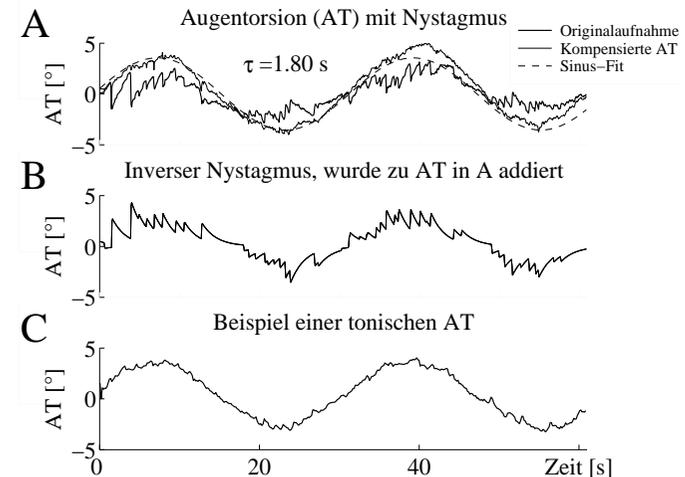


Abbildung 2.2: **Beispiel für die Nystagmuselimination.** Die Originalaufnahme (A, *fette Kurve*) weist eine Reduzierung der torsionellen Positionsantwort durch häufige torsionelle Nystagmusschläge auf. Die Addition von inversem Nystagmus (B) auf die Originalaufnahme führt zu der kompensierten Augentorsion (A, *dünne Kurve*). Die gestrichelte Linie (A) stellt jene Sinusfunktion dar, die optimal an die Daten der kompensierten Augentorsion (AT) angepaßt werden konnte. Die so ermittelte Phasenverschiebung bezüglich des angelegten galvanischen Stimulus deutet in diesem Beispiel auf eine Tiefpasscharakteristik mit einer Zeitkonstanten von  $\tau = 1.80\text{ s}$ . Zum Vergleich ist in C die Originalaufnahme eines Probanden mit wenig Nystagmus und einer deutlich tonischen Antwort aufgetragen. Man beachte die Ähnlichkeit zwischen dieser tonischen Antwort (C) und der dünnen Kurve in A, aus der die Nystagmusschläge künstlich entfernt wurden (aus Schneider et al., 2000a).

Aus den Abbildungen 2.1 und 2.2 ist zu erkennen, dass die kompensierte Augentorsion jene Augentorsion ist, die man bei völligem Ausbleiben von Nystagmusschlägen erwarten würde. Stellt man diese künstlichen Daten den torsionellen Augenbewegungen

von solchen Probanden gegenüber, die nur einen geringen Anteil von Nystagmus entwickelt haben, wird deutlich, dass die Elimination von Nystagmus aus Aufnahmen mit einem hohen phasischen Anteil tatsächlich zu Daten führt, die mit den eher tonischen Torsionsdaten quantitativ verglichen und deshalb gemeinsam ausgewertet werden können.

Der vorgestellte Algorithmus weist Ähnlichkeiten zu einer früher entwickelten Methode der Nystagmusanalyse auf (Rey und Galiana, 1993). Beide Methoden sind modellbasierte Verfahren, die eine Bestimmung sowohl der Verstärkung als auch der Zeitkonstante des neuronalen VOR-Integrators ermöglichen (Robinson, 1981). Während aber Rey und Galiana (1993) Nystagmus-Bursts und afferente Aktivierung dem Integratoreingang zugeführt haben und anschließend den Fehler zwischen simulierter und tatsächlich gemessener Augenbewegung minimiert haben, wird in der hier vorgestellten Methode inverser Nystagmus zu der gemessenen Augenposition addiert, um zu einer Minimierung des Fehlers zwischen einer kompensierten, künstlichen Augenposition und einer tiefpassgefilterten Version der afferenten Aktivierung zu kommen. Der Vorteil unseres Vorgehens besteht darin, dass zum Schluss bei einer sinusförmigen Stimulation unabhängig von dem tatsächlich aufgetretenen Muster der Augenpositionsantwort immer eine sinusförmige Augentorsion ohne störende Nystagmusschläge vorliegt, die z.B. im Sinne einer Frequenzganganalyse weiterverarbeitet werden kann (s. Abbildung 2.2).

Es besteht Verwechslungsgefahr zwischen der durch Nystagmuselimination kompensierten Augentorsion und der langsamen, kumulativen Augenposition (Merfeld et al., 1996). Abgesehen davon, dass beide Methoden Nystagmus aus Augenpositionsdaten eliminieren, haben sie aber wenig gemeinsam. Während die kumulative Methode von einem linearen Verlauf der langsamen Nystagmusphase und damit von einem perfekten VOR-Integrator ausgeht, berücksichtigt unsere Nystagmuselimination den tatsächlichen exponentiellen Verlauf der langsamen torsionellen Nystagmusphasen mit einer typischen Zeitkonstanten von  $\tau \cong 1 - 2 \text{ s}$  (Seidman et al., 1995). Die Algorithmen, die auf der Wiederherstellung einer langsamen, kumulativen Augenposition beruhen, wurden ursprünglich für die Analyse horizontaler und vertikaler Augenbewegungen mit typischen Zeitkonstanten von  $\tau \cong 20 - 30 \text{ s}$  entwickelt. Wäre ein solcher Algorithmus in der zweiten Stimulationsperiode der Abbildung 2.1 zum Einsatz gekommen, wäre die Sensitivität der Augentorsionsantwort auf den galvanischen Reiz zu hoch geschätzt worden. An dieser Stelle sollte noch erwähnt werden, dass das einfache Mo-

dell, das in diesem Verfahren eingesetzt worden ist (s. Abbildung 2.1), nicht in der Lage ist, den gesamten Bereich möglicher torsioneller Augenbewegungen abzudecken. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Genauigkeit der Ergebnisse durch torsionelle Fluktuationen (Ferman et al., 1987) sowie durch die ungenaue zentrale Steuerung torsioneller Augenbewegungen (Straumann et al., 1996) eingeschränkt wird, die von dem Modell nicht erfasst werden. Zudem kann die Modellierung der Nystagmus-Bursts durch Rechteckpulse mit einer festgelegten zeitlichen Breite, die der VOG-Abtastrate entspricht, und mit konstanten Amplituden, die den Nystagmusschlägen entsprechen, nur als die bestmögliche Näherung betrachtet werden, die mit der eingeschränkten zeitlichen Auflösung der VOG-Apparatur ( $25 - 60 \text{ Hz}$ ) erreicht werden kann; eine detaillierte Analyse des tatsächlichen Profilverlaufs der schnellen Nystagmusphasen ist damit nicht möglich. Eine weitere Grenze dieses Verfahrens stellt die Qualität der torsionellen Daten dar. Die Nystagmuskompensation kann nämlich nur so gut wie der Signal-Rauschabstand des zugrunde liegenden Messverfahrens sein. Wenn Nystagmusschläge vom Rauschen der Video-Okulographie verdeckt werden, dann führt dies zu fehlerhaften Ergebnissen der Nystagmuskompensation. Vor allem dieser Aspekt hat uns dazu bewogen, ein neues Video-Okulographie-System zu entwickeln, mit dem Ziel einer möglichst rauscharmen Detektion torsioneller Augenbewegungen. Dieses System stellen wir im nächsten Abschnitt vor.

## 2.2 Video-Okulographie mit Bindehautmarkern

Video-Okulographie-Systeme werden eingesetzt, um dreidimensionale Augenbewegungen zu messen. Dabei werden die Augen mit kopffest montierten Video-Kameras aufgezeichnet, um die Video-Bilder anschließend oder auch während der Aufnahme mit Bildbearbeitungs-Algorithmen zu analysieren (Stedding, 1997). Horizontale und vertikale Augenbewegungen werden aus dem Mittelpunkt einer Ellipse berechnet, die an die detektierten Bildkoordinaten der Pupille angepaßt wird. Eine Möglichkeit, die Torsion des Auges um die Sehachse zu ermitteln, besteht darin, eine Kreuzkorrelation eines oder mehrerer Iris-Segmente mit den Iris-Segmenten eines Referenzbildes durchzuführen (Haslwanter und Moore, 1995; Moore et al., 1996; Stedding, 1997). Eine weitere, genauere Möglichkeit besteht darin, die Kreuzkorrelation statt über die Irissegmente über

punktförmige Marker durchzuführen, die z.B. mit einem kosmetischen Farbstoff auf die Bindehaut aufgetragen werden (Clarke et al., 1999; Kleine et al., 1999).

Wir haben ein neues, monokuläres Video-Okulographie-System entwickelt, das direkt mittels einer Schwerpunktsberechnung die Bildkoordinaten eines auf die Bindehaut aufgetragenen Marker-Paares detektiert. Beim Entwurf dieses Systems haben wir besonderen Wert darauf gelegt, dass keine hohen Anforderungen an die eingesetzten Geräte entstehen, so dass ein preiswerter Auf- und Nachbau mit handelsüblichen Rechnern, Video-Kameras und genormten Videoschnittstellen möglich wurde.

### 2.2.1 Nachteile der herkömmlichen Video-Okulographie

Durch die galvanische vestibuläre Stimulation werden horizontale und torsionelle Augenbewegungen induziert (Zink et al., 1998). Herkömmliche Video-Okulographie-Systeme setzen die Kreuzkorrelation von Irissegmenten ein, um die Augentorsion zu detektieren (Steddin, 1997). Da die Kreuzkorrelation auf einem Kreissegment um den geschätzten Pupillenmittelpunkt erfolgt, geht zusätzlich zu dem Rauschen, dem die Detektion des Maximums der Kreuzkorrelationsfunktion unterliegt, noch das Rauschen der Pupillendetektion in die Torsionsdaten ein. Darüber hinaus ist dem Bild ein Intensitätsgradient überlagert, der aus einer ungleichmäßigen oder asymmetrischen Beleuchtung resultiert. Jener Gradient geht ebenfalls mit einem systematischen Fehler in die Pupillen- und Irisdetektion ein.

Diese Fehlerquellen erzeugen Torsionsdaten mit einem hohen Rauschanteil, der z.B. torsionelle Nystagmusschläge mit geringer Amplitude überdecken kann (Zink et al., 1998; Kleine et al., 1999). Ein weiterer Nachteil der uns bekannten Systeme ist die mangelnde Fernsteuerbarkeit, die einen Einsatz während einer Stimulation in einem Drehstuhl erschwert. Hinzu kommt, dass mit der Anzahl der korrelierten Bildpunkte (Pixel) der Rechenaufwand quadratisch ansteigt.

### 2.2.2 Aufzeichnung der Augenbewegungen

Wir haben eine handelsübliche, digitale Video-Kamera (Sony DCR-TR7000E) eingesetzt, um die Bilder im komprimierten DV-Format (Digital-Video) auf Band zu spei-

chern (SMPTE, 1999). Damit konnten wir pro Sekunde 25 Bilder mit einer Auflösung von  $768 \times 576$  Pixel aufzeichnen. Da die zwei Halbbilder eines Videobildes getrennt analysiert wurden, betrug die Abtastrate 50 Hz. Der Einsatz dieser Kamera war mit einer Reihe von Vorteilen verknüpft:

- Die Kamera wurde über einen Akkumulator mit Strom versorgt, so dass sie auch in einem Drehstuhl eingesetzt werden konnte. Es war keine Verkabelung nach außen notwendig. Zur Kontrolle wurde das Video-Signal über einen kleinen Videosender an einen Empfänger mit angeschlossenem LCD-Monitor übertragen (Firma Kern GmbH, Wendelstein).
- Im Lieferumfang der Kamera war ein kleiner Infrarotscheinwerfer enthalten, der die Aufnahme der Augenbewegungen in kompletter Dunkelheit ermöglichte.
- Trotz der hohen Datenrate von etwa 3,5 MB pro Sekunde stellt das Abspeichern und Archivieren der Daten kein Problem dar, da die Bilder auf handelsüblichen Videobändern aufgezeichnet werden. Da die Informationen digital vorliegen, ist eine Abnahme der Bildqualität mit zunehmender Lagerungsdauer der Bänder - anders als bei analogen Medien - nicht zu erwarten.
- DV-Kameras sind mit einer standardisierten "FireWire"-Schnittstelle (IEEE-1394) ausgestattet, mit deren Hilfe die Bilddaten nach einer Messung vom Band auf einen Rechner übertragen werden können. Solche Schnittstellen sind entweder bereits im Lieferumfang eines Rechners enthalten oder können preiswert nachgerüstet werden.
- Über den Mikrofon-Eingang der Kamera können Synchronisations-Signale von den Stimulationseinheiten (Stromquelle, Drehstuhl) aufgezeichnet werden, die zusätzlich als akustische Orientierungsmarken für den Stimulationsbeginn beim Überspielen auf den Auswerterechner dienen können.

Nach dem Überspielen der Bilddaten auf einen Auswerterechner wurden diese von einem eigens dafür entwickelten Bildverarbeitungsprogramm analysiert. Dieses Programm berechnete aus den Augenbildern die Bildkoordinaten der beiden Marker und speicherte sie im MATLAB-Format ab. Anschließend konnten diese Daten in MATLAB - z.B. zur Kalibration - weiterverarbeitet werden.

### 2.2.3 Pupillendetektion

Da die Augentorsion ausschließlich aus den Koordinaten der beiden Marker berechnet wurde, diente die Pupillendetektion in einem ersten Schritt nur zur groben Eingrenzung der Suchbereiche für die Marker. Deshalb haben wir einen Algorithmus entwickelt, der die Pupillenposition lediglich grob annähert. Trotzdem sollte die Pupillendetektion selbst in Gegenwart von Beleuchtungsgradienten, hohem Bildrauschen, kleinen Pupillen oder dunklen Lidschatten ausreichend robust erfolgen.

#### 2.2.3.1 Spiralförmige Pupillensuche

Im ersten Rechenschritt haben wir zwei Summenfunktionen über die invertierten Zeilen- und Spaltenintensitäten berechnet. Wegen der asymmetrischen Beleuchtung war in den beiden Summenfunktionen ein deutlicher Intensitäts-Gradient vorhanden. Nach der Elimination des Gradienten haben wir die Maxima der Zeilen- und Spaltenfunktionen ermittelt. Die Koordinaten der beiden Maxima lieferten einen Punkt, der – bedingt durch die große Anzahl von Pupillenpixeln – mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der Pupille lag. Die Methode der Gradientenelimination ist in Abschnitt A.3.1 auf Seite 122 im Anhang näher erläutert.

Ausgehend von diesem Punkt haben wir auf einer schneckenförmigen Trajektorie Pupillenpixel über ein Schwellenkriterium detektiert (siehe Abb. 2.3) und die detektierten Pixel in eine Schwerpunktberechnung einfließen lassen (siehe Gleichung 2.1), um eine Schätzung für den Pupillenmittelpunkt  $\underline{m}$  zu erhalten. Es handelt sich dabei um einen gewichteten Mittelwert der Koordinaten  $x_i$  der  $N$  detektierten Pupillenpixel  $i \in [1; N]$  mit den Intensitäten  $I_i$  als Gewichte. Ein Pupillenpixel erhält nach dem Vergleich mit dem Schwellenkriterium die Intensität  $I_i = 1$ .

$$\underline{m} = \frac{\sum_{i=1}^N I_i \cdot x_i}{\sum_{i=1}^N I_i} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} \quad (2.1)$$

Wie an den weiß markierten Pupillenpixeln in Abb. 2.3 zu sehen ist, konnte durch den vorgestellten Algorithmus vermieden werden, dass z.B. Lidschatten oder andere dunkle Bildbereiche das gleiche Schwellenkriterium wie die Pupillenpixel erfüllten und damit in die Berechnung des Pupillenmittelpunktes eingingen.

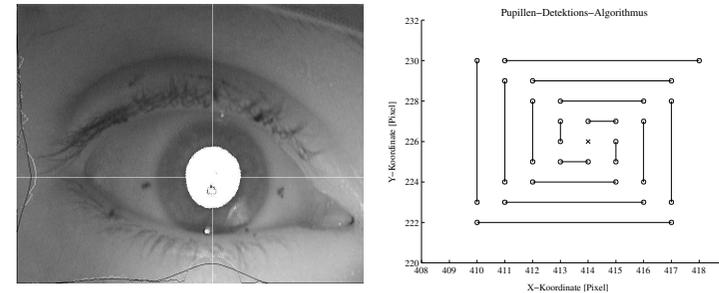


Abbildung 2.3: **Schematische Darstellung der spiralförmigen Pupillensuche (rechts) und Ergebnis der Suche (links)**. Im linken Bild ist der Beleuchtungsgradient deutlich an dem Helligkeitsunterschied zwischen dem rechten unteren und dem linken oberen Bildbereich zu sehen. Die Summen über die Intensitäten der Zeilen (Spalten) sind am linken (unteren) Bildrand zu sehen. In den dargestellten Summenfunktionen (weiß) ist der Gradient bereits durch die Subtraktion mit einer Ausgleichsgeraden entfernt worden. Durch die Maxima der gefilterten Summenfunktionen (schwarz) wurden zwei weiße Geraden gelegt, die an einem Punkt innerhalb der Pupille kreuzen. Dieser Kreuzungspunkt ist der Startpunkt des Pupillen-Suchalgorithmus (rechtes Bild). Mit jedem Verarbeitungsschritt wird entlang zweier horizontaler und zweier vertikaler Linien der Anteil von Pupillen-Pixeln ermittelt. Pupillen-Pixel werden über eine Intensitätsschwelle detektiert. Mit jedem Schritt wird der Abstand einer Linie zum Kreuzungspunkt um 1 und ihre Länge um 2 Pixel inkrementiert. Sobald der Anteil von Pupillen-Pixeln innerhalb einer Linie den Wert von 5% unterschreitet wird die Verarbeitung für diese Linie abgebrochen. Der Algorithmus wird beendet, sobald alle 4 Linien das Abbruchkriterium erfüllt haben. Es ergibt sich die im rechten Bild dargestellte schneckenförmige Struktur. Die detektierten Pupillenpixel wurden im linken Bild weiß eingefärbt. Ihre Anzahl liefert ein Maß für den Pupillenradius.

#### 2.2.3.2 Grobe Ellipsenschätzung

Unter den näherungsweise zutreffenden Annahmen, dass das Auge eine Kugel ist, dass der Pupillenrand ein Kreis ist und dass die Kameraoptik zu einer Zentralprojektion führt, können die Projektionen des Pupillenrandes auf die Bildebene der Kamera mit Kegelschnitten beschrieben werden. Dabei kommen zwei Kegelschnitte in Frage: ein Kreis, wenn das Auge auf der optischen Achse liegt und direkt in die Kamera blickt, und eine Ellipse in allen anderen Augenpositionen. Da ein Kreis ein Spezialfall einer Ellipse ist, haben wir die Pupillenprojektion immer als Ellipse betrachtet.

Näherungsweise Schätzungen für die Ellipsenparameter der Pupille können mittels einer Hauptkomponentenanalyse der Koordinaten aller Pupillenpixel ermittelt werden (siehe Abschnitt A.3.2 auf Seite 125). Helle Lichtreflexe, die trotz einer Lage innerhalb der Pupille dem Schwellenkriterium nicht entsprechen, sowie dunkle, herabhängende Wimpern oder Lidschatten, die trotz einer Lage ausserhalb der Pupille das Schwellenkriterium erfüllen und damit für Pupillenpixel gehalten werden, führen aber zu fehlerhaften Ellipsenparametern, weshalb diese Art der Ellipsenschätzung unter den gegebenen Bedingungen also nur als grobe Näherung betrachtet werden kann. Trotzdem kann bereits auf dieser Stufe anhand des Verhältnisses zwischen den ermittelten Ellipsenradien entschieden werden, ob eine Weiterverarbeitung sinnvoll ist. Bei einem Verhältnis nahe 0 handelt es sich mit Sicherheit um keine Pupille mehr sondern z.B. um einen Lidschlag, der einen großen Teil der Pupille abdeckt, so dass weitere Rechenschritte abgebrochen werden können. Wenn die Pupille jedoch nur geringe Störungen durch Lichtreflexe oder herabhängende Augenlider aufweist, dann kann bereits diese Art der Pupillendetektion – wie in Abbildung 2.4 verdeutlicht – zu brauchbaren Ergebnissen der Schätzung der Ellipsenparameter führen.

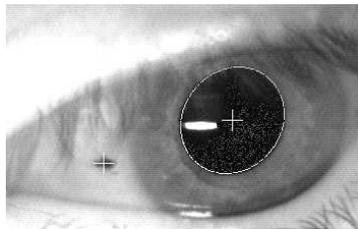


Abbildung 2.4: **Ellipsenschätzung aus detektierten Pupillenpixeln bei seitlicher Blickposition.** Die weißen Pixel am Pupillenrand markieren die Ellipse, die anhand der auf Seite 125 im Anhang skizzierten Hauptkomponentenanalyse berechnet wurde. Da nicht alle Pupillenpixel als solche erkannt werden (*helle Reflexe*), liefert der Algorithmus nur eine Grobe Schätzung für den Pupillenrand.

### 2.2.3.3 Detektion des Pupillenrandes

Der Vorteil der in Abschnitt 2.2.3.1 und 2.2.3.2 eingeführten Pupillendetektion liegt darin, dass deren Ergebnisse robust sind, d.h., dass aufgrund der vielen Pupillenpixel, die

in die Summe aus Gleichung 2.1 einfließen, selbst unter ungünstigen Umständen die geschätzten Mittelpunktskordinaten mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der tatsächlichen Pupille liegen. Diese Methode ist jedoch nicht sehr präzise, da Reflexionen oder herabhängende Augenlider deutliche Lücken in der Punktemenge der ellipsenförmig abgebildeten Pupille und damit erhebliche Schwerpunktsverschiebungen verursachen können.

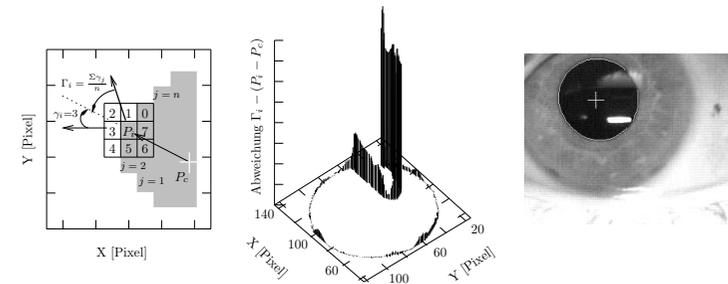


Abbildung 2.5: **Verfahren zur Beseitigung von Artefakten der Pupillenranddetektion.** Ein Beleuchtungsreflex über dem Pupillenrand (*rechts*) führt zu Fehlern in der Randdetektion, die als Ausbuchtung in dem sonst kreisförmigen Pupillenrand zu sehen sind (*mitte*). Jedem Pupillenrandpixel  $P_i$  (*links*) wird aufgrund seiner Lage bezüglich des zuvor detektierten Randpixels  $P_{i-1}$  ein diskreter Zentrifugalrichtungscod  $\gamma_i \in [0; 7]$  zugeordnet. Der Mittelwert  $\Gamma_i$  der Zentrifugalrichtungen aller  $n$  Randpixel in der Umgebung von  $P_i$  wird mit dem Richtungscod der Verbindung zur Pupillenmitte  $P_c$  verglichen. Ein geeignetes Schwellenkriterium für die so berechneten Abweichungen beseitigt die Ausbuchtung, die von dem Reflex verursacht wird. Nur noch die korrekt als Pupillenrand detektierten Pixel bleiben als weiße Markierungen übrig (*rechts*, vergleiche auch Abbildung A.3 auf Seite 121).

In einem weiteren Schritt muss deshalb der Pupillenrand analysiert werden, um die Koordinaten der detektierten Randpixel erneut einer Ellipsenschätzung zuzuführen. Dabei ergibt sich jedoch eine weitere Schwierigkeit, die in Abbildung 2.5 veranschaulicht ist. Wenn der Pupillenrand z.B. durch Reflexionen oder herabhängende Wimpern gestört wird, können selbst Pixel, die weit im Inneren der Pupille liegen, dem Rand zugeordnet werden. So verursacht die Reflexion im mittleren Teil der Abbildung 2.5 eine starke Ausbuchtung der als Pupillenrand eingeordneten Pixelmenge. Bei großflächigen Reflexionen kann die Anzahl dieser inkorrekt detektierten Pixel erheblich sein, weshalb die Qualität

der nachfolgenden Ellipsenschätzung davon stark beeinträchtigt werden kann. Aus diesem Grund haben wir einen Algorithmus entwickelt, der solche falsch detektierten Pixel erkennt und aus der Menge der Randpixel eliminiert.

Zunächst einmal gilt es, alle in Frage kommenden Randpixel als solche zu detektieren. Dazu wurde ein Algorithmus verwendet, der bereits in einem anderen Video-Okulographie-System zur Detektion des Pupillenrandes eingesetzt worden ist (Zhu et al., 1999). Der Pupillenrand wird anhand jenes Schwellenkriteriums detektiert, das bereits zur Schwerpunktberechnung verwendet worden ist, sowie anhand von Richtungscodes, die jedem Randpixel  $P_i$  aufgrund der Lage bezüglich seiner 8 nächsten Nachbarn zugeordnet werden (s. Abbildung 2.5). Die einzelnen Rechenschritte sind im Anhang eingehend beschrieben (s. Abschnitt A.2 auf Seite 120). Im obigen Beispiel aus Abbildung 2.5 wurde dem Pixel  $P_i$  die Zentrifugalrichtung mit dem Richtungscode  $\gamma_i = 3$  zugeordnet. Während in der ursprünglichen Anwendung dieses Algorithmus (Zhu et al., 1999) die Zentrifugal- und Tangentialrichtungen der Pixel nach der Berechnung verworfen wurden, basiert unsere Elimination fehlerhafter Randpixel auf der Weiterverarbeitung dieser Information. Die  $n$  benachbarten Randpixel von  $P_i$  erhalten ebenfalls diskret codierte Zentrifugalrichtungen aus einem Wertebereich  $\gamma_j \in [0;7]$ . Im Idealfall eines perfekten Kreises mit dem Mittelpunkt  $P_c$  sollten der Richtungscode für  $\vec{P}_i - \vec{P}_c$  und der Mittelwert  $\Gamma_i$  über die  $n$  Zentrifugalrichtungen  $\gamma_j$  benachbarter Randpixel identisch sein, d.h., dass die Winkeldifferenz zwischen beiden Richtungen 0 sein sollte. Zur Veranschaulichung wurden in Abbildung 2.5 die Absolutbeträge aller Winkeldifferenzen (Mitte) beispielhaft für ein Videobild mit einem erheblichen Anteil an Beleuchtungsreflexen (Rechts) aufgetragen. Die Pixel am Reflexrand werden zwar fälschlicherweise dem Pupillenrand zugeordnet, aber die hohen Werte der berechneten Winkeldifferenzen deuten auf den Fehler hin. Durch ein geeignetes Schwellenkriterium können diese fehlerhaften Pixel eliminiert werden.

Dieses Verfahren ist sehr effizient, da es Ergebnisse aus vorhergehenden Rechenschritten verwertet. So werden die Richtungscodes aus der Detektion des Pupillenrandes benutzt und  $P_c$  erhält die Koordinaten des Schwerpunktes aus Gleichung (2.1). Weiterhin kann die Berechnung des Mittelwertes  $\Gamma_i$  dadurch optimiert werden, dass für jeden Randpixel  $P_i$  der Richtungscode  $\gamma_{j=n}$  zu einer gleitenden Mittelwertsumme hinzuaddiert und  $\gamma_{j=0}$  davon subtrahiert wird. Der Mittelwert  $\Gamma_i$  kann in einem weiteren Schritt dazu benutzt werden, die Varianz der  $n$  benachbarten Richtungscodes zu berechnen, um an-

hand eines weiteren Kriteriums „unruhige“ Bereiche des Pupillenrandes zu eliminieren. Solche „unruhigen“ Strukturen können z.B. von herabhängenden Wimpern verursacht werden. Im rechten Teil von Abbildung 2.5 sind die detektierten Pupillenrandpixel weiß markiert. Die Lücken am Pupillenrand, die nicht weiß eingefärbt sind, dokumentieren die erfolgreiche Elimination der Beleuchtungsreflexe.

## 2.2.4 Detektion der Bindehautmarker

Die Nachteile herkömmlicher Torsionsmessungen mit VOG-Systemen können umgangen werden, indem man die Kreuzkorrelation von Irissegmenten oder künstlichen Bindehautmarkern (Clarke et al., 1999; Kleine et al., 1999) durch eine direkte Bestimmung der Intensitäts-Schwerpunkte der Marker ersetzt. Da der Kontrast zwischen einem schwarzen Marker und der weißen Lederhaut im Vergleich zu den üblichen Kontrasten der Iris sehr hoch ist, können dadurch trotz geringerer Anforderungen an die erforderliche Rechenleistung und die Qualität der eingesetzten Geräte Augenbewegungsdaten mit einem guten Signal-Rausch-Abstand ermittelt werden.

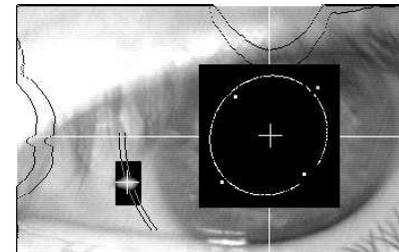


Abbildung 2.6: **Markersuche in einem Kreissegment auf der Bindehaut.** Durch anklicken eines Markers mit der Maus wird ausserhalb der Iris ein Kreissegment (*schwarz markiert*) um den Pupillenmittelpunkt definiert, in dem über eine Kreuzkorrelation nach dem Marker gesucht wird. In der Umgebung des gefundenen Markers wird ein Rechteck bestimmt, in dem nach vorheriger Filterung (s. Abbildung 2.7 auf der nächsten Seite) der Intensitätsschwerpunkt berechnet und mit einem weißen Kreuz markiert wird.

Nachdem für den Pupillenmittelpunkt eine gute Näherung gefunden worden ist, kann links und rechts von der Iris nach den dunklen Bindehautmarkern gesucht werden. Die

Suche erfolgt auf Kreissegmenten (s. Abbildung 2.6) mittels einer Kreuzkorrelation. Am Maximum der Kreuzkorrelationsfunktion, also in der nächsten Umgebung des Markers, wird ein Rechteck definiert, dessen Inhalt einer weiteren Verarbeitung unterzogen wird. Die Bilddaten sind nämlich wegen der ungleichmäßigen Beleuchtung aus einer meist punktförmigen Infrarotquelle von Beleuchtungsgradienten überlagert. Zusätzlich führt das Rauschen der Bildsensoren zu einem erheblichen Rauschen der Pixelwerte. Deshalb werden die Pixelwerte in dem definierten Rechteck von dem Beleuchtungsgradienten bereinigt (vergleiche Abschnitt A.3.1 auf Seite 122 im Anhang) und anschließend anhand des Mittelwertes von Nachbarpixeln geglättet (s. Abbildung 2.7). Schließlich wird der Schwerpunkt über die geglätteten Intensitäten,  $I$ , anhand von Gleichung (2.1) auf Seite 28 ermittelt.

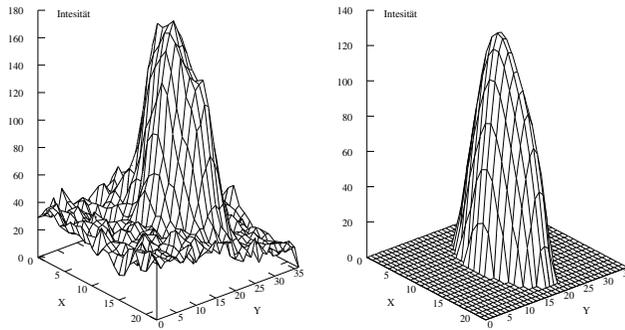


Abbildung 2.7: Intesitätsprofil eines Markers vor (*links*) und nach Filteranwendung (*rechts*). In der invertierten Originalaufnahme (*links*) sind die Rausch- und Gradientenanteile in der Intensität deutlich zu erkennen. Ein  $5 \times 5$  Mittelwert-Filterkern glättet das Rauschen und ein Ebenenfit eliminiert den Beleuchtungsgradienten. Dazu wird mittels einer linearen Ausgleichsrechnung eine Ebene iterativ an den „Sockel“ rund um den Marker angepaßt und das Ergebnis von den Pixelwerten subtrahiert. Anschließend wird der Schwerpunkt über die Punkte berechnet, die einem Schwellenkriterium unterhalb des Intensitätsmaximums entsprechen (*rechts*).

Der Unterschied zu der groben Schätzung des Pupillenmittelpunktes, der ebenfalls über Gleichung (2.1) ermittelt worden ist, liegt darin, dass in die Berechnung der Markerkoordinaten keine binarisierten Ergebnisse eines Schwellenkriteriums sondern die invertierten und gefilterten Intensitäten aus der rechten Hälfte der Abbildung 2.7 einfließen.

Da es sich hierbei um nichts anderes als den gewichteten Mittelwert in zwei Dimensionen handelt, reduziert sich der Rechenaufwand im Vergleich zu anderen Verfahren der Mustererkennung. Bei Mustererkennungsalgorithmen steigt der Rechenaufwand bei  $N$  untersuchten Pixeln mit der Ordnung  $N^2$  oder  $N \cdot \log N$ , während die Mittelwertberechnung  $N$  Operationen erfordert. Verfahren der Mustererkennung sind bereits früher im Bereich der Video-Okulographie verwendet worden (Young et al., 1981; Wagner und Galiana, 1992), wobei die Kreuzkorrelation auch dazu gezählt werden kann. Diese Verfahren führen jedoch nur zu Auflösungen im Pixelbereich (Wagner und Galiana, 1992), wenn nicht weitere rechenintensive Maßnahmen wie das Fitten über die Kreuzkorrelationsfunktion oder die Mittelung über mehrere Irismerkmale (Steddin, 1997) eingeführt werden. Wir sind bei der Entwicklung des vorgestellten Verfahrens heuristisch vorgegangen und haben mehrere Methoden geprüft, unter anderem einen Medianfilter oder auch die Anpassung eines Paraboloids an die Pixelwerte im definierten Rechteck um den gefundenen Marker. Die vorgestellten Rechenschritte – vor allem aber die Glättung – haben jedoch zu dem besten Signal-Rauschabstand in den Augenbewegungsdaten geführt.

#### 2.2.4.1 Genauigkeit der Markerdetektion

Ausgehend von der Rechenvorschrift für den Schwerpunkt in Gleichung (2.1 auf Seite 28) sowie den Annahmen, dass die räumliche Auflösung  $\delta x$  der Kamera 1 *Pixel* und der Fehler  $\delta I$  der Pixelintensitäten  $I$  dem Bildrauschen  $\sigma$  entspricht (definiert als Standardabweichung z.B. der Pupillenpixel), kann der Fehler  $\delta m_x$  des Mittelwertes  $m_x$  aus den Ableitungen von Gleichung (2.1 auf Seite 28) berechnet werden:

$$\begin{aligned}
 (\delta m_x)^2 &= \sum_{j=1}^N \left( \frac{\partial m}{\partial x_j} \cdot \delta x_j \right)^2 + \sum_{j=1}^N \left( \frac{\partial m}{\partial I_j} \cdot \delta I_j \right)^2 & (2.2) \\
 &= \sum_{j=1}^N \left[ \left( \frac{x_j - \frac{\sum_i I_i \cdot x_i}{\sum_i I_i}}{\sum_i I_i} \right)^2 \cdot (\delta I_j)^2 + \left( \frac{I_j}{\sum_i I_i} \cdot \delta x_j \right)^2 \right] & (2.3) \\
 &= \frac{x_j^2 (\sum_i I_i)^2 + (\sum_i I_i x_i)^2 - 2x_j \sum_k I_k \sum_i I_i x_i}{(\sum_i I_i)^4} \\
 &= \frac{x_j^2 + m_x^2 - 2x_j m_x}{(\sum_i I_i)^2} = \frac{(x_j - m_x)^2}{(\sum_i I_i)^2}
 \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \delta m_x = \frac{1}{\sum_{i=1}^N I_i} \cdot \sqrt{\sigma^2 \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - m_x)^2 + \sum_{i=1}^N I_i^2} \quad (2.4)$$

Die Anwendung von Gleichung (2.4) auf alle weiter unten in Abschnitt 4 auf Seite 57 vorgestellten Videoaufnahmen hat ergeben, dass wir mit unserer Methode, Markerkoordinaten zu berechnen, im Mittel eine Auflösung von  $0,13 \pm 0,01 \text{ Pixel}$  erreichen konnten und damit einen mittleren Fehler von  $0,07 \pm 0,01^\circ$  für die Augentorsion erhalten haben. Der empirische Fehler, den wir aus dem gleichen Datenbestand für ausgewählte Torsionsverläufe ohne Unterbrechungen durch Nystagmusschläge berechnen konnten, belief sich auf  $0,04^\circ$  und hatte damit die gleiche Größenordnung wie der theoretisch aus Gleichung (2.4) resultierende Wert.

Wir haben in unseren Experimenten (vgl. Abschnitt 4) langsame Kopfdrehungen und galvanische Stimulationen mit geringen Stromstärken eingesetzt und haben deshalb Augenbewegungen mit vergleichsweise geringen Intensitäten gemessen. Dabei war der günstige Signal-Rauschabstand des entwickelten Video-Okulographie-Systems von entscheidender Bedeutung für die akkurate Detektion auch kleiner Nystagmusintensitäten. So belief sich der Amplitudenmittelwert des ersten Quartils aller detektierten torsionellen Nystagmusschläge auf  $0,18 \pm 0,05^\circ$ . Das Signal-Rauschverhältnis erreichte erst für den kleinsten gemessenen Nystagmusschlag von  $0,06^\circ$  einen Wert von 1. Deshalb war es mit unserer Messapparatur möglich, selbst kleine Nystagmusschläge unterhalb von  $0,1^\circ$  von dem darunter liegenden Rauschanteil zu diskriminieren. Bessere Kameras (Steddin, 1997) führten sogar zu einem noch geringeren Rauschen von bis zu  $0,017^\circ$  (vgl. Abbildung 4.2 auf Seite 65). Eine ähnliche Auflösung von einer Bogenminute ( $1^\circ/60 = 0,017^\circ$ ) konnte bereits früher mit der Spiegelnystagmographie erreicht werden (von Romberg und Ohm, 1944). Im Vergleich dazu war das Rauschen eines VOG-Systems, das bis zu 16 Irissegmente anhand einer Kreuzkorrelation auswerten konnte (Steddin, 1997) mit  $0,14^\circ$  beinahe um eine Größenordnung höher. Mit einem solchen System hätten wir einen bedeutenden Teil der Nystagmusschläge bei geringen Stimulationsintensitäten übersehen. Eine Auswertung wie die in Abschnitt 2.1 Beschriebene wäre damit nur eingeschränkt möglich gewesen.

#### 2.2.4.2 Vergleich zwischen VOG- und search-coil-Aufnahmen

In einem unserer Experimente (siehe Abschnitt auf Seite 89) konnten wir torsionelle Augenbewegungen eines Patienten mit der *search-coil*-Methode messen (zur Methode siehe Glasauer et al., 2003). Bei dieser Gelegenheit war es uns möglich, den Signal-Rauschabstand ähnlich wie im vorhergehenden Abschnitt als RMSE-Wert (*root-mean-squared error*) zu bestimmen. Dazu haben wir einen Bereich in der Augentorsionsspur ausgewählt, in dem kein Nystagmusschlag zu sehen war, um eine Polynomfunktion 20. Ordnung an die gemessenen Werte anzupassen und die Standardabweichung für die Differenz zwischen Polynomfunktion und Originaldaten zu berechnen. Diese Rechnung lieferte einen RMSE-Wert von  $0,08^\circ$ . Im Vergleich zu dem kleinsten RMSE-Wert von  $0,017^\circ$ , den wir bisher mit unserem VOG-System erzielt haben, enthielt die *search-coil*-Messung einen erheblich größeren Rauschanteil. Bei diesem Vergleich sollte jedoch beachtet werden, dass die zeitliche Auflösung der *search coil* mit einer Abtastrate von 1000 Hz um den Faktor 20 über der VOG-Abtastrate von 50 Hz liegt. Das geringe Rauschen der torsionellen Augenbewegungsdaten, zu der die Analyse der dunklen Bindehautmarker geführt hat, zeigt aber, dass mit dieser Methode zumindest eine wesentlich höhere Ortsauflösung erreicht werden kann als mit der *search-coil*-Methode. Wie wir in Abschnitt 4.2 in der Abbildung 4.2 auf Seite 65 zeigen werden, ist jedoch gerade die hohe Ortsauflösung entscheidend dafür, dass z.B. zwischen kleinen Nystagmusschlägen und Messrauschen unterschieden werden kann. Eine der Schlussfolgerungen dieser Arbeit (siehe Abschnitt 4.4.3 auf Seite 79) wird gestützt durch die Qualität der erhobenen Daten.

## 3 Die Dynamik der galvanisch induzierten Augentorsion

### Zusammenfassung

Wir haben den Frequenzgang der torsionellen Augenposition bei sinusförmiger galvanischer vestibulärer Stimulation (GVS) mit Frequenzen von 0,005 bis 1,67 Hz bei gesunden Probanden untersucht. Die tonische Komponente der Augenverrollung war sinusförmig moduliert und wies eine Tiefpasscharakteristik mit einer Zeitkonstanten von 1,74 s und einem Verstärkungsfaktor von  $0,93^\circ/mA$  auf. Bei zwei Probanden dominierte die Nystagmuskomponente in der Augenverrollungsantwort bei Frequenzen unterhalb von 0,1 Hz. Die Trajektorien der langsamen Nystagmusphasen wiesen einen exponentiellen Verlauf auf, der ebenfalls vergleichbar war mit der Impulsantwort eines Tiefpasses mit einer Zeitkonstanten von 1,49 s. Die Frequenzcharakteristiken der tonischen Augenverrollung und der langsamen torsionellen Nystagmusphasen, die wir in dieser Arbeit gemessen haben, waren sehr ähnlich und vergleichbar mit Daten, die in der Literatur über die Dynamik der Augenverrollung bei torsionellen Kopfdrehungen und sinusförmigen, translatorischen Beschleunigungen entlang der interauralen Verbindungslinie gefunden werden können. Wir schlagen ein Modell für die zentrale Verarbeitung torsioneller Augenbewegungen vor, das auf einer gemeinsamen neuronalen Integration von Bogengangs- und Otolithensignalen, sowie von Nystagmus-Bursts basiert. Die Sensitivität der Reaktion aller vestibulärer Afferenzen auf GVS konnte auf  $0,76 Hz/mA$  geschätzt werden. Der Einfluss der Bogengangsafferenzen ist wenigstens um den Faktor 3,5 größer als der Einfluss der Otolithenafferenzen.

### 3.1 Einleitung und Fragestellung

Transmastoidale GVS mit Gleichstrom verursacht zwei unterschiedliche Arten von torsionellen Augenbewegungen: erstens eine tonische Verrollung beider Augen, deren Ursache in einer Aktivierung von Otolithenafferenzen vermutet wird, und zweitens einen torsionellen Nystagmus, dessen Ursache in einer Aktivierung von Bogengangsaferenzen vermutet wird (Zink et al., 1997, 1998; Watson et al., 1998). Die beiden Augenbewegungstypen sind dabei interindividuell unterschiedlich ausgeprägt (Kleine et al., 1999).

In der Literatur zur GVS sind weder Hinweise auf eine systematische Untersuchung der Dynamik der torsionellen Augenposition zu finden noch sind Versuche bekannt, diese Augenbewegungen mit den bekannten Augenbewegungsdaten aus natürlichen vestibulären Stimulationsexperimenten zu vergleichen. Während natürlicher Bewegungen des Kopfes kann eine Augenverrollung sowohl durch die Aktivierung von Bogengängen als auch durch die Aktivierung von Otolithen verursacht werden. Die Augenverrollung bei einer Kopfdrehung um die Rollachse, die ausschließlich die Bogengänge stimuliert, weist eine Integration<sup>1</sup> mit einer Zeitkonstanten von 2 s auf (Seidman et al., 1995). Rein utrikuläre Stimulationen durch sinusförmige lineare Beschleunigungen weisen ebenfalls eine zentralnervöse Tiefpassverarbeitung bzw. eine neuronale Integration mit einer ähnlichen Zeitkonstanten von 2 s auf (Clarke et al., 1999; Merfeld et al., 1996; Telford et al., 1997).

Angesichts der Ähnlichkeiten zwischen diesen Zeitkonstanten stellt sich die Frage, ob es eine gemeinsame Verarbeitung von Otolithen- und Bogengangssignalen gibt. Weiterhin stellt sich die Frage, ob ein Vergleich der Effekte der GVS mit den bekannten Ergebnissen aus Experimenten mit natürlichen vestibulären Stimulationen die noch unbekanntesten Anteile aufdecken kann, mit denen Otolithen- und Bogengangspfade jeweils zu der gesamten galvanisch induzierten Augenverrollung beitragen. Wir haben versucht, diese Fragen durch die Untersuchung der dynamischen Eigenschaften der torsionellen Augenposition und der Trajektorien der langsamen Nystagmusphasen bei GVS mit Wechselströmen über einen ausgedehnten Frequenzbereich von 0,005 bis 1,67 Hz zu beantworten.

<sup>1</sup>Mit „Integration“ ist hier eine Integration im mathematischen Sinne gemeint, bei der die Geschwindigkeitsinformation der Bogengangsaferenzen zu einem Positionssignal für die Ansteuerung der Augenmuskeln umgewandelt wird.

### 3.2 Methoden

Zehn gesunde Probanden – davon 6 männliche und 4 weibliche Probanden im Alter zwischen 26 und 31 Jahren – nahmen an den Experimenten teil. Die freiwilligen Probanden stimmten einer Teilnahme zu, nachdem sie über die Untersuchungsmethoden aufgeklärt worden waren. Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission zugelassen (AZ 87/95 und 212/96). Den Teilnehmern wurden NaCl-getränkte Schaumstoffelektroden mit einer Fläche von 150 – 200 mm<sup>2</sup> beidseitig auf die Felsenbeine aufgeklebt. Die Augenbewegungen wurden sowohl in aufrechter Lage als auch in Rückenlage mittels Video-Okulographie (VOG) erfasst. Die Abtastrate betrug entweder 30 Hz bei binokulären Aufnahmen oder 60 Hz bei monokulären Aufnahmen. Ein Fixationspunkt in einem Abstand von 1,5 m wurde benutzt um ausschließlich Torsionsdaten zu erheben. Abhängig von der Motivation wurden die Probanden entweder 5 oder 10 mal mit Wechselströmen aus einem logarithmisch skalierten Frequenzbereich von 0,005 bis 1,67 Hz stimuliert. Die Stimuli hatten eine Amplitude von 3 mA und eine frequenzabhängige Dauer von 30 bis 200 s. Eine rechnergesteuerte Stromquelle lieferte den gewünschten Stimulus mit einer Genauigkeit von 12 Bit. Der Rechner zeichnete den tatsächlichen Stimulusverlauf zusammen mit einem Synchronisationssignal des VOG-Systems auf.

Die Amplituden- und Phasengänge der Augenverrollung wurden für jeden Teilnehmer und jede Frequenz ermittelt. Die in Gleichung 3.1 angegebene Tiefpassübertragungsfunktion  $H(s)$  wurde an die ermittelten Frequenzgangsdaten angepaßt. Die Sensitivität  $g$  und die Zeitkonstante  $\tau$  wurden dabei iterativ mittels der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt.

$$H(s) = \frac{g}{\tau \cdot s + 1} \quad (3.1)$$

Torsionelle Nystagmusschläge verringerten bei zwei der zehn Probanden offensichtlich die torsionelle Positionsantwort (s. Abbildung 2.2 auf Seite 23 und Ergebnisse). Deshalb haben wir die neu entwickelte Nystagmuselimination auf die Daten dieser Probanden angewendet. Dadurch, dass wir den künstlich erzeugten, inversen Nystagmus zu den Originaldaten addiert haben, konnten wir auf alle erhobenen Augenpositionsdaten die gleiche Frequenzganganalyse anwenden.

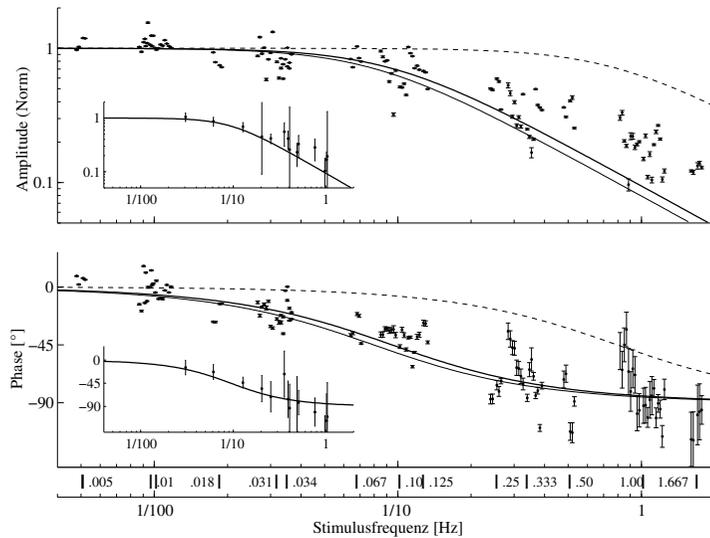


Abbildung 3.1: **Amplituden- (oben) und Phasengang (unten) der galvanisch induzierten Augenverrollung.** Die fett markierten Kurven entsprechen der komplexen Übertragungsfunktion, die an alle gemessenen Werte angepaßt wurde. Der Frequenzgang der torsionellen Augenbewegungen bei GVS entspricht einer Tiefpasscharakteristik mit einer Zeitkonstanten von  $\tau = 1,74$  s (s. Gl. 3.1). Ähnliche Zeitkonstanten der torsionellen Augenbewegungen wurden bereits früher sowohl bei reiner Bogengangsmessung (dünne Kurven) als auch bei reiner Otolithenstimulation (eingebettete Grafiken) gemessen. Diese Zeitkonstanten sind jedoch wesentlich größer als die mechanische Zeitkonstante des Auges (gestrichelte Kurve). Die Markierungen auf der Frequenzachse kennzeichnen die einzelnen Stimuli (aus Schneider et al., 2000a).

### 3.3 Ergebnisse

Alle 10 Probanden berichteten, dass der Stromstimulus sie nicht oder nur in geringem Maße gestört habe. Bei Frequenzen oberhalb  $0,1$  Hz berichteten sie von intensiven Bewegungsempfindungen in der Rollebene, während geringere Stimulationsfrequenzen keine oder kaum wahrnehmbare Bewegungsempfindungen verursacht haben. Bei 9 Probanden konnte eine deutliche sinusförmige Modulation der Augenverrollung durch den Stimulus

festgestellt werden. Die Daten eines Probanden waren sehr verrauscht, weshalb nur die sinusförmig modulierten Aufnahmen in der endgültigen Auswertung des Frequenzganges berücksichtigt wurden.

Der Amplituden- und Phasengang zeigte über dem gemessenen Frequenzbereich eine Tiefpasscharakteristik mit einer Zeitkonstanten von  $\tau = 1,74 \pm 0,21$  s und einer Sensitivität von  $g = 0,94 \pm 0,05^\circ/mA$  (s. Abbildung 3.1). Es wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Zeitkonstanten und Sensitivitäten der Messungen für das linke und das rechte Auge sowie zwischen den Messungen in aufrechter Lage und Rückenlage festgestellt (s. Tabelle 3.1).

Kopflage	Auge	$\tau$ [s]	$g$ [ $^\circ/mA$ ]
Aufrecht	Rechts	$1,73 \pm 0,33$	$1,01 \pm 0,08$
Aufrecht	Links	$1,62 \pm 0,30$	$0,85 \pm 0,07$
Rückenlage	Rechts+Links	$1,87 \pm 0,47$	$0,98 \pm 0,11$
Aufrecht + Rückenlage	Rechts+Links	$1,74 \pm 0,21$	$0,93 \pm 0,05$

Tabelle 3.1: **Mittelwerte ( $\pm\sigma$ ) der Sensitivitäten ( $g$ ) und Zeitkonstanten ( $\tau$ ) der galvanischen Augentorsionsantwort.** Die Werte wurden aufgrund einer Anpassung der Tiefpassübertragungsfunktion aus Gl. (3.1) mit der Methode der kleinsten Quadrate an die Daten aller Probanden und aller Stimulationen ermittelt.

Bei zwei Probanden konnten nur verringerte torsionelle Augenpositionsantworten bei deutlichem Nystagmus unterhalb von  $0,1$  Hz festgestellt werden, weshalb die Nystagmuselimination auf diese Aufnahmen angewendet wurde (s. Abbildung 2.2). Die Nystagmuselimination erzielte optimale Ergebnisse bei einer mittleren Zeitkonstanten von  $\tau = 1,49 \pm 0,42$  s. Dieser mittlere Wert wurde aufgrund von insgesamt 5 Aufnahmen der beiden Probanden ermittelt. Der exponentielle Verlauf der langsamen Nystagmusphase und der Frequenzgang der torsionellen Augenposition weisen also eine vergleichbare Zeitkonstante und damit eine vergleichbare Dynamik auf.

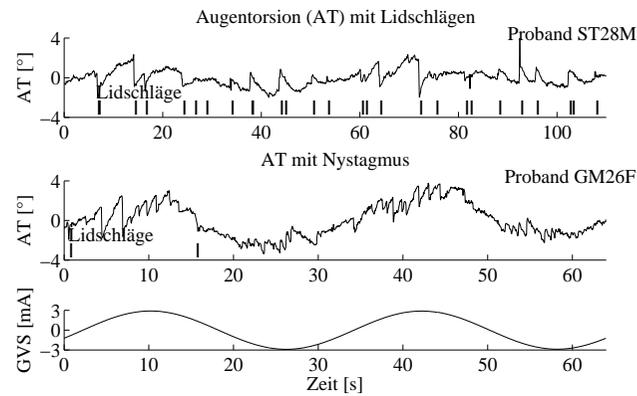


Abbildung 3.2: **Augentorsion mit häufigen Lidschlägen (oben) und mit Nystagmus (mitte) bei Wechselstromstimulation (unten).** In der oberen Originalaufnahme eines Probanden mit häufigen Lidschlägen ist zu erkennen, daß jeder Lidschlag einen deutlichen Einbruch der Augentorsionsposition verursacht. Jeder Lidschlag ist oberhalb der Zeitachse durch einen vertikalen Strich gekennzeichnet. Im direkten Vergleich zur Originalaufnahme eines anderen Probanden mit Nystagmus fällt auf, daß die Lidschläge in der oberen Abbildung das gleiche Augenbewegungsmuster erzeugen wie die schnellen Nystagmusphasen des Probanden ohne Lidschläge.

Die Torsionsdaten eines Probanden waren von häufigen Lidschlägen unterbrochen (s. Abbildung 3.2), weshalb diese Aufnahmen anfangs wegen eines vermeintlich zu hohen Anteils an Artefakten nicht ausgewertet wurden. Eine genauere Sichtung des Videomaterials ergab jedoch, dass die Bildbearbeitung zwar während geschlossener Augenlider Messfehler lieferte, aber nach dem Öffnen der Lider und bei wieder sichtbarer Pupille korrekte Augenpositionsdaten ermittelte. In den von Augenzwinkern beeinträchtigten Aufnahmen konnte ein deutlicher Einfluss der Lidschläge auf die Augenverrollung beobachtet werden. Jeder Lidschlag erzeugte in diesen Aufnahmen das gleiche Augenbewegungsmuster wie eine schnelle Nystagmusphase. Abhängig von der Stimuluspolarität war das Auge nach einem Lidschlag – ähnlich wie nach einem Nystagmusschlag – in Richtung seiner Ruheposition ausgelenkt, um sich dann wieder langsam in die Richtung der vor dem Lidschlag vorhandenen Position zu drehen.

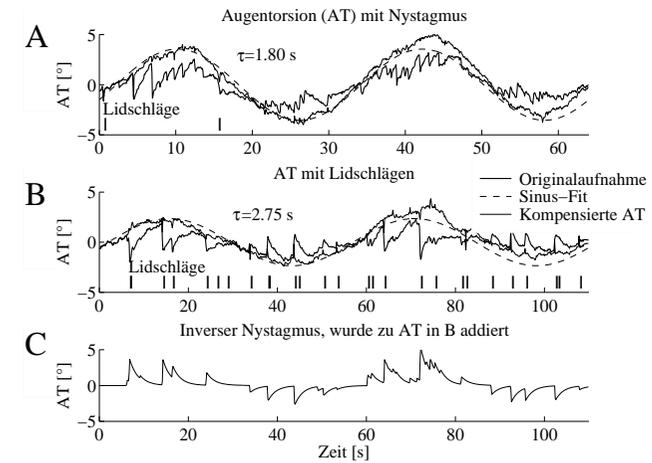


Abbildung 3.3: **Die Anwendung der Nystagmuselimination (A) auf Lidschläge (B).** Die torsionellen Augenbewegungsmuster sind bei Lidschlägen und Nystagmus ähnlich. Deshalb wurde auf die Lidschlagdaten in B der gleiche Algorithmus angewendet, dessen Funktionsweise bereits in Abbildung 2.2 auf Seite 23 für die Kompensation von „normalem“ Nystagmus skizziert wurde. Zum besseren Vergleich wurden die Nystagmusdaten aus Abbildung 2.2 in A erneut aufgetragen. Aus den torsionellen Amplitudendifferenzen vor und nach einem Lidschlag wurde ein künstlicher, inverser Nystagmus (C) generiert. Die Addition mit der Originalaufnahme in B führte zur kompensierten Augentorsion (AT) in B, die deutlich sinusförmig moduliert ist. Die Zeitkonstante von  $\tau = 2,75\text{ s}$  wurde aufgrund einer quadratischen Minimierung des Fehlers zwischen einer Sinusfunktion (gestrichelte Kurve in B) und der kompensierten AT ermittelt. Zum Vergleich ist in A die Zeitkonstante von  $\tau = 1,8\text{ s}$  aufgetragen, die für die Nystagmusdaten in A ermittelt wurde.

Die Ähnlichkeit der von Lidschlägen und Nystagmusschlägen verursachten torsionellen Augenbewegungsmuster legte die Anwendung des gleichen Algorithmus nahe, den wir auch bei der künstlichen Beseitigung „normaler“ Nystagmusschläge eingesetzt haben, um den Einfluss der Lidschläge auf die torsionelle Positionsantwort zu entfernen. Damit konnten auch jene Daten einer Frequenzanalyse unterzogen werden, die von häufigem Blinzeln unterbrochen waren. Dabei war auffällig, dass der Einfluss der Lidschläge auf die Positionsdaten ähnlich gut eliminiert werden konnte wie zuvor der Einfluss der schnellen Nystagmusphasen. Die Anpassung einer Sinusfunktion mit der Methode der

kleinsten Quadrate an die so korrigierte Torsionsspur ergab, dass die langsame Phase, die einem Lidschlag folgte, einen ähnlichen exponentiellen Verlauf aufwies wie eine „normale“, langsame Nystagmusphase. Die Zeitkonstante der exponentiellen Drift nach einem Lidschlag lag mit einem Wert von  $\tau = 2,75\text{ s}$  in der gleichen Größenordnung wie die Zeitkonstante der Drift nach einem Nystagmusschlag mit einem Wert von  $\tau = 1,49\text{ s}$ .

### 3.4 Diskussion

Wir haben in dieser Arbeit Gesunde mit Wechselströmen unterschiedlicher Frequenzen transmastoidal stimuliert und haben dabei torsionelle Augenbewegungen gemessen, um den Amplituden- und Phasengang der galvanisch induzierten Augentorsion zu ermitteln (s. Abbildung 3.1). Damit war es einerseits möglich, mittels einer Zeitkonstanten  $\tau$  die dynamischen Eigenschaften der Augentorsionsantwort zu quantifizieren, und andererseits mittels einer Sensitivität  $g$  zu einer quantitativen Aussage über die statischen Eigenschaften der Augentorsionsantwort zu kommen (s. Tabelle 3.1). Dabei ermöglicht die beobachtete Dynamik, die galvanisch induzierten Augenbewegungen im Kontext bekannter physiologischer Daten des torsionellen VOR zu diskutieren, während die gemessene Sensitivität weiterführende quantitative Aussagen sowohl zur Wirkung des Stromes auf die vestibulären Afferenzen als auch zu den relativen Beiträgen von Otolithen- und Bogengangsfasern zu den beobachteten Augentorsionen zulässt.

#### 3.4.1 Die galvanische Augentorsionsdynamik im Kontext des VOR

Die vorliegenden Ergebnisse zur Dynamik der Positionsdaten torsioneller Augenbewegungsantworten auf vestibuläre Wechselstromreize und zur Dynamik der langsamen Nystagmusphasen waren sowohl mit der Augentorsionsdynamik bei reiner Otolithenstimulation vergleichbar (Clarke et al., 1999; Merfeld et al., 1996; Telford et al., 1997), als auch mit der Dynamik des torsionellen neuronalen Integrators, der das Geschwindigkeitssignal der Bogengänge zu einem Positionssignal für die Augenmuskeln umwandelt (Seidman et al., 1995). Das Konzept der neuronalen Integration der Bogengangsantwort wurde zuerst von Robinson (1981) in einem mathematischen Modell des VOR eingeführt. Die Integration in der Rollebene ist jedoch nicht ideal; sie weist eine Tiefpasscharakteristik mit einer sehr kurzen Zeitkonstanten von typischerweise  $\tau = 2\text{ s}$  auf.

Dieser Wert wurde bereits in Experimenten an Affen (Telford et al., 1997) und Menschen (Seidman et al., 1995; Clarke et al., 1999; Merfeld et al., 1996) sowohl bei reinen Otolithen- als auch reinen Bogengangsstimulationen beobachtet und konnte erstmals in dieser Arbeit auch bei galvanischer vestibulärer Stimulation bestätigt werden (s. Abbildung 3.1).

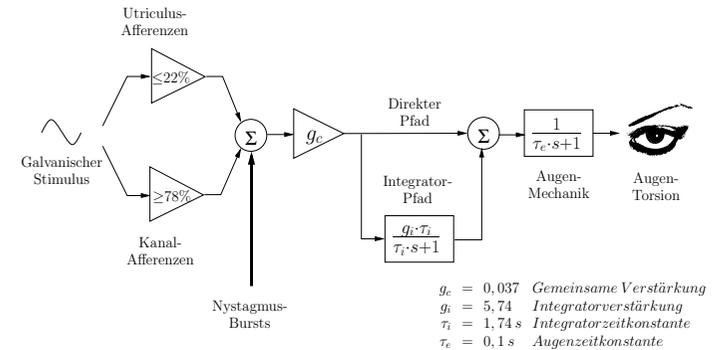


Abbildung 3.4: **Modell der zentralen Verarbeitung torsioneller Augenbewegungsantworten auf galvanische vestibuläre Reizung.** Der vorgeschlagene, gemeinsame neuronale Integrator wird von Bogengangs- und Utriculus-Afferenzen sowie von Nystagmus-Bursts gespeist. Das Modell stellt eine Erweiterung des Modells von Robinson (1981) dar. Der galvanische Stimulus aktiviert die Otolithen- und Bogengangsafferenzen direkt. Es konnte anhand von theoretischen Überlegungen berechnet werden, daß die Bogengangsafferenzen zu mindestens 78% an der gemessenen galvanischen Augenbewegungsantwort beteiligt sind, während die Utriculuspfade zu maximal 22% beteiligt sind (aus Schneider et al., 2000a).

Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen diesen Charakteristika ist die Annahme nahe liegend, dass sich Nystagmus-, Otolithen- und Bogengangspfade einen gemeinsamen neuronalen Integrator teilen, so dass das VOR-Modell von Robinson (1981) dadurch erweitert werden kann, dass ein zusätzlicher Otolitheneingang zum neuronalen Integrator hinzugefügt wird (Abbildung 3.4). Robinson (1981) selbst hat in seinem VOR-Modell eine gemeinsame Integration von Nystagmus-Bursts und Bogengangssignalen vorgeschlagen. Unsere Methode der Nystagmuselimination (Abbildung 2.2) bestätigt diese Annahme, da unsere Analyse für langsame Nystagmusphasen eine Zeitkonstante liefert, die der

Zeitkonstanten des neuronalen VOR-Integrators sehr ähnlich ist (Seidman et al., 1995). Aufgrund einer ähnlichen Dynamik bei reiner Otolithenstimulation erscheint es sinnvoll, von einem dritten Integratoreingang auszugehen<sup>2</sup>, nämlich von einem Otolitheneingang. Die Vorstellung von einer zentralen Integration des Otolithensignals bei Bewegungen in der Rollebene ist bereits früher von Anderson und Precht (1979) vorgeschlagen worden und in jüngerer Zeit auch für den horizontal-translatorischen VOR aufgegriffen worden (Green und Galiana, 1998). Experimente am Affen, bei denen der neuronale Integrator für torsionelle Augenbewegungen im *Nucleus interstitialis Cajal* durch Muscimol-Injektion deaktiviert wurde, konnten zeigen, dass dadurch auch die Augengerollung bei statischer Kopfkippung deaktiviert werden konnte (Crawford und Willis, 1999), was eine gemeinsame Verarbeitung von Otolithen- und Bogengangssignalen nahe legt. Die Ergebnisse der genannten Arbeiten sprechen also dafür, dass der torsionelle VOR-Integrator von mindestens drei Signalen gespeist wird: von Bogengangssignalen und Nystagmus-Bursts – so wie ursprünglich von Robinson (1981) vorgeschlagen – und zusätzlich von Otolithensignalen.

An dieser Stelle drängt sich die Frage auf, wie die vorliegenden Ergebnisse der galvanischen vestibulären Stimulation im Kontext des mathematischen Modells des VOR erklärt werden können. Da ein galvanischer Stimulus offenbar direkt auf die vestibulären Afferenzen oder die Haarzellen wirkt (Löwenstein, 1955; Goldberg et al., 1984; Kleine, 2000), kann ein Einfluss der Sensormechanik des Labyrinths ausgeschlossen werden, so dass der Stimulus vor dem Eingang des VOR-Integrators in das Modell eingekoppelt werden kann. Dieses Vorgehen wird durch unsere Ergebnisse unterstützt, da die galvanisch induzierte Augentorsion die Dynamik des neuronalen Integrators widerspiegelt. Die gemessene Dynamik erlaubt eine weitere Schlussfolgerung: Eine gemeinsame neuronale Integration von Otolithen- und Bogengangssignalen macht es unmöglich, zwischen einer Augentorsion zu unterscheiden, die von einer Aktivierung der Bogengangsafferenzen herrührt, und einer Augentorsion, die von einer Erregung der Otolithenafferenzen verursacht wird. Wie man in den Rohdaten einer früheren Arbeit beobachten

<sup>2</sup>Ein weiteres Signal wurde ebenfalls von Robinson (1981) vorgeschlagen und sollte nicht unerwähnt bleiben: das visuell ermittelte Geschwindigkeitssignal für den Optokinetischen Nystagmus (OKN). In einem Vergleich zwischen torsionellem OKN und Augenbewegungen bei GVS konnten deutliche Ähnlichkeiten zwischen den beiden unterschiedlich erzeugten Augentorsionsantworten festgestellt werden (von Romberg und Ohm, 1944). Die beiden Autoren haben jedoch ihre Ergebnisse keiner systematischen Analyse unterzogen (z.B. im Sinne einer Frequenzganganalyse wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurde).

kann, kann eine geeignete Stimulation der Bogengänge nicht nur Nystagmus sondern auch tonische Augenverrollungen verursachen (Seidman et al., 1995), während eine geeignete Stimulation der Utrikuli nicht nur tonische Antworten sondern auch Nystagmus erzeugen kann (Merfeld et al., 1996; Suzuki et al., 1969).

### 3.4.2 Beiträge von Bogengangs- und Otolithenafferenzen

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, die jeweiligen Beiträge der Bogengangs- und Otolithenpfade zu der galvanisch induzierten Augentorsion voneinander abzugrenzen. Diese Beiträge können aus bekannten Daten zur Physiologie des VOR theoretisch hergeleitet werden. Die relevanten Werte entstammen einer Literaturrecherche und sind zur besseren Übersicht in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

	Pfad	Wert	Referenz
Verstärkung	Bogengänge	$g_b = 0,37 \frac{^\circ}{^\circ/s}$	(Tweed et al., 1994b)
	Utrikuli	$g_u = 9,9^\circ/g$	(Clarke et al., 1999)
Sensitivität	Bogengänge	$s_b = 0,55 \frac{Hz}{^\circ/s}$	(Fernández und Goldberg, 1971a)
	Utrikuli	$s_u = 37,22 \frac{Hz}{g}$	(Fernández und Goldberg, 1976)

Tabelle 3.2: Verstärkungen ( $g$ ) des vestibulo-okulären Reflexes und Sensitivitäten ( $s$ ) der vestibulären Afferenzen. Eine Recherche der aufgeführten Literatur (*rechte Spalte*) lieferte die Werte, mit denen die Beiträge von Bogengangs- und Otolithenafferenzen zur galvanischen Augentorsionsantwort berechnet werden konnten.

Aus den vorliegenden Daten (s. Tabelle 3.2) kann berechnet werden, dass auf die Otolithen eine Kraft mit einem Betrag von umgerechnet 0,1 g wirken muss, um eine Augentorsion von  $1^\circ$  zu erhalten (Clarke et al., 1999). Diese Kraft würde die Feuerrate in den primären, regulären Otolithenfasern um 3,72 Hz ändern (Fernández und Goldberg, 1976). Um eine Augentorsion gleichen Betrages von  $1^\circ$  durch eine reine Bogengangsstimulation zu erhalten, ist ein Stimulus mit einem Drehgeschwindigkeitssprung von  $2,7^\circ/s$  in der Rollebene notwendig (Seidman et al., 1995; Tweed et al., 1994b). Dieser Stimulus würde die neuronale Feuerrate in den regulären Afferenzen der vertikalen Bogengänge um 1,05 Hz ändern (Fernández und Goldberg, 1971a). Es wird deutlich, dass die Afferenzen der beiden unterschiedlichen Sensoren mit unterschiedlichen Frequenzen feuern müssen, um die gleiche tonische Augenverrollung zu verursachen. Eine

alternative – aber gleichwertige – Formulierung dieser Aussage führt zu einer besseren Beschreibung der möglichen Umstände bei der galvanischen vestibulären Stimulation: Eine bestimmte Feuerrate  $f_b$  der Bogengangsafferenzen würde eine um den Faktor 3,5 größere Augentorsion erzeugen, als die gleiche Feuerrate  $f_u$  der Utrikulusafferenzen. Folgerichtig kann man mit den physiologischen Größen aus Tabelle 3.2 den relativen Beitrag der Bogengänge und der Utrikuli ( $c_b/c_u$ ) zur galvanischen Augentorsionsantwort anhand der folgenden Gleichungen berechnen:

$$c_u = f_u \cdot \frac{g_u}{s_u} \quad (3.2)$$

$$c_b = \sqrt{2} \cdot f_b \cdot \frac{g_b}{s_b} \quad (3.3)$$

$$f_u = f_b \quad (3.4)$$

$$\Rightarrow \frac{c_b}{c_u} = \sqrt{2} \cdot \frac{g_b \cdot s_u}{g_u \cdot s_b} = \frac{78\%}{22\%} \quad (3.5)$$

Setzt man die Ergebnisse früherer physiologischer Untersuchungen mit natürlichen Stimulationen (siehe Tabelle 49) in Gleichung (3.5) ein, kommt man zu dem Schluss, dass unter der Annahme einer ähnlichen Wirkung des galvanisierenden Reizes auf Bogengangs- und Otolithenafferenzen (s. Gleichung 3.4) die Otolithenfasern zu 22% und die Bogengangsfasern zu 78% an der galvanischen Augentorsionsantwort beteiligt sind. Unter dieser Annahme würde der Beitrag der Bogengänge also deutlich überwiegen.

### 3.4.3 Afferente galvanische Sensitivität

Während man die relativen Beiträge der Otolithen- und Bogengangsfasern aufgrund der Tatsache, dass sich die Feuerraten  $f_u$  und  $f_b$  aus Gleichung (3.5) heraus kürzen, allein aus den Ergebnissen früherer physiologischer Arbeiten theoretisch herleiten kann, ist die Frage nach der tatsächlichen Größe der galvanischen Aktivierung der vestibulären Afferenzen erst durch die gemessenen galvanischen Sensitivitäten ( $g$ ) der Augentorsionsantworten aus Tabelle 3.1 auf Seite 43 zu beantworten.

Unter den beiden Annahmen, dass

1. Otolithen- und Bogengangsafferenzen durch eine galvanische Stimulation in ähnlicher Weise erregt werden und
2. die insgesamt beobachtete tonische Augentorsion die Summe aus Bogengangs- und Otolithen-induzierter Augentorsionen ist,

kann folgende Gleichung aufgestellt werden, mit deren Hilfe die galvanischen Sensitivitäten der vestibulären Afferenzen ( $f_u$  und  $f_b$ ) berechnet werden können:

$$f_u = f_b = \frac{g}{\frac{g_u}{s_u} + \sqrt{2} \cdot \frac{g_b}{s_b}} = 0,76 \frac{Hz}{mA} \quad (3.6)$$

Die Symbole  $f_u$  und  $f_b$  kennzeichnen die (identischen) afferenten Feuerraten, die beim Anlegen eines Stromes von 1 mA sowohl in den Bogengangs- als auch in den Otolithenafferenzen entstehen. Die erste Annahme schlägt sich in der Gleichheit beider Sensitivitäten nieder ( $f_u = f_b$ ), während die zweite Annahme die Summe im Nenner ergibt. Da beide vertikalen Bogengänge zu der Augentorsion beitragen, führt die Vektorsumme ihrer beiden Aktivierungsvektoren zu dem Faktor  $\sqrt{2}$  in der Gleichung (3.6). Wenn man die gemessene Sensitivität von  $g = 0,93^\circ/mA$  aus der Tabelle 3.1 auf Seite 43 und die Werte aus der Tabelle 3.2 in Gleichung (3.6) einfügt, erhält man eine afferente galvanische Sensitivität von  $f_u = f_b = 0,76 Hz/mA$ .

Die Gleichungen (3.2-3.6) konnten erst aufgrund von zwei Annahmen aufgestellt werden, für die zwar kein direkter physiologischer Beweis aber einige plausible Hinweise vorliegen. Die Annahme einer Addition von Bogengangs- und Otolithen-induzierter Augentorsion wird von Messungen an Katzen untermauert, bei denen gleichsinnige Augenverrollungen bei getrennter Stimulation der Otolithen- und Bogengangsfasern beobachtet wurden (Suzuki et al., 1969). Die Annahme einer ähnlichen Aktivierung aller vestibulären Afferenzen durch einen galvanischen Stimulus wird von früheren Experimenten an Affen gestützt, in denen Feuerratenänderungen gemessen werden konnten, die in allen Fasern ähnlich waren und keine Abhängigkeit von dem innervierenden Endorgan aufwiesen (Goldberg et al., 1984). Zu einem vergleichbaren Ergebnis führten bereits frühere Messungen am Stachelrochen (Löwenstein, 1955) und später konnte dies auch an den vestibulären Afferenzen von Ratten bestätigt werden (Kleine und Grüsser, 1996; Kleine, 2000). Eine zusätzliche Bestätigung erfährt die getroffene Annahme von einer

Messung horizontaler Augenbewegungen bei galvanischer vestibulärer Stimulation am Menschen (Brackmann, 1986). Aus den Daten dieser Arbeit kann geschätzt werden, dass bei einem Strom von  $1\text{ mA}$  die Geschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen umgerechnet  $0,86^\circ/s$  beträgt. Aus diesem Wert kann mit der Verstärkung von  $0,64$  für den horizontalen VOR (Tweed et al., 1994b) eine galvanische Sensitivität von  $0,75\text{ Hz/mA}$  für die Afferenzen der horizontalen Bogengänge berechnet werden. Dieser Wert kommt dem Wert von  $0,76\text{ Hz/mA}$  sehr nahe, den wir aus unseren Daten ermitteln konnten, und bestätigt zusätzlich die Annahme einer ähnlichen Aktivierung aller Bogengangsfasern.

Obwohl bekannt ist, dass bei der Katze eine isolierte Stimulation des ganzen Utrikuluszweiges des 8. Hirnnerven zu einer Augenverrollung führt (Suzuki et al., 1969), ist der auf Seite 50 geschätzte Utrikulusbeitrag von 22% nur als Obergrenze zu betrachten. Viel wahrscheinlicher ist ein noch geringerer Wert. Der Utrikulusbeitrag hängt nämlich davon ab, wie die Fasern von den zwei unterschiedlichen Seiten der Striola miteinander verschaltet sind. Während ein natürlicher Stimulus immer eine Seite inhibiert und die andere erregt, erzeugt ein elektrischer Reiz die gleiche Aktivierung der ganzen Population (Löwenstein, 1955; Goldberg et al., 1984). Deshalb würde eine mögliche gegenseitige Inhibition der beiden Maculaseiten im zentralen Nervensystem (Uchino et al., 1999) zu einer Verringerung des Utrikulusbeitrages bei galvanischer vestibulärer Stimulation führen.

In der bisherigen Diskussion haben wir nur die regulären Fasern der vestibulären Afferenzen betrachtet, obwohl die irregulären Fasern mit einer im Vergleich dazu um den Faktor 6 erhöhten Sensitivität auf einen galvanischen Reiz reagieren (Goldberg et al., 1984). Wie aus Gleichung (3.5) deutlich wird, hätte dies jedoch zumindest auf die Berechnung der relativen Otolithen- und Bogengangsbeiträge zur galvanischen Augentorsionsantwort keinen Einfluss, da sich einerseits die Feuerraten  $f_u$  und  $f_b$  aus Gleichung (3.5) herauskürzen und andererseits die irregulären Fasern jeweils zu gleichen Teilen in den Afferenzen aller vestibulären Endorgane vertreten sind (Fernández und Goldberg, 1976; Goldberg und Fernández, 1971), also zu etwa 30%. Unser Vorgehen, den Einfluss der irregulären Afferenzen komplett zu vernachlässigen, wird durch Experimente an Affen bestätigt, deren Ergebnisse die Schlussfolgerung nahe legen, dass die irregulär feuernenden Afferenzen bei sinusförmiger Stimulation nicht zum VOR beitragen (Minor und Goldberg, 1991). Minor und Goldberg (1991) haben in ihren Experimenten die wesentlich höhere galvanische Empfindlichkeit der irregulären Afferenzen ge-

nutzt, um diese während sinusförmiger Bewegungen völlig auszuschalten. Dabei konnten sie im Vergleich zu einer Stimulation ohne angelegten Strom keine Unterschiede im Amplituden- und Phasengang des VOR feststellen. Angelaki und Perachio (1993) haben diese Experimente wiederholt und die Aussage für sinusförmige Stimulationen bestätigt. Darüber hinaus konnten sie jedoch zeigen, dass bei konstanten Stimulationen die irregulären Afferenzen deutlich zum VOR beitragen. Da wir aber in dieser Arbeit mit Wechselstrom stimuliert haben, können wir von einem vernachlässigbaren irregulären Beitrag ausgehen.

### 3.4.4 Einfluss von Lidschlägen auf die Augentorsion

Die Aufnahmen eines Probanden enthielten häufige Lidschläge, die einen deutlichen Einfluss auf die Augentorsion zu haben schienen. Mit jedem Lidschlag wurde das Auge ähnlich wie bei einer schnellen Nystagmusphase in Richtung der Ruheposition ausgelenkt, um nach Öffnen des Lides wieder in Richtung der Position vor dem Lidschlag zu driften. Der Verlauf dieser Drift wies mit einer Zeitkonstanten von  $\tau = 2,75\text{ s}$  eine Dynamik auf, die der Dynamik der langsamen torsionellen Nystagmusphasen sehr ähnlich war. Offenbar aktiviert ein Lidschlag die neuronalen Verschaltungen des vestibulären Nystagmus dadurch, dass eine schnelle Nystagmusphase ausgelöst wird. Wir wollen an dieser Stelle die Diskussion des Zusammenhangs zwischen Lidschlägen und Nystagmus nicht weiter vertiefen und verweisen auf die folgenden beiden Kapitel 4 und 5, in denen wir Lidschläge bei Kopfdrehungen und bei vestibulären Erkrankungen eingehend untersuchen.

### 3.4.5 Interindividuelle Variabilität der Augenbewegungsmuster

Wir haben bei der Schätzung der Wirkung der galvanischen Stimulation auf die vestibulären Afferenzen (s. Gleichung 3.6) angenommen, dass sich die unterschiedlichen Otolithen- und Bogengangs-induzierten torsionellen Augenbewegungen additiv überlagern, obwohl allgemein angenommen wird, dass Bogengangsstimulationen Nystagmus bzw. „phasische“ Augenbewegungen und Otolithenstimulationen tonische Augenbewegungen verursachen. Die phasischen Augenbewegungen werden üblicherweise anhand der Geschwindigkeit ihrer langsamen Nystagmusphasen analysiert, während die tonischen Augenbewegungen anhand der Positionsdaten analysiert werden. Eine Addition

von Geschwindigkeits- und Positionswerten erscheint aber zunächst wenig sinnvoll, weshalb wir die Methode der Nystagmuskompensation angewendet haben, um für beide Augenbewegungsarten nur noch Positionswerte analysieren zu müssen. Mit dieser Methode war es demnach möglich, torsionelle Augenbewegungen unabhängig von den interindividuell unterschiedlichen Anteilen tonischer und phasischer Komponenten (s. Abbildung 2.2) und unabhängig von ihrer vestibulären Provenienz mit der gleichen Frequenzganganalyse zu untersuchen.

Diese Analyse legt die Schlussfolgerung nahe, dass die große Variabilität der Augentorsionsmuster, die hier und in anderen Arbeiten (Zink et al., 1998; Kleine et al., 1999; MacDougall et al., 2002) unter den Probanden beobachtet worden ist, eher auf eine interindividuelle Variabilität der Nystagmusverarbeitung als auf einen interindividuell unterschiedlichen Otolithenbeitrag (Kleine et al., 1999) zurückzuführen ist. Ein Vergleich der Diagramme A und C in Abbildung 2.2 zeigt, dass der gleiche galvanische Stimulus bei einigen Probanden eine eher tonische Augenverrollung verursachen kann (C), während er bei anderen Probanden einen großen Anteil phasischer Komponenten bzw. Nystagmus hervorruft (A). Dies könnte daran liegen, dass ein transmastoideal angelegter Strom von 3 mA einen vestibulären Stimulus von vergleichsweise geringer Intensität darstellt. Wir haben in Gleichung (3.6) berechnet, dass die vestibulären Afferenzen schätzungsweise mit einer Sensitivität von  $0,76 \text{ Hz/mA}$  auf eine galvanische Stimulation reagieren. Die gleiche Feuerrate kann zum Vergleich auch auf natürliche Weise in den Bogengangsaferenzen erzeugt werden, wenn man den Kopf eines Probanden um eine kombinierte horizontal-torsionelle Achse mit einem Drehgeschwindigkeitssprung von  $2,4^\circ/\text{s}$  stimuliert.<sup>3</sup> Eine galvanische Stimulation mit 3 mA entspricht demnach einer natürlichen Rotation mit  $7,2^\circ/\text{s}$ . Bei niedrigen Frequenzen würde dieser Wert geringfügig oberhalb der Wahrnehmungsschwelle für horizontale Rotationen liegen (Benson et al., 1989). Die Probanden berichteten auch tatsächlich von keiner oder einer nur geringen Drehempfindung bei niedrigen Frequenzen. Deshalb ist es nahe liegend, die hohe Variabilität der beobachteten Augentorsionsmuster dadurch zu erklären, dass bei diesen geringen vestibulären Stimulationsintensitäten die Nystagmusverarbeitung bei manchen Probanden weniger akkurate Ergebnisse erzielt als bei anderen. Eine interindividuell unterschied-

<sup>3</sup>Die Bogengangantwort auf einen Geschwindigkeitsstimulus entspricht der eines Hochpasses mit  $\tau = 6 \text{ s}$ . Ein Sprung in der Geschwindigkeit würde demnach zu einem sofortigen Anstieg der Feuerrate mit anschließendem exponentiellen Abfall führen. Deshalb betrachten wir hier nur die Antwort gleich nach dem Sprung.

liche Nystagmusverarbeitung könnte demnach zu einer interindividuellen Variabilität in den jeweiligen Beiträgen phasischer und tonischer Augenbewegungskomponenten und damit zu Augenbewegungsmustern führen, die sich von Proband zu Proband unterscheiden.

### 3.5 Schlussfolgerungen

Unser Modell, das ein schon länger bekanntes VOR-Modell erweitert und auf einer gemeinsamen neuronalen Integration von Bogengang-, Otolithen- und Nystagmusburst-Signalen beruht, kann Daten aus Experimenten mit galvanischer und natürlicher vestibulärer Stimulation sowie den Zeitverlauf der langsamen torsionellen Nystagmusphasen erklären. Ein Vergleich unserer Daten mit den bekannten Eigenschaften des torsionellen VOR führte zu der Feststellung, dass galvanisch induzierte Augentorsionsantworten von den Beiträgen der Bogengangspfade dominiert werden. Ein galvanischer Reiz mit tolerabler Intensität entspricht deshalb im wesentlichen einem natürlichen vestibulären Rotationsstimulus im Bereich der Wahrnehmungsschwelle für Rotationen. Die interindividuelle Variabilität der beobachteten Augentorsionsmuster kann auf eine interindividuell unterschiedliche und bei schwellennahen Intensitäten unzureichende Nystagmusverarbeitung zurückgeführt werden. Diese Schlussfolgerungen beruhen zum großen Teil auf theoretischen Überlegungen und indirekten Hinweisen aus physiologischen Untersuchungen. Ein direkter Beweis kann mit den vorliegenden Daten nicht erbracht werden. Sollte es jedoch möglich sein, mit einer natürlichen vestibulären Stimulation die gleichen afferenten Aktivitätsverläufe und damit die gleichen Augenbewegungen zu generieren, die bei einer galvanischen Stimulation vermutet bzw. beobachtet werden, könnte dies als Beweis für die hier vorgebrachten Hypothesen gewertet werden. Die hier diskutierte Wirkung eines galvanischen Reizes auf die vestibulären Afferenzen und auf die nachfolgenden Verarbeitungsschritte des VOR bieten jedenfalls eine Basis dafür, ein entsprechendes Experiment zu entwerfen. Im nächsten Kapitel stellen wir die Ergebnisse eines solchen Experimentes vor.

## 4 Natürliche und galvanische Labyrinthreizung: Ein Vergleich

### Zusammenfassung

Die galvanische vestibuläre Stimulation erzeugt interindividuell variable Augentorsionsmuster, die aus einer Überlagerung von unterschiedlich ausgeprägten Anteilen an tonischen und phasischen Augenverrollungen bestehen. Während der phasische Nystagmusanteil klar der Aktivierung von Bogengangspfaden zugeordnet werden kann, wurde die tonische Komponente in der Literatur einer Erregung der Otolithenbahnen zugeschrieben. In der Diskussion des vorhergehenden Kapitels haben wir auf Seite 49 jedoch aufgrund von theoretischen Überlegungen die Hypothese vertreten, dass die Bogengangsfasern neben der phasischen vor allem auch an der tonischen Komponente der Augentorsion beteiligt sind. Im vorliegenden Kapitel haben wir experimentell überprüft, ob mit einer reinen Bogengangsstimulation torsionelle Augenbewegungsmuster wie bei der galvanischen vestibulären Stimulation möglich sind. Dies würde unsere Hypothese bestätigen. Wir haben bei sechs gesunden Probanden torsionelle Augenbewegungen mittels Video-Okulographie gemessen, während sie mit folgenden zwei unterschiedlichen vestibulären Reizen stimuliert wurden: 1) transmastoidal angelegte Ströme bei einer über die Dauer von 20 s konstanten Stärke von 2 mA mit in der Nickebene nach vorne geneigtem Kopf und 2) natürliche Kopfdrehungen in einem Drehstuhl bei gleicher Kopfstellung und gleicher Dauer. Die Drehachse war dabei parallel zum Schwerkraftvektor ausgerichtet, so dass mit der eingenommenen Kopfstellung eine kombinierte horizontal-torsionelle Bogengangsstimulation ohne Otolithenbeitrag vorlag. Die Amplitude des natürlichen Stimulus wurde für jeden Probanden anhand einer Vorabmessung und anhand der galvanischen Stimulationsergebnisse so skaliert, dass die gleichen Nystagmuswerte wie bei

der galvanischen Reizung erzielt wurden. Das Stimulationsprofil bestand aus einem individuell zwischen  $4 - 12^\circ/s$  angepassten Geschwindigkeitssprung und einer ebenfalls individuell überlagerten Beschleunigungsrampe von  $0,67 - 2^\circ/s^2$ . Da bekannt war, dass Lidschläge transiente torsionelle Augenbewegungen auslösen, wurden die Probanden zusätzlich angewiesen, 10 s nach Stimulationsbeginn einmal willkürlich zu blinzeln. Die Auswertung der torsionellen Augenbewegungen deckte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen auf. Wir haben daraus geschlossen, dass sowohl die phasischen als auch die tonischen Komponenten der galvanischen Augentorsionsantwort durch eine natürliche Kopfdrehung mit einer geringen und schwellennahen Amplitude reproduziert werden können und dass die Aktivität der Bogengangfasern eine dominierende Rolle bei den Effekten spielt, die in den torsionellen Augenbewegungen während galvanischer vestibulärer Stimulationen beobachtet werden können.

## 4.1 Einleitung

Die galvanische vestibuläre Stimulation (GVS) über transmastoidal angelegte Elektroden aktiviert den vestibulo-okulären Reflex (VOR) und ruft Augenbewegungen mit horizontalen (Buys, 1909) und torsionellen Komponenten (Hitzig, 1898) hervor. Es wird vermutet, dass auf der Kathodenseite der Strom die Triggerzone der vestibulären Afferenzen depolarisiert – was zu einem Anstieg der Feuerrate führt (Goldberg et al., 1984) – während es auf der Anodenseite hingegen zu einer Absenkung der Feuerrate durch eine Hyperpolarisation der Triggerzone kommt. Alle vestibulären Afferenzen werden dabei unabhängig von ihrem Endorgan in ähnlicher Weise erregt (Löwenstein, 1955; Goldberg et al., 1984; Kleine und Grüsser, 1996). Es ist bekannt, dass bei Katzen eine gezielte elektrische Erregung der utrikulären Afferenzen auf einer Seite zu ähnlichen Augenbewegungen führt wie eine gezielte Erregung der Kanalafferenzen auf der gleichen Seite (Suzuki et al., 1969): Die Augen werden hauptsächlich um die Rollachse gedreht mit einer kontralateral zur stimulierten Seite gerichteten Bewegung der Bulbusoberseite. Die regulären und irregulären vestibulären Afferenzen werden von einem elektrischen Reiz unterschiedlich erregt. Die Sensitivität, mit der die irregulären Fasern auf Ströme reagieren, ist sechs mal höher als die Sensitivität der regulären Fasern (Goldberg et al., 1984). Die irregulären Fasern tragen aber nur dann zum VOR bei, wenn mit konstanten Drehgeschwindigkeiten stimuliert wird (Angelaki und Perachio, 1993). Bei sinusförmig

modulierten Drehgeschwindigkeiten konnte kein Beitrag regulärer Afferenzen zum VOR nachgewiesen werden (Minor und Goldberg, 1991; Angelaki und Perachio, 1993).

Stimulationen mit lang anhaltenden konstanten Strömen rufen eine tonische Verrollung beider Augen hervor, die von torsionellem Nystagmus überlagert ist. Die tonische Komponente wurde bisher der Erregung von Otolithenafferenzen zugeschrieben (Zink et al., 1997, 1998; Watson et al., 1998). Bei einigen Probanden erzeugt eine GVS eine eher tonische Augenbewegungsantwort, während bei anderen Probanden der Nystagmusanteil überwiegt. Dazu können in der Literatur zwei Erklärungsansätze gefunden werden. Ein bekannter Ansatz geht von einer interindividuell unterschiedlichen elektrischen Aktivierungsschwelle für Kanalafferenzen aus (Zink et al., 1997, 1998), während der andere Ansatz von einem interindividuell unterschiedlichen Otolithenbeitrag ausgeht (Kleine et al., 1999). Im vorhergehenden Kapitel haben wir auf Seite 53 eine dritte Möglichkeit vorgeschlagen, nämlich die, dass interindividuell unterschiedliche Nystagmusfrequenzen und -amplituden zu der beobachteten Variabilität führen. Wir haben auf der Basis theoretischer Überlegungen gefolgert, dass die Effekte der Bogengangspfade im Vergleich zu den Effekten der Utrikuluspfade bei den galvanisch induzierten Augenverrollungen überwiegen, obwohl alle vestibulären Fasern in gleicher Weise von der GVS aktiviert werden.

Wir berichten in dem vorliegenden Kapitel über eine Arbeit, deren Ziel es war, diese Hypothese durch einen direkten Vergleich von torsionellen Augenbewegungen zu stützen, die während galvanischer vestibulärer Stimulation und während natürlicher Kopfdrehungen gemessen wurden. Wenn nämlich die galvanisch induzierte Augenverrollung durch einen dominanten Beitrag von Bogengangafferenzen erklärt werden kann, dann sollten bei der galvanischen Stimulation ähnliche Augenbewegungen zu beobachten sein wie bei einer reinen Bogengangsstimulation. Ein solches Ergebnis ist dann zu erwarten, wenn die natürliche Bogengangsstimulation eine afferente Feuerrate induziert, die ähnliche Eigenschaften aufweist wie die afferente Aktivierung durch die galvanische Stimulation. Da wir im vorhergehenden Kapitel auf Seite 53 einen transienten Einfluss von Lidschlägen auf die galvanisch induzierte Augentorsion beobachten konnten, haben wir zusätzlich die Hypothese untersucht, ob sich Lidschläge bei einer Kopfdrehung ähnlich auf die Augentorsion auswirken würden wie bei einer galvanischen vestibulären Stimulation.

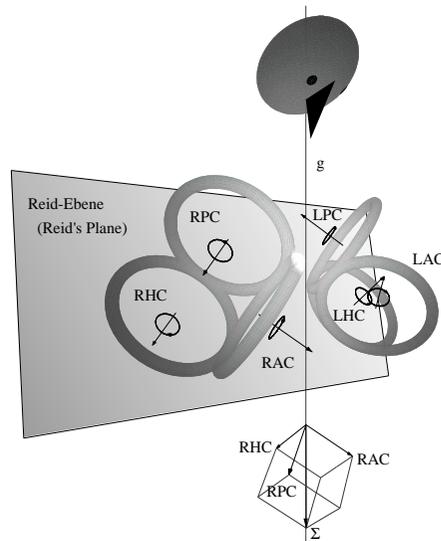


Abbildung 4.1: Schematisierte Darstellung der Orientierung aller Bogengänge bezüglich der Schwerkraft ( $g$ ) bei nach vorne geneigtem Kopf. Der Kopf (*oben*) ist in der sagittalen Ebene nach vorne geneigt. Jeder Bogengang (*Mitte*) ist zusammen mit seinem optimalen Aktivierungsvektor (AV) aufgetragen. Diese Vektoren stehen senkrecht zu ihrer jeweiligen Kanalebene und zeigen in eine Richtung, die mit der *Rechten-Hand-Regel* bestimmt werden kann (Kreise mit Pfeilen in der Rotationsrichtung). Die AV der rechten Seite sind sowohl im Mittelpunkt ihres jeweiligen Bogenganges (*Mitte*) als auch mittels einer Parallelverschiebung entlang der oberen Kanten eines Würfels aufgetragen (*unten*), dessen Raumdiagonale,  $\Sigma$ , der Vektorsumme der drei AV entspricht.  $\Sigma$  besitzt eine Länge von  $\sqrt{3} \cdot l$ , wenn  $l$  die Länge der AV ist. Fünf Näherungen wurden zur Vereinfachung der Berechnungen benutzt: 1) die drei Bogengänge einer Seite stehen senkrecht aufeinander, 2) alle AV besitzen die gleiche Länge,  $l$ , 3) die Projektionen der Drehachse auf die einzelnen AV sind proportional zu der jeweiligen afferenten Aktivitätsänderung, 4) die zwei AV eines coplanaren Bogengangpaares sind antiparallel, 5) die Vektorsumme  $\Sigma$  der drei AV ist parallel zur Drehachse ausgerichtet. Wenn  $\Sigma$  ebenfalls parallel zum Schwerkraftvektor  $g$  ist, dann erzeugt eine Rotation um  $g$  die gleiche Aktivierung in allen Bogengangsafferenzen einer Seite, ohne daß dabei Otolithen stimuliert werden würden. R, rechts; L, links; A, anterior; P, posterior; H, horizontal; z.B., RPC, rechter posteriorer Kanal (aus [Schneider et al., 2002a](#))

## 4.2 Methoden

Sechs gesunde Versuchspersonen (1 weiblich, 5 männlich, Durchschnittsalter  $\pm$  Standardabweichung von  $32 \pm 2,5$  Jahren) haben an den Versuchen teilgenommen. Die freiwilligen Probanden stimmten der Teilnahme zu, nachdem sie über die Untersuchungsmethoden aufgeklärt worden waren. Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission zugelassen (AZ 87/95 und 212/96).

Die Probanden knieten auf einem Drehstuhl (Typ Toennies), während ihr Kopf in der Nickebene nach vorne geneigt war und auf einer Kinn- und Stirnstütze ruhte (Skizze der Kopfpositionierung in Abbildungen 4.1 und ). Der Abstand zwischen der Kinnstütze und der Drehachse betrug  $0,5\text{ m}$ . Wir haben die Haut mit einem schwarzen Stift am unteren Rand des linken Auges und am linken Tragus auf der Höhe des äußeren Gehörganges markiert, um die Orientierung der Reid-Ebene zu bestimmen ([Blanks et al., 1975](#)). Nach der Messung jedes Probanden haben wir die Kopfposition mit einer Video-Kamera aufgezeichnet, um den Winkel zwischen einer Linie durch die beiden Hautmarker und einer erdvertikalen Kante im Hintergrund zu berechnen. Die mittlere Kippung der Reid-Ebene bezüglich der Horizontalen konnte so für alle Probanden auf  $58 \pm 6^\circ$  beziffert werden. Mit einem stereotaktisch an 10 menschlichen Schädeln ermittelten Winkel von  $25 \pm 6^\circ$  zwischen der Ebene der lateralen Bogengänge und der Reid-Ebene ([Blanks et al., 1975](#)) konnte die mittlere Verkippung der lateralen Bogengangsebenen bezüglich der Horizontalen auf  $33 \pm 8^\circ$  geschätzt werden. Zur leichteren mathematischen Behandlung unserer späteren Berechnungen im Ergebnisabschnitt auf Seite 67 gehen wir nicht von der tatsächlichen anatomischen Anordnung der Bogengänge aus, sondern von der vereinfachten geometrischen Darstellung aus Abbildung 4.1.

Zwei Stimuli wurden eingesetzt, um torsionelle Augenbewegungen hervorzurufen. Der erste Stimulus (GVS) bestand aus einem transmastoidal angelegten konstanten Strom von  $2\text{ mA}$ , der mittels zweier mit NaCl-Lösung angefeuchteter Schaumstoffelektroden mit einer Oberfläche von  $150 - 200\text{ mm}^2$  angelegt wurde.

Der zweite Stimulus (VOR) bestand aus einer Kopfdrehung um eine in der Nickebene gekippte Drehachse, die parallel zum Schwerkraftvektor  $g$  ausgerichtet war (s. gestrichelte Linie in Abbildung 4.1). Während der beiden unterschiedlichen Stimulationen (GVS und VOR) war die Kopfpositionierung identisch. Bei einer Kopfdrehung um den

Schwerkraftvektor gewährleistete diese Kopfpositionierung im wesentlichen eine unimodale Aktivierung der Bogengänge einer Seite. Eine Drehung im (gegen den) Uhrzeigersinn verursachte eine Aktivierung (Deaktivierung) aller drei Bogengänge der rechten Seite, während die Bogengänge der linken Seite deaktiviert (aktiviert) wurden. Die Otolithen waren von der Drehung nicht betroffen, da sich die Orientierung des Schwerkraftvektors im Kopf nicht änderte. Das Stimulationsprofil bestand aus einer Drehung mit konstanter Geschwindigkeit zu der eine Geschwindigkeitsrampe hinzuaddiert wurde. Die Steigung der Rampe wurde aus dem inversen Torsionspendelmodell der Cupula mit einer dominanten Zeitkonstanten von  $\tau = 6\text{ s}$  berechnet (Fernández und Goldberg, 1971a; Dai et al., 1999).

Das zeitliche Profil der Kopfdrehgeschwindigkeit,  $v(t)$ , das zu einer konstanten afferenten Aktivierung  $\varphi$  führt, kann mit Hilfe der auf Seite 14 abgeleiteten Cupulamechanik (siehe Gleichung 1.4) berechnet werden. Die Übertragungsfunktion  $H(s)$  der Cupula kann entsprechend der nachfolgend skizzierten Zwischenschritte (Gleichungen 4.1-4.3) invertiert (Gleichung 4.2) und mittels der inversen Laplacetransformation  $\mathcal{L}^{-1}$  im Zeitbereich dargestellt werden (Gleichung 4.3).<sup>1</sup>

$$\varphi(s) = H(s) \cdot v(s) = \frac{\tau \cdot s}{\tau \cdot s + 1} \cdot v(s), \quad \text{mit } \varphi(s) = \varphi, \text{ konstant} \quad (4.1)$$

$$v(s) = H^{-1}(s) \cdot \varphi(s) = \frac{\tau \cdot s + 1}{\tau \cdot s} \cdot \varphi(s) = \left(1 + \frac{1}{\tau} \cdot \frac{1}{s}\right) \cdot \varphi(s) \quad (4.2)$$

$$\Rightarrow v(t) = \mathcal{L}^{-1}\{H^{-1}(s)\} \cdot \varphi(t) = \varphi(t) + \frac{1}{\tau} \cdot \int \varphi(t) dt \quad (4.3)$$

$$= \varphi \cdot \left(1 + \frac{t}{\tau}\right) \quad (4.4)$$

Aufgrund dieses modellbasierten Ansatzes wurde angenommen, dass der anfängliche Geschwindigkeitssprung die Cupula zu einer sprunghaften Auslenkung veranlasst, die dann wegen der Geschwindigkeitsrampe konstant beibehalten wird (Abbildung 4.4, untere zwei Reihen). Dementsprechend kann man von einer in allen Bogengangsafferen-

<sup>1</sup>Die Übertragungsfunktion,  $H(s)$ , überträgt die am Kopf anliegende Drehgeschwindigkeit  $v(t)$  in eine afferente Feuerrate  $\varphi(t)$ . Die inverse Übertragungsfunktion  $H^{-1}(s)$  überträgt dagegen den gewünschten Zeitverlauf von  $\varphi(t)$  in ein adäquates Stimulationsprofil,  $v(t)$ .  $\varphi(t)$  entspricht nicht der Feuerrate sondern der afferente Kodierung der Drehgeschwindigkeit. Die tatsächliche Feuerrate  $f$  kann mittels der afferenten Sensitivität  $\sigma = 0,55 \frac{\text{Hz}}{\text{°/s}}$  (Fernández und Goldberg, 1971a) durch einfache Skalierung berechnet werden:  $f = \sigma \cdot \varphi$

zen sprunghaft ansteigenden bzw. sinkenden Feuerrate mit anschließendem konstanten Plateau ausgehen, was der angenommenen Situation während einer galvanischen Stimulation mit einem konstanten Strom entspricht. Ursprünglich wurden Geschwindigkeitssprünge von  $v(t=0) = \varphi(t=0) = 5^\circ/\text{s}$  benutzt. Die entsprechende Beschleunigungsrampe,  $a$ , kann aus der zeitlichen Ableitung der Gleichung (4.4) berechnet werden:  $a = v/\tau = 5/6^\circ/\text{s}^2$ .

Aus dieser ersten VOR-Stimulation haben wir zwar torsionelle Augenbewegungen erhalten, deren Muster sich bei einer ersten Betrachtung qualitativ kaum von den Augenbewegungsmustern der GVS-Stimulation unterschieden, aber eine erste quantitative Analyse förderte jedoch einen geringen Unterschied in den über die Zeit gemittelten Amplituden der Nystagmusschläge,  $e$ , und den Geschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen,  $p$ , zutage. Deshalb haben wir die gleichen Probanden erneut unter der VOR-Bedingung gemessen. Im Vergleich zur ersten VOR-Stimulation wurden jedoch die Geschwindigkeitsprofile geändert. Mit den Werten für  $e$  und  $p$  aus der ersten Messung wurde für jeden Probanden ein Skalierungsfaktor,  $k = (e_{GVS}/e_{VOR} + p_{GVS}/p_{VOR})/2$ , berechnet, mit dem wir den ursprünglichen Wert von  $v = 5^\circ/\text{s}$  multipliziert haben, um die Amplitude einer zweiten Stimulation zu erhalten. Mit den auf diese Weise nachjustierten Geschwindigkeitssprüngen von  $v = 4 - 12^\circ/\text{s}$  und Rampenbeschleunigungen von  $a = 0,67 - 2^\circ/\text{s}^2$  waren aufgrund der formulierten Hypothese torsionelle Augenbewegungen zu erwarten, die in ihren Eigenschaften der GVS-Bedingung entsprachen. Die maximalen utrikulären Scherkräfte, die bei diesen Beschleunigungen und dem gegebenen Abstand des Kopfes zur Drehachse erwartet werden konnten, lagen in einer Größenordnung von  $10^{-3}g$  und wurden deshalb vernachlässigt. In den Ergebnissen im Abschnitt 4.3 auf Seite 67 werden nur die Daten der zweiten VOR-Stimulation zusammen mit den Daten der GVS-Stimulation vorgestellt und miteinander verglichen. Die Ergebnisse der ersten Stimulation mit  $v = 5^\circ/\text{s}$  werden nicht weiter diskutiert.

Die GVS- und VOR-Stimulationen dauerten jeweils 20s und wurden 4 mal mit wechselnden Polaritäten bzw. Richtungen wiederholt. Zusätzlich wurden die Probanden in jeder Stimulationsbedingung angewiesen, sofort nach einem akustischen Signal, das 10 s nach Stimulationsbeginn getriggert wurde, willkürlich zu blinzeln.

Zusätzlich zu diesen beiden Bedingungen wurde mit drei weiteren Probanden eine Kontrollmessung durchgeführt, um zu testen, ob willkürliches Blinzeln auch bei reiner Otolithenstimulation einen Einfluss auf die statische Gegenrollung der Augen hat. Dazu saßen die Probanden aufrecht auf einem Stuhl, der nahe einer Wand aufgestellt worden war. Sie wurden angewiesen, den Kopf starr entlang der Rumpfachse auszurichten und sich in der Rollebene seitlich fallen zu lassen, bis die Schulter die Wand berührte. Sie wurden etwa 10 s nach der Kippung aufgefordert, willkürlich zu blinzeln. Die Augenbewegungen wurden dabei mittels einer kopffesten VOG-Maske aufgezeichnet (Steddin, 1997). Im Gegensatz zu den GVS- und VOR-Bedingungen wurde unter dieser Bedingung weder die Kopfposition (als Stimulus) noch die Kopfgeschwindigkeit aufgezeichnet, da wir nur an einer qualitativen Antwort auf die Frage nach dem Einfluss von Lidschlägen bei statischer Otolithenreizung interessiert waren. Eine exakte Beziehung zwischen Stimulus und Augentorsionsantwort war dazu nicht notwendig.

#### 4.2.1 Experimenteller Aufbau

Eine tragbare und handelsübliche digitale Videokamera (Sony DCR-7000E PAL) wurde eingesetzt, um monokulär Bewegungen des linken Auges auf Band aufzuzeichnen. Die Kamera war an einem Drehstuhl befestigt und wurde so ausgerichtet, dass die Probanden direkt in die Kameralinse blicken konnten.

Die so genannte „NightShot“-Funktion der Kamera ermöglichte die Aufnahme von Augenbewegungen in kompletter Dunkelheit durch eine Infrarotbeleuchtung der Augen. Die Probanden wurden angewiesen, mit ihrem freien rechten Auge einen fluoreszierenden Fixationspunkt zu betrachten. Die Fixation ermöglichte die Messung einer reinen Cyclo-Rotation des Auges, da horizontale und vertikale Augenbewegungen unterdrückt wurden. Die Augentorsion wurde direkt aus den Koordinaten eines dunklen Markerpaares auf der Sclera berechnet (s. Abbildung 4.2) (Clarke et al., 1999). Die Marker bestanden aus einem kosmetischen Farbstoff mit guten Absorbierungseigenschaften im Infrarotbereich (Chronos Vision, Berlin). Sie wurden vor der Messung mit einem sterilen Operationsstift auf die Bindehaut aufgetragen, nachdem eine kleine Menge Farbstoffes mit einem Tropfen physiologischer Salzlösung in einem Kontaktlinsenhalter angerührt worden war. Die Bilder wurden mit der bei Video üblichen Aufzeichnungsrate von 50

Halbbildern pro Sekunde auf Band aufgezeichnet, um später von der VOG-Software (s. Abschnitt 2.2 auf Seite 25) analysiert zu werden.

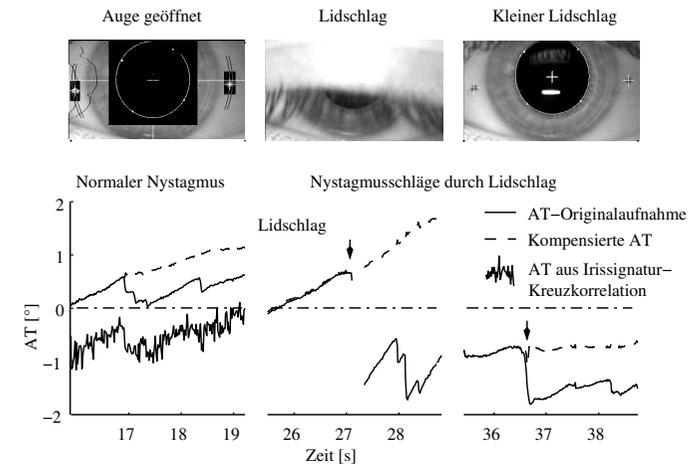


Abbildung 4.2: Videobilder mit Bindehautmarkern (oben) und zugehörige zeitliche Verläufe der Augentorsion (AT, unten). Dunkle Marker wurden auf die Bindehaut aufgetragen. Die Markerkoordinaten wurden mittels einer Schwerpunktberechnung in den zwei schwarz eingefärbten Bereichen beidseits der Iris ermittelt (links oben). Die schwarzen Bereiche, Kreuze oder Linien in dem linken Bild markieren Zwischenergebnisse der Bildverarbeitungsalgorithmen. Im Vergleich zu den Torsionsdaten der Kreuzkorrelation von 16 Irissegmenten (verrauschte Kurve links unten) führt die Markerdetektion zu deutlich geringerem Rauschen, so daß selbst kleine Nystagmusschläge entdeckt werden können (glatte Kurve links unten). Um Verstärkung und Zeitkonstante des VOR zu ermitteln, wurde Nystagmus künstlich durch Addition von inversem Nystagmus entfernt und eine kompensierte AT ermittelt (gestrichelte Kurve, s. Abschnitt 2.1 auf Seite 21). Mit einer optimal gefitteten Zeitkonstanten wird die kompensierte AT auch im Bereich von Nystagmusschlägen stetig. Ein Lidschlag mit vollständiger Verdeckung des Auges triggerte einen Nystagmusschlag mit großer Amplitude (Mitte). Ein kleiner Lidschlag mit einer nur geringen Pupillenverdeckung triggerte ebenfalls einen Nystagmusschlag (rechts) (aus Schneider et al., 2002a).

Sowohl die galvanische Stimulationsstromquelle als auch der Servomotor des Drehstuhles wurden von einem Rechner mit eingebautem Digital-Analog-Konverter mit einer Auflösung von 12 Bit und einer Abtastrate von 200 Hz angesteuert. Die Videokamera

hat mit ihrem Mikrofoneingang das akustische Signal, das zum Blinzeln aufforderte, auf Band aufgezeichnet. Dieses Signal diente später zur Synchronisation der Stimulationsdaten mit den Videobildern.

#### 4.2.2 Datenanalyse

Um die Verstärkung bzw. die Sensitivität und die Dynamik der torsionellen Augenbewegungsantworten auf die angelegten GVS- und VOR-Stimuli zu analysieren, haben wir aus den detektierten torsionellen Nystagmusschlägen inversen Nystagmus berechnet, den wir anschließend zu den Originalaufnahmen hinzuaddiert haben, um eine kompensierte Augentorsion zu erhalten, die frei von schnellen Nystagmusphasen war (s. gestrichelte Kurven in Abbildungen 4.2 und 4.4, sowie Methode in Abschnitt 2.1 auf Seite 21ff). Anhand der detektierten Nystagmusschläge haben wir für jeden Probanden und jede Messung die mittlere Nystagmusfrequenz und mittlere Nystagmusamplitude sowie die mittlere Nystagmusintensität (definiert als Produkt der Frequenz und Amplitude) ermittelt. In ähnlicher Weise wurden die Amplituden jener schnellen Nystagmusphasen ermittelt, die von Lidschlägen ausgelöst worden waren. Nach dem Entfernen aller Nystagmusschläge aus den Originalaufnahmen haben wir die mittlere Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen (SPV, *slow phase velocity*) durch numerische Differentiation berechnet. Die Steigung der SPV innerhalb einer Stimuluspräsentation wurde durch Anpassen einer linearen Funktion an die SPV-Daten berechnet. Dieser Wert ist ein Maß dafür, wie gut die Schätzung der Cupula-Zeitkonstanten von  $\tau = 6\text{ s}$  und damit die Wahl der Beschleunigungsrampe in der VOR-Bedingung war: Eine positive Steigung bedeutet eine zu hohe und eine negative Steigung eine zu niedrige Schätzung, während bei einer optimal geschätzten Zeitkonstanten eine Steigung von  $0^\circ/s^2$  erwartet werden kann. Das Schlagfeld des torsionellen Nystagmus wurde als die mittlere Amplitude der Augenverrollung in den letzten 7 s der Stimulation angegeben. Dieser Wert ist damit gleichbedeutend mit der „tonischen“ Augenverrollung aus früheren Arbeiten (Zink et al., 1997, 1998; Watson et al., 1998). Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Bedingungen GVS und VOR haben wir all diese Parameter mit einer *repeated measures* ANOVA analysiert. Die Bedingung (GVS oder VOR) wurde als erster ANOVA-Faktor und die vier Stimulationswiederholungen wurden als zweiter Faktor benutzt. Unterschie-

de zwischen den gegebenen Variablen wurden ab einer Konfidenzschwelle von 5 % als signifikant betrachtet.

### 4.3 Ergebnisse

Die Abbildungen 4.3 und 4.4 zeigen deutlich, dass entsprechend angepasste Rotationsstimuli zu torsionellen Augenbewegungen führten, die sich in ihren Eigenschaften nicht von den vorher galvanisch erzeugten Augenbewegungen unterschieden.

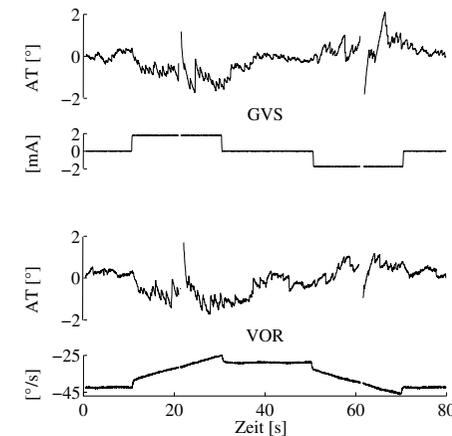


Abbildung 4.3: **Stimulus- und gemessene Augentorsion (AT) von Proband TS.** Die Geschwindigkeit der Kopfdrehung konnte so angepaßt werden, daß es in beiden Bedingungen (GVS und VOR) zu intrasubjektiv ähnlichen Augentorsionsmustern kam. GVS, galvanische vestibuläre Stimulation; VOR, vestibulo-okulärer Reflex (aus Schneider et al., 2002a).

Während beider Stimulationen konnte ein interindividuell unterschiedliches Maß an phasischer Augentorsion, d.h. Nystagmus, beobachtet werden, die der tonischen Komponente überlagert war. In beiden Experimenten konnte beobachtet werden, dass Lidschläge schnelle Nystagmusphasen ausgelöst haben, deren Amplitude deutlich größer war als die Amplitude von „normalem“ Nystagmus.

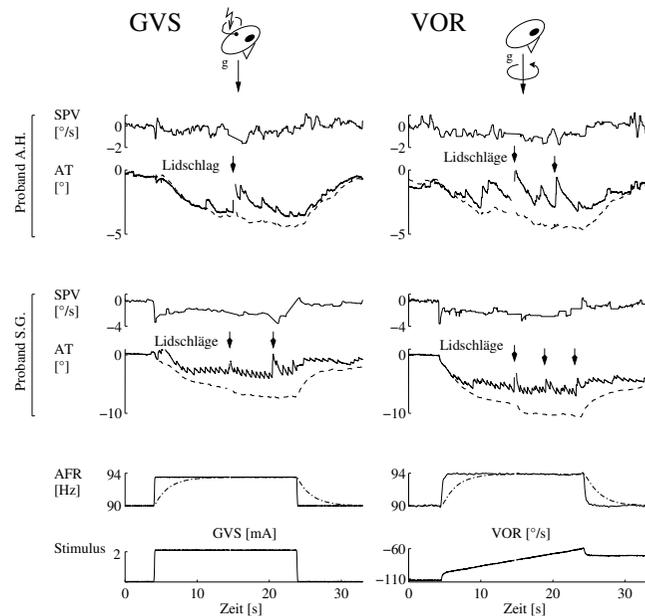


Abbildung 4.4: **Originalaufnahmen der Augentorsion (AT) zweier Probanden bei GVS (links) und VOR (rechts).** Der zeitliche Verlauf der afferenten Feuerrate (AFR) wurde aus dem Stimulationsverlauf geschätzt (unten; siehe Methoden). Dabei wurde eine spontane Feuerrate von 90 Hz angenommen (Fernández und Goldberg, 1971a). Während die beiden Probanden unterschiedliche Muster torsioneller Augenbewegungen entwickelt haben, sind die intrasubjektiven Ähnlichkeiten zwischen GVS und VOR deutlich zu erkennen. *Proband SG* weist eine hohe und beinahe konstante Nystagmusfrequenz sowohl während der GVS- als auch während der VOR-Bedingung auf, während *Proband AH* ein weniger regelmäßiges Nystagmuspatter aufzeigt. Im Vergleich zu normalen Nystagmusschlägen verursachen Lidschläge in beiden Probanden einen größeren Einbruch in der Augentorsion. Durch die Addition von inversem Nystagmus zu den ursprünglichen AT-Aufnahmen haben wir eine kompensierte AT erhalten (gestrichelte Kurven in AT-Daten), die für beide Probanden mit der theoretischen Antwort des neuronalen Integrators für den torsionellen VOR korreliert (Strich-Punkt-Kurven in AFR-Daten). Während man in der Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen (SPV, slow phase velocity) von *Proband SG* einen deutlichen Sprung erkennt, ist dies in der SPV-Kurve von *Proband AH* nicht möglich. GVS, galvanische vestibuläre Stimulation; VOR, vestibulo-okulärer Reflex (aus Schneider et al., 2002a).

In den folgenden Absätzen werden wir die Variablen der Augentorsion, die wir in den GVS- und VOR-Bedingungen gemessen haben, miteinander quantitativ vergleichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

Prob.	Stim		Nystagmus				Blink	Verstärkung				
	Amp °/s	Freq Hz	Amp °	Int °/s	SF °	SPV °/s	kAT °	Amp °	SPV °/s	kAT °/mA	$\tau$ s	AFR Hz
<i>VOR-Bedingung</i>												
ES	7,17	2,25	0,25	0,52	0,72	0,60	1,66	1,88	0,12	0,37	0,91	2,28
SS	6,16	1,75	0,41	0,75	0,82	0,87	2,18	2,15	0,20	0,26	1,91	1,95
SG	12,30	3,47	0,57	1,88	2,54	2,09	7,62	3,92	0,24	0,52	1,68	3,90
TS	4,07	2,69	0,18	0,48	0,56	0,56	1,72	2,45	0,20	0,38	1,64	1,29
AH	8,19	1,50	0,49	0,71	0,81	0,72	2,29	2,27	0,13	0,19	2,05	2,60
JD	4,04	4,19	0,19	0,80	0,89	1,20	3,46	1,40	0,42	0,64	1,95	1,28
Mitl.	6,99	2,64	0,35	0,85	1,06	1,01	3,15	2,35	0,22	0,39	1,69	2,22
<i>GVS-Bedingung</i>												
Prob.	Stim		Nystagmus				Blink	Sensitivität				
	Amp mA	Freq Hz	Amp °	Int °/s	SF °	SPV °/s	kAT °	Amp °	SPV °/s	kAT °/mA	$\tau$ s	AFR Hz
ES	2	2,22	0,13	0,25	0,63	0,46	1,60	0,83	0,23	0,80	1,51	1,74
SS	2	1,94	0,22	0,45	1,45	0,72	2,63	1,53	0,36	1,31	1,42	1,64
SG	2	3,62	0,41	1,48	2,47	1,92	6,38	1,97	0,96	3,18	1,71	3,60
TS	2	2,47	0,18	0,48	1,00	0,69	2,70	1,76	0,35	1,35	2,21	1,58
AH	2	1,09	0,53	0,58	1,43	0,68	3,02	2,09	0,34	1,51	1,90	2,44
JD	2	2,38	0,39	0,91	1,67	0,90	4,81	1,60	0,45	2,41	3,30	0,97
Mitl.	2	2,29	0,31	0,69	1,44	0,90	3,52	1,63	0,45	1,76	2,01	1,99

Tabelle 4.1: **Variablen der Augentorsion von 6 Probanden in den Bedingungen VOR und GVS.** Die Werte für einen Probanden sind Mittelwerte aus 4 Stimulationswiederholungen. Die Anfangsgeschwindigkeit der Kopffrotation (erste Datenspalte der *VOR-Stimulation*) wurde für jeden Probanden individuell angepaßt (skaliert), so daß die Amplituden (Amp) der schnellen Nystagmusphasen und die Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen (SPV, slow phase velocity) zwischen den *VOR-* und *GVS-Bedingungen* zur Übereinstimmung kamen. VOR, vestibulo-okulärer Reflex; GVS, galvanische vestibuläre Stimulation; Stim, Stimulation; Blink, Lidschlag; Freq, Frequenz; Int, Nystagmusintensität; SF, Schlagfeld; kAT, kompensierte Augentorsion;  $\tau$ , Zeitkonstante; AFR, afferente Feuerrate (aus Schneider et al., 2002a).

### 4.3.1 Nystagmusanalyse

Wir haben die Nystagmusintensität, die SPV, die Steigung der SPV, die kompensierte Augentorsion, das Schlagfeld und die Zeitkonstante der neuronalen Integratordynamik für die beiden Stimulationsbedingungen, VOR und GVS, miteinander verglichen. Für keine dieser Variablen haben wir einen signifikanten Unterschied bei einer Konfidenzschwelle von 5 % zwischen den beiden Bedingungen gefunden. Das Schlagfeld war jedoch in der GVS-Bedingung geringfügig erhöht und der Unterschied erreichte beinahe die Signifikanzschwelle [ $F(1, 5) = 6,32$ ;  $p = 0,054$ ].

Obwohl sich die Nystagmusparameter von Proband zu Proband unterschieden, waren die Korrelationen mehrerer Variablen zwischen den VOR- und GVS-Bedingungen signifikant. Um z.B. die Korrelation für die Nystagmusintensität zu berechnen, haben wir den Korrelationskoeffizienten,  $r$ , zwischen den GVS-Werten und den VOR-Werten aus der Spalte *Int* der Tabelle 4.1 berechnet. Die signifikanten Korrelationen sind in der Tabelle 4.2 zusammengefasst. Daraus lässt sich folgern, dass die unter GVS und VOR hervorgerufenen Augentorsionsmuster intrasubjektiv ähnlich sind. Dies lässt sich am Beispiel zweier Probanden mit unterschiedlichen Augentorsionsantworten leicht illustrieren (s. Abbildung 4.4).

	$r$	$p <$
Nystagmusintensität ( <i>Int</i> ), $Int = Amp \cdot Freq$	0,93	0,01
Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen ( <i>SPV</i> )	0,97	0,005
SPV-Steigung	0,88	0,05
kompensierte Augentorsion ( <i>kAT</i> )	0,93	0,01
Schlagfeld ( <i>SF</i> )	0,86	0,05

Tabelle 4.2: **Signifikante Korrelationen zwischen den Bedingungen VOR und GVS.** Die Korrelationskoeffizienten,  $r$ , wurden aus den in Klammern angegebenen Spalten der Tabelle 4.1 berechnet.

Die Addition von künstlichem, inversen Nystagmus zu der ursprünglichen Augentorsion führte zu einer Elimination des Einflusses der schnellen Nystagmusphasen. Der zeitliche Verlauf der resultierenden kompensierten Augentorsion (gestrichelte Linien in Abbildung 4.4) korrelierte signifikant ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ) mit der theoretischen Tiefpassantwort des neuronalen Integrators auf die afferenten Aktivierungsprofile (Strich-

Punkt-Linien in Abbildung 4.4). Der neuronale Integrator für torsionelle Augenbewegungen hat eine Zeitkonstante im Bereich von  $\tau \approx 2s$  (Seidman et al., 1995).

### 4.3.2 Lidschlaganalyse

Die Augenbewegungen bei Lidschlägen zeigten immer ein ähnliches Muster wie bei Nystagmusschlägen: Sie bestanden aus einer schnellen Nystagmusphase in Richtung der Ruheposition des Auges, die von einer langsamen Nystagmusphase mit einer exponentiellen Drift in die Gegenrichtung abgelöst wurde. Dieses Muster ist sowohl in der GVS- als auch in der VOR-Bedingung zu erkennen. Der Kompensationsalgorithmus konnte mit ähnlich guten Ergebnissen sowohl auf Nystagmusschläge als auch auf Lidschlag-induzierte Augenbewegungen angewendet werden (s. Abbildung 4.2, unten). Deshalb kann gefolgert werden, dass die Dynamik der torsionellen Augenbewegungen nach Lidschlägen der Dynamik von torsionellem Nystagmus entspricht. Die mittlere Geschwindigkeit (SPV) kurz nach erfolgtem Lidschlag ( $3,41 \pm 2,48^\circ/s$ ) war signifikant größer [ $F(1, 11) = 25,99$ ;  $p < 0,0003$ ] als die mittlere Nystagmus-SPV ( $0,95 \pm 0,58^\circ/s$ ). In ähnlicher Weise war der Amplitudensprung in der torsionellen Augenposition nach einem Lidschlag im Mittel ( $1,99 \pm 1,15^\circ$ ) signifikant größer [ $F(1, 11) = 76,70$ ;  $p < 0,0001$ ] als die mittlere Amplitude der Nystagmusschläge ( $0,33 \pm 0,21^\circ$ ). Die durch Lidschläge ausgelösten schnellen Nystagmusphasen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Bedingungen [ $F(1, 5) = 5,53$ ;  $p > 0,05$ ]. Es bleibt zu erwähnen, dass selbst kleine Lidschläge, die nicht die gesamte Pupille bedeckten, Nystagmusschläge ausgelöst haben (s. Abbildung 4.2 auf Seite 65, rechte Spalte). Während der Kontrollmessung mit statisch gekipptem Kopf, d.h. bei reiner Otolithenstimulation, wurde kein Einfluss von Lidschlägen auf die Augengegenrollung beobachtet (s. Abbildung 4.5 auf der nächsten Seite).

### 4.3.3 Verstärkungen und Sensitivitäten

In beiden Stimulationsbedingungen bestand der berechnete zeitliche Verlauf der kompensierten Augentorsionsantwort auf den Stimulationsbeginn aus einem exponentiellen Profil, das typisch ist für eine Tiefpassantwort mit einer Zeitkonstanten im Bereich von  $\tau \approx 2s$ . Die Amplitude dieser künstlichen Auslenkung zeigte im statischen Fall – also in den letzten 7s der Stimulation – eine Sensitivität von  $1,76 \pm 0,85^\circ/mA$  unter der

GVS-Bedingung und eine Verstärkung von  $0,39 \pm 0,16$  unter der VOR-Bedingung.<sup>2</sup> Die Sensitivität der SPV-Antwort auf galvanische Reizung erreichte einen Wert von  $0,45 \pm 0,26$   $^{\circ}/s/mA$  und die SPV-Verstärkung der VOR-Stimulation erreichte einen Wert von  $0,22 \pm 0,11$ .

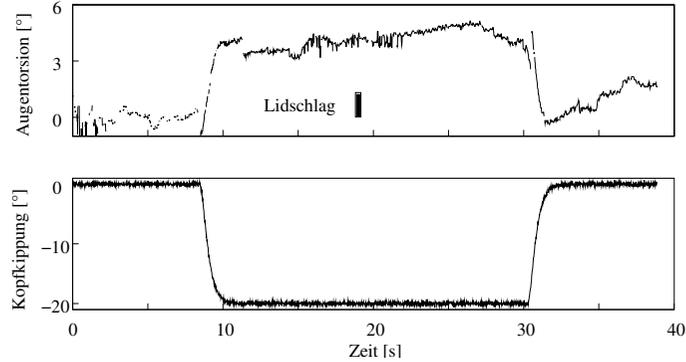


Abbildung 4.5: **Fehlender Einfluss von Lidschlägen auf die Augentorsion (oben) bei statischer Kopfkipfung (unten).** Bei statisch in der Rollebene um etwa  $20^{\circ}$  gekipptem Kopf lösten willkürliche Lidschläge – anders als in den GVS- und VOR-Bedingungen – keinen torsioneller Nystagmusschlag aus. Die Kopfkipfung (unten) ist zum besseren Verständnis nur schematisch dargestellt, da der Stimulus unter dieser Kontrollbedingung nicht gemessen werden konnte.

Aus den beiden gemessenen Geschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen,  $p_{GVS}$  und  $p_{VOR}$ , kann man mit Gleichung (4.5) indirekt den Anstieg der galvanisch induzierten afferenten Feuerrate,  $f_{GVS}$ , berechnen.

$$f_{GVS} = f_{VOR} \cdot \frac{p_{GVS}}{p_{VOR}} \quad (4.5)$$

Es ist möglich, die auf natürlichem Wege durch eine Kopffrotation erzeugte afferente Feuerrate  $f_{VOR}$  zu schätzen, wenn man von der Annahme ausgeht, dass die Sensitivität,  $s_{scc}$ , der Bogengangsafferenzen für natürliche Stimulationen beim Menschen einen

<sup>2</sup>Die Transferfunktion des neuronalen Integrators mit seiner Zeitkonstanten  $\tau$  wandelt Kopfdrehgeschwindigkeiten,  $v$ , in Positionsantworten der Augentorsion ( $AT$ ) um:  $AT = v \cdot g \cdot \tau / (\tau \cdot s + 1)$ . Die Auflösung dieser Gleichung nach  $g$  für den statischen Grenzwert  $s = 0$  führt zu einer statischen Verstärkung von  $g = AT / (v \cdot \tau)$ . Die Verstärkung ist demnach eine dimensionslose Größe.

vergleichbaren Wert annimmt, wie die bei Affen gemessenen Sensitivität von  $s_{scc} = 0,55 \text{ Hz}/^{\circ}/s$  (Fernández und Goldberg, 1971a). Deshalb führt der anfängliche Sprung in der Rotationsgeschwindigkeit,  $v$ , zu einer afferenten Aktivierung von  $f_{VOR} = s_{scc} \cdot v / \sqrt{3}$  (Tabelle 4.1, letzte Spalte), die von der einsetzenden Beschleunigungsrampe bei korrekt geschätzter Cupula-Zeitkonstante auf einem konstanten Wert gehalten wird. Als Vereinfachung wurde bei der letzten Berechnung von der in Abbildung 4.1 auf Seite 60 stark schematisierten geometrischen Anordnung der Bogengänge ausgegangen. Da  $v$  in dieser Näherung entlang der Vektorsumme aller Aktivierungsvektoren der Bogengänge wirkt, kann die Projektion der insgesamt durch  $v$  erzeugten Aktivierung auf einen einzelnen Bogengang durch  $v/\sqrt{3}$  angegeben werden. Durch Einsetzen dieser Zwischenschritte und der mittleren Stimulations- und SPV-Werte aus Tabelle 4.1 auf Seite 69 in Gleichung (4.5) kann die mittlere Sensitivität,  $s_{GVS}$ , der Bogengangsafferenzen auf transmastoidal angelegte Ströme,  $I$ , mit den Gleichungen (4.6-4.8) berechnet werden.

$$s_{GVS} = \frac{f_{GVS}}{I} = \frac{s_{scc} \cdot v}{I \cdot \sqrt{3}} \cdot \frac{p_{GVS}}{p_{VOR}} \quad (4.6)$$

$$= \frac{0,55 \frac{\text{Hz}}{^{\circ}/s} \cdot 6,99^{\circ}/s}{2 \text{ mA} \cdot \sqrt{3}} \cdot \frac{0,90^{\circ}/s}{1,01^{\circ}/s} = 1,12 \frac{\text{Hz}}{\text{mA}} \cdot \frac{0,90}{1,01} \quad (4.7)$$

$$= 1,00 \pm 0,46 \frac{\text{Hz}}{\text{mA}} \quad (4.8)$$

Ein Strom von  $1 \text{ mA}$  erzeugt also laut Gleichung (4.8) eine afferente Feuerratenänderung von etwa  $1 \text{ Hz}$ , wenn man annimmt, dass die irregulären Afferenzen nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Augenbewegungsantworten ausüben. Alternativ kann die galvanische Sensitivität nicht nur mittels der Geschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen ( $SPV$ ) ermittelt werden, sondern in einem ähnlichen Ansatz wie in Gleichung (4.6) auch mittels der kompensierten Augentorsion (s. Tabelle 4.1, Spalte  $kAT$ ). Mit diesem Verfahren berechnet sich die afferente galvanische Sensitivität zu:

$$s_{GVS} = \frac{s_{scc} \cdot v}{I \cdot \sqrt{3}} \cdot \frac{kAT_{GVS}}{kAT_{VOR}} = 1,12 \frac{\text{Hz}}{\text{mA}} \cdot \frac{3,52^{\circ}}{3,15^{\circ}} \quad (4.9)$$

$$= 1,26 \pm 0,34 \frac{\text{Hz}}{\text{mA}} \quad (4.10)$$

Dieser Wert ist im Vergleich zum Ergebnis aus Gleichung (4.8) zwar geringfügig erhöht, der Unterschied ist aber nicht signifikant [ $F(1,5) = 4,52; p > 0,05$ ].

## 4.4 Diskussion

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit war die Hypothese, dass Kopfrotationen um eine kombinierte horizontal-torsionelle Achse in der Lage sein sollten, torsionelle Augenbewegungen mit ähnlichen Eigenschaften wie bei der galvanischen vestibulären Stimulation auszulösen. Die statistische Analyse der gemessenen Augentorsionen hat in der Tat keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsbedingungen aufgedeckt. Dieses Ergebnis unterstützt unsere Hypothese.

### 4.4.1 Relativer Beitrag von Otolithen und Bogengängen

Der Umstand, dass die verwendeten Kopfrotationen auch anhaltende tonische Augentorsionsantworten hervorgerufen haben, obwohl dabei nur Bogengangspfade aktiviert wurden, ist im Kontext der bisher veröffentlichten Literatur besonders überraschend und wichtig. Die Beobachtung dieser tonischen Komponente führte nämlich wiederholt zu der Schlussfolgerung, dass die Aktivierung von Otolithenpfaden eine bedeutende Rolle bei der galvanischen vestibulären Stimulation spielt (Zink et al., 1997, 1998; Watson et al., 1998). In ähnlicher Weise wurde in Posturographie-Studien unter GVS eine anhaltende seitliche Körperkipfung in der Rollebene beobachtet, was zu der gleichen Schlussfolgerung bezüglich des Otolithenbeitrages führte (Day et al., 1997; Inglis et al., 1995). Es gibt jedoch selbst in der älteren Literatur Hinweise darauf, dass eine anhaltende Kippung auch von reinen Rotationsstimuli induziert werden kann. So können zum Beispiel optokinetische Muster, die mit konstanter Drehgeschwindigkeit um die Rollachse rotieren, sowohl Abweichungen der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) um bis zu  $40^\circ$  als auch eine anhaltende seitliche Verlagerung der Standregulation verursachen (Dichgans et al., 1972). Solche optokinetischen Muster können nicht nur zu Auslenkungen in der Augentorsion führen (Lee et al., 2000), sondern sie können auch torsionelle Augenbewegungen hervorrufen, die denen bei der galvanischen vestibulären Stimulation ähnlich sind (von Romberg und Ohm, 1944). Darüber hinaus ist seit längerem bekannt, dass auch die Bogengänge zu der Wahrnehmung der visuellen Vertikalen bei-

tragen (Stockwell und Guedry, 1970). Aktuellere, modellbasierte Arbeiten deuten darauf hin, dass (post-) rotatorische Stimuli einen systematischen Einfluss auf die interne Schätzung der Schwerkraftrichtung und damit wahrscheinlich auch auf die Eigenschaften des vestibulo-okulären Reflexes haben (Merfeld et al., 1999, 2001; Zupan et al., 2000). Ein bestehendes VOR-Modell (Merfeld, 1995) sagt eine Abweichung der Schwerkraftschätzung bei einer reinen Bogengangsstimulation, wie wir sie in unserer Arbeit verwendet haben, voraus. Diese Abweichung könnte eine tonische Augentorsion auslösen. Deshalb rechtfertigt die Beobachtung einer tonischen Augentorsion nicht zwangsläufig die Ansicht, dass Otolithenpfade bei den galvanisch induzierten Augenbewegungen beteiligt sein müssen.

Reine Bogengangsstimulationen und galvanische vestibuläre Stimulationen haben torsionelle Augenbewegungsmuster mit ähnlichen tonischen und phasischen Komponenten erzeugt. Obwohl diese Komponenten von Proband zu Proband unterschiedlich ausgeprägt waren, hat eine statistische Analyse gezeigt, dass es zu keinen intrasubjektiven Unterschieden zwischen den beiden Bedingungen gekommen ist. Aus der Sicht eines Statistikers mag dieses Ergebnis trivial erscheinen. Da wir die Rotationsgeschwindigkeit anhand eines Vorversuchs individuell angepaßt haben, so dass in der eigentlichen VOR-Messung die gleichen Augenbewegungen wie in der GVS-Bedingung beobachtet werden konnten, haben wir eine der Grundregeln für die Gültigkeit eines statistischen Tests verletzt: die Annahme unabhängiger Beobachtungen. Wir haben diese Annahme jedoch nur für die mittleren SPV-Werte und für die mittleren Nystagmusamplituden verletzt, nicht aber für die restlichen analysierten Variablen. Abgesehen davon, dass es überhaupt möglich war, mittels einer reinen Bogengangsstimulation Augenbewegungen zu erzeugen, deren Ursache man vorher in einer Aktivierung von Otolithenpfaden vermutet hatte, ist das überraschendste und wichtigste Ergebnis dieser Arbeit die Tatsache, dass ein einziger Skalierungsfaktor ausreichte, um in allen analysierten Variablen GVS- und VOR-induzierter Augenbewegungen Übereinstimmungen zu erhalten. Es war also sehr wohl überraschend, unter reinen Bogengangsstimulationen Augenbewegungen mit solchen Eigenschaften zu beobachten, die von galvanischen Stimulationen bekannt waren und deren Ursprung in einer Otolithenstimulation vermutet wurde. Die statistische Analyse der Daten aus der VOR-Stimulation mit intrasubjektiv angepassten Stimulationsamplituden zeigt, dass es möglich ist, mit entsprechend skalierten Drehgeschwindigkeiten

des Kopfes Augenbewegungen zu generieren, die statistisch nicht von galvanisch induzierten Augenbewegungen unterschieden werden können.

Diese Ähnlichkeiten führen zu der Schlussfolgerung, dass während einer galvanischen vestibulären Stimulation die Aktivierung von Bogengangsaferenzen alleine ausreicht, die beobachteten Augentorsionen zu induzieren; ein Erklärungsversuch auf der Basis eines Otolithenbeitrags ist weder für die sog. tonische Augentorsion (Zink et al., 1997, 1998; Watson et al., 1998), noch für die intersubjektive Variabilität der Augentorsionsmuster (Kleine et al., 1999) notwendig. Sollten jedoch utrikuläre Afferenzen an der galvanisch induzierten Augentorsion beteiligt sein, dann müsste sich dies in einer angestiegenen kompensierten Augentorsion und in einem stärker ausgelenkten Schlagfeld, d.h. in einer größeren tonischen Komponente, bemerkbar machen. Ein solcher Anstieg ist zu erwarten, da eine isolierte galvanische Reizung des utrikulären Teils des vestibulären Nerven eine torsionelle Auslenkung der Augen in die gleiche Richtung erzeugt, wie eine isolierte galvanische Reizung jenes Teils des Nerven, der von den vertikalen Bogengängen erregt wird (Suzuki et al., 1969). Da eine galvanische vestibuläre Stimulation zu einer kombinierten Aktivierung von Otolithen- und Bogengangsaferenzen führt (Löwenstein, 1955; Goldberg et al., 1984; Kleine und Grüsser, 1996), könnten die Effekte additiv sein und zu einer insgesamt größeren torsionellen Auslenkung als bei einer reinen Bogengangsstimulation führen. Wir haben in der GVS-Bedingung tatsächlich geringfügig erhöhte Werte sowohl für das Schlagfeld als auch für die kompensierte Augentorsion beobachtet (Tabelle 4.1 auf Seite 69, Spalten *SF* und *kAT*). Entsprechend war auch die afferente Sensitivität, die wir anhand der kompensierten Augentorsion berechnet haben, größer als die Sensitivität, die wir in Gleichung (4.6) aus der Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen ermittelt haben. Diese Werte waren gegenüber der VOR-Bedingung um 10-26 % erhöht, der Unterschied erreichte aber nicht die Signifikanzschwelle. Dieser Prozentsatz könnte dem relativen Otolithenbeitrag zu den galvanisch induzierten Augenbewegungen entsprechen.

Auf den ersten Blick scheint unsere Schlussfolgerung, dass die galvanisch erzeugte Augentorsion von Bogengangspfaden dominiert wird, im Widerspruch zu jenen physiologischen Studien zu stehen, die von einer ähnlichen Aktivierung aller Labyrinthafferenzen berichten (Löwenstein, 1955; Goldberg et al., 1984; Kleine und Grüsser, 1996). In Analogie zu der Argumentation in Abschnitt 3.4.2 auf Seite 49 kann dieser scheinbare Widerspruch jedoch dadurch aufgelöst werden, dass man die unterschiedlichen Ver-

stärkungen und Sensitivitäten in den Otolithen- und Bogengangspfaden näher betrachtet. Bezüglich ihres Einflusses auf den torsionellen VOR unterscheiden sich nämlich die utrikulären Pfade (Bucher et al., 1992; Clarke et al., 1999; Fernández und Goldberg, 1976) tatsächlich um einen Faktor von mehr als 3 von den Bogengangspfaden (Seidman et al., 1995; Tweed et al., 1994b; Fernández und Goldberg, 1971a). Dementsprechend würde eine Feuerratenänderung von 1 Hz in den Bogengangsaferenzen bei ausbleibendem Nystagmus eine Augenverrollung von  $0,95^\circ$  erzeugen, während die gleiche Aktivitätsänderung in den utrikulären Fasern die Augen nur um  $0,27^\circ$  in der Rollebene auslenken würde. Die Beobachtung von Augenbewegungen, die von Bogengangseingängen dominiert sind, ist deshalb vereinbar mit der Ansicht, dass ein transmastoidal angelegter Strom alle Labyrinthafferenzen in ähnlicher Weise erregt. In Abschnitt 3.4.2 auf Seite 49 haben wir aus diesen theoretischen Überlegungen berechnet, dass der maximale Beitrag der Otolithen zur Augentorsion im Bereich von 22 % liegt, unter der Annahme, dass keine gegenseitige Inhibition der beiden utrikulären Maculaseiten vorliegt. Eine solche Inhibition (Uchino et al., 1999) würde aber bei einer unimodalen Erregung aller utrikulären Fasern durch den galvanischen Stimulus zu einem noch kleineren Otolithenbeitrag führen. Die Frage, ob dieser Beitrag sogar noch unterhalb der berechneten 22 % liegt, kann jedoch mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden, da sich die unterschiedlich ermittelten galvanischen Sensitivitäten aus Gleichungen 4.8 und 4.10 zwar unterscheiden, die Differenz aber im Bereich der Streuungen liegt und damit nicht signifikant ist.

#### 4.4.2 Variabilität der Nystagmusmuster

Auf der Basis unserer Beobachtung, dass während der zwei unterschiedlichen Stimulationsbedingungen die Probanden ähnliche Augentorsionsmuster entwickelt haben, kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass eine galvanische Stimulation mit einer konstanten Stromstärke von 2 mA einer VOR-Stimulation ähnelt, bei der der Kopf nach einem anfänglichen Drehgeschwindigkeitssprung von  $4 - 12^\circ/s$  eine konstante Drehbeschleunigung um eine kombinierte horizontal-torsionelle Achse erfährt. Wir haben bei diesen geringen Stimulationsamplituden auf der Grundlage der torsionellen SPV-Werte (s. Tabelle 4.1) eine VOR-Verstärkung von 0,22 gemessen. Dieser Wert ist signifikant kleiner ( $p < 0,05$ ;  $t - test$ ) als die torsionelle VOR-Verstärkung von 0,37, über die in früheren Arbeiten bei deutlich schnelleren Kopfdrehungen von  $37,5^\circ/s$  berichtet wurde

(Tweed et al., 1994a). Im Gegensatz dazu ist die Verstärkung der kompensierten Augentorsion (s. Tabelle 4.1, *kAT*-Spalte) mit einem Wert von 0,39 vergleichbar mit den bekannten Verstärkungsfaktoren des torsionellen VOR (Tweed et al., 1994a; Seidman et al., 1995).

Der Mechanismus, der wahrscheinlich zu einer geringeren SPV-Verstärkung führt, lässt sich am besten anhand der Augentorsion von *Proband AH* in der *GVS*-Bedingung illustrieren (s. Abbildung 4.4 auf Seite 68, links oben). In den ersten 10 Sekunden der Stimulation wurden nur drei Nystagmusschläge erkannt. Ohne diese schnellen Nystagmusphasen würde die Augentorsion theoretisch einer reinen Tiefpassantwort gleichen, die nach etwa 6 s ihren statischen Endwert erreicht. Die mathematische Ableitung der theoretisch angenommenen Augentorsion, d.h. die torsionelle SPV, würde sich in diesem Bereich asymptotisch einem Wert von  $0^\circ/s$  nähern. Im Gegensatz dazu scheint *Proband SG* ein vollkommen anderes Nystagmusmuster entwickelt zu haben. Seine regelmäßigen Nystagmusschläge hindern die Augentorsion daran, einen statischen Zustand zu erreichen. Deshalb bleibt seine SPV-Verstärkung immer von Null verschieden. Es gab sogar einen Fall, in dem diese beiden extremen Nystagmusmuster bei demselben Patienten sichtbar geworden sind (s. Abbildung 2.1 auf Seite 21). Diese Daten zeigen deutlich, dass das Ausbleiben von Nystagmusschlägen zu einer verschwindenden SPV-Verstärkung führt. Dagegen kommt es nach Nystagmusschlägen mit größeren Amplituden, z.B. nach Lidschlägen, zu signifikant erhöhten SPV-Werten.

Diese Beobachtungen führen zu der Schlussfolgerung, dass die SPV-Verstärkung des torsionellen VOR sowohl an die Amplituden als auch an die Frequenz der schnellen Nystagmusphasen gekoppelt ist und damit von der Nystagmusintensität abhängt, die als Produkt aus mittlerer Amplitude der schnellen Nystagmusphasen und aus deren Frequenz definiert ist. Der Einfluss der schnellen Nystagmusphasen auf die Eigenschaften des VOR wurde bereits früher betont (Katsarkas et al., 1991). Neben dem eher konventionellen Zugang, die Drehgeschwindigkeit der Augen (SPV) zur Drehgeschwindigkeit des Kopfes zu beziehen, kann die VOR-Verstärkung alternativ auch aus der Beziehung zwischen Augenauslenkung und Kopfauslenkung berechnet werden (Seidman et al., 1995). Eigentlich ist unsere Methode der Nystagmuselimination (s. Abschnitt 2.1 auf Seite 21) vergleichbar mit der Methode die Seidman et al. (1995) eingesetzt haben, um Positionsaufnahmen torsioneller Augenbewegungen zu erhalten, die frei von Nystagmusschlägen sind. Während Seidman et al. (1995) jene Aufnahmen aus der Auswertung eliminiert

haben, die von Nystagmus unterbrochen waren, haben wir alle Nystagmusschläge aus all unseren Aufnahmen eliminiert. Als Ergebnis lieferten beide Methoden vergleichbare VOR-Verstärkungen von 0,37 und 0,39. Diese Werte sind sogar vergleichbar mit der SPV-Verstärkung von 0,37, die bei höheren Geschwindigkeiten gemessen wurde (Tweed et al., 1994a). Aber all diese Verstärkungen unterscheiden sich signifikant sowohl von der SPV-Verstärkung von 0,22 aus unserer VOR-Bedingung als auch von der SPV-Verstärkung von 0,29, die früher von Peterka (1992) bei langsamen Kopfkippungen mit  $\pm 6,3^\circ/s$  um eine horizontale Achse gemessen wurde. Während die Verstärkungsfaktoren, die aus (kompensierten) Augenpositionsdaten berechnet wurden, keine Abhängigkeit von der Stimulusamplitude zeigen, hat die SPV-Verstärkung eine nichtlineare<sup>3</sup> Charakteristik mit fallenden Werten bei kleineren Stimulusamplituden (Peterka, 1992). Da der entscheidende Unterschied zwischen den beiden Methoden, die Verstärkung zu berechnen, darin liegt, ob der Einfluss der Nystagmusschläge eliminiert worden ist oder nicht, folgern wir, dass die nichtlineare Charakteristik der SPV-Verstärkung des torsionellen VOR eher eine Folge einer nichtlinearen Nystagmusverarbeitung sein könnte als das Ergebnis einer Nichtlinearität entweder des direkten VOR-Pfades oder des neuronalen Integratorpfades.

Damit erscheint es plausibel, die geringe SPV-Verstärkung einem Nystagmusmuster zuzuschreiben, das bei den geringen Stimulationsamplituden zu einer schlechteren Kompensation der Kopfdrehung führt. Zusätzlich variiert das Nystagmusmuster von Proband zu Proband und führt damit zu interindividuell variablen Augentorsionsmuster. Weiterhin würde man von einer variablen Nystagmusverarbeitung einen entsprechenden Einfluss auf die Phase der SPV während dynamischer Stimulationen erwarten (Galiana, 1991). Tatsächlich kann man in früher veröffentlichten Daten bei sinusförmiger GVS eine deutliche Variabilität der SPV-Phase erkennen (Kleine et al., 1999).

#### 4.4.3 Nystagmusschwelle

Die Verbesserungen der Methode der Video-Okulographie (siehe Abschnitt 2.2 auf Seite 25) führten zu qualitativ hochwertigen Daten mit einem günstigen Signal-Rauschabstand.

<sup>3</sup>Ein System wird als nichtlinear bezeichnet, wenn die Systemantwort Abhängigkeiten von der Eingangsamplitude aufweist, die über eine reine Skalierung hinausgehen. Ein lineares System hat demnach eine konstante Verstärkung, während ein nichtlineares System eine Verstärkung aufweist, die von der Eingangsamplitude abhängt. Auf einen Eingang  $x$  liefert ein System also dann eine nichtlineare Antwort  $f(x)$  wenn gilt:  $f(a+b) \neq f(a) + f(b)$

Obwohl eine Videokamera aus dem Amateurbereich eingesetzt wurde, war es möglich, selbst kleinste Nystagmusschläge bis hinab zu einer Amplitude von  $0,06^\circ$  zu messen. Diese Ausschläge wären bei einer Kreuzkorrelation von Irissegmenten unerkannt geblieben. In der *linken Spalte* von Abbildung 4.2 auf Seite 65 sind z.B. drei von vier Nystagmusschlägen durch den beträchtlichen Rauschanteil maskiert, der durch die Kreuzkorrelation von Irissegmenten entstanden ist. Deshalb kann ein sinnvolles Maß für einen Wert, wie die Nystagmusintensität, die wir in dieser Arbeit analysiert haben, oder eine Nystagmusschwelle nur auf der Basis einer Methode angegeben werden, die sicherstellt, dass alle oder wenigstens die Mehrheit der aufgetretenen Nystagmusschläge aus dem Rauschen diskriminiert werden können. In diesem Kontext wird klar, dass das Konzept einer individuell variierenden Schwelle für galvanisch ausgelösten Nystagmus (Zink et al., 1997, 1998) überdacht werden muss.

#### 4.4.4 Lidschläge lösen Nystagmusschläge aus

Unsere Messungen legen nahe, dass Lidschläge nur dann schnelle Nystagmusphasen in der Rollebene auslösen können, wenn die Bogengangsafferenzen entweder durch Kopfrotationen oder durch transmastoidal angelegte Ströme stimuliert werden. Lidschläge hatten jedoch keinen Einfluss auf die Gegenrollung der Augen während einer statischen Kopfneigung in der Rollebene (s. Abbildung 4.5 auf Seite 72), bei der zum Zeitpunkt des Blinkens eine reine Otolithenstimulation vorlag. Deshalb kann man davon ausgehen, dass die schnellen torsionellen Nystagmusphasen nach Lidschlägen die gleiche Funktion erfüllen, wie die torsionellen Korrekturen sakkadischer Augenbewegungen, die man z.B. während torsioneller Auslenkungen durch optokinetische Stimulation in der Rollebene (Lee et al., 2000) beobachten kann, aber nicht während statischer Kopfneigungen um die Rollachse (Klier und Crawford, 1998). Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass die tonische Komponente der galvanisch induzierten Augenrollung hauptsächlich von Bogengangsafferenzen stammt.

Eine exponentiell verlaufende Drift in der Augentorsion nach Lidschlägen wurde bereits früher beschrieben (Ferman et al., 1987). In aktuelleren Arbeiten wurde aufgrund von Einzelzelleitungen gezeigt, dass Lidschläge Sakkaden durch die Inhibition von Omnipause-Neuronen (van Opstal und Goossens, 1999; Goossens und van Opstal, 2000) auslösen können. In ähnlicher Weise wurde vorher der Einfluss von Lidschlägen auf die

Metrik pathologischer Sakkaden der Modulation von Omnipause-Zellen zugeschrieben (Hain et al., 1986). Dadurch können sie auch die dynamischen Eigenschaften von physiologischen Sakkaden und Vergenzbewegungen verändern (Rambold et al., 2002). Diesen neuronalen Mechanismen ist als mögliche Erklärung für den beobachteten Effekt im Vergleich zu einer eher mechanischen Wirkung von Lidschlägen der Vorzug zu geben. Während eines Lidschlags wird nämlich das Auge durch Co-Kontraktion aller geraden Augenmuskeln (recti) eingezogen. Bei einer Fixation in der Primärstellung führt dies zu einer transienten, nasal und abwärts gerichteten Augenbewegung (Evinger et al., 1984; Collewijn et al., 1985; Rambold et al., 2002), die von einer torsionellen Komponente begleitet ist (Bergamin et al., 2002). Dieser Mechanismus scheidet jedoch als Ursache aus, da er im Vergleich zu der Zeitkonstanten von  $\tau \approx 2s$ , die wir gemessen haben, zu kurz ist.

Die Kopplung zwischen Lidschlägen und schnellen Nystagmusphasen könnte durchaus eine sinnvolle physiologische Aufgabe erfüllen. So wäre eine schnelle Neuorientierung nach einem Lidschlag oder nach dem Öffnen der Augen bei Kopfbewegungen von großem Vorteil. Eine mögliche Strategie, mit der dies erreicht werden könnte, wäre, mit dem Heben des Augenlids zugleich einen Nystagmusschlag auszulösen. Die folgende langsame Nystagmusphase würde die Kopfbewegung kompensieren und damit die retinale Abbildung stabilisieren. Zusätzlich könnten die Lidschläge durch diese enge Kopplung den sakkadischen Suppressionsmechanismus mit benutzen, der zu einer konstanten Raumwahrnehmung bei Sakkaden beiträgt (Ridder und Tomlinson, 1993; Yarrow et al., 2001).

#### 4.4.5 Galvanische Sensitivität vestibulärer Afferenzen

In Abschnitt 3.4.3 auf Seite 50 haben wir den Einfluss einer galvanischen Stimulation auf die vestibulären Afferenzen indirekt aus unseren Messungen und aus bekannten Parametern des VOR geschätzt. Wir haben zuvor berechnet, dass ein transmastoidal angelegter Strom von  $1\text{ mA}$  die afferente Feuerrate in allen labyrinthären Fasern um  $0,76\text{ Hz}$  ändert. Wir konnten zwischen diesem Wert und der Sensitivität von  $1\text{ Hz}/\text{mA}$ , die wir aus einem Vergleich zwischen den vorliegenden GVS- und VOR-Daten berechnet haben, keinen signifikanten Unterschied feststellen ( $t$ -Test,  $p > 0,05$ ). Zur Berechnung dieser Sensitivität haben wir die in Abbildung 4.1 auf Seite 60 skizzierten Vereinfachungen

benutzt, um zu den einfachen Gleichungen (4.5-4.8) zu kommen. Angesichts der Unterschiede zwischen unseren Annahmen und den wahren anatomischen Gegebenheiten (Blanks et al., 1975; Rabbit, 1999) kann dieses Ergebnis jedoch nur als sehr grobe Schätzung für die Größenordnung der afferenten Sensitivität bei transmastoideal angelegten Strömen betrachtet werden. Ein zusätzlicher Fehler, der durch eine inakkurat geschätzte Cupula-Zeitkonstante hätte entstehen können, kann ausgeschlossen werden, da die zeitliche Steigung der Geschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen zwischen den beiden Bedingungen, GVS und VOR, nicht signifikant unterschiedlich war.

In einer weiteren Näherung haben wir bloß reguläre Afferenzen betrachtet, obwohl bekannt ist, dass irreguläre Fasern im Vergleich zu regulären Afferenzen mit einer um das sechsfache erhöhten Empfindlichkeit (Goldberg et al., 1984) zum horizontalen VOR (Angelaki und Perachio, 1993) beitragen. Angelaki und Perachio (1993) haben im Tierexperiment nachgewiesen, dass bei Stimulationen mit konstanten Rotationsgeschwindigkeiten eine funktionelle Ausschaltung der irregulären Afferenzen die VOR-Verstärkung signifikant verringert. Eine Änderung in den Parametern des horizontalen VOR wurde jedoch bei sinusförmigen Stimulationen mit Frequenzen im Bereich von 0,5-4 Hz nicht beobachtet (Minor und Goldberg, 1991; Angelaki und Perachio, 1993). Eine mögliche Erklärung dieser widersprüchlichen Beobachtungen war, dass der direkte Pfad und der Integratorpfad des VOR von regulären Fasern gespeist wird, während die irregulären Afferenzen einen Einfluss auf den indirekten Pfad des *velocity storage* ausüben. Der *velocity-storage*-Mechanismus führt über die Charakteristik eines Tiefpassfilters zu einer künstlichen Verlängerung der Cupula-Zeitkonstanten (Angelaki und Perachio, 1993). Da dieser Mechanismus jedoch nicht auf den torsionellen VOR wirkt (Tweed et al., 1994a) und wir die galvanische Sensitivität nur aus Augentorsionsdaten ermittelt haben, war es gerechtfertigt, die irregulären Afferenzen in unseren Berechnungen außer Acht zu lassen.

Aus den geringen Sensitivitäten von 1 Hz/mA für reguläre und von 6 Hz/mA für irreguläre Afferenzen lässt sich voraussagen, dass im Gegensatz zu den endo- oder perilymphatischen Stimulationen, die im Tierexperiment möglich sind, eine transmastoideale Stimulation am Menschen nicht zu einer kompletten funktionellen Ausschaltung der irregulären Afferenzen führen kann. Erst ein kaum noch tolerabler, da schmerzhafter Strom von 10 mA hätte eine Absenkung der afferenten Feuerrate um 60 Hz zur Folge. Dies entspricht jedoch noch immer nicht ganz der Ruhefeuerrate der Bogengangsaferen-

zen. Diese Voraussage wurde tatsächlich in einer aktuellen Arbeit experimentell bestätigt (Bacsi und Colebatch, 2003).

## 4.5 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse galvanischer vestibulärer Stimulationen mit konstanten und tolerablen Strömen zeigen, dass deren Effekte auf die Augentorsion vergleichbar sind mit einer beschleunigten Kopffrotation geringer Amplitude, die alle Bogengangsaferenzen gleichermaßen stimuliert. Galvanische Stimulationen und natürliche Kopfdrehungen führten zu torsionellen Augenbewegungen mit intraindividuell vergleichbaren Anteilen an tonischen und phasischen Augenrollungen sowie zu vergleichbar markanten Einflüssen von Lidschlägen auf die Augentorsion. Dies alles kann man als experimentelle Bestätigung der Voraussagen betrachten, die aufgrund theoretischer Überlegungen in Abschnitt 3.5 formuliert worden sind. Die Methode der Nystagmuskompensation führte trotz erheblicher Abweichungen in den torsionellen Rohdaten zu interindividuell vergleichbaren Ergebnissen mit ähnlichen Zeitverläufen der kompensierten Augentorsion bei allen Probanden. Diese Analysemethoden torsioneller Augenbewegungen sowie die Grundlagen, die in dieser Arbeit zu der Wirkung einer transmastoideal Stromstimulation erarbeitet wurden, könnten als Basis für weitere klinische Untersuchungen der vestibulären Funktion dienen. Insbesondere könnte der im Vergleich zu normalem Nystagmus deutlich markantere Einfluss der Lidschläge auf die Augentorsion von besonderem Wert bei der Diagnose vestibulärer Erkrankungen sein. Es ist durchaus zu erwarten, dass bei Patienten mit einer einseitigen vestibulären Schädigung ein ähnlicher Effekt von Lidschlägen beobachtet werden kann. Im nächsten Kapitel wollen wir die Fragestellung untersuchen, ob die Messung torsioneller Augenbewegungen bei Lidschlägen im Sinne eines einfachen und empfindlichen klinischen Tests in der Diagnostik vestibulärer Tonus-Imbalancen eingesetzt werden kann.

## **5 Lidschläge in der Diagnostik vestibulärer Tonus-Imbalancen**

### **Zusammenfassung**

Aufgrund der Beobachtung, dass Lidschläge während vestibulärer Stimulationen bei gesunden Probanden torsionelle Nystagmusschläge auslösen können, haben wir überprüft, ob Lidschläge auch bei Patienten mit einer vestibulären Tonus-Imbalance schnelle torsionelle Nystagmusphasen auslösen können, um so für diagnostische Zwecke eingesetzt zu werden.

Wir haben bei 32 Teilnehmern torsionelle Bewegungen des linken Auges während Fixation gemessen, nachdem sie angewiesen wurden, alle 6-10 s willkürlich zu blinzeln. Die Teilnehmer wurden aus vier Gruppen ausgewählt: A) jüngere Normalpersonen B) ältere Normalpersonen C) Patienten mit einer akuten einseitigen vestibulären Schädigung und D) Patienten mit einer persistierenden und kompensierten einseitigen vestibulären Schädigung.

In den Kontrollgruppen A und B lösten Lidschläge erwartungsgemäß keine oder nur sehr geringe Sprünge in der Augentorsion mit mittleren Amplituden von  $0,1 \pm 0,1^\circ$  aus. Bei Patienten löste jeder beobachtete Lidschlag eine schnelle Nystagmusphase mit im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant erhöhten Amplituden von  $2,2 \pm 1,1^\circ$  aus, die von langsamen, exponentiell driftenden Nystagmusphasen mit Zeitkonstanten im Bereich von  $\tau = 1 - 2\text{ s}$  abgelöst wurden. Bei Patienten war die Schlagrichtung der Bulbusoberseite immer zur Gegenseite der Läsion gerichtet (kontraversiv). Dieser Effekt war nicht nur in der Patientengruppe mit akuten sondern auch in der Gruppe mit persistierenden vestibulären Defiziten zu beobachten. Die Augentorsion eines Patienten, den wir zufällig vor dessen Erkrankung im Rahmen eines anderen Experimentes untersucht

hatten, zeigte vor der Erkrankung keinen, danach aber einen ebenso deutlichen Einfluß von Lidschlägen.

Wir folgern deshalb, dass Lidschläge bei Patienten mit einseitig akuten oder persistierenden vestibulären Defiziten torsionelle Nystagmusschläge auslösen können. Augentorsionsmessungen während wiederholter Lidschläge können daher als klinischer Test für eine vestibuläre Tonus-Imbalance herangezogen werden. Dies könnte sich als besonders wertvoll für die Diagnose persistierender Defizite erweisen, da hier der Spontannystagmus nach einer Kompensationsphase bereits abgeklungen ist und nicht mehr zu Diagnosezwecken herangezogen werden kann. Ein solcher Test wäre einfach durchzuführen und könnte sogar am Patientenbett stattfinden. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass während einer vestibulären Tonus-Imbalance nicht nur die Otolithen sondern auch und vor allem die Bogengänge erheblich zu der klinisch beobachtbaren tonischen Augenverrollung beitragen.

## 5.1 Einleitung

Eine in der Neurologie weit verbreitete Methode in der Diagnose vestibulärer Störungen ist die Messung von reflexiven Augenbewegungen. Die am häufigsten eingesetzte Methode beruht dabei auf der Messung von Spontannystagmus und der Messung der kalorischen Erregbarkeit (Jongkees et al., 1962). Nach einer vestibulären Erkrankung setzen zentrale Kompensationsmechanismen ein (Dieringer, 1995; Brandt et al., 1997) und es kommt im Laufe von etwa einer Woche sowohl beim Rhesusaffen (Fetter und Zee, 1988) als auch beim Menschen (Curthoys und Halmagyi, 1995; Curthoys, 2000) zu einer Unterdrückung des pathologischen Spontannystagmus. Mit dem Einsatz von klinisch praktikablen Methoden zur Messung der Augentorsion – z.B. mittels Fundusfotographie – hat sich die Messung der tonischen Augenverrollung bei einer akuten einseitigen vestibulären Schädigung als hilfreiches diagnostisches Werkzeug durchgesetzt (Dieterich und Brandt, 1993b, 1994; Curthoys et al., 1991). Diese Methoden erfordern jedoch einen nicht unerheblichen Einsatz an Geräten und können deshalb nicht am Patientenbett ausgeführt werden. Als Beispiel für einen vestibulären Test, der ohne Geräte auskommt, sei hier der Kopfpulstest von Halmagyi und Curthoys (1988) erwähnt. Es gibt jedoch grundlegende Unterschiede zwischen diesen Testmöglichkeiten. Während der Kopfpulstest und die kalorische Spülung periphere Verstärkungsabschwächungen

oder pathologische Änderungen von *dynamischen Eigenschaften* des VOR aufdecken können, ist eine statische Augentorsion eher ein Anzeichen für den *Zustand* einer peripheren oder zentralen Tonus-Imbalance.

Der pathologische Spontannystagmus, der als Folge einer einseitigen vestibulären Schädigung auftritt, entspricht im wesentlichen einem physiologischen Nystagmus, der von einer anhaltenden Drehbeschleunigung des Kopfes erzeugt wird. In Abschnitt 4.3.2 auf Seite 71 haben wir gezeigt, dass Lidschläge charakteristische torsionelle Augenbewegungen erzeugen, sobald ein Stimulus vorliegt, der torsionellen Nystagmus auslösen kann. Obwohl die Dynamik der Augenbewegung nach einem Lidschlag der Dynamik nach einer schnellen Nystagmusphase ähnelte, war der transiente Effekt eines Lidschlags auf die Amplitude der Augentorsion signifikant größer als die Amplitude eines Nystagmusschlags. Der Einfluß von Lidschlägen auf die Augenposition (Evinger et al., 1984; Collewijn et al., 1985; Bergamin et al., 2002) sowie auf normale (Rambold et al., 2002) und pathologische (Hain et al., 1986) Sakkaden sowie deren Eigenschaft, Sakkaden auslösen zu können (Goossens und van Opstal, 2000) wurde bereits untersucht. Lidschläge sind auch dafür bekannt, die Augentorsion während dynamischer Kopfrotationen zu beeinflussen (Ferman et al., 1987). In der vorliegenden Arbeit haben wir Patienten mit einer einseitigen vestibulären Schädigung untersucht, um herauszufinden, ob deren Augentorsion in ähnlicher Weise von Lidschlägen beeinflusst wird. Obwohl Lidschläge dafür bekannt sind, einen Effekt auf pathologische und physiologische Augenbewegungen zu haben, ist bisher kein Versuch unternommen worden, die diagnostische Relevanz dieses Effektes zu untersuchen.

Wenn bei Patienten mit einer vestibulären Tonus-Imbalance ähnlich markante torsionelle Augenbewegungen als Reaktion auf Lidschläge beobachtet werden könnten, dann ergäbe sich daraus eine Gelegenheit, anhand der Messung dieser charakteristischen Augentorsionen die aktuellen Möglichkeiten der Augenbewegungsmessung in der Diagnostik vestibulärer Erkrankungen vielleicht auch auf einen subakuten oder persistierenden Zustand zu erweitern, in dessen Verlauf der pathologische Spontannystagmus aufgrund der vestibulären Kompensation schon unterdrückt worden ist und deshalb nicht mehr zur Diagnostik herangezogen werden kann. Der Ausgang einer solchen Untersuchung könnte zusätzlich bei der Identifikation jener vestibulären Pfade helfen, die für die tonische, pathologische Augenverrollung verantwortlich sind. Wir haben in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben, dass Lidschläge die Augentorsion nur während dynamischer

Stimulationen transient verändern. So war der Effekt während einer Bogengangsstimulation sichtbar, während bei einer statischen Utrikulusreizung durch eine andauernde Kopfneigung jedoch kein Einfluß auf die Augentorsion zu erkennen war.

## 5.2 Methoden

### 5.2.1 Teilnehmer

Bei 32 Teilnehmern wurden torsionelle Bewegungen des linken Auges während Fixation gemessen, nachdem sie angewiesen worden waren, alle 6-10 s willkürlich zu blinzeln. Die Teilnehmer wurden aus vier verschiedenen Gruppen ausgewählt: A) jüngere Normalpersonen ( $n=9$ ,  $32 \pm 9$ , Altersdurchschnitt  $\pm$  Standardabweichung); B) ältere Normalpersonen, deren Altersstruktur in etwa der Altersstruktur der Patienten entsprach ( $n=9$ ,  $65 \pm 11$  a); C) Patienten mit einer akuten oder subakuten einseitigen vestibulären Schädigung, wie z.B. einer Neuritis vestibularis oder einem Hirnstamminfarkt im Bereich der vestibulären Kerne ( $n=12$ ,  $53 \pm 17$  a); D) Patienten mit einem Akustikusneurinom oder einer Neuritis vestibularis im chronischen, kompensierten Stadium ( $n=3$ ,  $68 \pm 9$  a). Die Teilnehmer stimmten der Untersuchung zu, nachdem sie über die Methoden aufgeklärt worden waren. Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission zugelassen (AZ 87/95 und 212/96).

### 5.2.2 Klinische Untersuchungen

Die Diagnose der vestibulär geschädigten Patienten beruhte unter anderem auf neurologischen und neurootologischen Untersuchungen wie Elektronystagmographie und orthoptische Untersuchungen, die an der Neurologischen Klinik routinemäßig durchgeführt werden (s. Spalten *Orthoptik* und *Nystagmographie* in Tabelle 5.1 auf Seite 98). Die resultierende Diagnose einer einseitigen vestibulären Schädigung diente als Auswahlkriterium für unser Experiment.

In der Gruppe der elektronystagmographischen Untersuchungen wurden horizontale Augenbewegungen mittels einer Dipolanalyse aufgezeichnet, um daraus die Geschwindigkeit der langsamen Phasen des horizontalen Spontannystagmus (hSPN) zu bestimmen. Zusätzlich wurde die kalorische Erregbarkeit der Labyrinth auf der *linken* und *rechten* Seite anhand von *warmen* ( $44^\circ\text{C}$ ) und *kalten* ( $30^\circ\text{C}$ ) Wasserspülungen der äu-

ßeren Gehörgänge getestet. Die Geschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen aller vier Bedingungen (*links/rechts* und *warm/kalt*) wurden jeweils vom Spontannystagmus bereinigt und ein kalorischer Asymmetrie-Index (CIX) nach Jongkees et al. (1962) wurde berechnet (Gleichung 5.1). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 5.1 auf Seite 98 im Abschnitt *Nystagmographie* zusammengefasst.

$$CIX = \frac{(\textit{links kalt} + \textit{links warm}) - (\textit{rechts kalt} + \textit{rechts warm})}{\textit{links kalt} + \textit{links warm} + \textit{rechts kalt} + \textit{rechts warm}} \quad (5.1)$$

$$\textit{Cyclorotation} = \frac{\textit{rechts} - \textit{links}}{2} \quad (5.2)$$

In der Gruppe der orthoptischen Untersuchungen wurde die Abweichung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) und die Abweichung der tonischen Cyclorotation bestimmt. Die Patienten saßen zur Messung der SVV vor einem visuellen Ganzfeldreizmuster mit zufällig verteilten Punkten und mussten einen drehbaren Pfeil in der Rollenebene parallel zu der empfundenen Schwerkraftrichtung einstellen (Friedmann, 1970; Dieterich und Brandt, 1993b). Die Standardabweichung dieser Untersuchung liegt bei  $\pm 2,5^\circ$  (Dichgans et al., 1972; Dieterich und Brandt, 1993a). Die Cyclorotation wurde anhand von Fundusfotographien ermittelt (Dieterich und Brandt, 1993b). Die SVV-Werte aus Tabelle 5.1 sind Mittelwerte über 7 Wiederholungen; die Werte der Cyclorotation wurden aus der Ex- und In-Cyclotropie der retinalen Meridiane des *linken* und des *rechten* Auges anhand von Gleichung (5.2) berechnet. Ex-Cyclotropie ging mit positiven und In-Cyclotropie mit negativen Winkeln in Gleichung (5.2) ein. Eine nasal gerichtete Rotation der Bulbusoberseite ist als In-Cyclotropie definiert. Die normale Bulbusposition entspricht einer Ex-Cyclotropie von ca.  $5^\circ \pm 2,5^\circ$  (Dieterich und Brandt, 1993b) mit einem Normbereich ( $\pm 2SD$ ) von  $0^\circ$  bis  $10^\circ$ . Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 5.1 auf Seite 98 im Abschnitt *Orthoptik* zusammengefasst.

### 5.2.3 Experimenteller Aufbau

Der experimentelle Aufbau wurde so einfach wie mögliche gestaltet, um eine kostengünstige und mühelose Einbindung dieses Tests in jede klinische Umgebung zu gewährleisten. Eine tragbare und handelsübliche digitale Videokamera (Sony DCR-7000E PAL) wurde eingesetzt, um Bewegungen des linken Auges monokulär auf Band aufzuzeichnen. Die Kamera war an einer mobilen und tragbaren Kinn- und Stirnstütze befestigt

und konnte so ausgerichtet werden, dass die Teilnehmer mit ihrem linken Auge direkt in die Kameralinse blicken konnten (Abbildung 5.1).

Die so genannte „NightShot“-Funktion der Kamera ermöglichte durch eine Infrarotbeleuchtung der Augen die Aufnahme von Augenbewegungen in einem abgedunkelten Raum. Die Teilnehmer wurden angewiesen, mit ihrem freien rechten Auge einen fluoreszierenden Fixationspunkt im Abstand von etwa 1 m zu betrachten. Die Fixation ermöglichte die Messung einer reinen Cyclorotation ohne vorherige Kalibration der Messapparatur. Dies führt zu einer zusätzlichen Vereinfachung des Tests, da keine Kalibrationsvorrichtung zum Patientenbett mitgenommen werden muss und die Untersuchungsdauer dadurch verkürzt wird. Ein weiterer Vorteil dieser Methode liegt darin, dass nur die Torsionsdaten eindimensional ausgewertet werden müssen; horizontale und vertikale Augenbewegungen werden durch die Fixation unterdrückt. Dies erhöht ebenfalls die klinische Anwendbarkeit des Tests.

Die Augentorsion wurde direkt aus den Koordinaten der künstlichen Bindehautmarker trigonometrisch berechnet (s. Abbildung 5.2). Die Marker bestanden aus einem kosmetischen Farbstoff mit guten Absorptionseigenschaften im Infrarotbereich (Chronos Vision, Berlin). Sie wurden vor der Messung mit einem sterilen Stift auf die lokal mit *Novesine* (CIBA Vision, Germering) betäubte Bindehaut aufgetragen, nachdem eine kleine Menge Farbstoffes mit einem Tropfen steriler physiologischer Salzlösung in einem Kontaktlinsenhalter angerührt worden war. Die Bilder wurden mit der bei Video üblichen Aufzeichnungsrate von 50 Halbbildern pro Sekunde auf Band aufgezeichnet, um später auf einen Rechner heruntergeladen und von der VOG-Software (s. Abschnitt 2.2 auf Seite 25) analysiert zu werden. Die Messung kann so bei ausreichender Übung in weniger als 10 Minuten durchgeführt werden. Hinzu kommt noch die Auswertung der Videodaten auf dem Rechner, die jedoch bei ausreichender Rechenleistung schneller erfolgen kann als die Aufnahmedauer. Die gesamte Versuchsanordnung war batteriebetrieben und tragbar. Die Untersuchung wurde entweder im Labor oder am Patientenbett durchgeführt. Wegen der einfachen Handhabung und der Mobilität konnten manche Teilnehmer sogar zu Hause untersucht werden (s. Abbildung 5.1).



Abbildung 5.1: **Experimenteller Aufbau zur Aufnahme von Videobildern eines Auges.** Die gesamte Messvorrichtung bestand aus einer handelsüblichen Videokamera, die an einer mobilen Kinn- und Kopfstütze befestigt war. Die Kamera wurde eingesetzt, um Augenbewegungen bei aufrechter Körperlage auf Band zu speichern. Ein Bild des aufgenommenen Auges ist auf dem integrierten Kameramonitor zu erkennen, was die Kontrolle der optimalen Augenpositionierung ermöglichte. Die Teilnehmer wurden angewiesen, mit dem freien Auge einen Punkt im Abstand von etwa 1 m für die Dauer von einer Minute zu fixieren und alle 6-10 Sekunden willkürlich zu blinzeln. Die Portabilität und die einfache Handhabung der Messapparatur sowie die leichte Verständlichkeit der Anweisungen erlaubten die Durchführung der Untersuchungen auch am Patientenbett (aus [Schneider et al., 2003b](#)).

Mit Ausnahme eines chronischen Patienten (KH74M) wurden alle Messungen mit dem VOG-System durchgeführt. Patient KH74M wurde zu Untersuchungen einbestellt, die in keinem Bezug zu unserem Experiment standen und im Rahmen derer auch Daten mit der *search coil* erhoben wurden (zur verwendeten Methode siehe [Glasauer et al.](#),

2003). Da während dieser Untersuchung deutlich wurde, dass ein zusätzlicher VOG-Durchgang aufgrund von Ermüdungserscheinungen für den Patienten nicht mehr zumutbar war, haben wir die etwa einminütige Untersuchung der Lidschlageffekte anschließend in der *search coil* durchgeführt. Da die *search coil* im Vergleich zu unserem VOG-System mit einer Frequenz von 1000 Hz statt 50 Hz abgetastet wurde, haben wir die Aufnahme dieses Patienten entsprechend digital auf 50 Hz unterabgetastet. Damit konnten die *search-coil*-Daten dieses Patienten den gleichen automatischen Analyseverfahren unterzogen werden wie die VOG-Daten der anderen Patienten.

### 5.2.4 Messung eines Patienten vor und während der Erkrankung

Gesunde Probanden wurden üblicherweise nicht den klinischen Routineuntersuchungen unterzogen. Es gab jedoch eine Ausnahme zu dieser Regel: Ein Patient dieser Studie war zugleich ein Angestellter des Klinikums, der durch Zufall 14 Tage vor Beginn seiner Erkrankung als Normalperson an einer anderen VOG-Studie teilgenommen hat. Da er zu der Zeit gesund war und auch von keiner vestibulären Erkrankung in der Vergangenheit berichtete, ging diese Aufnahme (PRE) in die Gruppe der gesunden Teilnehmer ein (Gruppe A). Die zweite Aufnahme (PER) wurde der Gruppe der Patienten zugeordnet (Gruppe C). Sie wurde 4 Tage nach der ersten Attacke aufgezeichnet. Da es im archivierten PRE-Videoband einen Abschnitt mit zufälligen Lidschlägen gab, war es uns möglich, nicht nur die Effekte von Lidschlägen auf die Augentorsion vor (PRE) und während (PER) einer einseitigen vestibulären Schädigung miteinander zu vergleichen, sondern auch den durch diese Schädigung erzeugten absoluten Winkel der statischen Augenrollung anhand der Drehung eines markanten Irisabschnittes zu ermitteln. Dieser Irisabschnitt konnte sowohl in der PRE- als auch in der PER-Aufnahme identifiziert werden. Eine Kreuzkorrelation über einem Kreissegment, das die Irislandmarke enthielt, lieferte eine Schätzung für den Winkel der statischen Augenrollung (s. Abbildung 5.2). Während sich die Lage der Kamera bezüglich der Kinnstütze zwischen den beiden Aufnahmen nicht änderte, war es uns aber leider – aus verständlichen Gründen – nicht möglich, die Kopfposition in den zwei verschiedenen Messungen, die keinen Bezug zueinander hatten, zu kontrollieren. Es war jedoch möglich, die tatsächliche Kopfneigung in der Rollebene im Nachhinein aus der Drehung einer Linie zu bestimmen, die zwei Wimpern des unteren Augenlids miteinander verband (weiße Verbindungslinie c in

Abbildung 5.2). Obwohl die so ermittelte Kopfneigung nur etwa 10 % der statischen Augenrollung ausmachte, wurde der Verlauf der Augentorsion in Abbildung 5.2 um diesen Wert korrigiert.

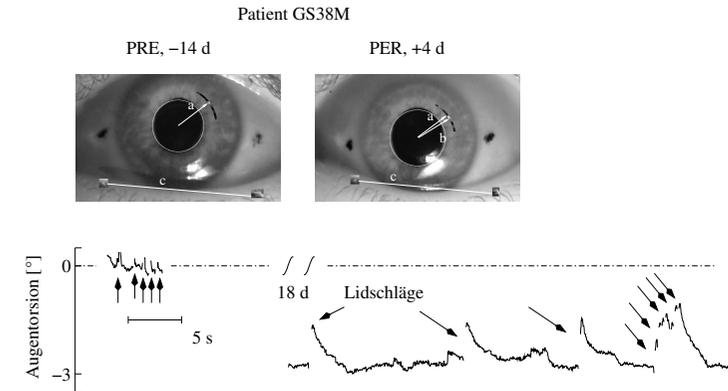


Abbildung 5.2: **Einfluß von Lidschlägen auf die absolute Augentorsion (unten) eines Patienten 14 Tage vor (PRE, links) und 4 Tage nach (PER, rechts) Erkrankungsbeginn.** Durch Zufall konnte ein Patient 14 Tage vor (PRE) dem Einsetzen einer einseitigen vestibulären Erkrankung gemessen werden und mit der Aufnahme danach (PER) verglichen werden. Lidschläge hatten in der PRE-Aufnahme (links unten) keinen Einfluß auf die torsionelle Augenposition (s. auch Abbildung 5.4 auf Seite 96, links oben), während in der PER-Aufnahme (rechts unten) deutlich zu sehen ist, daß jeder Lidschlag einen torsionellen Nystagmusschlag in Richtung der Nullposition (*gestrichelte Linie*) auslöste. Die mittlere Augentorsion der PRE-Aufnahme diente als absolute Nullposition. Ein Vergleich der Augenbilder in der PRE- (links oben) und PER-Phase (rechts oben) führte dazu, daß sowohl der torsionelle Absolutwert der PER-Aufnahme aus einer gut sichtbaren Irislandmarke als auch die Kopfneigung aus Wimpern des unteren Augenlids ermittelt werden konnten. Diese charakteristischen Landmarken waren in den PRE- und PER-Bildern leicht zu identifizieren und wurden zur besseren Sichtbarkeit invertiert dargestellt. Die Irislandmarke wurde dabei aus der PRE-Position (*weißer Pfeil a in beiden Bildern*) in die PER-Position (*Pfeil b*) gedreht. Eine Kreuzkorrelation in den dunkel dargestellten Kreissegmenten lieferte den genauen Winkel dieser Rotation um den Pupillenmittelpunkt. Die (kleine) Differenz zwischen der PRE- und PER-Kopfpositionierung wurde aus der Drehung der Strecke zwischen den beiden hervorgehobenen Wimpern (*c*) berechnet. Der zeitliche Verlauf der Augentorsion wurde aus den künstlichen Markern auf der Bindehaut berechnet (*dunkle Punkte links und rechts der Iris*) (aus Schneider et al., 2002a).

### 5.2.5 Datenanalyse

Der Winkel der Augentorsion konnte trigonometrisch aus den künstlichen dunklen Markern auf der Bindehaut ermittelt werden. Die Differenz zwischen der Augentorsion vor und nach einem Lidschlag diente als Maß für die Amplituden der schnellen Nystagmusphasen, die von Lidschlägen ausgelöst worden waren. Für jeden Teilnehmer wurden Mittelwerte aus allen detektierten Lidschlagamplituden berechnet. Zusätzlich wurden die schnellen Phasen des torsionellen Spontannystagmus ebenfalls ausgewertet. Das Produkt zwischen der mittleren Amplitude dieser „normalen“ Nystagmusschläge und der mittleren Schlagfrequenz wurde für jeden Patienten ausgerechnet. Dieser Wert diente als Maß für die mittlere Intensität des torsionellen Spontannystagmus (*tSPN*, s. Tabelle 5.1).

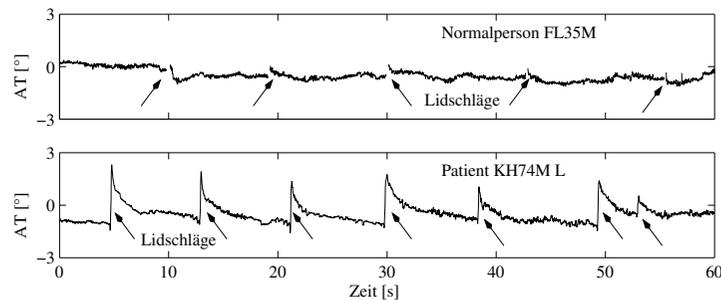


Abbildung 5.3: **Originalaufnahmen der Augentorsion (AT) eines gesunden Teilnehmers (oben) und eines vestibulären Patienten (unten).** Während Lidschläge (Pfeile) bei gesunden Teilnehmern kaum einen Effekt auf die AT hatten, erzeugten sie bei einem Patienten mit einer einseitigen vestibulären Schädigung (Akustikusneurinom) immer torsionelle Augenbewegungen mit einem charakteristisch transienten Verlauf. Die torsionellen Augenbewegungen bestanden aus einer schnellen Nystagmusphase, deren Schlagrichtung bezogen auf die Bulbusoberseite von der geschädigten Seite weg zeigte. Es folgte eine exponentielle Drift zurück zu der anfänglichen Position vor dem Lidschlag. Der Patient wurde 7 Monate vor diesem Test operativ behandelt und entwickelte zum Zeitpunkt der Messung weder horizontalen noch torsionellen Spontannystagmus. Die angegebenen AT-Winkel sind keine Absolutwerte sondern wurden relativ zu einem beliebigen Referenzbild berechnet (aus Schneider et al., 2002a).

Die Rotationsrichtungen wurden anhand der Konventionen eines rechtshändigen Koordinatensystems definiert, dessen Ursprung im Zentrum des Kopfes lag und dessen positive x-Achse in Richtung der Nase zeigte. Aus der Sicht des Teilnehmers erfolgte eine

Rotation der Bulbusoberseite im Uhrzeigersinn und erhielt damit einen positiven Wert. Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wurden die individuellen Mittelwerte der Lidschlagamplituden mit einem t-Test analysiert. Die statistische Signifikanz von Korrelationen wurde mit Pearson's Momentenkorrelation bestimmt. Unterschiede zwischen den gegebenen Variablen oder Korrelationen wurden ab einer Konfidenzschwelle von 5 % als signifikant betrachtet.

### 5.3 Ergebnisse

Ein direkter Vergleich von torsionellen Augenbewegungsverläufen deckte einen erheblichen Unterschied zwischen Normalen- und Patientendaten auf (s. Abbildung 5.3). Während Lidschläge bei gesunden Probanden die Augentorsion nicht beeinflusste, lösten sie bei Patienten wiederholt transiente, torsionelle Augenbewegungen mit einem charakteristischen Verlauf aus.

Während der Fixation bestanden die pathologischen Augenbewegungen, die von Lidschlägen ausgelöst wurden, aus einer schnellen torsionellen Nystagmusphase, die von einer exponentiellen Drift bzw. einer langsamen Nystagmusphase zurück zu der anfänglichen torsionellen Position vor dem Lidschlag abgelöst wurde. Wenn diese Bewegung nicht von einem erneuten Lidschlag unterbrochen war, konnte man erkennen, dass die Zeitkonstante der exponentiellen Drift im Bereich von 1-2 s lag. Dies entspricht der Zeitkonstanten jenes torsionellen VOR-Integrators (Seidman et al., 1995), den wir bereits in Abschnitt 3.4.4 als Verantwortlichen für die Dynamik des torsionellen Nystagmus identifizieren konnten.

Bei Patienten lösten Lidschläge torsionelle Nystagmusschläge mit einer mittleren Amplitude von  $2,2 \pm 1,1^\circ$  aus und konnten deshalb mühelos in den Augentorsionsverläufen erkannt werden. In der Gruppe A der jüngeren und der Gruppe B der älteren, altersangepassten Normalpersonen lösten Lidschläge – wenn überhaupt – nur geringe torsionelle Sprünge mit mittleren Amplituden von  $0,1 \pm 0,1^\circ$  aus (s. Abbildung 5.4), die signifikant kleiner waren ( $p < 0,0001$ ) als die markanten pathologischen Nystagmusschläge in der Gruppe C (s. Abbildung 5.5).



Patient		Lidschlag-VOG			Orthoptik			Nystagmographie		
ID	Diagnose	Amp	tSPN	Tag	SVV	Cyc	Tag	CIX	hSPN	Tag
		[°]	[°/s]	[d]	[°]	[°]	[d]	[%]	[°/s]	[d]
<i>Akute vestibuläre Schädigung (Gruppe C)</i>										
LI62F	Neuritis R	-4,80	-1,37	1	+7,0	+18	1	+100	+4	1
SW57M	Neuritis R	-3,11	-1,43	4	+4,3	+5	4	+100	+19	1
NM38M	Neuritis L	+2,59	+1,42	2	-5,3	-10	2	-100	-16	2
PL56M	Neuritis L	+3,42	+1,05	3	-6,1	-11	3	-100	-11	3
BL32M	Neuritis L	+2,46	+0,25	3	-5,1	-15	3	-100	-13	3
GR68F	Neuritis L	+1,97	+0,09	5	-9,7	-10	5	-79	-8	5
BI56F	Neuritis L	+0,89	+0,20	21	-4,2	-7	11	-38	-10	11
SH56F	Neuritis L	+2,42	0	6	-2,0	-5	6	-3	0	6
SH56F		-	-	-	-6,1	-14	1	-20	-7	1
GS38M	Menière L	+0,89	+0,03	4	-5,1	-6	15	-71	-10	15
KH81F	Ischemie R	-1,79	-0,18	9	+16,4	+11	3	-	-	-
WM23F	Ischemie L	+1,11	+0,09	13	-0,5	+2	13	-	-	-
SL73M	Ischemie R	-1,17	-0,13	3	+1,6	+2	3	+19	+5	3
<i>Persistierende vestibuläre Schädigung (Gruppe D)</i>										
KH74M	Neurinom L	+2,15	0	388	-	-	-	-	0	388
AM74M	Neuritis R	-1,51	0	2240	+1,5	+2	2240	+85	0	2240
NG58M	Neuritis L	+2,06	0,13	504	0,2	+3	504	-78	0	504

Tabelle 5.1: **Diagnosen, VOG-Auswertung und Ergebnisse der klinischen Routineuntersuchungen von Patienten mit einseitigen vestibulären Erkrankungen.** Die Patienten wurden in der klinischen Routine orthoptischen und elektronystagmographischen Untersuchungen unterzogen (Spalten *Orthoptik* und *Nystagmographie*). Die Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und jeweiliger Untersuchung ist in den mit *Tag* gekennzeichneten Spalten angegeben. Mit Ausnahme des Klinikumsangestellten GS38M wurde die VOG-Untersuchung der Lidschlageffekte entweder am selben Tag oder einige Tage später als die Routineuntersuchung durchgeführt. Die Patienten SH56F und NG59M wurden zusätzlich auch im späteren Verlauf (– || –) untersucht. Zusätzlich zu der Auswertung von Lidschlägen dienen die Videoaufnahmen auch zur Ermittlung der Intensität des torsionellen Spontannystagmus (*tSPN*). Jedem Teilnehmer wurde ein eindeutiger Schlüssel bestehend aus Initialen, Alter und Geschlecht zugewiesen. Die Spalte *Diagnose* enthält einen zusätzlichen Schlüssel für die Seite der Schädigung (L, links; R, rechts). VOG, Video-Okulographie; SVV, subjektive visuelle Vertikale; Cyc, Cyclorotation; CIX, kalorischer Asymmetrieindex nach Jongkees et al. (1962); hSPN, horizontaler Spontannystagmus (aus Schneider et al., 2002a).

Da die Marker-basierte VOG-Methode eine gute Qualität der Augentorsionsdaten sicherstellte, konnten wir Nystagmusamplituden bis hinab zu einem Minimum von  $0,08^\circ$  messen. Der Mittelwert des ersten Quartils aller detektierten Spontannystagmusschläge

war  $0,13^\circ$  und der Mittelwert über alle Quartile war  $0,35^\circ$ . Deshalb konnten wir für den torsionellen Spontannystagmus Intensitäten auch unterhalb von  $0,1^\circ/s$  angeben (s. Tabelle 5.1, Spalte *tSPN*).

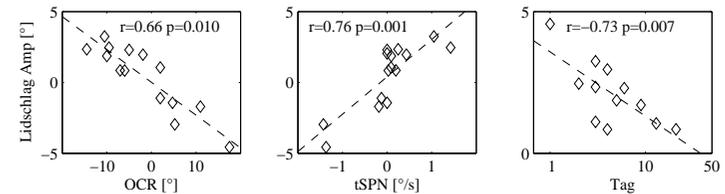


Abbildung 5.6: **Korrelationen zwischen den Amplituden der Lidschlag-induzierten Nystagmusphasen und anderen gemessenen Variablen.** Die Amplituden der torsionellen Nystagmusschläge nach Lidschlägen (*Lidschlag Amp*) wiesen signifikante Korrelationen mit folgenden Variablen auf: (*LINKS*) mit den tonischen Abweichungen der Augentorsion (*OCR*), obwohl die beiden Untersuchungen nicht immer am gleichen Tag durchgeführt wurden; (*MITTE*) mit der Intensität des torsionellen Spontannystagmus, der am gleichen Tag wie der Lidschlag-Test ermittelt worden ist; (*RECHTS*) mit dem logarithmierten zeitlichen Abstand zum Erkrankungsbeginn (*Tag*). Die Korrelationskoeffizienten (*r*) wurden aus den Absolutbeträgen der gegebenen Variablen berechnet; die Regressionen (*gestrichelte Linien*) wurden jedoch an die tatsächlichen Werte angepasst. Nur die Daten rekonvaleszenter Patienten wurden analysiert. Die Daten von chronischen Patienten oder Patienten mit einer Restsymptomatik nach einer Neuritis (KH74M, AM76M, NG59M, vgl. Tabelle 5.1) wurden ausgeschlossen (aus Schneider et al., 2002a).

Darüber hinaus ergaben sich noch weitere Beziehungen zwischen manchen der gemessenen Größen aus Tabelle 5.1. So konnte eine Zunahme der Lidschlag-induzierten Amplituden (*Amp*) der schnellen Nystagmusphasen bei zunehmender Cyclotropie (*OCR*) beobachtet werden. Die Korrelation zwischen diesen Variablen erwies sich als signifikant ( $r=0,66$ ;  $p=0,01$ ), obwohl sie manchmal an unterschiedlichen Tagen gemessen worden waren. Zusätzlich sank der Effekt der Lidschläge (*Amp*) mit zunehmendem Logarithmus des zeitlichen Abstandes (*Tag*) zum Erkrankungsbeginn ( $r=-0,73$ ;  $p=0,007$ ). Diese Abnahme kann auf eine Genesung der Patienten zurückgeführt werden, die offenbar auch eine Abschwächung der Lidschlag-induzierten Nystagmusschläge zur Folge hatte. Eine weitere signifikante Korrelation ergab sich zwischen den schnellen Nystagmusphasen bei Lidschlägen (*Amp*) und der Intensität des torsionellen Spontannystagmus (*tSPN*) ( $r=0,76$ ;  $p=0,003$ ). Andere Variablen wie der horizontale Spontannystagmus

(*hSPN*) ( $r=0,04$ ;  $p=0,9$ ) oder die *SVV* ( $r=0,16$ ;  $p=0,6$ ) wiesen keine Korrelation mit den torsionellen Augenbewegungen bei Lidschlägen auf. Wir haben nur die Daten von rekonvaleszenten Patienten in die Korrelationsberechnungen einfließen lassen; die Daten von chronisch erkrankten Patienten, die erst über ein Jahr nach Erkrankungsbeginn gemessen worden sind, wurden nicht berücksichtigt. Bei einem dieser Patienten war selbst nach 5 Jahren noch eine Einwirkung von Lidschlägen auf die Augentorsion zu beobachten, weshalb eine Korrelation z.B. mit der Variablen *Tag* nicht sinnvoll ist.

Manche Patienten wurden wenige Tage oder Stunden nach Ausbruch des Schwindels in einem akuten Stadium einer vestibulären Imbalance untersucht (z.B. LI62F, NM38M), in dem noch ein beachtlicher torsioneller Spontannystagmus zu sehen war (s. Abbildung 5.5). Diese Patienten wiesen zugleich den stärksten Effekt von Lidschlägen auf die Augentorsion auf. Dies wird auch deutlich in den Korrelationskoeffizienten mit den Variablen *Tag* und *tSPN* (s. Abbildung 5.6). Andere Patienten befanden sich in einem weniger akuten Stadium. Patientin SH56F zum Beispiel erholte sich schnell und konnte die Klinik noch am Tag unserer Untersuchung verlassen. Sowohl horizontaler als auch torsioneller Spontannystagmus waren zu diesem Zeitpunkt abgeklungen, nicht aber die tonische Augentorsion. Trotz fehlenden Spontannystagmus lösten Lidschläge bei ihr immer noch die gewohnten, pathologischen Augenbewegungen aus. Bei Patientin KH81F wurde ein ähnliches Muster beobachtet. Am Tag 9 nach ihrem Schlaganfall waren kaum noch torsionelle Nystagmusschläge in den Augentorsionsverläufen auszumachen, Lidschläge aber lösten immer noch die gleichen charakteristischen Torsionen aus wie in den akuten Patienten. Den überraschendsten Effekt von Lidschlägen auf die Augentorsion konnte man bei den chronischen Patienten beobachten. Obwohl ihre ersten Anfälle zum Teil Jahre zurücklagen, war der Effekt von Lidschlägen trotz fehlenden Spontannystagmus immer noch deutlich sichtbar. So litt Patient KH74M an einem Akustikusneurinom und wurde 7 Monate nach einer operativen Therapie von uns untersucht. Bei den Patienten AM76M und NG59M war nach einer Neuritis vestibularis auch nach über einem Jahr immer noch eine Restsymptomatik zu erkennen, die sich auch in einem Lidschlageffekt aber nicht in Spontannystagmus niederschlug.

In den Augenbewegungen von Patient GS38M, die in einem anderen Zusammenhang zufällig vor dessen Erkrankung gemessen werden konnten, war erwartungsgemäß kein Effekt von Lidschlägen zu beobachten, während Lidschläge nach seinem ersten Ménière-Anfall schnelle, torsionelle Nystagmusphasen mit einer mittleren Amplitude von

$0,9 \pm 0,4^\circ$  auslösten (s. Abbildung 5.2 auf Seite 93). Ein Vergleich der Irrißsignaturen vor und nach seiner Erkrankung förderte eine tonische Torsion im Bereich von  $-3^\circ$  zu Tage. In diesem Patienten drehten die Nystagmusschläge das Auge weg von dieser statisch ausgelenkten Position von  $-3^\circ$  in Richtung der Ruheposition bei  $0^\circ$ , ohne aber die Nullposition zu erreichen. Am 4. Tag nach den ersten Anzeichen von Schwindel waren kaum noch torsionelle Nystagmusschläge zu erkennen. An diesem Tag waren seine Beschwerden geringer als in der Anfangsphase aber auch geringer als 11 Tage später, an dem die nystagmographischen Untersuchungen durchgeführt wurden. Trotzdem war der Lidschlageffekt deutlich zu sehen. Die statische Torsion, die aus dem Irrißsignaturenvergleich berechnet werden konnte, betrug mit  $-3^\circ$  nur 50% der Cyclotropie von  $-6^\circ$ , die 11 Tage später aus den Funduslandmarken ermittelt werden konnten. Dies deutet zusätzlich darauf hin, dass Patient GS38M an einem fluktuierenden Krankheitsverlauf litt, mit erneuten Beschwerden nach einer anfänglichen Phase der Besserung. Man kann deshalb davon ausgehen, dass sich Patient GS38M am Tag der Lidschlaguntersuchung zumindest in einem teilweise kompensierten Zustand mit geringem Spontannystagmus befand, aber trotzdem einen Lidschlageffekt entwickelte.

## 5.4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit haben wir bei Patienten mit einer einseitigen vestibulären Schädigung markante, nystagmusartige Auslenkungen der torsionellen Augenposition nach Lidschlägen beobachten können. Bei Gesunden konnten diese Augenbewegungen nicht beobachtet werden. In Vergleich zu den schnellen Spontannystagmusphasen waren die torsionellen Nystagmusschläge, die durch Lidschläge ausgelöst wurden, von deutlich größerer Amplitude und konnten deshalb mühelos in den Augentorsionsverläufen von Patienten entdeckt werden. Dies war selbst mit handelsüblicher Videoapparatur und ohne eine detaillierte Analyse möglich. Die schnellen torsionellen Auslenkungen wurden abgelöst von genauso markant driftenden langsamen Nystagmusphasen. Dieses transiente Augenbewegungsmuster konnte bei Patienten mit Spontannystagmus aber auch bei Patienten beobachtet werden, die sich bereits in einem kompensierten oder sogar in einem chronischen Zustand ohne Anzeichen von Spontannystagmus befanden. Wir halten

deshalb diese charakteristischen Augentorsionen, die von Lidschlägen ausgelöst werden, für ein empfindliches Anzeichen einer vestibulären Imbalance.

Im Vergleich zum Kopfpulstest (Halmagyi und Curthoys, 1988) oder zu der kalorischen Spülung (Jongkees et al., 1962) ist der Lidschlagtest ungeeignet, ein mögliches Verstärkungsdefizit der vestibulären Bahnen aufzudecken. Vielmehr ist er dazu geeignet, den Zustand einer peripher oder zentral verursachten vestibulären Imbalance aufzudecken. In diesem Punkt ist der Lidschlagtest vergleichbar mit der Messung von pathologischem Spontannystagmus. Er könnte dieser Messung aber deshalb überlegen sein, weil der Spontannystagmus meist nach etwa einer Woche kompensiert wird (Curthoys und Halmagyi, 1995), während der Effekt von Lidschlägen auf die Augentorsion überraschenderweise auch dann noch sichtbar ist, wenn der Spontannystagmus abgeklungen ist. Manche chronischen Patienten hatten zwar keinen Spontannystagmus mehr, zeigten aber diesen Effekt noch nach über einem Jahr nach ihrer Erkrankung. Der Lidschlagtest könnte also für die klinische Diagnoseroutine deshalb von großem Wert sein, weil er nicht nur in einem akuten Stadium sondern auch in einem kompensierten und sogar chronischen Stadium einer vestibulären Imbalance einen markanten und gut messbaren Einfluß auf die Augentorsion hat.

Bei gesunden Probanden wurden nach Lidschlägen bereits früher ähnliche torsionelle Augenbewegungsmuster während dynamischer Kopfdrehungen beobachtet (Ferman et al., 1987). Diese charakteristischen Augentorsionen haben wir ebenfalls während anhaltender Kopfbeschleunigungen und während galvanischer vestibulärer Stimulation beobachten können (s. Abbildung 3.3 auf Seite 45 und Abschnitt 4.3.2 auf Seite 71), aber nicht bei einer statischen torsionellen Auslenkung der Augen, die durch eine Kopfkippung in der Rollebene hervorgerufen wurde (s. Abbildung 4.5 auf Seite 72). Die Zeitkonstante von  $\tau \approx 1 - 2 s$  der pathologischen Drift nach einem Lidschlag stimmt überein mit der Zeitkonstanten des neuronalen Integrators des torsionellen vestibulo-okulären Reflexes (Seidman et al., 1995).

#### 5.4.1 Klinische Anwendbarkeit

Aufgrund der einfachen Handhabbarkeit kann der vorgeschlagene Lidschlagtest ohne großen Aufwand in jeder klinischen Umgebung in das Standardrepertoire vestibulärer Untersuchungen eingegliedert werden. Die Anweisungen an die Patienten sind einfach: sie

müssen einen Punkt in der Primärposition fixieren und dabei für die Dauer von einer Minute alle 6-10 s willkürlich blinzeln. Obwohl die Pausen zwischen den Lidschlägen wegen der Zeitkonstanten von 2 s nicht kürzer als 6 s sein sollten, kann es vorkommen, dass die Patienten öfter blinzeln. Der Effekt auf die Augentorsion bleibt dabei trotzdem sichtbar, allein die Zeitkonstante der Drift kann dadurch schwerer bestimmt werden. Ein Metronom könnte bei der Einhaltung der Pausen hilfreich sein. Die Messvorrichtung kann aus einer handelsüblichen Videokamera mit Infrarotbeleuchtung bestehen. Hier ist die Anschaffung einer preisgünstigen digitalen Kamera empfehlenswert, die eine genormte Schnittstelle zu jeglicher aktuellen Rechnerarchitektur bietet. Wenn künstliche Bindehautmarker zur Detektion von Augentorsionen herangezogen werden, reduziert sich die notwendige Bildverarbeitung auf die Schwerpunktberechnung für die beiden Marker (s. Abschnitt 2.2.4 auf Seite 33). Es können aber auch andere VOG-Methoden eingesetzt werden um torsionelle Augenbewegungen z.B. anhand natürlicher Landmarken auf der Iris zu detektieren (Young et al., 1981; Ott et al., 1990). Im Vergleich zu den spontanen torsionellen Nystagmusschlägen sind Lidschläge wesentlich besser zu erkennen. Der mittlere torsionelle Amplitudensprung von  $2,2^\circ$  kann mühelos von dem RMS-Rauschen des VOG-Systems diskriminiert werden, das in einer Größenordnung von  $0,05^\circ$  liegt. Das klinische oder niedergelassene Assistenzpersonal kann ohne eine detaillierte quantitative Analyse allein durch die Betrachtung der Augentorsionsverläufe entscheiden, ob Lidschläge einen Einfluß auf torsionelle Augenbewegungen haben und damit, ob ein Patient an einer einseitigen vestibulären Schädigung leidet. Dies würde den Nutzen dieses neuen Tests erhöhen.

Wir haben eine signifikante Korrelation zwischen den Amplituden der Lidschlaggetriggerten schnellen Nystagmusphasen und der statischen Augentorsion beobachtet. Die Messung der statischen Augentorsion mittels der Fundusfotographie ist bereits ein etablierter Test (Curthoys et al., 1991; Dieterich und Brandt, 1993b, 1994). Die Korrelation mit den Werten aus der Fundusfotographie legt nahe, dass der Lidschlagtest sich als ebenso zuverlässig erweisen könnte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit und insbesondere die Aufnahmen aus Abbildung 5.2 auf Seite 93 deuten darauf hin, dass die Fundusfotographie unter manchen Umständen fehlerhafte Ergebnisse liefern kann. Die Abbildung zeigt, dass die gemessene tonische Augenverrollung davon abhängt, ob der Patient vor der Aufnahme blinzelt. Wenn zu einem Zeitpunkt photographiert wird, an dem das Auge nach einem Lidschlag noch nicht die

statische Position am Ende der Drift erreicht hat, dann erhält man anhand einer solchen Photographie eine zu geringe Schätzung für die tonische Torsion. Diese Gefahr besteht besonders nach einer Reihe von kurz aufeinander folgenden Lidschlägen, wie in den letzten Sekunden der Aufnahme aus Abbildung 5.2 zu sehen ist. Eine Fotografie kurz nach dieser Serie von Lidschlägen würde nur etwa die Hälfte der tatsächlichen torsionellen Auslenkung aufzeigen. Angesichts dieser Fehlerquelle sollten Fundusaufnahmen erst nach mindestens 6 s nach einem Lidschlag erfolgen. Als Alternative kann man die Anwendung von Fundus-Videographie in Betracht ziehen, um ähnlich wie bei der Video-Okulographie die Auswertung von Funduslandmarken mit Bildverarbeitungsmethoden zu betreiben. Die torsionelle Auslenkung der entsprechenden Punkte könnte dann ähnlich wie in Abbildung 5.2 über der Zeit aufgetragen werden. Eine solche Darstellung der Daten würde sowohl die Erkennung eines pathologischen Effektes von Lidschlägen auf die Augentorsion als auch die Ermittlung einer tonischen Auslenkung der Augen in der Rollebene erleichtern. Durch die Kombination von Lidschlag- und Fundus-Untersuchung könnte eine größere Genauigkeit und eine höhere Effizienz in der Diagnose von vestibulären Erkrankungen erzielt werden.

#### 5.4.2 Lidschläge lösen bei Patienten Nystagmusschläge aus

Im wesentlichen dürften für den beobachteten Lidschlageffekt bei einer vestibulären Imbalance die gleichen neuronalen Mechanismen verantwortlich sein, die wir bereits in Abschnitt 4.4.4 auf Seite 80 im Zusammenhang mit den physiologischen Lidschlageffekten diskutiert haben. Es ist davon auszugehen, dass auch hier die Inhibition der Omnipause-Neurone (van Opstal und Goossens, 1999) durch einen Lidschlag dann zu einer schnellen Nystagmusphase führt, wenn ein vestibuläres oder auch ein optokinetisches Signal am Eingang des Nystagmusystems (Curthoys, 2002) anliegt. Bei einem Patienten wird dieser Eingang durch die vestibuläre Imbalance gespeist, die im wesentlichen einer anhaltenden Kopfbeschleunigung entspricht. Folgerichtig kann zumindest in der akuten Phase Spontannystagmus beobachtet werden (Curthoys et al., 1991; Curthoys und Halmagyi, 1995; Curthoys, 2000). Deshalb lösen Lidschläge wahrscheinlich die gleichen torsionellen Augenbewegungsmuster aus, die beim Gesunden einen sinnvollen Zweck in der retinalen Bildstabilisation oder in der Konstanz der Raumwahrnehmung (Yarrow et al., 2001) erfüllen.

#### 5.4.3 Ursachen der statischen Cyclorotation bei Patienten

Als Folge einer einseitigen vestibulären Schädigung kann auch nach der Kompensation von Nystagmus eine tonische Augentorsion beobachtet werden (Curthoys et al., 1991). Unsere Patientendaten (z.B. SH56F und GS38M) bestätigen diese Beobachtung. Die Frage, welche vestibulären Pfade – Bogengänge oder Otolithen – hauptsächlich für diese pathologische Augentorsion verantwortlich sind, ist Teil einer anhaltenden kontroversen Diskussion (Tribukait und Rosenhall, 2001). Eine Antwort darauf könnte für die Interpretation des beobachteten Rückstelleffektes von Lidschlägen wichtig sein. In der Vergangenheit wurde die statische Torsion als Folge von geschädigten Otolithenbahnen betrachtet (Dieterich und Brandt, 1993b, 1994; Wolfe et al., 1993), wohl hauptsächlich deshalb, weil eine statische Kopfneigung in der Rollebene eine statische Gegenrollung der Augen zur Folge hat (Lorente de Nó, 1932; Bucher et al., 1992). Wir haben jedoch bei Gesunden keinen Einfluß von Lidschlägen auf die Augentorsion während anhaltender Kopfkippungen beobachten können (s. Abbildung 4.5 auf Seite 72). Lidschläge führten nur dann zu torsionellen Rückstellbewegungen, wenn gleichzeitig ein Stimulus vorlag, unter dem es auch zu torsionellem Nystagmus kommen konnte. Ein solcher Fall lag z.B. bei einer reinen Bogengangsstimulation vor. Dies deutet darauf hin, dass eine Imbalance der vertikalen Bogengänge erheblich zu der statischen Augentorsion beiträgt, die man bei einseitig geschädigten vestibulären Patienten z.B. mittels Fundusfotographie feststellen kann.

Das Ausbleiben von Spontannystagmus eine Woche nach einer einseitigen Neurektomie des N. vestibularis mag zusätzlich zu der Ansicht beigetragen haben, dass Utrikuluspfade einen entscheidenden Beitrag zur statischen Augentorsion liefern, obwohl bereits der Verdacht geäußert wurde, dass Bogengangsafferenzen ebenfalls daran beteiligt sein könnten (Curthoys et al., 1991). Ein Versuch, die utrikuläre Steuerung der Augenbewegungen mathematisch zu modellieren (Glasauer et al., 1999), hat gezeigt, dass die quantitativen Voraussagen des Modells wesentlich kleiner waren als die torsionellen Auslenkungen von Patienten mit einem einseitigen Ausfall der vestibulären Funktion. Dieser Widerspruch wurde auf einen möglichen Bogengangsbeitrag zurückgeführt. Da ein Ausfall der Bogengangsfasern die Augen in die gleiche Richtung drehen würde wie ein Ausfall der Otolithenfasern (Suzuki et al., 1969), könnten die Effekte beider Pfade additiv sein und so zu einer stärkeren Torsion führen. In ähnlicher Weise hat Mittelstaedt (1995) angemerkt, dass die Größenordnung der SVV-Auslenkung nach einer Neurek-

tomie des 8. Nerven nicht allein durch die entstehende Tonus-Imbalance der Utrikulusafferenzen erklärt werden kann, sondern auch die afferente Feuerratendifferenz der Bogengänge einen Beitrag leisten muss. Eine Studie zur Morphologie der utrikulären Macula beim Menschen hat diese Ansicht bestätigt (Tribukait und Rosenhall, 2001). Dabei konnte weder in der Größe noch in der Sensitivität eine Prädominanz der inneren Utrikulusseite nachgewiesen werden. Dies ist relevant, da eine solche Prädominanz und die daraus ableitbare erhöhte Selektivität für lateral gerichtete Kräfte vorher für die statischen Effekte einer einseitigen vestibulären Schädigung auf Augentorsion und SVV verantwortlich gemacht wurde.

Im übrigen kann man zu der Frage nach dem relativen Beitrag von Otolithen und Bogengängen an dieser Stelle die gleichen Argumente anführen, die auch in Abschnitt 4.4.1 bei der Diskussion der Effekte der galvanischen vestibulären Stimulation (GVS) zur Geltung kamen. Es gibt zumindest zwischen einem einseitigen Ausfall des gesamten vestibulären Nerven und einer (einseitigen) GVS entscheidende Gemeinsamkeiten. Bei einer Neurektomie zum Beispiel fallen alle Utrikulusfasern der geschädigten Seite unabhängig davon aus, von welcher Maculaseite sie innerviert werden. Dies ist ein völlig unphysiologischer Zustand, da keine Kopfbewegung in der Lage ist, alle Utrikulusfasern gleichzeitig zu hemmen. Das gleiche gilt für die galvanische Stimulation auf der Anodenseite, die ebenfalls die Feuerrate in allen Fasern absenkt (Löwenstein, 1955; Goldberg et al., 1984; Kleine und Grüsser, 1996). In ähnlicher Weise sind auch die Afferenzen aller Bogengangsebenen von dem einen wie dem anderen Reizzustand betroffen, so dass nicht nur bei GVS sondern auch z.B. bei einer Neurektomie von einer fälschlich signalisierten Kopfdrehung um eine kombinierte horizontal-torsionelle Achse ausgegangen werden kann. Es gibt jedoch auch Unterschiede zwischen den beiden Reizzuständen. So induziert ein transmastoidal angelegter Strom eine nur geringe Änderung der afferenten Feuerrate, während es bei einer Läsion zu einem Ausfall der gesamten Ruhefeuerrate kommt, die in Otolithenafferenzen etwa 60 Hz (Fernández und Goldberg, 1976) und in Bogengangsafferenzen etwa 90 Hz (Fernández und Goldberg, 1971a) beträgt. Die unterschiedlichen VOR-Verstärkungen von Otolithen- und Bogengangsbahnen dürften aber auch bei Patienten dazu führen, dass der Beitrag der Bogengänge den Otolithenbeitrag um mehr als das dreifache übersteigt. Anhand dieser Überlegung wird klar, dass die aktuell zum Beitrag der Utrikuli an der statischen Torsion geführte Diskussi-

on (Tribukait und Rosenhall, 2001) sich wahrscheinlich auf weniger als ein Drittel des gesamten torsionellen Effektes konzentriert.

Unsere Ergebnisse liefern ein weiteres Indiz dafür, dass nach einer einseitigen vestibulären Schädigung die Bogengangspfade erheblich zur tonischen Auslenkung der Augen in der Rollebene beitragen. Der dafür verantwortliche Mechanismus könnte in der kompensationsbedingten Verringerung von Nystagmus bei weiterhin vorliegender Tonus-Imbalance liegen. Nach dem Verlust der Fähigkeit, Spontannystagmus zu generieren, könnte die anliegende Tonusdifferenz, die fälschlicherweise eine Drehgeschwindigkeit signalisiert, in dem lecken Integrator des torsionellen VOR zu einer statischen Augentorsion akkumuliert werden. Die Inhibition der Omnipause-Neurone durch einen Lidschlag könnte jedoch immer noch eine torsionelle Korrektursakkade bzw. einen Nystagmusschlag auslösen und damit zu einem Einbruch der torsionellen Auslenkung in Richtung der Ruheposition führen. Damit würde auch bei Patienten der beschriebene Effekt von Lidschlägen auf die Augentorsion sichtbar werden.

#### 5.4.4 Simulation der statischen Augentorsion

Die vorangegangenen Überlegungen zu der Frage, welche Pathomechanismen zu einer statischen Augentorsion führen, können in einem mathematischen Modell zusammengefasst werden, das auf bekannten physiologischen Hirnstamm- und Mittelhirnverschaltungen des vestibulo-okulären Reflexes beruht (Robinson, 1981). Die Grundlage des Modells bildet der neuronale Integrator, der für torsionelle (und vertikale) Augenbewegungen in einem Bereich des Mittelhirns, dem *Nucleus interstitialis Cajal* (iC), angesiedelt ist (Crawford und Villis, 1991).

Die mathematische Operation, die im iC geleistet wird, besteht aus einer Umformung von Kopfgeschwindigkeitssignalen zu einem positionscodierten, prämotorischen Kommando für die Augen, also aus einer Integration mit der Übertragungsfunktion eines Tiefpasses, dessen Charakteristik sich wiederholt in unseren Messdaten zeigte (vgl. Abbildung 3.1 auf Seite 42). Ausgehend von dem in Abbildung 3.4 auf Seite 47 vorgestellten Modell haben wir zur Vereinfachung die direkten VOR-Pfade vernachlässigt. Diese Pfade haben für langsame Augenbewegungen eine geringe Verstärkung (Seidman et al., 1995) und spielen deshalb nur für die Dynamik von Prozessen mit kurzer Dauer und hohen Frequenzanteilen wie z.B. Sakkaden, Nystagmusschlägen oder Kopfpulsen eine

Rolle (Robinson, 1981). Als Erweiterung des Modells haben wir einen Nystagmusgenerator eingeführt, der den Integrator mit Nystagmusbursts speist. Das physiologische Substrat dieses Generators wird für torsionelle Augenbewegungen im rostralen Kern des medialen Längsbündels vermutet (riMLF) (Büttner et al., 1977; Büttner-Ennever et al., 1982). Torsionelle und vertikale Augenbewegungen teilen sich dabei die gleichen anatomischen Strukturen (Vilis et al., 1989).

Das neuronale Netzwerk, das im Hirnstamm der Katze schnelle horizontale Nystagmusphasen erzeugt, wurde vor kurzem in einem Übersichtsartikel von Curthoys (2002) vorgestellt. Die Neurone, die bei einer Stimulation des horizontalen Bogenganges an der Auslösung eines schnellen Nystagmusschlages beteiligt sind, sind im wesentlichen im vestibulären Kern (VN), im *Nucleus prepositus hypoglossi* (nPPH), im *Nucleus abducens* und in einem weiteren mit *burst neuron area* bezeichneten Hirnstammbereich anzutreffen. Ein ähnliches Netzwerk ist für den vertikalen und torsionellen Nystagmus zu erwarten, in dem der riMLF eine ähnliche Rolle wie der nPPH einnehmen dürfte. Wir haben auf eine genaue mathematische Modellierung der Funktionseinheiten dieses Netzwerks verzichtet und die Beziehung zwischen dem vestibulären Eingang (Kopfgeschwindigkeit  $v$ ) des Nystagmusgenerators und dessen Ausgang (Nystagmusintensität  $i$ ) nur schematisch im Modell eingezeichnet (s. Abbildung 5.7). Statt dessen haben wir für die vorgestellten Simulationen Sequenzen von Nystagmusbursts mit unterschiedlichen Amplituden und Frequenzen erzeugt, die wir dann am Eingang des Integrators zu dem vestibulären Stimulus addiert haben. Beim Entwurf der Burstsequenzen haben wir zusätzlich auf eine genaue Modellierung der statistischen Eigenschaften der Nystagmusintervalle und -amplituden verzichtet. Unsere Messdaten zeigen aber deutlich, dass diese Variablen einer statistischen Verteilung unterliegen. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass es keine gegenseitigen, nichtlinearen Abhängigkeiten zwischen optokinetisch erzeugten Nystagmusschlägen gibt (Trillenberget al., 2001) und dass die Verteilung der Nystagmusintervalle einer Gammaverteilung entspricht (Trillenberget al., 2002). Da wir jedoch nur an Mittelwerten der Systemantwort interessiert waren, haben wir statt dessen konstante Nystagmusfrequenzen und -amplituden benutzt.

Die Simulation verdeutlicht, dass es mit  $F$  bezeichnete ideale Frequenzen und mit  $A$  bezeichnete ideale Amplituden gibt, deren Produkt zu einer ideal-kompensatorischen Nystagmusintensität  $I$  führt.

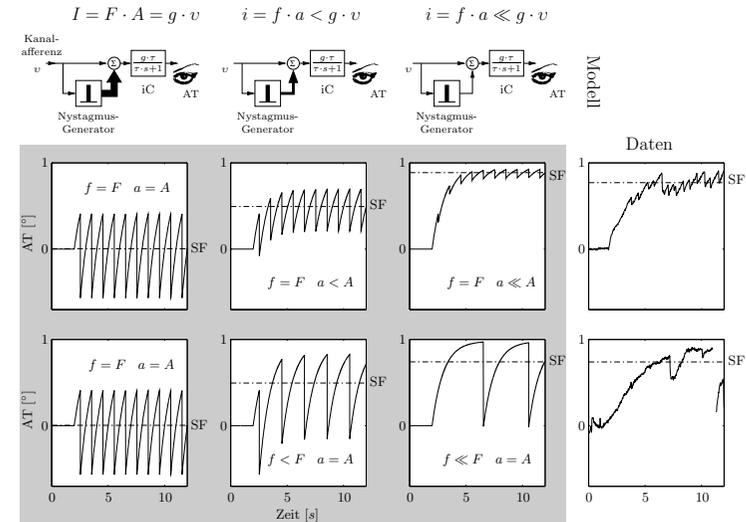


Abbildung 5.7: **Stimulationsergebnisse (grau unterlegt) eines torsionellen Nystagmusmodells (oben) im Vergleich zu gemessenen Augentorsionen (rechts).** Der torsionelle VOR-Integrator (vgl. Abbildung 3.4 auf Seite 47) im *Nucleus interstitialis Cajal* (iC) wird von afferent codierter Drehgeschwindigkeit  $v$  und von Nystagmusbursts gespeist, die mit der Intensität  $i$  von einem Nystagmusgenerator erzeugt werden. Die Integration dieser beiden Signale mit der Zeitkonstanten  $\tau$  führt zu einer Augentorsion ( $AT$ ), in der Nystagmusschläge mit einer Frequenz  $f$  und einer Amplitude  $a$  (Intensität  $i = a \cdot f$ ) zu erkennen sind. Ein afferenter Stimulus (z.B. GVS, Kopfdrehung, Neurektomie, vgl. Abbildung 4.4 auf Seite 68) mit einem Aktivitätssprung bei  $t = 2s$  wurde angenommen. In der linken Simulation entspricht die Nystagmusintensität dem Produkt aus Kopfgeschwindigkeit  $v$  und Verstärkung  $g$ . Hier würde unter der Annahme  $g = -1$  die Augengeschwindigkeit die Kopfdrotation exakt kompensieren. Die kompensatorische Intensität  $I = F \cdot A$  (linkes Modell, dicker Pfeil) würde das Schlagfeld ( $SF$ , gestrichelt) nicht aus der Ruhelage auslenken. Die dünneren Pfeile (mittleres und rechtes Modell, oben) sowie die Kleinschreibung ( $i, a, f$ ) kennzeichnen weniger kompensatorische Intensitäten  $i$ , zu denen es entweder wegen geringerer ( $a < A$ ) oder viel geringerer ( $a \ll A$ ) Amplituden (obere Simulation) oder Frequenzen (untere Simulation) kommen kann. In diesen Fällen wird das Schlagfeld aus der Ruheposition ausgelenkt ( $SF > 0$ ), was zu einer Verwechslung mit statischer Augentorsion führt. In unseren Augentorsionsdaten (rechts) konnten wir Aufnahmen finden, die den Simulationsergebnissen qualitativ entsprechen.

Da die Nystagmusintensität mit der mittleren Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen (*slow phase velocity*, SPV) gleichgesetzt werden kann, bedeutet dies, dass eine Messung der SPV unter dieser Idealbedingung die wahre Verstärkung  $g$  des VOR widerspiegeln würde. Gleichzeitig erhält man für den Mittelwert über alle torsionellen Augenpositionen, also für das Schlagfeld ( $SF$ ), in diesem Idealfall einen Wert von  $SF = 0$ ; die Nystagmusschläge oszillieren um die Ruheposition. Bei den geringen Stimulationsamplituden der Experimente in Abschnitt 4.3 auf Seite 67 hat sich jedoch ein vollkommen anderes Bild ergeben. Die SPV-Verstärkung des torsionellen VOR war mit 0,22 wesentlich geringer als die in anderen Arbeiten entweder aus der Augenposition (Seidman et al., 1995) oder aus der SPV bei schnellen Kopfdrehungen (Tweed et al., 1994b) ermittelte Verstärkung von 0,39. Gleichzeitig war bei dieser geringen SPV-Verstärkung deutlich zu beobachten, dass die Nystagmusschläge nicht mehr um die Ruhelage oszillierten sondern um eine tonisch ausgelenkte Position. Diese Effekte – eine geringe Verstärkung und eine tonische Augentorsion – konnten wir im Modell entweder durch eine Absenkung der Nystagmusfrequenz  $f$  oder durch eine Verringerung der Nystagmusamplitude  $a$  auf Werte unterhalb der Idealwerte  $F$  und  $A$  simulieren. Dabei war das Produkt  $i = f \cdot a$  entscheidend. Sobald ein Wert  $i < I$  erreicht war, baute sich eine tonische Auslenkung bzw. ein Schlagfeld auf und die Verstärkung sank. In den beiden Extremfällen  $a = 0$  oder  $f = 0$  sank die Verstärkung im eingeschwungenen Zustand des Systems, also nach  $t > 3 \cdot \tau$  auf  $g = 0$ , obwohl in der torsionellen Positionsantwort immer ein deutlicher Effekt der Stimulation zu sehen war. Die Annahme einer ungenügenden Nystagmusverarbeitung würde also die beobachteten Effekte erklären.

Die Schlussfolgerung, dass es sich sowohl bei der galvanisch induzierten tonischen Augentorsion als auch bei der statischen torsionellen Auslenkung durch eine vestibuläre Imbalance um keinen primär utrikulär verursachten Effekt sondern größtenteils um eine Schlagfeldverlagerung aufgrund zu geringer Nystagmusintensität handelt, erscheint durch die vorgestellten Simulationsergebnisse eines physiologisch basierten Modells auch mathematisch plausibel. Es handelt sich also bei den physiologischen und pathologischen Augenbewegungen, die wir in dieser Arbeit beobachtet haben, vermutlich um keine tonischen oder statischen Torsionen sondern um torsionelle Schlagfeldverlagerungen. Im physiologischen Fall einer vestibulären Stimulation kann eine Schlagfeldverlagerung durch einen Stimulus mit einer zu geringen Intensität verursacht werden, während dies im pathologischen Fall einer vestibulären Imbalance durch Nystagmuskompensation er-

folgen kann. In beiden Fällen können Lidschläge durch den direkten inhibitorischen Effekt auf die Omnipause-Neurone des Nystagmusgenerators immer noch schnelle Nystagmusphasen auslösen, wodurch es zu einer Rücksetzung des neuronalen Integrators mit anschließender Aufintegration des entweder physiologisch oder pathologisch anliegenden vestibulären Signals kommt.

## 5.5 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Lidschläge bei Patienten mit akuten und auch mit persistierenden vestibulären Tonus-Imbalancen schnelle torsionelle Nystagmusphasen mit großen Amplituden auslösen. Dieser Effekt kann für einen sensitiven klinischen Test genutzt werden. Besonders wertvoll wäre ein solcher Test für die Diagnose persistierender Defizite, da hier der Spontannystagmus nach einer Kompensationsphase bereits abgeklungen ist und nicht mehr zu Diagnosezwecken herangezogen werden kann. Aufgrund der einfachen Handhabung und der minimalen Anforderungen an die Messapparatur kann dieser Test am Patientenbett erfolgen. Die Beobachtung von Lidschlag-induzierten torsionellen Nystagmusschlägen in einem kompensierten Stadium ohne torsionellen Spontannystagmus führt zu der Schlussfolgerung, dass ein bedeutender Teil der statischen Augentorsion bei Patienten von Bogengangspfaden verursacht wird. Da eine solche Untersuchung eher einen Test für den Zustand einer peripheren oder zentralen Tonus-Imbalance als für eine vestibuläre Verstärkung oder Erregbarkeit darstellt und die Detektion offenbar mit einer hohen Sensitivität erfolgt, könnte ihr Einsatz auch auf andere Bereiche ausgedehnt werden. So ist die Untersuchung von geringen – vielleicht auch durch Drogen wie Nikotin und Alkohol induzierte – vestibulären Tonus-Imbalancen, sowie das *Monitoring* von Gentamycin-Therapien denkbar. Die ausgelöste Nystagmusamplitude könnte aber auch genauso gut als quantitativer Indikator in einer Verlaufskontrolle zentraler oder peripherer vestibulärer Erkrankungen eingesetzt werden, wobei die Restitution mit einer hohen Empfindlichkeit festgestellt werden kann.

## 6 Schlussbetrachtung und Ausblick

Die Ansicht, dass tonische Auslenkungen der Augen in der Rollebene aufgrund einer Stimulation oder einer einseitigen Schädigung von Otolithenbahnen ausgelöst werden, gilt als vorherrschende Lehrmeinung. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen jedoch eine andere Interpretation wahrscheinlicher erscheinen. Nicht nur die Stimulation oder Schädigung der Otolithen- sondern auch und vor allem die der Bogengangspfade können ebenfalls statische Augentorsionen verursachen und stellen bei gleicher afferenter Aktivierung im Vergleich zu den Otolithenpfaden sogar den dominanten Anteil. Die Übereinstimmungen zwischen den torsionellen Augenbewegungen, die bei natürlichen und galvanischen vestibulären Stimulationen gemessen wurden, liefern einen experimentellen Beleg für diese Hypothese.

Eine zusätzliche Untermauerung erfährt diese Theorie durch die charakteristischen Augenbewegungen, die bei jedem Lidschlag immer dann als Transiente in der Rollebene beobachtet werden konnten, wenn ein Reizzustand vorlag, von dem bekannt war, dass er torsionellen Nystagmus auslösen konnte. Dieser Effekt von Lidschlägen auf die Augentorsion war nur bei galvanischen vestibulären Stimulationen, bei reinen Bogengangsstimulationen durch Kopfdrehungen und bei Patienten mit vestibulären Tonus-Imbalancen, nicht aber bei statischen Kopfneigungen – also reinen Otolithenstimulationen – sichtbar. Darüber hinaus konnte die Aufzeichnung von torsionellen Augenbewegungen bei wiederholten Lidschlägen nicht nur dazu herangezogen werden, die möglichen Pathomechanismen tonisch-torsioneller Augenauslenkungen zu beleuchten, sondern sie konnte auch klinisch als zuverlässiger Test für eine vestibuläre Tonus-Imbalance verwertet werden. Es zeigte sich dabei, dass ein solcher Test vor allem für die klinische Routinediagnostik von Patienten mit einem subakuten oder persistierenden einseitigen Labyrinthausfall von zusätzlichem Nutzen sein kann. Bei solchen Patienten kann der Effekt von Lidschlägen

auf die Augentorsion immer noch beobachtet werden, obwohl deren Spontannystagmus aufgrund von vestibulären Kompensationsmechanismen bereits wieder abgeklungen ist.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ebenfalls Neuentwicklungen vorgenommen, die zu einer Verbesserung der methodischen Grundlagen zur Messung und Analyse von Augenbewegungsdaten führten. So wurde ein neues und mobiles Video-Okulographie-System auf der Basis von preiswerten digitalen Standardkomponenten der Videotechnik aufgebaut, mit dessen Hilfe die torsionelle Komponente der Augenbewegungen mit einem großen Signal-Rausch-Abstand ermittelt werden konnte. Damit war die Detektion und anschließende Analyse selbst kleinster torsioneller Nystagmusschläge möglich, die von anderen Messsystemen nachweislich nicht erfasst worden wären. Als weiterer Vorteil dieses Messsystems stellte sich die leichte Nachbaubarkeit heraus, die in Zukunft einen breiten Einsatz in jeglicher klinischen oder niedergelassenen Umgebung ermöglichen könnte. Es wurde zudem ein neues Verfahren zur Analyse torsioneller Augenbewegungen entwickelt, das auf einer dynamisch korrekten Elimination von torsionellem Nystagmus beruhte. Dies führte zu einer einheitlichen Datenanalyse für alle Probanden, obwohl diese erheblichen interindividuellen Variationen unterlagen.

Die ursprünglich in den galvanischen Augentorsionsantworten beobachtete interindividuelle Variabilität der Reaktionen konnte auch mit natürlichen Drehreizen reproduziert werden, so dass nach den vorliegenden Ergebnissen davon ausgegangen werden kann, dass es sich dabei um kein Charakteristikum der galvanischen vestibulären Stimulation sondern um eine Eigenschaft handelt, die den torsionellen Augenbewegungen an sich zu eigen ist. Trotz der von Proband zu Proband unterschiedlichen Augenbewegungsmuster konnte nach der Elimination der torsionellen Nystagmusschläge die gemessene Dynamik der galvanischen Augenbewegungsantworten den bekannten dynamischen Eigenschaften des torsionellen vestibulo-okulären Reflexes zugeordnet werden.

Da diese Ergebnisse ohne die Elimination der Nystagmuseffekte nicht möglich gewesen wären, lag es nahe, die Ursache für die gemessenen Effekte in der Nystagmusverarbeitung zu vermuten. Bogengangsstimulationen geringer Amplitude haben eine unzureichende Nystagmusverarbeitung zur Folge, was zu tonischen Augenauslenkungen, zu idiosynkratischen Augentorsionsmustern und zu geringen Verstärkungen des torsionellen vestibulo-okulären Reflexes führt. Die Frage, welcher Teil der Nystagmusverarbeitung in welcher Weise für die beobachteten Effekte verantwortlich sein könnte, kann als sinnvolle Fragestellung für ein weiterführendes Experiment verstanden werden, in

dem nicht nur die Verstärkung des vestibulo-okulären Reflexes über einen weiten Bereich von Rotationsgeschwindigkeiten in der Rollebene ermittelt werden sollte sondern auch die Frequenz und die Amplitude des torsionellen Nystagmus.

Der vestibuläre Test, den wir auf der Basis von Lidschlägen in dieser Arbeit entwickelt haben, eröffnet weitere interessante Anwendungen im Bereich des *Monitoring* z.B. beim klinischen Einsatz ototoxischer Substanzen wie Gentamycin oder bei der Verlaufskontrolle der zentralen Kompensation peripherer und zentraler vestibulärer Erkrankungen. Die vorgestellten Ergebnisse bieten die Grundlagen und die Methoden für solche weiterführenden klinischen Anwendungen.

# A Anhang

Dieser Anhang stellt eine Übersicht zu Struktur, Funktionsweise und Bedienung des Video-Okulographie-Programmes (VOG) dar und kann zum Teil als Erweiterung der in Abschnitt 2.2 auf Seite 25 dargestellten Methoden betrachtet werden. Im Gegensatz zu Abschnitt 2.2, in dem neue Beiträge zur VOG-Methode vorgestellt werden, sind hier Rechenverfahren und Algorithmen zusammengefasst, die bereits bekannt sind und deshalb nicht als neuer Beitrag verstanden werden können. Zusätzlich sind hier eher technische Beschreibungen von geringer wissenschaftlichen Relevanz enthalten, deren Eingliederung in den Hauptteil den Lesefluss gestört hätte. Dieser Anhang dient also lediglich dazu, das im Rahmen dieses Projektes entstandene VOG-Programm zu dokumentieren, um dadurch spätere Änderungen zu erleichtern.

## A.1 Programmstruktur und Benutzerschnittstelle

Das im Rahmen dieses Projektes entwickelte VOG-Programm kann Videodateien unabhängig davon analysieren, von welchem VOG-System diese Dateien ursprünglich erzeugt worden sind. Neben einigen proprietären Videoformaten können die auf unterschiedlichen Betriebssystemen üblichen Videodateien mit DV-codierung (DV, Digital Video) bearbeitet werden. Zusätzlich bietet das Programm eine Schnittstelle, über die bei Bedarf weitere Formate eingebunden werden können. Die hierzu relevanten Quell-codeteilen tragen den Präfix `file` in ihrem Namen und sind in Abbildung A.1 im rechten, unteren Kästchen zusammengefasst.

Das VOG-Programm ist ein *Open-Source*-Projekt und kann frei vertrieben werden. Es wurde die Programmiersprache ANSI-C benutzt (ANSI, *American National Standard Institute*). Unter dem Betriebssystem *Windows* wurden *Microsoft Visual C* und *GNU C* getestet und unter dem Betriebssystem *Linux* wurde der *GNU-C-Compiler* getestet.

Da während der Entwicklung der VOG-Software darauf verzichtet wurde, proprietäre Schnittstellen zu benutzen, sollte der Betrieb auch unter anderen Betriebssystemen ebenfalls möglich sein. Dies wurde jedoch – außer für die beiden genannten Systeme – nicht explizit getestet.

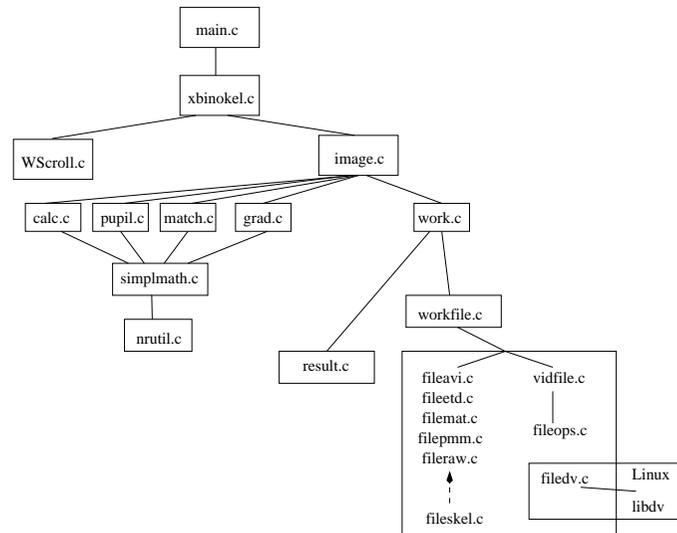


Abbildung A.1: **Die Struktur der Quellcode-Dateien.** Das Diagramm verdeutlicht die hierarchische Struktur der Quellcode-Dateien. Die Kästchen stellen Quellcode-Dateien dar, die in der Programmiersprache C verfasst worden sind. Die Verbindungslinien zwischen den Dateien kennzeichnen, welche Funktionen einer untergeordneten Datei von welchen anderen, übergeordneten Dateien benutzt werden. So werden z.B. in `xbinokel.c` Funktionen benutzt, die in `image.c` definiert sind. Die Datei `fileskel.c` ist mittels eines gestrichelten Pfeiles mit den Dateien `file*.c` verbunden, da `fileskel.c` nicht direkt zu dem Projekt gehört, sondern als Schablone zur Generierung anderer `file*.c`-Dateien dient. Dadurch kann das Programm in einfacher Weise um die Fähigkeit erweitert werden, andere Videoformate zu lesen. Die wesentlichen Algorithmen der Bildverarbeitung sind in den Dateien `calc.c`, `pupil.c`, `match.c` und `grad.c` zusammengefasst. Die Funktionen in diesen Dateien detektieren die Pupille, eliminieren Beleuchtungsgradienten und suchen die dunklen Marker. Eine kleine Funktionsbibliothek mit Algorithmen zur Matrizenverwaltung, linearen Algebra und linearen Ausgleichsrechnung ist in der Datei `simplmath.c` zusammengefasst.

Die Benutzeroberfläche wurde ebenfalls unter Verwendung offener und für alle Betriebssysteme verfügbarer Grafikbibliotheken (*Motif* bzw. *Lesstif*, s. [Heller und Ferguson, 1991](#)) erstellt. Die Interaktionsmöglichkeiten für den Benutzer wurden einfach gehalten. Im wesentlichen muss er nur eine Videodatei öffnen, die Intensitätsschwellen für die Pupillendetektion einstellen und die dunklen Bindehautmarker mit der Maus anklicken (siehe Abbildung A.2). Danach kann die Bildanalyse gestartet werden. Zum Schluss müssen die berechneten Markerpositionen in eine Datei im *MATLAB*-Format abgespeichert werden. Alle weiteren Analyseschritte (Kalibration, Filtern) können dann mit anderen Programmen wie *MATLAB* durchgeführt werden.

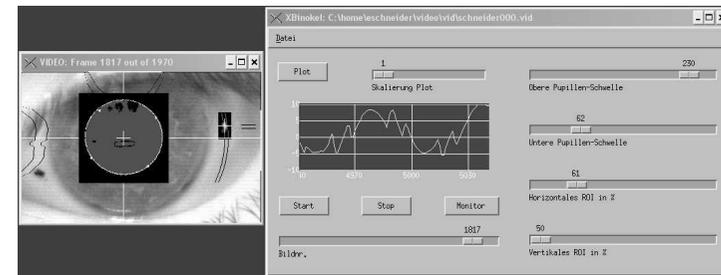


Abbildung A.2: **Benutzeroberfläche des Video-Okulographie-Programms.** Das Monitorfenster (*links*) enthält ein Bild des Auges, in dem einige Zwischenergebnisse der Bildverarbeitung dem ursprünglichen Bild überlagert sind. So ist der detektierte Pupillenrand als weißer Kreis sichtbar. Vor der Messung wurden mit einem kosmetischen Farbstoff links und rechts von der Iris dunkle Marker auf die Bindehaut aufgetragen. Der linke Marker ist unverändert zu sehen, während der rechte Marker in einer Negativdarstellung als heller Punkt in einem kleinen schwarz eingefärbten Rechteck zu sehen ist. Die überlagerten weißen Kreuze markieren die detektierten Pupillen- und Markerswerpunkte, aus denen sich die Augenposition in 3D berechnen lässt. Einige Parameter der Bildverarbeitungsalgorithmen (Schwellenwerte, Suchbereiche) können mittels Schieberegler auf der einfach gehaltenen Benutzeroberfläche eingestellt werden (*rechts*). Die ermittelten Augen-torsionen werden zur Kontrolle in einem Datendiagramm dargestellt und sind in diesem Beispiel als sinusförmig modulierte Nystagmusschläge zu erkennen.

## A.2 Pupillenrandsuche

Wie in Abschnitt 2.2.3.1 verdeutlicht, wird die Pupille über ein Schwellenkriterium detektiert: In einem binarisierten Bild werden Pixeln mit Intensitäten unterhalb der vorgegebenen Schwelle der Wert 1 zugewiesen, während alle anderen Pixel auf 0 gesetzt werden. Das hier vorgestellte Verfahren wurde bereits früher in einem anderen VOG-System eingesetzt (Zhu et al., 1999). In Abbildung A.3 sind die Pupillenpixel dunkel eingefärbt. Ausgehend von dem in Gleichung (2.1) in Abschnitt 2.2.3.1 auf Seite 28 ermittelten Schwerpunkt  $P_c$  wird das erste Pixel  $P_0$  des Pupillenrandes gesucht. Die Suche erfolgt dabei entlang einer horizontalen Richtung nach links. Dieser Richtung wird der Wert 3 zugeordnet. In einem diskreten Raum, der aus einem Pixel  $P_i$  in der Mitte und seinen 8 nächsten Nachbarn besteht, gibt es von der Mitte weg nur 8 Suchrichtungen, von denen jede einen Richtungscode erhält. Die Richtungscode sind im linken Teil der Abbildung A.3 aufgetragen.

Für Pixel  $P_0$  wird ausgehend von dem Nachbarpixel auf Position 3, das mit Sicherheit hell (keine Pupille) ist, ein weiterer dunkler (Pupillen-) Bildpunkt gesucht. Da die Suche in einem hellen Bereich anfängt und an einem dunklen Pixel endet, handelt es sich beim gefundenen Pixel um den Pupillenrand. Diesem neu gefundenen Pixel  $P_1$  wird der Richtungscode bezüglich  $P_0$  als Tangentialrichtung zugeordnet. In dem Beispiel aus Abbildung A.3 erhält also  $P_1$  den Richtungscode 2 für die Tangentialkomponente. Aus der Tangentialrichtung wird die senkrecht dazu stehende Zentrifugalrichtung berechnet; für 2 ist dies also 4.

Ausgehend von der zentrifugalen Nachbarposition wird erneut eine Suche für den nächsten dunklen Nachbarpixel gestartet. Diese Schritte werden so lange wiederholt bis der Kreis geschlossen ist und erneut  $P_0$  gefunden wird.  $P_0$  wird dabei gelöscht und durch die Werte von  $P_n$  ersetzt. Mit jedem Schritt  $i$  werden sowohl die Bildkoordinaten der gefundenen Pupillenrandpixel  $P_i$  als auch die Zentrifugalrichtungen zur Weiterverarbeitung zwischengespeichert. Während fehlerhafte Stellen im Pupillenrand anhand dieser Richtungscode in einem späteren Verarbeitungsschritt erkannt und beseitigt werden, basiert die anschließende Ellipsenapproximation auf den ebenfalls gespeicherten Koordinaten der Randpixel. Die Rechenschritte des vorgestellten Verfahrens sind in der Datei `pupil.c` enthalten (siehe Abbildung A.1).

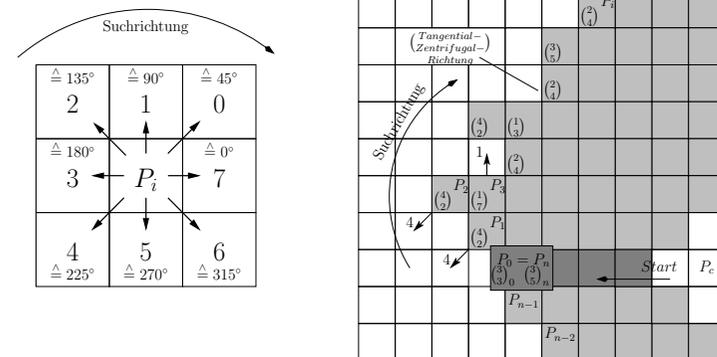


Abbildung A.3: **Schematische Darstellung der Pupillenrandsuche.** Ausgehend vom Zentrum  $P_c$  der dunklen Pupille wird ein Randpixel  $P_0$  gesucht (*rechts*), von dem aus die 8 nächsten Nachbarn auf einen hell-dunkel Übergang untersucht werden. Die 8 Nachbarpixel von  $P_i$  erhalten jeweils einen Richtungscode (*links*). Die Suche nach dem nächsten Randpixel  $P_{i+1}$  wird an der hellen, zentrifugal gelegenen Nachbarstelle von  $P_i$  gestartet, im Uhrzeigersinn durchgeführt und an der Stelle des ersten dunklen Pixels abgebrochen. Dies wird der neue Bildpunkt  $P_{i+1}$ . Der Richtungscode bezüglich  $P_i$ , an der die Suche abgebrochen wird, dient als Tangentialrichtung für  $P_{i+1}$ . Die Zentrifugalrichtung steht senkrecht dazu und zeigt in den hellen Bereich. Diese Schritte werden so lange wiederholt, bis  $P_0 = P_n$  wieder erreicht wird. Weitere Details im Text.

## A.3 Lineare Ausgleichsrechnung

Die Ausgleichsrechnung dient dazu, die Parameter bekannter mathematischer Modelle wie Geraden, Ebenen oder Ellipsen an gemessene Punktmengen anzupassen. So können z.B. die Parameter eines Kreises oder einer Ellipse so berechnet werden, dass sie die geometrische Anordnung der detektierten Pupillenrandpixel im Sinne der kleinsten Fehlerquadrate optimal beschreiben. In diesem Beispiel wäre dann der Mittelpunkt des Kreises oder der Ellipse besonders wichtig für die weitere Verarbeitung. Obwohl die Berechnungen in diesem Abschnitt zu den Grundlagen der höheren Mathematik gezählt werden können und damit keinen neuen Beitrag darstellen, werden sie hier trotzdem kurz skizziert, um einzelne Abschnitte im VOG-Programm und in der Quellcode-Datei

`simplmath.c` für spätere Änderungsanforderungen zu dokumentieren (siehe Abbildung A.1).

### A.3.1 Elimination von Beleuchtungsgradienten

Da das Auge mit punktförmigen statt mit großflächigen, homogenen (Infrarot-) Lichtquellen ausgeleuchtet wird, entstehen zwangsläufig Beleuchtungsgradienten. Diese Gradienten waren bereits der Auslöser für die Entwicklung des neuen Suchalgorithmus für Pupillen, der in Abschnitt 2.2.3.1 und der entsprechenden Abbildung 2.3 auf Seite 29 vorgestellt worden ist. Um zusätzlich die ungleichmäßige Ausleuchtung aus den Zeilen- und Spaltensummen (siehe Abbildung 2.3) oder dem Intensitätsverlauf der Marker (siehe Abbildung 2.7 auf Seite 34) zu entfernen, wurden Geraden oder Ebenen mit Mitteln der linearen Ausgleichsrechnung (siehe Meyberg und Vachenaue, 1990, S. 403ff) an die entsprechenden Pixelintensitäten angepaßt.

Eine Ebene  $E(x, y)$  ist durch die skalare Funktion  $E(x, y) = p_1 \cdot x + p_2 \cdot y + p_3$  bestimmt. Die Parameter  $p_1$  und  $p_2$  kennzeichnen dabei jeweils die Steigungen in der Richtung der Koordinatenachsen  $x$  und  $y$ ,  $p_3$  die Verschiebung der Ebene im Nullpunkt ( $x = 0, y = 0$ ) und  $E$  in unserem Fall die Lichtintensität an der Stelle  $(x, y)$ . Geht man im Falle eines Bildsensors mit  $N$  Pixeln von diskreten Pixelkoordinaten  $\underline{x} = [x_1, \dots, x_i, \dots, x_N]^T$  und  $\underline{y} = [y_1, \dots, y_i, \dots, y_N]^T$  aus, so kann man die Ebenengleichung wie folgt vektoriell aufstellen:

$$\underline{E} = \underline{A} \cdot \underline{p} \quad (\text{A.1})$$

$$\text{mit } \underline{A} = \begin{bmatrix} \underline{x} & \underline{y} & \underline{1} \end{bmatrix} \quad (\text{A.2})$$

$$\text{und mit } \underline{p} = \begin{bmatrix} p_1 & p_2 & p_3 \end{bmatrix}^T \quad (\text{A.3})$$

Es gilt nun, die Fehlerfunktion  $\varepsilon$  zwischen den tatsächlich gemessenen Pixelintensitäten  $\underline{I}$  und den Werten der Ebenengleichung (A.1) nach der Methode der kleinsten Quadrate zu minimieren:

$$\varepsilon = |\underline{A} \cdot \underline{p} - \underline{I}|^2 \stackrel{!}{=} \min \quad (\text{A.4})$$

$$\varepsilon = (\underline{A} \cdot \underline{p} - \underline{I})^T \cdot (\underline{A} \cdot \underline{p} - \underline{I}) \quad (\text{A.5})$$

$$= \underline{p}^T \cdot \underline{A}^T \cdot \underline{A} \cdot \underline{p} - 2 \cdot \underline{p}^T \cdot \underline{A}^T \cdot \underline{I} + \underline{I}^T \cdot \underline{I} \stackrel{!}{=} \min \quad (\text{A.6})$$

Nach einmaligem Differenzieren erhält man:

$$\text{grad } F(\underline{p}) = 2 \cdot \underline{A}^T \cdot \underline{A} \cdot \underline{p} - 2 \cdot \underline{A}^T \cdot \underline{I} = 0 \quad (\text{A.7})$$

$$\Rightarrow \underbrace{\underline{A}^T \cdot \underline{A}}_{\underline{D}} \cdot \underline{p} = \underline{A}^T \cdot \underline{I} \quad (\text{A.8})$$

Dieses lineare Gleichungssystem wird auch als Gauß-Normalgleichung bezeichnet, deren Auflösung nach dem Parametervektor  $\underline{p}$  die Lösung des Ausgleichsproblems aus Gleichung (A.4) liefert. Zum besseren Vergleich mit dem in der Datei `simplmath.c` (siehe Abbildung A.1) implementierten Algorithmus sei hier noch die ausgeschriebene Version von Gleichung (A.8) für eine Ebene angegeben, die nur die messbaren Größen wie Pixelkoordinaten  $x_i$  und  $y_i$  sowie deren Intensitäten  $I_i$  enthält:

$$\begin{bmatrix} \sum x_i^2 & \sum x_i y_i & \sum x_i \\ \sum x_i y_i & \sum y_i^2 & \sum y_i \\ \sum x_i & \sum y_i & N \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum x_i I_i \\ \sum y_i I_i \\ \sum I_i \end{bmatrix} \quad (\text{A.9})$$

Die Matrix  $\underline{D}$  (Designmatrix) ist symmetrisch, so dass zur effizienteren Auslastung des Rechners nur 9 der 12 Summen aus Gleichung (A.9) berechnet werden müssen. Zu einer weiteren Effizienzsteigerung führt die Tatsache, dass Gleichung (A.9) direkt über die 4 möglichen Determinanten gelöst werden kann (siehe Barth et al., 1980, S. 18). Der Vollständigkeit halber sei hier noch die Berechnung der Determinanten  $|\underline{D}|$  der Matrix  $\underline{D}$  nach der Regel von Sarrus (siehe Barth et al., 1980, S. 17) angegeben, die in der Datei `simplmath.c` zur besseren Übersicht als Makro implementiert ist:

$$|\underline{D}| = d_{11}d_{22}d_{33} + 2 \cdot d_{12}d_{23}d_{31} - d_{11}d_{23}^2 - d_{22}d_{13}^2 - d_{33}d_{12}^2 \quad (\text{A.10})$$

Einen wesentlich einfacheren Fall stellt die lineare Ausgleichsrechnung für eine Gerade im  $\mathfrak{R}^1$  dar.<sup>1</sup> Dabei muss die Geradengleichung  $G(x) = p_1 \cdot x + p_2$  z.B. an die gemessenen Intensitäten  $I_i$  angepaßt werden. Die Matrix  $\underline{A}$  aus Gleichung (A.2) nimmt hierfür die Form  $\underline{A} = \begin{bmatrix} x & 1 \end{bmatrix}$  an, so dass man mit der Designmatrix  $\underline{D} = \underline{A}^T \cdot \underline{A}$  folgendes Gleichungssystem erhält:

$$\begin{bmatrix} \sum x_i^2 & \sum x_i \\ \sum x_i & N \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum x_i I_i \\ \sum I_i \end{bmatrix} \quad (\text{A.11})$$

Substitution der Summen durch entsprechend umbenannte Matrix- und Vektorelemente führt zu folgender vereinfachten Darstellung für Gleichung (A.11) und deren Lösung mit der kramerschen Regel (siehe Barth et al., 1980, S. 17):

$$\begin{bmatrix} d_1 & d_3 \\ d_3 & d_2 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \end{bmatrix} \quad (\text{A.12})$$

$$p_1 = \frac{e_1 \cdot d_2 - e_2 \cdot d_3}{|D|} \quad (\text{A.13})$$

$$p_2 = \frac{e_2 \cdot d_1 - e_1 \cdot d_3}{|D|} \quad (\text{A.14})$$

$$\text{mit } |D| = d_1 \cdot d_2 - d_3^2 \quad (\text{A.15})$$

Die Gleichungen (A.11-A.15) sind ebenfalls in der Datei `simplmath.c` implementiert (siehe Abbildung A.1 auf Seite 118). Damit werden z.B. die Beleuchtungsgradienten aus den Zeilen- und Spaltensummen der Pixelintensitäten oder aus den konzentrisch um die Pupille angeordneten Suchbereichen für die Marker entfernt. In Abbildung 2.3 auf Seite 29 ist deutlich zu erkennen, dass trotz einer beträchtlich helleren Beleuchtung am rechten unteren Bildrand die am unteren und linken Bildrand dargestellten Summenfunktionen nach einer Gradientenelemination im wesentlichen parallel zu ihrem jeweiligen Rand verlaufen. Die Anwendung der linearen Ausgleichsrechnung bietet hier den Vorteil einer robusten Parameterschätzung, d.h., dass die Berechnungen – ähnlich wie bei einem

<sup>1</sup>Der einfachste Fall einer linearen Ausgleichsrechnung ist die Anpassung nur eines Parameters  $p$  an gegebene Messwerte  $I_i$ . In diesem Spezialfall wird die Matrix  $\underline{A} = [1]$  und damit  $\underline{D} = \underline{A}^T \cdot \underline{A} = N$ . Analog zu den Gleichungen (A.9) und (A.11) lautet das „Gleichungssystem“  $N \cdot p = \sum_{i=1}^N I_i$ , womit  $p = \sum I_i / N$  berechnet werden kann. Dies ist nichts anderes als die Rechenvorschrift für den Mittelwert der Messwerte  $I_i$ .

Mittelwert – aufgrund der Summen in den Gleichungen (A.9) und (A.11) unempfindlich gegenüber Ausreißern bzw. fehlerhaften Summanden sind.

### A.3.2 Ausgleichsrechnung für Geraden

Im vorhergehenden Abschnitt wurde bereits die Anpassung von Geraden vom Typ  $G(x) = p_1 \cdot x + p_2$  besprochen. In dieser Form sind z.B. senkrechte Geraden wie  $x = \text{konstant}$  jedoch nicht darstellbar, so dass der quadratische orthogonale Abstand zwischen einer allgemeineren Form der Geradengleichung  $p_1 x + p_2 y + p_3 = 0$  und den Messwerten minimiert werden muss:

$$\underbrace{(x, y, 1)}_q \cdot \underbrace{(p_1, p_2, p_3)}_p^T = q \cdot p = 0 \quad (\text{A.16})$$

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^N \left| \frac{q_i \cdot p}{\sqrt{p_1^2 + p_2^2}} \right|^2 = \sum_{i=1}^N \frac{(q_i \cdot p)^2}{\underbrace{p_1^2 + p_2^2}_{=1}} = \sum_{i=1}^N (p_1 x_i + p_2 y_i + p_3)^2 \stackrel{!}{=} \min \quad (\text{A.17})$$

Dieses Optimierungsproblem führt zu der Varianz-Covarianz-Matrix  $\underline{D}$ , deren kleinster Eigenwert  $\lambda_2$  zusammen mit dem zugehörigen Eigenvektor  $\varepsilon_2$  den Parametervektor  $\underline{p}$  liefert, der die Messwerte  $(x_i, y_i)$  in optimaler Weise als Gerade beschreibt:

$$\underline{D} = \begin{bmatrix} (x_i - \bar{x})^2 & (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) \\ (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) & (y_i - \bar{y})^2 \end{bmatrix} / (N - 1) = \begin{bmatrix} \sigma_x^2 & \sigma_{xy} \\ \sigma_{xy} & \sigma_y^2 \end{bmatrix} \quad (\text{A.18})$$

$$\text{mit } (\bar{x}, \bar{y}) = \sum (x_i, y_i) / N \quad (\text{A.19})$$

$$\lambda_{1/2} = \frac{\sigma_x^2 + \sigma_y^2}{2} \pm \sqrt{\left( \frac{\sigma_x^2 - \sigma_y^2}{2} \right)^2 + \sigma_{xy}^2} \quad (\text{A.20})$$

$$\underline{\varepsilon}_{1/2} = \begin{bmatrix} \sigma_y^2 - \lambda_{1/2} - \sigma_{xy} \\ \sigma_x^2 - \lambda_{1/2} - \sigma_{xy} \end{bmatrix} \quad (\text{A.21})$$

$$\Rightarrow \underline{p} = \begin{bmatrix} \underline{\varepsilon}_2 \\ -(\bar{x}, \bar{y}) \cdot \underline{\varepsilon}_2 \end{bmatrix} \quad (\text{A.22})$$

Die durch den optimalen Parametervektor  $\underline{p}$  beschriebene Gerade und der Eigenvektor  $\underline{\varepsilon}_2$  sind kollinear. Dabei entspricht der Eigenwert  $\lambda_2$  der Varianz in orthogonaler Richtung zu der optimalen Gerade, also:

$$\varepsilon_{\min} = \sum_{i=1}^N (p_1 x_i + p_2 y_i + p_3)^2 = \lambda_2 \quad (\text{A.23})$$

Der Eigenvektor  $\underline{\varepsilon}_1$  zum größeren Eigenwert  $\lambda_1$  wird zum Geradenausgleich nicht weiter verwendet. Er steht jedoch senkrecht zu  $\underline{\varepsilon}_2$  und sein Eigenwert entspricht der Varianz entlang der Geradenrichtung, so dass die Verteilung der Datenpunkte auch in dieser Richtung ausgewertet werden kann. Abbildung A.4 zeigt ein Beispiel für die Anwendung dieser Methode auf eine ellipsenförmige Punktwolke.

### A.3.2.1 Grobe Ellipsenschätzung

Wie in Abbildung A.4 gezeigt, führt die Verwendung nicht nur eines sondern beider Eigenwerte und Eigenvektoren der Varianz-Covarianz-Matrix zusammen mit dem Mittelpunkt zu einem optimalen Parametersatz, der eine Ellipse beschreibt. Diese Methode wird auch *Hauptkomponentenanalyse* genannt.

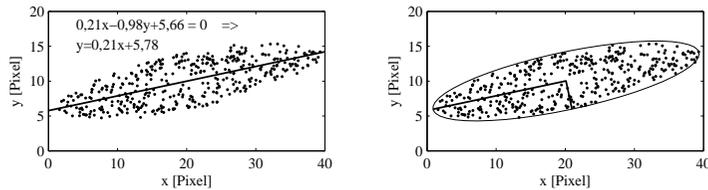


Abbildung A.4: **Geraden- (links) und Ellipsenausgleich (rechts) für eine Punktwolke.** Für die Bildkoordinaten der abgebildeten Punktwolke kann die Varianz-Covarianz-Matrix nach Gl. (A.18) berechnet werden. Anhand des kleineren Eigenwertes dieser Matrix und des zugehörigen Eigenvektors können die optimalen Parameter einer Ausgleichsgeraden ermittelt werden (links). Der kleinere Eigenwert entspricht der Varianz senkrecht zur Ausgleichsgeraden. Die zwei Eigenvektoren sind orthogonal und ergeben – mit den Wurzeln ihrer jeweiligen Eigenwerte (Standardabweichungen) skaliert – die zwei Radien einer Ellipse, die die Verteilung der Punktwolke optimal beschreibt (rechts).

Wenn man diese Analyse auf die Pupillenpixel anwendet, erhält man eine erste grobe Schätzung für die Ellipsenparameter. Die beiden Eigenvektoren geben die Orientierung der Ellipse vor, während durch die beiden Eigenwerte die Ellipsenradien bestimmt sind. Die Drehung der Ellipse um den Winkel  $\varphi$  bezüglich des Bildkoordinatensystems kann direkt aus einem der Eigenvektoren berechnet werden:

$$\varphi = \frac{1}{2} \cdot \arctan \left( \frac{2 \cdot \sigma_{xy}}{\sigma_x^2 - \sigma_y^2} \right) \quad (\text{A.24})$$

Da die Ellipsenfläche durch die Anzahl der  $N$  Pupillenpixel gegeben ist und das Verhältnis der beiden Ellipsenradien  $r_{1/2}$  dem Verhältnis der Eigenwertwurzeln entspricht, können die Ellipsenradien mit folgender Gleichung berechnet werden:

$$r_1 \cdot r_2 \cdot \pi = N \quad \text{und} \quad \frac{r_1}{r_2} = \sqrt{\frac{\lambda_1}{\lambda_2}} \quad \Rightarrow \quad r_{1/2}^2 = \frac{N}{\pi} \cdot \sqrt{\frac{\lambda_{1/2}}{\lambda_{2/1}}} \quad (\text{A.25})$$

Abbildung 2.4 auf Seite 30 verdeutlicht, dass eine solche Analyse bereits zu brauchbaren ersten Schätzungen für die Pupille führen kann. Der Pupillenrand in dieser Abbildung wurde anhand der Parameterdarstellung für eine Ellipse berechnet, die unter Einbeziehung von Gleichungen (A.18-A.25) folgende Form annimmt:

$$\begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos(\varphi) & -\sin(\varphi) \\ \sin(\varphi) & \cos(\varphi) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} r_1 \cdot \cos(\psi) \\ r_2 \cdot \sin(\psi) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{y} \end{bmatrix} \quad \text{mit } \psi \in [0; 2\pi] \quad (\text{A.26})$$

### A.3.3 Ausgleichsrechnung für Kreise

Im Spezialfall der Übereinstimmung zwischen Blickrichtung und optischer Achse der Kamera wird der Pupillenrand auf einen Kreis abgebildet, so dass folgender Ausdruck minimiert werden kann (siehe Groen, 1997, S 14):

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^N \left[ (x_i - x_0)^2 + (y_i - y_0)^2 - R^2 \right]^{\frac{1}{2}} \min \quad (\text{A.27})$$

Die in Abschnitt A.2 ermittelten  $N$  gültigen Koordinaten der Randpunkte entsprechen  $x_i$  und  $y_i$ , während die Parameter eines Kreises (Mittelpunkt und Radius) durch

$\underline{p} = (x_0, y_0, R)^T$  gegeben sind. Nach partieller Ableitung  $\partial \varepsilon / \partial \underline{p}$  erhält man mit der Substitution  $(\tilde{x}, \tilde{y}) = \sum (x_i, y_i) / N$  folgendes Gleichungssystem, das nach  $x_0$  und  $y_0$  aufgelöst werden kann:

$$\begin{bmatrix} \sum (x_i - \tilde{x}) \cdot x_i & \sum (x_i - \tilde{x}) \cdot y_i \\ \sum (y_i - \tilde{y}) \cdot x_i & \sum (y_i - \tilde{y}) \cdot y_i \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_0 \\ y_0 \end{bmatrix} = \frac{1}{2} \cdot \begin{bmatrix} \sum (x_i - \tilde{x}) \cdot (x_i^2 + y_i^2) \\ \sum (y_i - \tilde{y}) \cdot (x_i^2 + y_i^2) \end{bmatrix} \quad (\text{A.28})$$

Dieses Gleichungssystem kann mit der Kramerschen Regel ähnlich aufgelöst werden, wie in Gleichungen (A.12-A.15) skizziert. Zusätzlich muss noch  $R$  aus der partiellen Ableitung  $\partial \varepsilon / \partial R$  wie folgt berechnet werden:

$$R = \sqrt{\left[ \sum_{i=1}^N (x_i - x_0)^2 + (y_i - y_0)^2 \right] / N} \quad (\text{A.29})$$

Groen (1997) hat vorgeschlagen, die Rechenschritte der Gleichungen (A.28, A.29) iterativ zu wiederholen, um mögliche Ausreißer zu entfernen. Dazu erhält jeder Koordinatenpunkt  $(x_i, y_i)$  ein Gewicht  $w_i$ , so dass aus den Mittelwerten  $(\tilde{x}, \tilde{y})$  gewichtete Mittelwerte entstehen und  $R$  in Gleichung (A.29) ebenfalls als gewichtetes Mittel berechnet wird. Außerdem wird jeder Term in Gleichung (A.28) mit  $w_i$  gewichtet. Die Gewichte  $w_i$  werden anhand des Abstandes eines Randpunktes zum geschätzten Kreis bestimmt:  $w_i = 1/d_i$  mit  $d_i = \sqrt{(x_i - x_0)^2 + (y_i - y_0)^2} - R$ . Wir haben diesen Algorithmus in früheren Versionen des VOG-Programmes verwendet und ihn später durch eine zwar aufwendigere aber akkuratere Ellipsenschätzung ersetzt, da vor allem beim Seitwärtsblick z.B. während der Kalibration deutliche Fehler in der Parameterschätzung aufgetreten sind.

### A.3.4 Ausgleichsrechnung für Ellipsen

In den Abschnitten 2.2.3.3 und A.2 auf Seite 120 wurde skizziert, wie der Pupillenrand gesucht wird und ungültige Randpixel eliminiert werden. An die verbleibenden  $N$  Koordinatenpaare  $\underline{x}_i = (x_i, y_i)$  der gültigen Pupillenrandpixel kann eine Ellipse angepasst werden. Unter anderen Kegelschnitten wie Hyperbeln oder Kreisen kann auch eine Ellipse durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$f(\underline{x}, \underline{p}) = ax^2 + bxy + cy^2 + dx + ey + f = 0 \quad (\text{A.30})$$

$$= \underbrace{(x^2, xy, y^2, x, y, 1)}_{\underline{q}} \cdot \underbrace{(a, b, c, d, e, f)^T}_{\underline{p}} = \underline{q} \cdot \underline{p} = 0 \quad (\text{A.31})$$

Eine Ellipse unterscheidet sich von anderen Kegelschnitten dadurch, dass für Gleichung (A.30) folgende Randbedingung gilt (Fitzgibbon et al., 1999):

$$b^2 - 4ac < 0 \quad \Leftrightarrow \quad 4ac - b^2 > 0 \quad (\text{A.32})$$

Setzt man Gleichung (A.32) in die Vektorform um und beachtet dabei, dass Gleichung (A.30) durch einen beliebigen Wert – z.B.  $f$  – dividiert bzw. skaliert werden kann, so erhält man folgenden Ausdruck:

$$4ac - b^2 = \underline{p}^T \cdot \underbrace{\begin{bmatrix} 0 & 0 & 2 \\ 0 & -1 & 0 \\ 2 & 0 & 0 \\ & & \ddots \\ & & & \ddots \end{bmatrix}}_{\underline{C}} \cdot \underline{p} = \underline{p}^T \cdot \underline{C} \cdot \underline{p} = 1 \quad (\text{A.33})$$

Die Matrix  $\underline{C}$  in Gleichung (A.33) ist eine  $6 \times 6$ -Matrix, deren restliche Stellen ( $\ddots$ ) den Wert 0 haben. Gesucht ist jener optimale Parametervektor  $\underline{p}$ , der den Gesamtfehler wie folgt minimiert:

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^N [\varepsilon(\underline{x}_i, f(\underline{x}_i, \underline{p}))]^2 \stackrel{!}{=} \min \quad (\text{A.34})$$

Wenn die algebraische Distanz  $|f(\underline{x}_i, \underline{p})|$  eines Punktes mit den Koordinaten  $\underline{x}_i$  zur Ellipsenkurve  $f(\underline{x}, \underline{p})$  minimiert werden soll, ergibt sich folgendes Optimierungsproblem:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^N [f(\underline{x}_i, \underline{p})]^2 &= \sum_{i=1}^N [q_i \cdot \underline{p}]^2 = \sum_{i=1}^N (q_i \underline{p}) \cdot (\underline{p}^T q_i^T) = \underline{p}^T \cdot \underbrace{\left[ \sum_{i=1}^N q_i q_i^T \right]}_{\underline{D}} \cdot \underline{p} \quad (\text{A.35}) \\ &= \underline{p}^T \cdot \underline{D} \cdot \underline{p} \stackrel{!}{=} \min \quad (\text{A.36}) \end{aligned}$$

Die notwendige Minimierung wird unter der Randbedingung  $\underline{p}^T \cdot \underline{C} \cdot \underline{p} = 1$  aus Gleichung (A.33) durch das Auflösen des folgenden Gleichungssystems erreicht (Fitzgibbon et al., 1999):

$$\underline{D} \cdot \underline{p} = \lambda \cdot \underline{C} \cdot \underline{p} \quad (\text{A.37})$$

$$\underline{p}^T \cdot \underline{C} \cdot \underline{p} = 1 \quad (\text{A.38})$$

Der Eigenvektor  $\underline{e}$  des einzigen positiven Eigenwertes  $\lambda$  für die Matrix  $\underline{D}^{-1} \cdot \underline{C}$  liefert den Parametervektor  $\underline{p}$ , der die gesuchte Ellipse in optimaler Weise beschreibt, also  $\underline{p} = \underline{e}_{\lambda > 0}$  (Fitzgibbon et al., 1999). Die Matrix  $\underline{D}$  ist symmetrisch, so dass nicht alle  $6 \times 6 = 36$  Summen ausgewertet werden müssen. Diese Symmetrie führt daher zu einer effizienten Berechnung der Ausgleichsellipse.

#### A.3.4.1 Parameterdarstellung der Ellipsengleichung

Nach der Berechnung der optimalen Ausgleichsparameter  $\underline{p}$  (siehe Gleichung A.31) muss die Ellipse für nachfolgende Verarbeitungsschritte aus der quadratischen Form von Gleichung (A.30) in die Parameterform von Gleichung (A.26) umgewandelt werden. Dazu werden der Ellipsenmittelpunkt  $\tilde{\underline{x}}$ , die Ellipsenradien  $\underline{r}$  und der Drehwinkel  $\varphi$  benötigt:

$$\tilde{\underline{x}} = \frac{1}{4ab - c^2} \cdot \begin{bmatrix} ce - 2bd \\ cd - 2ae \end{bmatrix} \quad \text{mit } 4ab - c^2 \neq 0 \quad (\text{A.39})$$

$$\varphi = \frac{1}{2} \arctan \left( \frac{c}{a-b} \right) \quad \text{mit } a \neq b \quad (\text{A.40})$$

$$r_{1/2} = \sqrt{\frac{2 \cdot \frac{bd^2 - ced + ae^2}{4ab - c^2} - f}{a + b \pm \sqrt{(a-b)^2 + c^2}}} \quad (\text{A.41})$$

Hierbei ist vor allem der Ellipsenmittelpunkt  $\tilde{\underline{x}}$  aus Gleichung (A.39) wichtig. Während die restlichen beiden Parameter nur zur Visualisierung und zur Kontrolle einer erfolgreichen Pupillenrandsuche weiter verarbeitet werden, geht der Pupillenmittelpunkt – wie im folgenden Abschnitt beschrieben – in die weitere Berechnung der Kalibrationsparameter und der Blickrichtung ein.

## A.4 Berechnung von 3D-Augenpositionen

Die Berechnung der Augentorsion erweist sich nur in einem Spezialfall als einfach, nämlich dann, wenn der Augenmittelpunkt auf der optischen Achse der Kamera liegt und der Proband einen Punkt auf dieser Achse fixiert. In diesem Fall kann der Torsionswinkel des Auges aus den Positionen der beiden Marker im Bildkoordinatensystem direkt ermittelt werden. Obwohl die Messung unter diesen Umständen auf eine einzige Dimension, nämlich die Cyclorotation, beschränkt ist, kann diese einfache Art der Video-Okulographie durchaus sinnvoll zur Ermittlung der Augentorsion bei Fixation eingesetzt werden. In allen anderen Augenpositionen, die von diesem Spezialfall abweichen, muss die Geometrie der Projektion berücksichtigt werden, die durch die Kameraoptik sowie durch die Position und Orientierung der Kamera bezüglich des Auges gegeben ist. Diese geometrischen Parameter werden in einer Kalibrations-Prozedur ermittelt. Danach können diese Parameter verwendet werden, um dreidimensionale Augenpositionen zu berechnen.

### A.4.1 Kalibration mit Bindehautmarkern

Bei der Kalibration der geometrischen Parameter sind wir von folgenden vereinfachenden Annahmen ausgegangen:

- Das Auge wird durch eine Einheitskugel (mit Radius 1) beschrieben.
- Das Zentrum dieser Kugel liegt im Nullpunkt eines kopffesten Rechtssystems.
- Rotationen der Kugel sind nur um das Zentrum möglich.

- Translationen, deren Ursachen z.B. Verschiebungen des Auges im Kopf (Enright, 1980, 1984) oder Verschiebungen der Kamera sein können, werden vernachlässigt.
- Bei den horizontalen und vertikalen Augenbewegungen, die für die Kalibration notwendig sind, werden die dabei auftretenden Listing'schen Torsionen (Haustein, 1989; Haslwanter, 1995) vernachlässigt.
- Die Abbildungseigenschaften der Video-Kamera werden durch eine perspektivische Projektion (Zentralprojektion) beschrieben.
- Linsenverzerrungen der Kamera-Optik werden vernachlässigt.

In Anlehnung an die Konventionen, die für die Messung dreidimensionaler Augenbewegungen eingeführt wurden (Haslwanter, 1995), haben wir das gewählte Rechtssystem so definiert, dass die  $x$ -Achse der *roll*-Achse, die  $y$ -Achse der *pitch*-Achse und die  $z$ -Achse der *yaw*-Achse für Kopfbewegungen entspricht. Die Referenz-Positionen der beiden Marker im kopffesten Koordinatensystem, das durch die orthogonalen Einheitsvektoren  $\{\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}\}$  gegeben ist, wurde durch folgende zwei Einheitsvektoren definiert:

$$\mathbf{m}_{10} = \begin{bmatrix} \sqrt{1 - y_1^2 - z_1^2} \\ y_1 \\ z_1 \end{bmatrix}; \quad \mathbf{m}_{20} = \begin{bmatrix} \sqrt{1 - y_2^2 - z_2^2} \\ y_2 \\ z_2 \end{bmatrix} \quad (\text{A.42})$$

Dabei sind  $y_1, z_1, y_2$  und  $z_2$  die ersten vier Kalibrations-Parameter. Die  $x$ -Werte der Vektoren müssen nicht geschätzt werden, da die Marker auf einer Einheitskugel mit der Gleichung  $x^2 + y^2 + z^2 = 1$  liegen und die  $x$ -Werte demzufolge aus  $y$  und  $z$  berechnet werden können, wobei die positive Lösung dieser Gleichung zu den Wurzeln in Gleichung (A.42) führt. Die negative Lösung kann vernachlässigt werden, da bei Augendrehungen um weniger als  $90^\circ$  die Werte für  $x$  positiv bleiben (s. Abbildung A.5).

Die Rotationswinkel für horizontale, vertikale und torsionelle Augenbewegungen werden entsprechend mit  $\theta, \phi$  und  $\psi$  angegeben. Positive Werte für diese drei Winkel entsprechen aus der Sicht des Probanden einer Augenbewegung mit einer horizontalen Komponente nach links, einer vertikalen Komponente nach unten und einer torsionellen Komponente im Uhrzeigersinn. Die zugehörigen Rotationsmatrizen können mit folgenden Gleichungen angegeben werden:

$$\underbrace{\begin{bmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) & 0 \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}}_{=\mathbf{R}_h} \underbrace{\begin{bmatrix} \cos(\phi) & 0 & \sin(\phi) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\phi) & 0 & \cos(\phi) \end{bmatrix}}_{=\mathbf{R}_v} \underbrace{\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\psi) & -\sin(\psi) \\ 0 & \sin(\psi) & \cos(\psi) \end{bmatrix}}_{=\mathbf{R}_t} \quad (\text{A.43})$$

Aus den in Gleichung (A.43) gegebenen Matrizen kann eine Rotationsmatrix  $\mathbf{R}$  zusammengesetzt werden, die die Augenstellung beschreibt. Aufgrund der Nicht-Kommutativität dreidimensionaler Rotationen ist die Reihenfolge wichtig, mit der  $\mathbf{R}$  aus  $\mathbf{R}_h, \mathbf{R}_v$  und  $\mathbf{R}_t$  zusammengesetzt wird (Haslwanter, 1995). Zwei Rotationsreihenfolgen, die bei der Beschreibung von dreidimensionalen Augenbewegungen gebräuchlich sind, führen zu der Darstellung entweder in Helmholtz- oder in Fick-Koordinaten. Bei der Darstellung in Helmholtz-Koordinaten erfolgt erst eine vertikale Rotation um den Winkel  $\phi$ , dann eine horizontale Rotation um  $\theta$  und schließlich eine torsionelle Rotation um  $\psi$ . Bei der Darstellung in Fick-Koordinaten lautet die Reihenfolge: *horizontal, vertikal, torsionell*.

Wir haben uns für die Darstellung in Fick-Koordinaten entschieden, bei der die Gesamt-Rotationsmatrix  $\mathbf{R}$  nach einer Multiplikation der Matrizen aus Gleichung (A.43) wie folgt geschrieben werden kann (Haslwanter, 1995):

$$\mathbf{R} = \underbrace{\begin{bmatrix} \cos(\theta)\cos(\phi) & \cos(\theta)\sin(\phi)\sin(\psi) - \sin(\theta)\cos(\psi) & \cos(\theta)\sin(\phi)\cos(\psi) + \sin(\theta)\sin(\psi) \\ \sin(\theta)\cos(\phi) & \sin(\theta)\sin(\phi)\sin(\psi) + \cos(\theta)\cos(\psi) & \sin(\theta)\sin(\phi)\cos(\psi) - \cos(\theta)\sin(\psi) \\ -\sin(\phi) & \cos(\phi)\sin(\psi) & \cos(\phi)\cos(\psi) \end{bmatrix}}_{\mathbf{R}_h \cdot \mathbf{R}_v \cdot \mathbf{R}_t} \quad (\text{A.44})$$

Bei der Kalibration des VOG-Systems muss zusätzlich die Lage und die Orientierung der Kamera bezüglich des kopffesten Koordinatensystems beachtet werden. Dazu haben wir ein weiteres, kamerafestes Koordinatensystem eingeführt, das durch die orthogonalen Einheitsvektoren  $\{\mathbf{x}', \mathbf{y}', \mathbf{z}'\}$  gegeben ist. Das Koordinatensystem der Kamera ist ebenfalls ein Rechtssystem, das um den Ortsvektor  $\mathbf{k}$  aus dem Ursprung der kopffesten Koordinaten verschoben und mit der Rotationsmatrix  $\mathbf{R}_k$  gedreht wurde. Diese Transformation wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$\{\mathbf{x}', \mathbf{y}', \mathbf{z}'\} = \mathbf{R}_k \cdot (\{\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}\} - \mathbf{k}) \quad (\text{A.45})$$

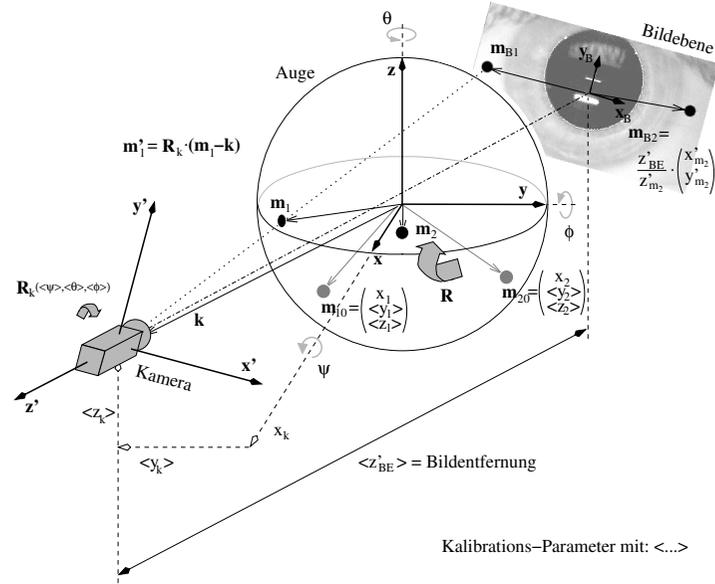


Abbildung A.5: **Projektion des Auges auf die Bildebene der Video-Kamera.** Das Auge ist durch eine Einheitskugel um den Ursprung eines kopffesten Koordinatensystems  $\{x, y, z\}$  gegeben. Augendrehungen um die Winkel  $\theta$ ,  $\phi$  und  $\psi$  erfolgen um den Ursprung und werden mit der Rotationsmatrix  $\mathbf{R}$  beschrieben. Die Referenzposition des Auges ist durch die grau eingezeichneten Marker-Ortsvektoren  $\mathbf{m}_{10}$  und  $\mathbf{m}_{20}$  definiert. Die aktuelle Augenposition ist durch die Drehung aus der Referenzposition mit  $\mathbf{R}$  definiert:  $\{\mathbf{m}_1, \mathbf{m}_2\} = \mathbf{R} \cdot \{\mathbf{m}_{10}, \mathbf{m}_{20}\}$ , wobei durch  $\mathbf{m}_1$  und  $\mathbf{m}_2$  die aktuellen Marker-Ortsvektoren gegeben sind. Das Koordinatensystem  $\{x', y', z'\}$  der Video-Kamera wurde um den Vektor  $\mathbf{k} = (x_k, y_k, z_k)^T$  aus dem Ursprung verschoben und mit  $\mathbf{R}_k$  gedreht.  $x_k$  wurde dabei willkürlich auf einen Wert  $x_k = 10 \gg 1$  gesetzt. Ein kopffester Punkt  $\mathbf{m}$  wird demnach über die Gleichung  $\mathbf{m}' = \mathbf{R}_k \cdot (\mathbf{m} - \mathbf{k})$  in den kamerafesten Punkt  $\mathbf{m}'$  transformiert. Das Auge wird mittels einer Zentralprojektion auf eine Ebene abgebildet, die parallel zu der kamerafesten  $x'y'$ -Ebene von den Einheits-Vektoren  $\{\mathbf{x}_B, \mathbf{y}_B\}$  in einer Entfernung  $z'_{BE}$  vom Kameraursprung aufgespannt wird (Kamerakonstante). Ein Punkt  $\mathbf{m}' = (x', y', z')^T$  wird demnach über die Gleichung  $\mathbf{m}_B = (x', y')^T \cdot z'_{BE} / z'$  auf den Bildpunkt  $\mathbf{m}_B$  vom  $\mathbb{R}^3$  in den  $\mathbb{R}^2$  abgebildet. Normalischierte Skalare und Winkel, Fettschrift kennzeichnet Vektoren (Kleinbuchstaben) und Matrizen (Großbuchstaben). Spitze Klammern kennzeichnen Kalibrations-Parameter.

Die Koordinaten des Pupillenmittelpunktes oder eines Markers werden im kopffesten Koordinatensystem als Punkt  $\mathbf{m}$  dargestellt und demnach über folgende Gleichung in einen Punkt  $\mathbf{m}'$  im Koordinatensystem der Kamera transformiert:

$$\mathbf{m}' = \mathbf{R}_k \cdot (\mathbf{m} - \mathbf{k}) \quad (\text{A.46})$$

Die Abbildung des Auges auf die Bildebene wird als Zentralprojektion behandelt, so dass dieser Punkt  $\mathbf{m}' = (x', y', z')^T$  unter Beachtung der Kamerakonstanten  $z'_{BE}$  (zur Erklärung siehe Abbildung A.5) über folgende Gleichung auf den Bildpunkt  $\mathbf{m}_B$  im Koordinatensystem des Kamerachips<sup>2</sup> abgebildet wird:

$$\mathbf{m}_B = \begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} \cdot \frac{z'_{BE}}{z'} \quad (\text{A.47})$$

Während der Kalibrationsmessung muss der Proband Punkte mit einer bekannten räumlichen Anordnung fixieren, die z.B. auf einem Kalibrationskreuz in horizontaler und vertikaler Richtung in definierten Abständen von  $\pm 10^\circ$  angeordnet sind, also  $\theta, \phi \in [-10^\circ; 0^\circ; +10^\circ]$ . Bezogen auf das kopffeste Koordinatensystem nimmt dabei der Pupillenmittelpunkt in der Referenzstellung  $\theta, \phi = 0^\circ$  die Position  $\mathbf{m}_0 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$  ein. Die exzentrischen Fixationen bei  $\theta, \phi = \pm 10^\circ$  werden mit  $\mathbf{m} = \mathbf{R}(\theta, \phi) \cdot \mathbf{m}_0$  berechnet, so dass die Transformationen aus Gleichungen (A.46, A.47) wie folgt ausgeschrieben werden können:

$$\mathbf{m}' = \mathbf{R}_k \cdot (\mathbf{R}(\theta, \phi, \psi = 0) \cdot \mathbf{m}_0 - \mathbf{k}) \quad (\text{A.48})$$

$$\Rightarrow \begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{bmatrix} = \mathbf{R}_k(\langle \theta_k \rangle, \langle \phi_k \rangle, \langle \psi_k \rangle) \cdot \left( \mathbf{R}(\theta, \phi) \cdot \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} x_k \\ y_k \\ z_k \end{bmatrix} \right) \quad (\text{A.49})$$

$$\mathbf{m}_B = \begin{bmatrix} x_B \\ y_B \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} \cdot \frac{\langle z'_{BE} \rangle}{z'} \quad (\text{A.50})$$

<sup>2</sup>Die Bildmitte ist als Ursprung des Bildkoordinatensystems definiert. Meist erfolgen jedoch die Bildverarbeitungsoperationen in einem Koordinatensystem mit dem Ursprung entweder in der linken oberen oder unteren Ecke. Deswegen ist vor dem Abspeichern der Ergebnisse eine entsprechende Transformation notwendig, d.h., daß bei der Verwendung eines Infrarotspiegels das Koordinatensystem ebenfalls gespiegelt werden muss.

Die Gleichungen (A.49) und (A.50) enthalten die Rechenvorschrift, mit der aus einer durch die Winkel  $\theta$  und  $\phi$  beschriebenen Blickrichtung die entsprechende Projektion des Pupillenmittelpunkts  $\mathbf{m}_B$  auf die Oberfläche des Bildsensors ermittelt werden kann. Die Kalibrationsparameter sind wie in Abbildung A.5 durch spitze Klammern hervorgehoben. Sie werden anhand der folgenden Optimierungsaufgabe im Bildkoordinatensystem geschätzt<sup>3</sup>:

$$\sum_{\text{alle Fixationen}} \left[ (x_{B,ist} - x_B)^2 + (y_{B,ist} - y_B)^2 \right] \stackrel{!}{=} \min \quad (\text{A.51})$$

Der Anfangssatz der Kalibrationsparameter  $p_{ini} = \{\langle y_k \rangle, \langle z_k \rangle, \langle \theta_k \rangle, \langle \phi_k \rangle, \langle \psi_k \rangle, \langle z'_{BE} \rangle\}$  ist abhängig von den optischen und geometrischen Eigenschaften der benutzten Kamera-konfiguration. Sobald die Kalibrationsparameter nach Anwendung der Optimierungsaufgabe aus Gleichung (A.51) bekannt sind, können aus allen nachfolgend erhobenen Bildkoordinaten  $\mathbf{m}_B$  der Pupillenmittelpunkte die Blickrichtungswinkel  $\theta$  und  $\phi$  berechnet werden. Die Umkehrung der in Gleichungen (A.49, A.50) beschriebenen Operationen ist jedoch nicht einfach, da eine Abbildung vom  $\mathfrak{R}^2$  in den  $\mathfrak{R}^3$  nicht eindeutig ist. Jeder Bildpunkt  $\mathbf{m}_B$  besitzt nicht nur einen sondern eine Schar von Lösungen, die alle auf der Verbindungsgeraden zwischen dem Kameraursprung und dem Bildpunkt  $\mathbf{m}_B$  enthalten sind (siehe Abbildung A.5). Da aber bekannt ist, dass der Pupillenmittelpunkt auf der Augenoberfläche enthalten ist, ist dessen Ortsvektor durch den Schnittpunkt zwischen dieser Geraden und der Einheitskugel gegeben. Der Richtungsvektor  $\mathbf{v}'$  der Verbindungsgeraden ist im Koordinatensystem der Kamera gegeben durch  $\mathbf{v}' = [x_B, y_B, z'_{BE}]$  und kann über folgende Gleichung in das kopffeste Koordinatensystem des Auges transformiert werden:

$$\mathbf{v} = \mathbf{R}_k^{-1} \cdot \mathbf{v}' = \mathbf{R}_k^{-1} (\langle \theta_k \rangle, \langle \phi_k \rangle, \langle \psi_k \rangle) \cdot \begin{bmatrix} x_B \\ y_B \\ \langle z'_{BE} \rangle \end{bmatrix} \quad (\text{A.52})$$

Der gesuchte Schnittpunkt ergibt sich durch Substitution der Geradengleichung in die Kugelgleichung:

<sup>3</sup>Die Optimierung aus Gl. (A.51) erfolgt in MATLAB z.B. durch folgende Funktionsaufrufe:  
`p_ini=[0 0 [90 90 0]/(pi/180) -1000];`  
`p=fminsearch('fix_zu_mb', p_ini, optimset('Display','off'), xk, m_b,`  
`m_b_fix);` Die Fixationskoordinaten `m_b_fix` können mit der Funktion `subclust` ermittelt werden.

$$(\mathbf{x} - \mathbf{m})^2 = r^2 \quad \text{mit } \mathbf{m} = \mathbf{0} \quad \text{und } r = 1, \quad \text{also } \mathbf{x}^2 = 1 \quad (\text{A.53})$$

$$\mathbf{x} = \mathbf{k} + t \cdot \mathbf{v} \quad (\text{A.54})$$

Substitution von (A.54) in (A.53) führt zur quadratischen Gleichung (A.59), deren Lösungen  $t_{1/2}$  in (A.54) eingesetzt werden müssen, um die gesuchten Schnittpunkte zu erhalten. Von den zwei Lösungen der Gleichungen (A.54) und (A.59) ist jene gültig, deren Abstand zum Kameraursprung geringer ist.

$$a \cdot t^2 + b \cdot t + c = 0 \quad \text{mit} \quad (\text{A.55})$$

$$a = \mathbf{v}^T \cdot \mathbf{v} \quad (\text{A.56})$$

$$b = 2 \cdot \mathbf{v}^T \cdot \mathbf{k} \quad (\text{A.57})$$

$$c = \mathbf{k}^T \cdot \mathbf{k} \quad (\text{A.58})$$

$$\Rightarrow t_{1/2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad (\text{A.59})$$

Der bisher skizzierte Lösungsweg erlaubt nur die Messung zweidimensionaler Augenbewegungen, da nur die Winkel  $\theta$  und  $\phi$  ausgewertet wurden. Will man zusätzlich den Augentorsionswinkel  $\psi$  messen, dann müssen die Koordinaten  $\mathbf{m}_1$  und  $\mathbf{m}_2$  beider Bindehautmarker analog der für die Pupille gültigen Gleichungen (A.54) und (A.59) berechnet werden. Aus den so berechneten Markerkoordinaten kann im Kopfkoordinatensystem folgendes orthonormale Dreibein gebildet werden:

$$\mathbf{M} = \{\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y, \mathbf{e}_z\} \quad \text{mit } \mathbf{e}_x = \frac{\mathbf{m}_1 + \mathbf{m}_2}{|\mathbf{m}_1 + \mathbf{m}_2|}, \quad \mathbf{e}_z = \frac{\mathbf{m}_1 \times \mathbf{m}_2}{|\mathbf{m}_1| \cdot |\mathbf{m}_2|} \quad \text{und } \mathbf{e}_y = \mathbf{e}_z \times \mathbf{e}_x \quad (\text{A.60})$$

Wenn  $\mathbf{M}_0$  das Dreibein der Bindehautmarker in der Referenzposition und  $\mathbf{M}$  die aktuellen Markerpositionen beschreibt, so ist die dreidimensionale Augendrehung mittels der Drehmatrix  $\mathbf{R}$  durch nachfolgende Gleichung (A.61) bestimmt, die anhand von Glei-

chung (A.62) nach  $\mathbf{R}$  aufgelöst werden kann, um die aktuelle Augenposition zu berechnen.

$$\mathbf{M} = \mathbf{R} \cdot \mathbf{M}_0 \quad (\text{A.61})$$

$$\Rightarrow \mathbf{R} = \mathbf{M} \cdot \mathbf{M}_0^{-1} \quad (\text{A.62})$$

Die Drehmatrix  $\mathbf{R}$  kann über die Rechenvorschrift in Gleichung (A.63) in einen Rotationsvektor  $\mathbf{r}$  umgewandelt werden (Haslwanter, 1995), aus dem über Gleichung (A.65) direkt die aktuelle Augenposition, d.h. die horizontalen, vertikalen und torsionalen Drehwinkel  $\theta_r$ ,  $\phi_r$  und  $\psi_r$  berechnet werden können.

$$\mathbf{r} = \frac{1}{1 + (R_{11} + R_{22} + R_{33})} \cdot \begin{bmatrix} R_{32} - R_{23} \\ R_{13} - R_{31} \\ R_{21} - R_{12} \end{bmatrix} \quad (\text{A.63})$$

$$\text{mit } \mathbf{R} = \begin{bmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} \end{bmatrix} \quad (\text{A.64})$$

$$\begin{bmatrix} \theta_r \\ \phi_r \\ \psi_r \end{bmatrix} = 2 \cdot \arctan(\mathbf{r}) \cdot \frac{180}{\pi} \quad (\text{A.65})$$

Der in den Gleichungen A.52-A.65 skizzierte Lösungsweg bietet den Vorteil, dass die Augenpositionen direkt aus den Bildkoordinaten der Marker berechnet werden können, ohne eine rechenintensive iterative Optimierung durchführen zu müssen. Der entscheidende Schritt dazu war die Ermittlung der Schnittpunkte zwischen Projektionsgeraden und Augenoberfläche (siehe Gleichungen (A.53, A.54)). Ein weiterer Schritt, der zu einer Beschleunigung der Winkelberechnung führt, ist die Formulierung des Dreibeins in Gleichung (A.60) und die anschließende Berechnung der Rotationsmatrix durch Inversion der Matrix  $\mathbf{M}_0$  in Gleichung (A.60).

## Literaturverzeichnis

- [1] ANDERSON JH und PRECHT W. Otolith responses of extraocular muscles during sinusoidal roll rotations. *Brain Res*, 160: 150–154, 1979.
- [2] ANGELAKI DE und PERACHIO AA. Contribution of irregular semicircular canal afferents to the horizontal vestibuloocular response during constant velocity rotation. *J Neurophysiol*, 69: 996–999, 1993.
- [3] BACSI AM und COLEBATCH JG. Anodal vestibular stimulation does not suppress vestibular reflexes in human subjects. *Exp Brain Res*, 150: 525–528, 2003.
- [4] BÁRÁNY R. Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. *Monatsschr Ohrenheilk*, 40: 193–297, 1906.
- [5] BÁRÁNY R. *Physiologie und Pathologie des Bogengangsapparates beim Menschen*. Deuticke, Wien, 1907.
- [6] BÁRÁNY R. Weitere Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. *Monatsschr Ohrenheilk*, 41: 477–526, 1907.
- [7] BARTH F, MÜHLBAUER P, NIKOL F und WÖRLE K. *Mathematische Formeln und Definitionen*. J. Lindauer Verlag (Schaefer), München, 1980.
- [8] BENSE S, STEPHAN T, YOUSRY TA, BRANDT T und DIETREICH M. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol*, 85: 886–899, 2001.
- [9] BENSON AJ, HUTT ECB und BROWN SF. Thresholds for the perception of whole body angular movement about a vertical axis. *Aviat Space Environ Med*, 60(3): 205–213, 1989.

- [10] BERGAMIN O, BIZZARI S und STRAUMANN D. Ocular torsion during voluntary blinks in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 11: 3438–3443, 2002.
- [11] BLANKS RHI, CURTHOYS IS und MARKHAM CH. Planar relationships of the semicircular canals in man. *Acta Otolaryngol*, 80: 185–196, 1975.
- [12] BRACKMANN T. The galvanic test of vestibular system using slow phase velocity: Indications and normal values. *HNO*, 34: 508–510, 1986.
- [13] BRANDT T und DIETERICH M. Vestibular syndromes in the roll plane: Topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol*, 36: 337–347, 1994.
- [14] BRANDT T, DIETERICH M und DANEK A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol*, 35: 528–534, 1994.
- [15] BRANDT T, STRUPP M, ARBUSOW V und DIERINGER N. Plasticity of the vestibular system: central compensation and sensory substitution for vestibular deficits. *Adv Neurol*, 73: 297–309, 1997.
- [16] BRESON K, ELBERLING C und FANGEL J. Galvanic nystagmography. *Acta Otolaryngol*, 71: 449–455, 1971.
- [17] BREUER J. Sitzungsberichte der k.u.k Gesellschaft der Ärzte. Sitzung vom 14.11.1873. *Anzeiger der kuk Gesellschaft der Ärzte*, 7, 1873. Nachdruck in Mach, E. Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen. Leipzig: 97–100, 1875.
- [18] BREUER J. Neue Versuche an den Ohrbogengängen. *Pflüg Arch*, 44: 135–152, 1889.
- [19] BUCHER UJ, MAST F und BISCHOF N. An analysis of ocular counterrolling in response to body positions in three-dimensional space. *J Vestib Res*, 2: 213–220, 1992.
- [20] BÜTTNER U, BÜTTNER-ENNEVER JA und HENN V. Vertical eye movement related activity in the rostral mesencephalic reticular formation of the alert monkey. *Brain Res*, 130: 239–252, 1977.

- [21] BÜTTNER-ENNEVER JA, BÜTTNER U, COHEN B und BAUMGARTNER G. Vertical gaze paralysis and the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus. *Brain*, 32: 125–149, 1982.
- [22] BUYS E. Beitrag zum Studium des Galvanischen Nystagmus mit Hilfe der Nystagmographie. *Mtschr Ohrenheilk*, 43: 801–803, 1909.
- [23] CLARKE AH, ENGELHORN A, HAMANN C und SCHÖNFELD U. Measuring the otolith-ocular response by means of unilateral radial acceleration. *Ann NY Acad Sci*, 871: 387–391, 1999.
- [24] CLARKE AH, TEIWES W und SCHERER H. Video-oculography – An alternative method for measurement of three-dimensional eye movements. In: R Schmid und D Zambambieri, Eds., *Oculomotor Control and Cognitive Processes*, Elsevier, Amsterdam, 431–443, 1991.
- [25] COLLEWIJN H, VAN DER STEEN J und STEINMAN RM. Human eye movements associated with blinks and prolonged eyelid closure. *J Neurophysiol*, 54(1): 11–27, 1985.
- [26] CRAWFORD JD und VILLIS T. Generation of torsional and vertical eye position signals by the interstitial nucleus of Cajal. *Science*, 252: 1551–1553, 1991.
- [27] CRAWFORD JD und VILLIS T. Role of the primate 3-d neural integrator in ocular counterroll during head tilt. *Soc Neurosci Abstr*, 25: 6, 1999.
- [28] CRUM BROWN A. On the sense of rotation and the anatomy and physiology of the semicircular canals of the internal ear. *J Anat Physiol*, 8, 1874. Nachdruck in Mach, E. Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen. Leipzig: 100–102, 1875.
- [29] CURTHOYS IS. Vestibular compensation and substitution. *Curr Opin Neurol*, 13(1): 27–30, 2000.
- [30] CURTHOYS IS. Generation of the quick phase of horizontal vestibular nystagmus. *Exp Brain Res*, 143: 397–405, 2002.

- [31] CURTHOYS IS, DAI MJ und HALMAGYI GM. Human ocular torsional position before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res*, 85: 218–225, 1991.
- [32] CURTHOYS IS und HALMAGYI GM. Vestibular compensation: A review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *J Vestib Res*, 5(2): 67–107, 1995.
- [33] DAI M, KLEIN A, COHEN B und RAPHAN T. Model-based study of the human cupular time constant. *J Vestib Res*, 9: 293–301, 1999.
- [34] DAY BL, SÉVERAC CAUQUIL A, BARTOLOMEI L, PASTOR MA und LYON IN. Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: A vestibularly driven balance protection mechanism. *J Physiol*, 500: 661–672, 1997.
- [35] DICHGANS J, HELD R, YOUNG LR und BRANDT T. Moving visual scenes influence the apparent direction of gravity. *Science*, 178: 1217–1219, 1972.
- [36] DIERINGER N. 'Vestibular compensation': Neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Prog Neurobiol*, 46(2-3): 97–129, 1995.
- [37] DIETERICH M und BRANDT T. Ocular torsion and perceived vertical in oculomotor, trochlear and abducens nerve palsies. *Brain*, 116: 1095–1104, 1993.
- [38] DIETERICH M und BRANDT T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol*, 33(3): 292–299, 1993.
- [39] DIETERICH M und BRANDT T. Vestibular syndromes in the roll plane: Topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol*, 36: 337–347, 1994.
- [40] VAN EGMOND AAJ, GROEN JJ und JONKEES LBW. The mechanics of the semicircular canal. *J Physiol*, 110: 1–17, 1949.
- [41] ENRIGHT JT. Ocular translation and cyclotorsion due to changes in fixation distance. *Vision Res*, 20: 595–601, 1980.
- [42] ENRIGHT JT. Saccadic anomalies: Vergence induces large departures from ball and socket behaviour. *Vision Res*, 24: 301–308, 1984.

- [43] EVINGER C, SHAW M, PECK C, MANNING K und BAKER R. Blinking and associated eye movements in humans, guinea pigs, and rabbits. *J Neurophysiol*, 52(2): 323–339, 1984.
- [44] EWALD JR. Die Abhängigkeit des galvanischen Schwindels vom inneren Ohr. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften*, 42: 753–755, 1890.
- [45] EWALD JR. *Physiologische Untersuchungen über das Endorgan des N. Octavus*. Bergmann, Wiesbaden, 1892.
- [46] FERMAN L, COLLEWIJN H und VAN DEN BERG AV. A direct test of Listing's law. II. Human ocular torsion measured under dynamic conditions. *Vision Res*, 27(6): 939–951, 1987.
- [47] FERNÁNDEZ C und GOLDBERG JM. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *J Neurophysiol*, 34: 661–675, 1971.
- [48] FERNÁNDEZ C und GOLDBERG JM. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *J Neurophysiol*, 34: 661–675, 1971.
- [49] FERNÁNDEZ C und GOLDBERG JM. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. *J Neurophysiol*, 39: 970–984, 1976.
- [50] FETTER M und ZEE DS. Recovery from unilateral labyrinthectomy in rhesus monkeys. *J Neurophysiol*, 59(2): 370–393, 1988.
- [51] FITZGIBBON AW, PILU M und FISHER RB. Direct least squares fitting of ellipses. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 21(5): 476–480, 1999.
- [52] FOWLER R. Experiments and observations relative to the influence lately discovered by Mr. Galvani and commonly called animal electricity. London, 1793.
- [53] FRIEDMANN G. The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. *Brain*, 93: 313–328, 1970.

- [54] GALIANA HL. A nystagmus strategy to linearize the vestibulo-ocular reflex. *IEEE Trans Biomed Eng*, 38(6): 532–543, 1991.
- [55] GALVANI L. De viribus electricitatis in motu musculari commentarius. *De Bononiensi Scientiarum et Artium Instituto atque Academia Comentarum*, 7, 1791.
- [56] GLASAUER S, DIETERICH M und BRANDT T. Simulation of pathological ocular counter-roll and skew-torsion by a 3-D mathematical model. *NeuroReport*, 10(9): 1843–1848, 1999.
- [57] GLASAUER S, HOSHI M, KEMPERMANN U, EGGERT T und BÜTTNER U. Three-dimensional eye position and slow phase velocity in humans with down-beat nystagmus. *J Neurophysiol*, 89: 338–354, 2003.
- [58] GOLDBERG JM und FERNÁNDEZ C. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of squirrel monkey. III. Variations among units in their discharge properties. *J Neurophysiol*, 34: 676–684, 1971.
- [59] GOLDBERG JM, FERNÁNDEZ C und SMITH CE. Responses of vestibular afferents in the squirrel monkey to externally applied currents. *Brain Res*, 252: 156–160, 1982.
- [60] GOLDBERG JM, SMITH CE und FERNÁNDEZ C. Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of squirrel monkey. *J Neurophysiol*, 51: 1236–1256, 1984.
- [61] GOLTZ FL. Über die physiologische Bedeutung der Bogengänge des Ohrlabyrinths. *Pflüg Arch*, 3: 172–192, 1870.
- [62] GOOSSENS HH und VAN OPSTAL AJ. Blink-perturbed saccades in monkey. I. Behavioral analysis. *J Neurophysiol*, 83(6): 3411–3429, 2000.
- [63] GRAPENGIESSER CJC. *Versuche den Galvanismus zur Heilung einiger Krankheiten anzuwenden*. Myliussische Buchhandlung, Berlin, 1801.
- [64] GREEN AM und GALIANA HL. Hypothesis for shared central processing of canal and otolith signals. *J Neurophysiol*, 80(4): 2222–2228, 1998.

- [65] GROEN E. Orientation to gravity: Oculomotor and perceptual responses in man. Dissertation, Universiteit, Utrecht, 1997.
- [66] HAIN TC, ZEE DS und MORDES M. Blink-induced saccadic oscillations. *Ann Neurol*, 19: 299–301, 1986.
- [67] HALMAGYI GM und CURTHOYS IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*, 45(7): 737–739, 1988.
- [68] HASLWANTER T. Mathematics of three-dimensional eye rotations. *Vision Res*, 35: 1727–1739, 1995.
- [69] HASLWANTER T und MOORE ST. A theoretical analysis of three-dimensional eye position measurement using polar cross-correlation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 42: 1053–1061, 1995.
- [70] HAUSTEIN W. Considerations on Listing's law and the primary position by means of a matrix description of eye position control. *Biol Cybern*, 60: 411–420, 1989.
- [71] HELLER D und FERGUSON PM. *Motif Programming Manual*. O'Reilly, Sebastopol, USA, 1991.
- [72] HIGHSTEIN SM, RABBITT RD und BOYLE R. Determinants of semicircular canal afferent response dynamics in the toadfish, *Opsanus tau*. *J Neurophysiol*, 75: 575–596, 1996.
- [73] HITZIG E. *Der Schwindel (Vertigo)*. Alfred Hölder, Wien, 1898.
- [74] HITZIG E. Über die beim Galvanisieren des Kopfes entstehenden Störungen der Muskelinnervation und der Vorstellung vom Verhalten im Raume. In: E Hitzig, Ed., *Physiologische und klinische Untersuchungen über das Gehirn. Bd. 1: Untersuchungen über das Gehirn*, August Hirschwald, Berlin, 336–385, 1904.
- [75] HOWARD IP und EVANS JP. The measurement of eye torsion. *Vision Res*, 3: 447–455, 1963.
- [76] INGLIS TJ, SHUPERT CL, HLAVACKA F und HORAK FB. Effect of galvanic vestibular stimulation on human postural responses during support surface translations. *J Neurophysiol*, 73: 896–900, 1995.

- [77] IVANENKO YP, GRASSO R und LACQUANTINI F. Effect of gaze on postural responses to neck proprioceptive and vestibular stimulation in humans. *J Physiol*, 519: 301–314, 1999.
- [78] JACOBI M. Beobachtungen bey der medicinischen Anwendung der Voltaschen Säule. In: CF Hellwag, Ed., *Erfahrungen über die Kräfte des Galvanismus und Betrachtungen über desselben chemische und physiologische Wirkungen*, Friedrich Perthes, Berlin, 1802.
- [79] JAHN K, NAESSL A, SCHNEIDER E, STRUPP M, BRANDT T und DIETERICH M. Inverse U-shaped curve for age dependency of torsional eye movement responses to galvanic vestibular stimulation. *Brain*, 126: 1579–1589, 2003.
- [80] JAHN K, STRUPP M, SCHNEIDER E, DIETERICH M und BRANDT T. Differential effects of vestibular stimulation on walking and running. *NeuroReport*, 11(8): 1745–1748, 2000.
- [81] JONGKEES LBW, MAAS JPM und PHILIPSZON AJ. Clinical nystagmography. A detailed study of electro-nystagmography in 341 patients with vertigo. *Pract Otorhinolaryngol*, 24: 65–93, 1962.
- [82] KATSARKAS A, GALIANA H und SMITH H. Does the vestibulo-ocular reflex (VOR) merit redefinition? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 105(5): 633–640, 1991.
- [83] KLEINE JF. Reaktionen primärer Afferenzen auf galvanische Labyrinthstimulation. Dissertation, Freie Universität, Berlin, 2000.
- [84] KLEINE JF und GRÜSSER O. Responses of rat primary afferent vestibular neurons to galvanic polarization of the labyrinth. *Ann NY Acad Sci*, 781: 639–641, 1996.
- [85] KLEINE JF, GULDIN WO und CLARKE AH. Variable otolith contribution to the galvanically induced vestibulo-ocular reflex. *NeuroReport*, 10: 1143–1148, 1999.
- [86] KLIEM EM und CRAWFORD JD. Human oculomotor system accounts for 3-D eye orientation in the visual-motor transformation for saccades. *J Neurophysiol*, 80: 2274–2294, 1998.

- [87] KÖNIG W. Ein galvanisches Element aus der Partherzeit? *Forschungen und Fortschritte*, 14(1): 8–9, 1938.
- [88] LEE C, ZEE DS und STRAUMANN D. Saccades from torsional offset positions back to listing's plane. *J Neurophysiol*, 83: 3241–3255, 2000.
- [89] LOBEL E, KLEINE JF, BIHAN DL, LEROY-WILLIG A und BERTHOZ A. Functional mri of galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol*, 80: 2699–2709, 1998.
- [90] LORENTE DE NÓ R. The regulation of eye position and movements induced by the labyrinth. *Laryngoscope*, 42: 233–332, 1932.
- [91] LÖWENSTEIN O. The effect of galvanic polarization on the impulse discharge from sensory endings in the isolated labyrinth of the thornback ray. *J Physiol*, 127: 104–117, 1955.
- [92] MACDOUGALL HG, BRIZUELA AE, BURGESS AM und CURTHOYS IS. Between-subject variability and within-subject reliability of the human eye-movement response to bilateral galvanic (dc) vestibular stimulation. *Exp Brain Res*, 144: 69–78, 2002.
- [93] MACH E. Physikalische Versuche über den Gleichgewichtssinn des Menschen. *Sitzungsberichte der Wiener Akademie*, 68, 1873.
- [94] MACH E. Versuche über den Gleichgewichtssinn. Zweite und dritte Mittheilung. *Sitzungsberichte der Wiener Akademie*, 69, 1874.
- [95] MACH E. *Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen*. Engelmann, Leipzig, 1875.
- [96] MACH E. *Die Analyse der Empfindungen und das Verhältnis des Physischen zum Psychischen*. Fischer, Jena, 1902.
- [97] MACKENZIE GW. Klinische Studien über die Funktionsprüfungen des Labyrinthes mittels des galvanischen Stroms. *Arch Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk*, 77: 1–18, 1908.

- [98] MACKENZIE GW. Klinische Untersuchungen über die labyrinthären Gleichgewichtsstörungen mit besonderer Berücksichtigung der allgemeinen Prüfungsverfahren und des Goniometers. *Arch Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk*, 78: 1–13, 1909.
- [99] MENIÈRE P. Memoires sur les lésions de l'oreille interne donnant lieu á des symptomes ce congestion cérébrale apoplectiforme. *Gazette médicale de Paris*, 597–601, 1861.
- [100] MERFELD DM. Modeling the vestibulo-ocular reflex of the squirrel monkey during eccentric rotation and roll tilt. *Exp Brain Res*, 106: 123–134, 1995.
- [101] MERFELD DM, TEIWES W, CLARKE AH, SCHERER H und YOUNG LR. The dynamic contributions of the otolith organs to human ocular torsion. *Exp Brain Res*, 110: 315–321, 1996.
- [102] MERFELD DM, ZUPAN L und PETERKA RJ. Humans use internal models to estimate gravity and linear acceleration. *Nature*, 398: 615–618, 1999.
- [103] MERFELD DM, ZUPAN LH und GIFFORD CA. Neural processing of gravito-inertial cues in humans. II. Influence of the semicircular canals during eccentric rotation. *J Neurophysiol*, 85: 1648–1660, 2001.
- [104] MEYBERG K und VACHENAUER P. *Höhere Mathematik 1. Differential- und Integralrechnung Vektor und Matrizenrechnung*. Springer, Berlin, 1990.
- [105] MILLER EF. Counterrolling of the human eyes produced by head tilt with respect to gravity. *Acta Otolaryngol*, 54: 479–501, 1962.
- [106] MINOR LB und GOLDBERG JM. Vestibular-nerve inputs to the vestibulo-ocular reflex: A functional-ablation study in the squirrel monkey. *J Neurosci*, 11(6): 1638–1648, 1991.
- [107] MITTELSTAEDT H. New diagnostic tests for the function of utricles, succules and somatic graviceptors. *Acta Otolaryngol Suppl*, 520: 188–193, 1995.
- [108] MOORE ST, CURTHOYS IS und MCCOY SG. VTM – An image-processing system for measuring ocular torsion. *Comput Methods Programs Biomed*, 35: 219–230, 1991.
- [109] MOORE ST, HASLWANTER T, CURTHOYS IS und SMITH ST. A geometric basis for measurement of three-dimensional eye position using image processing. *Vision Res*, 36: 445–459, 1996.
- [110] NEUMANN H. In: *Monatsschr Ohrenheilk*, Band 41, 351–356, 1907.
- [111] VAN OPSTAL J und GOOSSENS J. Superior colliculus activity during blink-perturbed saccades: Implications for saccade control models. *Soc Neurosci Abstr*, 25: 1922, 1999.
- [112] OTT D, GEHLE F und ECKMILLER R. Video-oculographic measurement of 3-dimensional eye rotations. *Neurosci Methods*, 35(3): 229–234, 1990.
- [113] PETERKA RJ. Response characteristics of the human torsional vestibuloocular reflex. *Ann NY Acad Sci*, 656: 877–879, 1992.
- [114] PURKINJE JE. Beiträge zur näheren Kenntnis des Schwindels aus heautognostischen Daten. *Medicinische Jahrbücher des kaiserlich-königlichen österreichischen Staates*, 6: 79–125, 1820.
- [115] PURKINJE JE. Ueber die physiologische Bedeutung des Schwindels und die Beziehung desselben zu den neuesten Untersuchungen über die Hirnfunctionen. *Rusts Magazin der gesammten Heilkunde, mit besonderer Rücksicht auf das allgemeine Sanitäts-Wesen im Königlich Preussischen Staate*, 23: 284–310, 1827.
- [116] RABBIT RD. Directional coding of three-dimensional movements by the vestibular semicircular canals. *Biol Cybern*, 80(6): 417–431, 1999.
- [117] RAMBOLD H, SPRENGER A und HELMCHEN C. Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J Neurophysiol*, 88: 1220–1233, 2002.
- [118] REY CG und GALIANA HL. Transient analysis of vestibular nystagmus. *Biol Cybern*, 69: 395–405, 1993.
- [119] RIDDER WH und TOMLINSON A. Suppression of contrast sensitivity during eyelid blinks. *Vision Res*, 33(13): 1795–1802, 1993.

- [120] RITTER JW. Beweis, daß ein beständiger Galvanismus den Lebensprozeß in dem Thierreich begleitet: nebst neuen Versuchen und Bemerkungen über den Galvanismus. Weimar: Industrie-Comptoir, 1798.
- [121] ROBINSON DA. A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans Biomed Eng*, BME-10: 137–145, 1963.
- [122] ROBINSON DA. The use of control system analysis in the neurophysiology of eye movements. *Annu Rev Neurosci*, 4: 463–503, 1981.
- [123] ROBINSON DA, ZEE DS, HAIN TC, HOLMES A und ROSENBERG LF. Alexander's law: its behaviour and origin in the human vestibulo-ocular reflex. *Ann Neurol*, 16(6): 714–722, 1984.
- [124] VON ROMBERG G, VON HOLST E und DODEN W. Über Zusammenhänge zwischen Wahrnehmung und objektivem Geschehen bei Wechselstromreizung des Vestibularapparates und optokinetischer Pendelreizung der Retina. *Pflüg Arch*, 254: 98–106, 1951.
- [125] VON ROMBERG G und OHM J. Ergebnisse der Spiegelnystagmographie. *Gräfes Arch Ophthalm*, 146: 388–402, 1944.
- [126] SCHNEIDER E, GLASAUER S, BRANDT T und DIETERICH M. Nonlinear nystagmus processing causes torsional VOR nonlinearity. In: T Brandt, B Cohen und C Siebold, Eds., *The Oculomotor and Vestibular Systems: Their Function and Disorders*, Ann NY Acad Sci, Band 1004, in press, 2003.
- [127] SCHNEIDER E, GLASAUER S und DIETERICH M. Dynamic properties of human ocular torsion induced by AC galvanic vestibular stimulation. *Soc Neurosci Abstr*, 25: 660, 1999.
- [128] SCHNEIDER E, GLASAUER S und DIETERICH M. Central processing of human ocular torsion analyzed by galvanic vestibular stimulation. *NeuroReport*, 11(7): 1559–1563, 2000.
- [129] SCHNEIDER E, GLASAUER S und DIETERICH M. Ocular torsion induced by natural and galvanic vestibular stimulation: A comparison. *Soc Neurosci Abstr*, 26: 1993, 2000.

- [130] SCHNEIDER E, GLASAUER S und DIETERICH M. Diagnosis of vestibular imbalance in the blink of an eye. *Soc Neurosci Abstr*, 27: 1993, 2001.
- [131] SCHNEIDER E, GLASAUER S und DIETERICH M. Comparison of human ocular torsion patterns during natural and galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol*, 87: 2064–2073, 2002.
- [132] SCHNEIDER E, GLASAUER S und DIETERICH M. Eye torsion after blinks reveals vestibular imbalance. *J Neurol Suppl*, 249(1): 101, 2002.
- [133] SCHNEIDER E, GLASAUER S und DIETERICH M. Diagnosis of vestibular imbalance in the blink of an eye. *submitted*, 2003.
- [134] SCHNEIDER E, LANGE A, GLASAUER S, WEISS A und DIETERICH M. A video-based algorithm for measuring three-dimensional eye movements with scleral markers. In: T Haslwanter, Ed., *Workshop on the coordination of developments of video systems for the measurement of 3-dimensional eye movements*. Tübingen, 30. Nov - 2. Dez, 1999.
- [135] SEIDMAN SH, LEIGH RJ, TOMSAK RL, GRANT MP und DELL'OSSO LF. Dynamic properties of the human vestibulo-ocular reflex during head rotations in roll. *Vision Res*, 5: 679–689, 1995.
- [136] SEVERAC CAUQUIL A, GERVET MF und OUAKNINE M. Body response to binaural monopolar galvanic vestibular stimulation in humans. *Neurosc Lett*, 27: 37–40, 1998.
- [137] SMPTE. Data structure for DV-based audio, data and compressed video. Technischer Bericht, The Society of Motion Picture and Television Engineers, White Plains, NY, 1999.
- [138] STEDDIN S. Rapid scan video-oculography for measurement of rapid eye movements. In: M Fetter, T Haslwanter, H Misslisch und D Tweed, Eds., *Three-Dimensional Kinematics of Eye, Head and Limb Movement*, Harwood Academic Publishers, 453–459, 1997.

- [139] STEINHAUSEN W. Über den Nachweis der Bewegung der Cupula in der intakten Bogengangsampele des Labyrinthes bei der natürlichen rotatorischen und calorischen Reizung. *Arch Ges Physiol*, 228: 322–328, 1931.
- [140] STEINHAUSEN W. Über die Beobachtung der Cupula in den Bogengangsampele des Labyrinths des lebenden Hechts. *Pflüg Arch*, 232: 500–512, 1933.
- [141] STOCKWELL CW und GUEDRY FE. The effect of semicircular canal stimulation during tilting on the subsequent perception of the visual vertical. *Acta Otolaryngol*, 70: 170–175, 1970.
- [142] STRAUMANN D, ZEE DS, SOLOMON D und KRAMER PD. Validity of listing's law during fixations, saccades, smooth pursuit eye movements, and blinks. *Exp Brain Res*, 112: 135–146, 1996.
- [143] SUZUKI J, TOKUMASU K und GOTO K. Eye movements from single utricular nerve stimulation in the cat. *Acta Otolaryngol*, 68: 350–362, 1969.
- [144] TELFORD L, SEIDMAN SH und PAIGE GD. Dynamics of squirrel monkey linear vestibuloocular reflex and interactions with fixation distance. *J Neurophysiol*, 78: 1775–1790, 1997.
- [145] TRIBUKAIT A und ROSENHALL U. Directional sensitivity of the human macula utriculi based on morphological characteristics. *Audiol Neurootol*, 6: 98–107, 2001.
- [146] TRILLENBERG P, GROSS C und SHELHAMER M. Random walks, random sequences, and nonlinear dynamics in human optokinetic nystagmus. *J Appl Physiol*, 91: 1750–1759, 2001.
- [147] TRILLENBERG P, ZEE DS und SHELHAMER M. On the distribution of fast-phase intervals in optokinetic and vestibular nystagmus. *Biol Cybern*, 87: 68–78, 2002.
- [148] TWEED D, FETTER M, SIEVERING D, MISSLISCH H und KOENIG E. Rotational kinematics of the human vestibuloocular reflex. II. Velocity steps. *J Neurophysiol*, 72(5): 2480–2489, 1994.

- [149] TWEED D, SIEVERING D, MISSLISCH H, FETTER M, ZEE D und KOENIG E. Rotational kinematics of the human vestibuloocular reflex. I. Gain matrices. *J Neurophysiol*, 72(5): 2467–2479, 1994.
- [150] UCHINO Y, SATO H, KUSHIRO K, ZAKIR M, IMAGAWA M, OGAWA Y, KATSUTA M und ISU N. Cross-striolar and commissural inhibition in the otolith system. *Ann NY Acad Sci*, 871: 162–172, 1999.
- [151] VILIS T, HEPP K, SCHWARZ U und HENN V. On the generation of vertical and torsional rapid eye movements in the monkey. *Exp Brain Res*, 77: 1–11, 1989.
- [152] VOLTA A. Schriften über die thierische Elektrizität. Ritschel (Translator), Mayer, J. (Ed.). Prag, 1793.
- [153] VOLTA A. On the electricity excited by the mere contact of conducting substances of different kinds. *Philosophical transactions of the Royal Society*, 90: 403–431, 1800.
- [154] WAGNER R und GALIANA HL. Evaluation of three template matching algorithms for registering images of the eye. *IEEE Trans Biomed Eng*, 39(12): 1313–1319, 1992.
- [155] WATSON SRD, BRIZUELA AE, CURTHOYS IS, COLEBATCH JG, MACDOUGALL HG und HALMAGYI GM. Maintained ocular torsion produced by bilateral and unilateral galvanic (DC) vestibular stimulation in humans. *Exp Brain Res*, 122: 453–458, 1998.
- [156] WOLFE GI, TAYLOR CL, FLAMM ES, GRAY LG, RAPS EC und GALETTA SL. Ocular tilt reaction resulting from vestibuloacoustic nerve surgery. *Neurosurgery*, 32(3): 417–421, 1993.
- [157] YARROW K, HAGGARD P, HEAL R, BROWN P und ROTHWELL J. Illusory perceptions of space and time preserve cross-saccadic perceptual continuity. *Nature*, 15: 302–305, 2001.
- [158] YOUNG LR, LICHTENBERG BK, ARROT AP, CRITES TA, OMAN CM und EDELMAN ER. Ocular torsion on earth and in weightlessness. *Ann NY Acad Sci*, 374: 80–92, 1981.

- [159] ZHU D, MOORE ST und RAPHAN T. Robust pupil center detection using a curvature algorithm. *Comput Methods Programs Biomed*, 59: 145–157, 1999.
- [160] ZINK R, BUCHER SF, WEISS A, BRANDT T und DIETERICH M. Effects of galvanic vestibular stimulation on otolithic and semicircular canal eye movements and perceived vertical. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107: 200–205, 1998.
- [161] ZINK R, STEDDIN S, WEISS A, BRANDT T und DIETERICH M. Galvanic vestibular stimulation in humans: Effects on otolith function in roll. *Neurosc Lett*, 232(3): 171–174, 1997.
- [162] ZUPAN LH, PETERKA RJ und MERFELD DM. Neural processing of gravito-inertial cues in humans. I. Influence of the semicircular canal following post-rotatory tilt. *J Neurophysiol*, 84: 2001–2015, 2000.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Marianne Dieterich nicht nur für die Betreuung dieser Dissertation sondern auch dafür, daß sie mit ihrer Arbeitsgruppe einen Rahmen geschaffen hat, in dem Begeisterung für die Arbeit an diesem Thema aufkommen konnte. Ich bin ebenfalls Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Brandt sehr zu Dank verpflichtet, insbesondere für die intensive Unterstützung bei der Konzeption und dem Aufbau eines geförderten Nachfolgeprojektes, in dem einige Elemente dieser Arbeit eingebracht werden konnten. Ich danke auch meinem Betreuer, Dr.-Ing. Stefan Glasauer, für seine großzügige und äußerst motivierende Hilfestellung und für seine ständige Bereitschaft zur kritischen Diskussion; einige Ideen dieser Arbeit sind in gemeinsamen Gesprächen entstanden. Ich will mich ebenfalls bei Dr.-Ing. Thomas Eggert für die vielen erleuchtenden Diskussionen nicht nur zum Thema Statistik bedanken. Ich danke auch Dr. med. Justus Kleine dafür, daß er mich an seinen teilweise unveröffentlichten Ergebnissen und Einsichten zur galvanischen vestibulären Stimulation hat teilnehmen lassen. Ich möchte ebenfalls die Unterstützung durch Prof. Dr.-Ing. Andy Clarke bei der Einführung der Methode der Augenmarker dankend erwähnen.

Mein größter Dank gebührt wohl meiner Frau, Solveig, nicht nur dafür, daß sie sich oft klaglos als Versuchsperson in teilweise schmerzhaften Vorversuchen zur Verfügung gestellt hat, sondern vor allem für Ihre Geduld und die vielen Tage, die wir nicht miteinander verbringen konnten. Meine Eltern, Susanne und Michael Schneider, und meine Schwiegereltern, Uschi und Siegi Rohlfing, haben durch ihre Unterstützung und durch ihre Teilnahme an Versuchen ebenfalls einen bedeutenden Beitrag geleistet. Ich möchte auch den Beitrag unseres Nachbarn, Dr. Andreas Groth, dankend erwähnen, der mir durch seinen offenbar endlosen Zigarrenvorrat stets motivierend zur Seite stand.

Diese Arbeit ist im Rahmen von Forschungsprojekten entstanden, die von folgenden Institutionen gefördert wurden: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe Br 639/5-3, GL 342/1-1, SFB 462), Wilhelm-Sander-Stiftung und Fritz-Thyssen-Stiftung.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name	Erich Schneider
Anschrift	Margeritenstr. 7 D-82256 Fürstenfeldbruck Tel: 08141/666 220
Geburt	18. Februar 1968 in Hermannstadt (Sibiu / Rumänien)
Familienstand	verheiratet, seit 21. Februar 1996 Ehefrau: Solveig Schneider, M.A.
Kinder	Raphael Joachim, geb. 21. November 1997 Aurica Laura, geb. 12. Juli 1999 Laetitia Stella, geb. 10. August 2004

## Schulbildung

Grundschule	Hermannstadt, Sept. 1974 - Jun. 1982
Lyceum	Hermannstadt, Lyceum Nr. 1 für Mathematik und Physik, Sept. 1982 - Dez. 1982
Gymnasium	Olching, Jan. 1983 - Mai 1988, Abitur

## Studium

Studium der Physik	München, Nov. 1988 - Jul. 1994, Diplom: Feb. 1997 Technische Universität
Wehrdienst	Studienunterbrechung im Jan. 1989
Industriepraktikum	Gröbenzell, März 1992 - Mai 1992, Firma C.I.M. GmbH Elektronikentwicklung für ein Chipkarten- basiertes Computer-Zugangssystem
Werkstudent	München, Nov. 1994 - Nov. 1995, Abt. Neurologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) – Großhadern Entwicklung einer Drehstuhlansteuerung zur vestibulären Stimulation
Diplomarbeit	München, Nov. 1995 - Nov. 1996, Abt. Neurologie Klinikum der LMU – Großhadern Thema: <i>Der Einfluß der zeitlichen Summation afferenter Aktionspotentiale in zentralen Neuronen auf die menschliche vestibuläre Wahrnehmungsschwelle von Rotation in der horizontalen Ebene.</i>

## Berufliche Tätigkeit

Siemens AG	München, Aug. 1986, Aug. 1987, Werkstudent
i-fons GbR	Olching, Okt. 1989, Gründung der Firma i-fons GbR
Intel GmbH	Feldkirchen, Okt. 1989 - Feb. 1992, freier Mitarbeiter
C.I.M. GmbH	Gröbenzell, März 1992 - Feb. 1994, EDV-Ausbilder
Montana Media GmbH	München, Nov. 1993-Okt. 1994, Systemanalyse
Klinikum der LMU	Okt. 1996-Jun. 2001, Abt. Neurologie, wiss. Mitarbeiter Arbeitsgruppe: Frau Prof. Dr. med. M. Dieterich Jun. 2001-Dez. 2003 Arbeitsgruppe: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Brandt, FRCP Seit Jan. 2004 Teilprojektleiter im Forschungsverbund FORBIAS