

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. Marianne Dieterich

Störungen der sensomotorischen Haltungsregulation –
Pathophysiologie, Stürze und neue Stimulationsansätze zur
Therapie

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Max Wühr
2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Zusammenfassung der Arbeiten	3
2.1 <i>Ganginstabilität und Stürze bei peripheren und zentralen Störungen der Regulationsregulation</i>	3
2.1.1 Vestibulo-zerebelläre Störungen der Gangstabilität	3
2.1.2 Ein Modell zur aktivitätsabhängigen Modulation vestibulärer Regulationsregulation	7
2.1.3 Die Gangstörung bei Orthostatischem Tremor	9
2.1.4 Stürze bei vestibulo-zerebellären Regulationsstörungen	11
2.1.5 Zusammenfassung	13
2.2 <i>Stimulationsansatz zur symptomatischen Therapie bei bilateraler Vestibulopathie</i>	14
2.2.1 Vestibuläre stochastische Resonanz	14
2.2.2 Therapeutische Wirkung auf vestibuläre Wahrnehmungsfunktionen	15
2.2.3 Therapeutische Wirkung auf vestibulo-spinale Regulationsreflexe	17
2.2.4 Therapeutische Wirkung auf vestibuläre Gangregulation	19
2.2.5 Zusammenfassung	19
2.3 <i>Funktionelle Regulationsstörungen (Subtyp: Phobischer Schwankschwindel)</i>	21
2.3.1 Hypothetischer Pathomechanismus der funktionellen Regulationsstörung	21
2.3.2 Auswirkungen auf die statische Regulationsregulation	22
2.3.3 Auswirkungen auf die dynamische Regulationsregulation	24
2.3.4 Zusammenfassung	24
3. Literaturverzeichnis	26
4. Anhang	31
4.1 <i>Erklärung</i>	31
4.2 <i>Lebenslauf</i>	32
4.3 <i>Schriftenverzeichnis</i>	35
4.4 <i>Danksagung</i>	39
4.5 <i>Originalarbeiten</i>	40

1. Einleitung

Der aufrechte Stand und Gang des Menschen ist von Natur aus instabil. Da der Körperschwerpunkt weit oberhalb der kleinen Unterstützungsfläche der Füße konzentriert ist, bewirken selbst kleinste Abweichungen von der aufrechten Körperposition Drehkräfte, die den Körper aus dem Gleichgewicht bringen und aktiv gegenreguliert werden müssen. Während des Gehens wird der Körperschwerpunkt zudem fortlaufend aktiv aus dem Gleichgewicht gebracht und es bedarf einer gezielten Schrittplatzierung, um im Verlauf der Vorwärtsbewegung einen Sturz zu verhindern (Winter, 1995).

Eine effektive Haltungsregulation beruht auf einem ausgeklügelten System von sensomotorischen Transformationen, d.h. sensorischen Haltungsreflexen, mit deren Hilfe das Körpergleichgewicht in Reaktion auf von außen oder innen hervorgerufene, destabilisierende Einflüsse ausbalanciert werden kann (Peterka, 2002). Periphere Signale der visuellen, vestibulären und somatosensorischen Sinnessysteme registrieren hierfür kontinuierlich die räumliche Position und den Bewegungszustand des Körpers im Verhältnis zur Schwerkraft sowie die relative Lage der Körperglieder zueinander. Jedes dieser Sinnessysteme stellt ein unterschiedliches Muster an Informationen über Lage und Bewegung des Körpers bereit und liefert damit einen jeweils spezifischen Referenzrahmen für die Haltungskontrolle (Gurfinkel & Levick, 1991). Diese Informationen werden übersetzt in geeignete Aktivierungsmuster des muskuloskeletalen Apparats, um den Körperschwerpunkt im Gleichgewicht zu halten.

Komplementär zur reaktiven sensomotorischen Haltungskontrolle (Rückkopplungskontrolle), kann das Körpergleichgewicht während aktiver Selbstbewegung auch proaktiv reguliert werden (Vorwärtskopplungskontrolle). So lässt sich auf Grundlage der bewegungsinduzierenden, motorischen Signale intern die zukünftige Körperposition antizipieren (Straka et al, 2018). Die interne Vorhersage der selbst hervorgerufenen Bewegungskonsequenzen sollte umso zuverlässiger funktionieren, je stereotyper und das heißt vorhersagbarer der Bewegungsfluss während der Eigenbewegung ausfällt (MacNeilage & Glasauer, 2017). Wesentliche Strukturen für die prädiktive Haltungsregulation während Selbstbewegungen finden sich im Kleinhirn (Bhanpuri et al, 2014; Morton & Bastian, 2006).

Beeinträchtigungen der sensorischen oder prädiktiven Haltungsregulation führen typischerweise zu einer ataktischen Gangstörung. Je nachdem, ob eine Fehlfunktion der peripher-sensorischen Systeme oder eine Störung der Kleinhirnfunktion vorliegt, spricht man von einer sensorischen oder zerebellären Gangataxie (Snijders et al, 2007). Ein wesentliches Charakteristikum der Gangataxie ist das Auftreten von erhöhten Fluktuationen im Bewegungsmuster, da natürlich vorkommende Störungen im Bewegungsablauf nicht mehr adäquat reguliert werden können. In Folge der Gangataxie weisen Patienten mit peripher-sensorischen und zerebellären Störungen ein deutlich erhöhtes Sturzrisiko auf (Fonteyn et al, 2013; Gazzola et al, 2006). Mehr als die Hälfte aller Sturzereignisse haben Verletzungen zur Folge, wobei etwa 5–10% der Stürze mit schweren Verletzungen, wie Frakturen oder Kopfverletzungen einhergehen (Hausdorff et al, 2001). Stürze stellen somit nicht selten den Auslöser für eine chronische Verschlechterung des Gesundheitszustandes beziehungsweise eine frühzeitige Pflegebedürftigkeit dar und können daher weitreichende Konsequenzen für die Patienten und das Gesundheitsversorgungssystem nach sich ziehen.

Neben einer strukturellen peripheren oder zentralen Störung der Haltungsregulation kann es auch in Folge einer funktionellen Störung des Zusammenwirkens zwischen sensorischen und prädiktiven Kontrollschleifen zu einer Beeinträchtigung der Gleichgewichtskontrolle kommen (Brandt, 1996; Brandt et al, 2015a). Das Auseinanderfallen von antizipierten und tatsächlichen Bewegungskonsequenzen während der Selbstbewegung äußert sich bei betroffenen Patienten typischerweise in situativ ausgelösten Schwindelepisoden. Zugleich leiden Patienten mit einer funktionellen Haltungsstörung an einer subjektiv empfundenen Sturzangst, verbunden mit maßgeblichen Einschränkungen der Alltagsmobilität und Lebensqualität.

In diesem Kontext verfolgen die Arbeiten dieses Habilitationsprojektes drei in engem Zusammenhang stehende Forschungsziele: (1) Der erste Schwerpunkt liegt auf der systematischen Untersuchung des Einflusses vestibulärer und zentral-prädiktiver Regulationsmechanismen auf die Haltungsregulation während des Gehens. Zudem sollen die Auswirkungen einer vestibulären oder zentral gestörten Haltungsregulation auf das Sturzrisiko von Patienten näher bestimmt werden. (2) Komplementär hierzu soll zweitens ein neues Stimulationsparadigma zur Verbesserung einer gestörten vestibulären Haltungsregulation etabliert und an Patienten getestet werden. (3) Ein dritter Fokus liegt auf der experimentellen Untersuchung der für die

Gleichgewichts- und Haltungsstörung verantwortlichen sensomotorischen Fehlregulationsmechanismen bei Patienten mit funktionellem Schwindel.

Die geplanten Untersuchungen versprechen nicht nur neue Einsichten in die Physiologie der sensomotorischen Haltungs- und Gangkontrolle, sondern auch alternative Therapieansätze und eine verbesserte Sturzprävention für Patienten mit sensorischen Haltungs- und Gangstörungen.

2. Zusammenfassung der Arbeiten

2.1 Ganginstabilität und Stürze bei peripheren und zentralen Störungen der Haltungsregulation

2.1.1 Vestibulo-zerebelläre Störungen der Gangstabilität

Der Phänotyp einer ataktischen Gangstörung repräsentiert das gemeinsame klinische Muster von Gangveränderungen in Folge peripher-vestibulärer oder zerebellärer Erkrankungen (Snijders et al, 2007). Das Ziel der im Folgenden diskutierten Studien war es, die jeweils gemeinsamen und spezifischen Einflussfaktoren von peripher-vestibulären gegenüber zerebellären Kontrollmechanismen auf die dynamische Haltungsregulation während des Gehens näher zu spezifizieren. Aufbauend auf früheren Studienergebnissen (Schniepp et al, 2012; Wuehr et al, 2013b; Wuehr et al, 2013c; Wuehr et al, 2014c), wurde hierfür insbesondere die Ausprägung der Gangataxie über das gesamte Spektrum an Ganggeschwindigkeiten in den Blick genommen.

Als zuverlässiger Gradmesser für die Beurteilung der dynamischen Haltungsstabilität während des Gehens hat sich in vorausgehenden Studien die Quantifizierung der Gangvariabilität, d.h. der spatiotemporalen Schritt-zu-Schritt-Fluktuationen im Gangmuster, etabliert (Hausdorff, 2005). Bei gesunden Personen ist der Gangmodus, der die Haltungskontrolle am effektivsten stabilisiert, zugleich ausgezeichnet durch eine Minimierung der spatiotemporalen Fluktuationen im Gangbild (Jordan et al, 2007; Wuehr et al, 2014b). Eine Erhöhung der Gangvariabilität deutet wiederum auf eine peripher oder zentral beeinträchtigte Fähigkeit, den

Bewegungsablauf auf intern oder extern auftretende Störfaktoren adäquat anzupassen (Abbildung 1). Zahlreiche frühere Studien weisen schließlich auf eine enge Verbindung zwischen erhöhten Gangfluktuationen und dem Auftreten von Sturzereignissen hin (Hausdorff et al, 1997; Hausdorff et al, 2001; Maki, 1997).

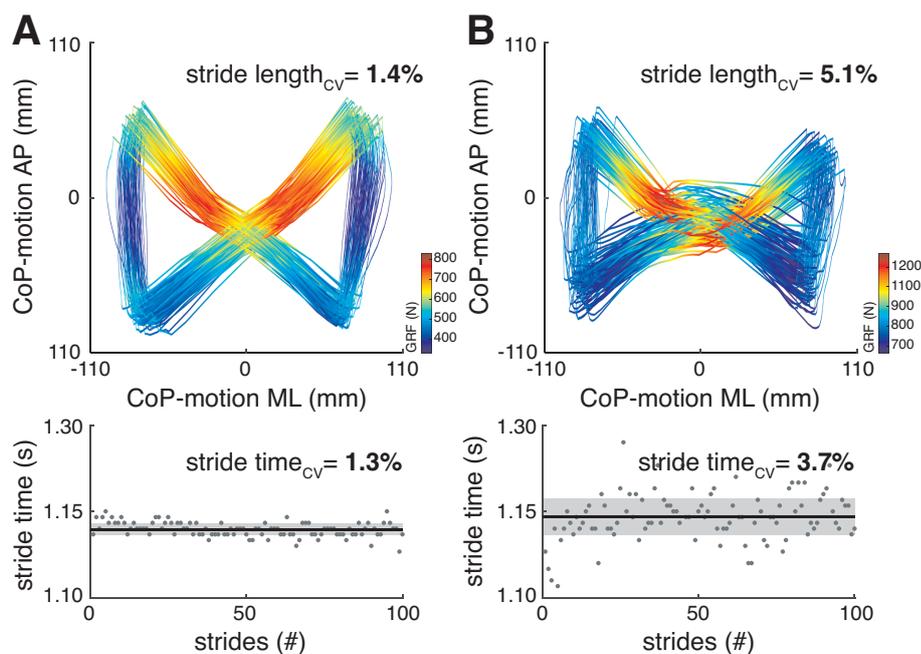


Abbildung 1: Spatiotemporale Schritt-zu-Schritt-Fluktuationen im Gangbild einer gesunden Person (A) und eines altersgleichen Patienten mit einer bilateralen Vestibulopathie (B). Trajektorie des Druckschwerpunktes (CoP) farblich nach der momentanen Bodenkontaktkraft (GRF; obere Abbildungen) und korrespondierende Verteilung der Schrittzylisdauern (Linie: Mittelwert; graue Fläche: Standardabweichung; untere Abbildungen). Im Durchschnitt über 100 Schrittzyklen unterscheiden sich die beiden Gangbilder sowohl im Hinblick auf die Dauer (stride time) als auch die Länge (stride length) des Schrittzylus nur geringfügig. Das sensorisch-ataktische Gangbild des Patienten weist jedoch eine deutlich erhöhte Variabilität (Variationskoeffizient: CV) in beiden Gangparametern auf.

Im Rahmen von drei Studien wurde die dynamische Haltungsstabilität während des Gehens bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie (BVP, N = 55), Patienten mit zerebellärer Ataxie (CA, N = 34) und Patienten mit Downbeat Nystagmus Syndrom (DBN, N = 50) im Vergleich zu gesunden Probanden (N = 50) untersucht (Schniepp et al, 2016; Schniepp et al, 2017; Schniepp et al, 2014c; Abbildung 2). Hierfür wurde das Ausmaß der Schritt-zu-Schritt-Fluktuationen während des Gehens mit langsamer, selbstgewählter und schneller Geschwindigkeit anhand des

Variationskoeffizienten (CV) quantifiziert (Hausdorff, 2005). Im Vergleich zu gesunden Personen zeigten Patienten mit BVP deutlich erhöhte Gangfluktuationen, vornehmlich während des langsamen Gehens. Mit zunehmender Ganggeschwindigkeit normalisierte sich die Gangvariabilität auf das gesunde Niveau. Der Befund eines geschwindigkeitsabhängigen Einflusses der peripher gestörten, vestibulären Rückkopplungskontrolle auf die Gangstabilität deckt sich mit früheren Beobachtungen. Entsprechend nimmt der tonisch destabilisierende Einfluss eines einseitigen Vestibularisausfalls oder einer externen vestibulären Reizung mit zunehmender Lokomotionsgeschwindigkeit ab (Brandt, 2000; Dakin et al, 2013; Jahn et al, 2000). In bildgebenden Studien konnte zudem eine korrespondierende Deaktivierung sensorischer Kortexareale bei schneller, im Vergleich zu langsamer, Lokomotion nachgewiesen werden (Jahn et al, 2008). Vergleichbare Befunde aus Untersuchungen zum Einfluss einer gestörten somatosensorischen oder visuellen Rückkopplungskontrolle (Wuehr et al, 2013c; Wuehr et al, 2014c) deuten des Weiteren darauf hin, dass der geschwindigkeitsabhängige Einfluss sensorischer Rückkopplungsinformationen auf die Gangregulation ein allgemeines, alle relevanten Sinnesmodalitäten umfassendes, Phänomen darstellt.

Patienten mit DBN zeigten eine, der peripher-vestibulären Störung vergleichbare, Beeinträchtigung der Gangstabilität mit erhöhten Gangfluktuationen vornehmlich während des langsamen Gehens. DBN ist eine zentrale Okulomotorikstörung, der eine spezifische Funktionsstörung der mittelliniennahen Kleinhirnstrukturen im sogenannten Vestibulocerebellum zugrunde liegt (Kalla et al, 2006; Marti et al, 2008). Das Vestibulocerebellum stellt die maßgebliche Kleinhirnstruktur für die zentrale Verarbeitung peripher-vestibulärer Eingangssignale dar (Morton & Bastian, 2004). Eine vergleichende Analyse der Gangstörung bei Patienten mit BVP und DBN legt somit nahe, dass sich sowohl periphere als auch zentrale Beeinträchtigungen der vestibulären Rückkopplungskontrolle in einer sensorisch-ataktischen Gangstörung mit primärer Gangataxie während des langsamen Gehens äußern.

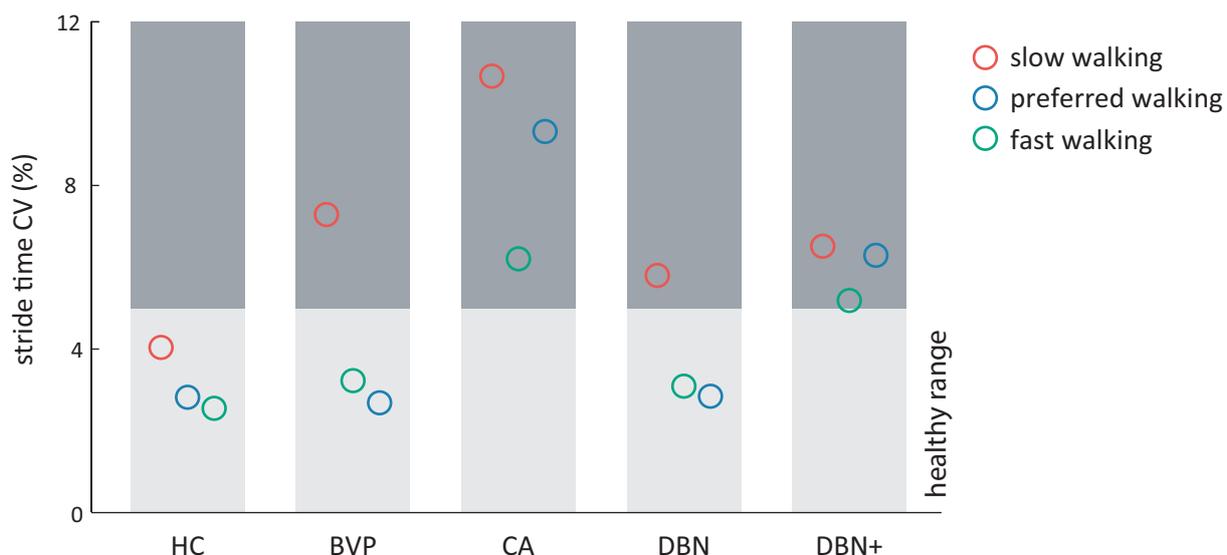


Abbildung 2: Schematische Darstellung der geschwindigkeitsabhängigen Veränderung der Schritt-zu-Schritt-Fluktuationen im Gangbild von Patienten mit peripher-vestibulären gegenüber zerebellären Erkrankungen. Durchschnittliche Gangvariabilität (Variationskoeffizient: CV) der Schrittzylklusdauer bei gesunden Personen (HC) im Vergleich zu Patienten mit bilateraler Vestibulopathie (BVP), zerebellärer Ataxie (CA), Downbeat Nystagmus (DBN) und Downbeat Nystagmus mit zusätzlicher Extremitätenataxie (DBN+) während des langsamen, selbstgewählten und schnellen Gehens (Schniepp et al, 2016; Schniepp et al, 2017; Schniepp et al, 2014c).

Im Gegensatz hierzu zeigten sich bei Patienten mit CA deutlich erhöhte Gangfluktuationen sowohl bei langsamer als auch bei schneller Ganggeschwindigkeit. Während die Beeinträchtigung der Gangstabilität bei langsamer Geschwindigkeit eine Störung der zentralen sensorischen Integrationsfunktion mittelliniennaher Kleinhirnstrukturen nahelegt, gibt es mehrere Hinweise dafür, dass die erhöhten Gangfluktuationen bei schnellem Gehen eine davon unabhängige Fehlfunktion der prädiktiven Bewegungskoordination innerhalb der intermediären Kleinhirnstrukturen widerspiegeln (Ilg et al, 2008; Morton & Bastian, 2006). Zum einen zeigte sich eine enge Assoziation zwischen dem klinischen Schweregrad der Extremitätenataxie der Patienten (erhoben anhand des *Scale of Assessment and Rating of Ataxia* (Schmitz-Hübsch et al, 2006)) und dem Ausmaß der Gangbeeinträchtigung bei schneller Ganggeschwindigkeit. Zum anderen ist bekannt, dass Störungen der prädiktiven Koordinationsfunktion des Kleinhirns wesentlich deutlicher akzentuiert sind bei schnellen, im Vergleich zu langsamen, zielgerichteten Bewegungen (Bhanpuri et al, 2014; Topka et al, 1998). Schließlich zeigte sich in einer Untergruppe von

Patienten mit DBN, die zusätzliche klinische Zeichen für eine Extremitätenataxie aufwiesen, eine entsprechende Erhöhung der Ganginstabilität während des schnellen Gehens.

2.1.2 Ein Modell zur aktivitätsabhängigen Modulation vestibulärer Haltungsregulation

Ein mögliches, neurophysiologisches Substrat für die aktivitätsabhängige Unterdrückung sensorischer Einflüsse auf die Haltungsregulation wurde in Kaulquappen (*Xenopus Laevis*) in Hinblick auf die Blickstabilisierung während des Schwimmens beschrieben (Combes et al, 2008; Lambert et al, 2012). In diesem Tiermodell zeigte sich, dass die für die Blickstabilisierung während der Lokomotion notwendigen kompensatorischen Augenbewegungen nicht wie vermutet durch den vestibulo-okulären Reflex reguliert werden. Vielmehr konnte eine direkte Vorwärtskopplungskontrolle der Augenbewegungen, basierend auf Efferenzkopien der motorischen Lokomotionsbefehle aus dem Rückenmark, beobachtet werden. Diese Vorwärtskopplung war begleitet von einer selektiven Unterdrückung der vestibulären Rückkopplungssignale während der Lokomotionsbewegung. Ob vergleichbare Mechanismen der direkten Vorwärtskopplung eine Rolle in der menschlichen Blick- und Haltungsregulation während des Gehens spielen, ist bislang nicht bekannt. Grundsätzlich sollte eine direkte Vorwärtskopplungskontrolle der Blick- und Haltungsregulation jedoch nur in dem Maße erfolgreich sein, wie die spatiotemporale Kopplung zwischen Rumpf-Kopf-Bewegungen während der Lokomotion hinreichend stereotyp ausfällt (Chagnaud et al, 2012) und somit das Bewegungsverhalten des Kopfes während der Fortbewegung intern antizipiert werden kann (MacNeilage & Glasauer, 2017).

Auf Grundlage dieser Vermutung wurde in einer Studie an gesunden Personen (N = 10) untersucht, ob sich die aktivitätsabhängige Gewichtung vestibulärer Haltungsreflexe durch parallele Veränderungen in der Stereotypie bzw. Vorhersagbarkeit der Kopfbewegung erklären lässt (Dietrich et al, 2019; Abbildung 3). Aktivitätsabhängige Veränderungen der vestibulären Haltungsregulation wurden mit Hilfe einer Kohärenzanalyse zwischen einer stochastischen Galvanisch Vestibulären Stimulation (4.5 mA, 0–25 Hz) und den resultierenden Körperschwankungen während des Stehens und Gehens bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten auf einem drucksensitiven Laufband untersucht (Blouin et al, 2011). Parallele Veränderungen in der Vorhersagbarkeit der Kopfbewegungsmuster wurden mit Hilfe eines am Kopf befestigten Inertialsensors quantifiziert (MacNeilage & Glasauer, 2017).

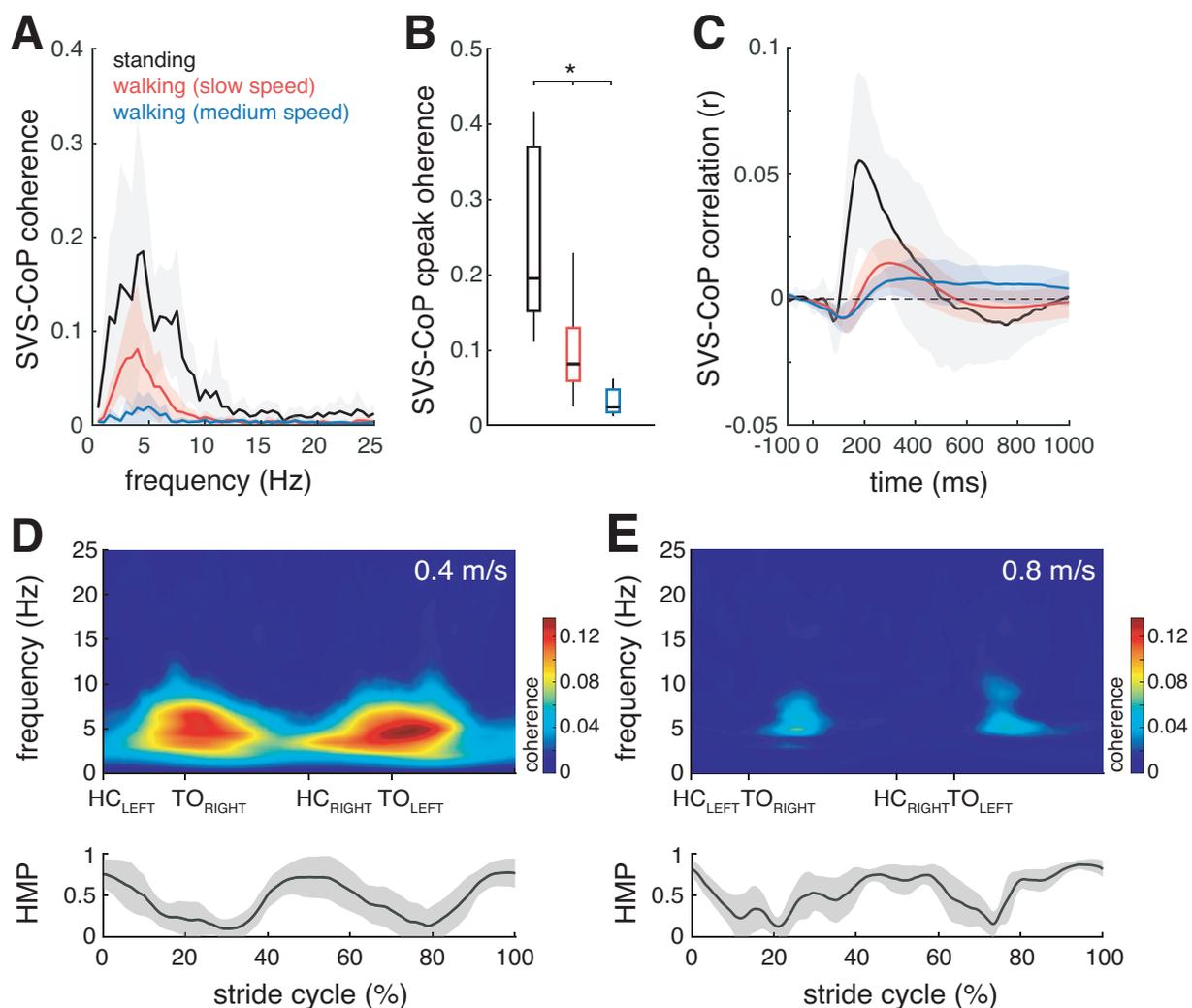


Abbildung 3: Untersuchungen zur aktivitätsabhängigen Modulation vestibulo-spinaler Reflexe. Bei gesunden Probanden wurde der Einfluss einer stochastischen, vestibulären Stimulation (SVS; 4.5 mA, 0–25 Hz) auf die Körperschwankungen (CoP) während des Stehens und Gehens bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten untersucht. Die Reflexstärke wurde durch eine Kohärenzanalyse (coherence; 0: kein Zusammenhang, 1: linearer Zusammenhang) zwischen dem SVS-Stimulationsprofil und den gemessenen Körperschwankungen bestimmt. Es zeigte sich eine generelle Dämpfung vestibulo-spinaler Reflexe während des Gehens und mit zunehmender Ganggeschwindigkeit (Kohärenz in Abhängigkeit der Stimulationsfrequenz (A), Kohärenzmaxima (B), vestibulo-spinale Reflexlatenz (C)). Zudem zeigte sich eine phasenspezifische Unterdrückung der vestibulo-spinalen Reflexe in Abhängigkeit der Schrittzklusphase (D,E; obere Abbildungen). Die aktivitäts- (Stehen vs. Gehen), geschwindigkeits- und phasenabhängige Unterdrückung vestibulo-spinaler Reflexe korrespondierte mit parallelen Veränderungen in der Stereotypie bzw. Vorhersagbarkeit der Kopfbewegungsmuster (HMP; D,E; obere Abbildungen). Entsprechend kam es während Phasen hoher HMP zu einer Unterdrückung vestibulo-spinaler Reflexe und vice versa (Dietrich et al, 2019).

Im Vergleich zum Stehen zeigte sich beim Gehen und mit zunehmender Ganggeschwindigkeit eine deutliche Dämpfung vestibulärer Haltungsreflexe. Diese selektive Unterdrückung vestibulärer Einflüsse korrespondierte mit einer zunehmenden Stereotypie der Kopfbewegungsmuster bei schnellem Gangtempo. Während des Schrittzklus konnte zudem eine Unterdrückung vestibulärer Haltungsreflexe zu bestimmten Phasen des Gehens beobachtet werden, die wiederum korrespondierten mit Perioden erhöhter Kopfbewegungstereotypie. Die selektive, geschwindigkeits- und phasenabhängige Unterdrückung vestibulärer Einflüsse auf die Haltungsregulation während des Gehens geht somit einher mit parallelen Veränderungen in der internen Vorhersagbarkeit der Kopfbewegungsmuster. Hinweise für eine korrespondierende selektive Unterdrückung vestibulo-okulärer Blickstabilisierung während der menschlichen Lokomotion wurden kürzlich beschrieben (Dietrich & Wuehr, 2019). Diese Befunde legen nahe, dass auch beim Menschen Mechanismen der prädiktiven Vorwärtskopplung einen regulierenden Einfluss auf die Blick- und Haltungsstabilisierung während des Gehens nehmen. Bislang sind die exakten zentralen Mechanismen, die der selektiven Unterdrückung vestibulärer Reflexe während des Gehens unterliegen, unbekannt. Hinweise aus tierexperimentellen Arbeiten deuten jedoch darauf hin, dass eine intakte Kleinhirnfunktion notwendig ist für die phasische Modulation vestibulo-spinaler Reflexe während der Lokomotion (Orlovsky, 1972; Udo et al, 1982).

2.1.3 Die Gangstörung bei Orthostatischem Tremor

Die bis hierhin diskutierten Unterschiede in der Ausprägung einer sensorisch- versus zerebellär-ataktischen Gangstörung wurde im Folgenden verwendet, um die Pathophysiologie einer bislang unbeschriebenen Gangstörung bei primärem Orthostatischem Tremor (OT) näher zu spezifizieren. OT ist eine seltene neurologische Erkrankung, die charakterisiert ist durch einen kohärenten hochfrequenten Tremor (13–18 Hz) in der gesamten Haltungsmuskulatur, der vornehmlich in stehender Position auftritt (Heilman, 1984). Der Tremor geht einher mit der subjektiven Empfindung von Standunsicherheit und Schwindel. Diese Symptomatik sistiert typischerweise beim Sitzen, Liegen oder Gehen (Britton et al, 1992). Insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zeigt sich jedoch bei einigen Patienten eine deutliche Beeinträchtigung der Gangfähigkeit (Gerschlager & Brown, 2011).

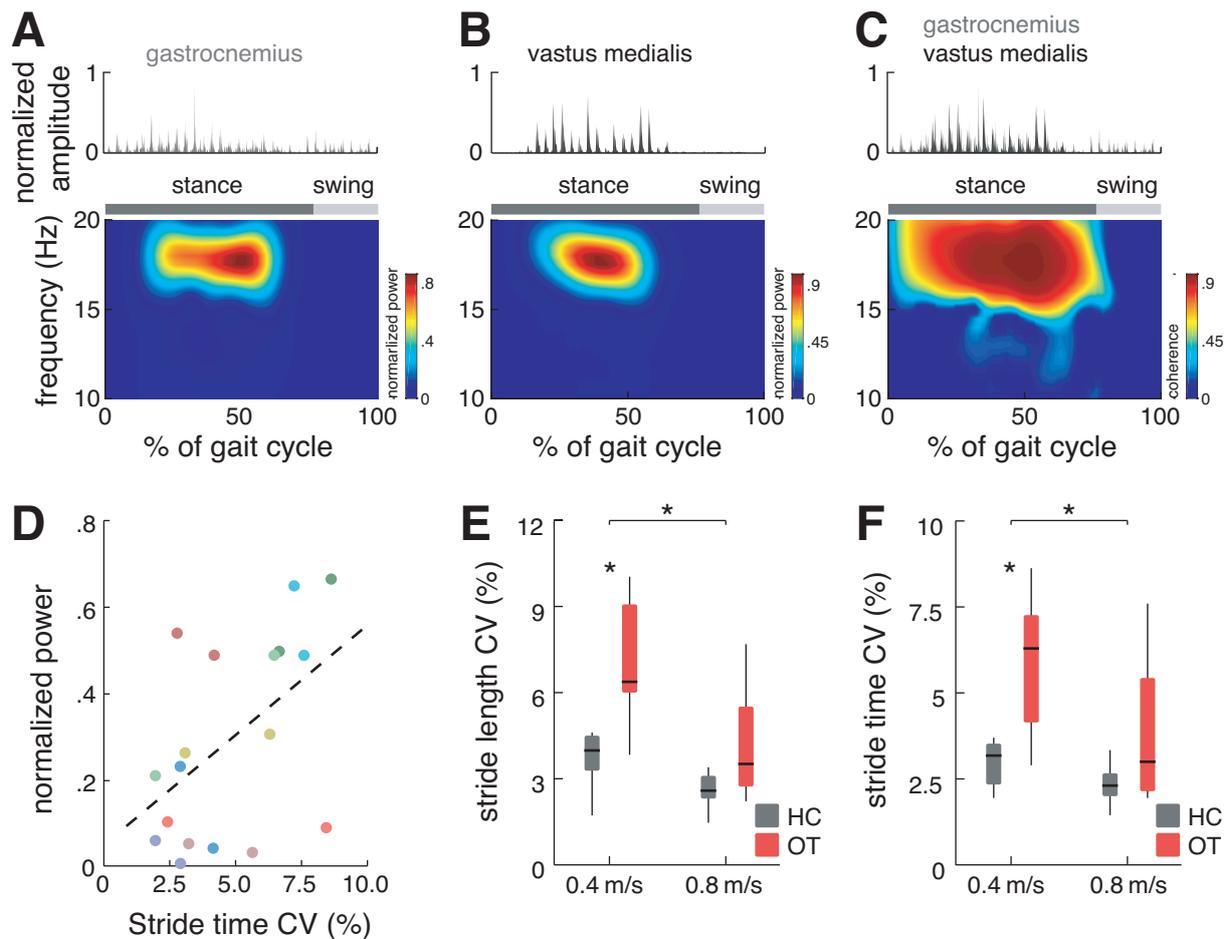


Abbildung 4: Tremoraktivität und Haltungsverregulation bei Patienten mit Orthostatischem Tremor (OT) während des Gehens. (A–C) Der hochfrequente Tremor persistierte während des Gehens und war vornehmlich messbar während der Standphase des Schrittzzyklus. (D) Die Intensität des Tremors korrelierte mit spezifischen Veränderungen im Gangbild der Patienten, insbesondere einer erhöhten Gangvariabilität. (E, F) Die Veränderungen in der Gangregulation von Patienten mit OT waren hauptsächlich während des langsamen Gehens zu beobachten und normalisierten sich bei schnellerer Ganggeschwindigkeit im Vergleich zu gesunden Probanden (HC; Wuehr et al, 2018c).

In einer ersten Studie wurde das Tremorverhalten sowie die Haltungsverregulation während des Gehens mit unterschiedlichen Ganggeschwindigkeiten bei Patienten mit OT (N = 9) im Vergleich zu gesunden Probanden (N = 9) untersucht (Wuehr et al, 2018c; Abbildung 4). Hierfür wurde der Tremor mit Hilfe einer Oberflächen-Elektromyographie der Unter- und Oberschenkelmuskulatur (Tibialis Anterior, Gastrocnemius, Biceps Femoris und Vastus Medialis) und die Gangregulation auf einem drucksensitiven Laufband gemessen. Dabei zeigte sich, dass der hochfrequente Tremor bei Patienten während des Gehens persistiert. Die Tremoraktivität war abhängig von der Schrittzklusphase und vornehmlich sichtbar bei Bodenkontakt, d.h. während der

Standphase des Schrittzklus. Eine erhöhte Tremorintensität während des Gehens ging zudem mit spezifischen, sowohl mit einer sensorisch- als auch zerebellär-ataktischen Gangstörung zu vereinbarenden Gangveränderungen einher, insbesondere einer erhöhten spatiotemporalen Gangvariabilität und einer vergrößerten Spurbreite im Gangbild der Patienten. Mit zunehmender Ganggeschwindigkeit normalisierte sich das Gangverhalten von Patienten mit OT im Vergleich zu gesunden Probanden.

Hinweise für eine primär zerebelläre oder peripher-sensorische Pathogenese der Symptomatik bei OT wurden in der bisherigen Literatur diskutiert (Fung et al, 2001; Gallea et al, 2016). Der Befund einer Normalisierung der Gangstörung bei erhöhten Geschwindigkeiten lässt eine peripher-sensorische Störung als primäre Ursache für die Gangstörung bei OT vermuten. Demgemäß kommt es in Folge der hochfrequenten Muskelaktivierung bei OT zu einer Synchronisierung zwischen dem Tremorrhythmus und afferenten propriozeptiven Signalen mit der Folge einer Störung der peripher-sensorischen Rückkopplungskontrolle (Fung et al, 2001). Diese Vermutung konnte in einer Folgestudie zum Einfluss einer vibratorischen, propriozeptiven Muskelstimulation bei Patienten mit OT (N = 9) während des Stehens gestützt werden (Wuehr et al, 2018b). Dementsprechend zeigte sich unter Stimulation eine deutliche Reduzierung der Tremorintensität einhergehend mit einer Stabilisierung der Haltungsregulation und einer Verbesserung der subjektiven Symptomatik. Als ursächlicher Wirkmechanismus der externen Muskelstimulation wird eine teilweise Entkopplung der afferenten, propriozeptiven Signale vom Tremorrhythmus vermutet, die in Folge zu einer Verbesserung der peripher-sensorischen Rückkopplungskontrolle bei Patienten mit OT führt.

2.1.4 Stürze bei vestibulo-zerebellären Haltungsstörungen

In den bisherigen Untersuchungen zeigten sich spezifische und überlappende Einflussfaktoren einer sensorischen oder zerebellären Störung auf die dynamische Haltungsregulation während des Gehens. In weiteren Studien wurden mögliche Implikationen für das Sturzrisiko von betroffenen Patienten näher beleuchtet. Zunächst wurde im Rahmen einer epidemiologischen Querschnittsstudie die krankheitsspezifische Sturzprävalenz bei Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen untersucht (Schlick et al, 2016; Abbildung 5).

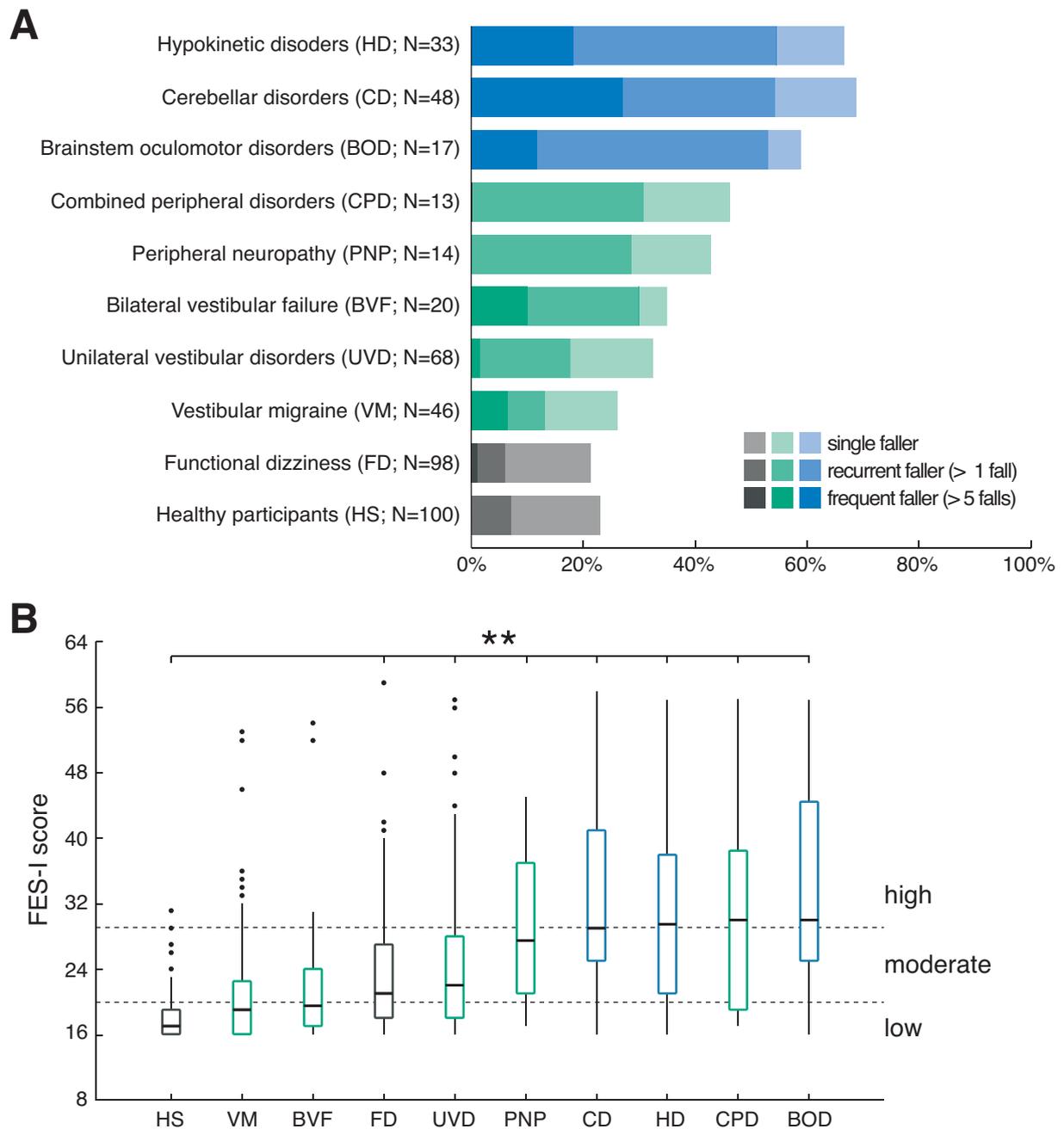


Abbildung 5: (A) Sturzfrequenz (über den Zeitraum der letzten 12 Monate) bei gesunden Personen und Patienten mit funktionellem Schwindel (grau), Patienten mit peripher-sensorischen (grün) und Patienten mit zentralen (blau) Haltungsstörungen. (B) Korrespondierende subjektive Sturzangst erhoben anhand des *Falls Efficacy Score-International* (FES-I; Schlick et al, 2016)

Hierfür wurde in einem repräsentativen Kollektiv von gesunden Personen (N = 100) und Patienten mit funktioneller (N = 98), peripherer (N = 161) und zentraler (N = 98) Haltungsstörung die Frequenz von Sturzereignissen (im Verlauf der vorangegangenen 12 Monate) sowie die subjektive Sturzangst anhand des *Falls Efficacy Score-International* (Greenberg, 2012) erhoben.

Dabei ergab sich ein gradueller Anstieg des Sturzrisikos, ausgehend von funktionellen über periphere bis hin zu zentralen Haltungsstörungen. Patienten mit zentralen Störungen der Haltungsregulation zeigten ein rund 15-fach erhöhtes Sturzrisiko im Vergleich zu gesunden Personen. Erhöhungen der subjektiven Angst zu stürzen korrespondierten weitestgehend mit der krankheitsspezifischen Sturzprävalenz. Eine bemerkenswerte Ausnahme hiervon zeigte sich jedoch bei Patienten mit funktioneller Haltungsstörung, die eine deutlich erhöhte Sturzangst trotz unauffälligem Sturzrisiko aufwiesen.

Anschließend wurde näher untersucht, ob und inwiefern quantifizierbare Veränderungen im Gangbild von Patienten mit sensorisch- oder zerebellär-ataktischer Gangstörung einen spezifischen Risikofaktor für das Auftreten von Sturzereignissen darstellen (Schlick et al, 2017; Schniepp et al, 2016; Schniepp et al, 2017). Dabei zeigte sich, dass insbesondere eine erhöhte Gangvariabilität während des langsamen Gehens bei Patienten mit BVP und Patienten mit CA einhergeht mit einem erhöhten Risiko zu stürzen. Bei Patienten mit CA erlaubte die Quantifizierung der Gangfluktuationen während des langsamen Gehens darüber hinaus eine Differenzierung zwischen Patienten mit einem moderat (ein Sturzereignis in den vorangegangenen 6 Monaten) oder kritisch (zwei oder mehr Sturzereignisse in den vorangegangenen 6 Monaten) erhöhtem Sturzrisiko. Die enge Assoziation zwischen Gangvariabilität und Sturzfrequenz war zudem spezifisch für bestimmte Sturzmechanismen und zeigt sich vornehmlich für Stürze, die in Folge eines Stolperns während des ungehinderten Gehens auftraten. Stürze anderer Genese (im Zuge posturaler Transitionen, beim Treppensteigen, etc.) unterliegen offensichtlich anderen, bislang weitgehend unbekanntem Risikofaktoren.

2.1.5 Zusammenfassung

Peripher-vestibuläre und zerebelläre Störungen zeigen teils gemeinsame und teils spezifische destabilisierende Auswirkungen auf die dynamische Haltungsregulation während des Gehens. Störungen der peripheren oder zentralen (mittelliniennahe Kleinhirnstrukturen) vestibulären Rückkopplungskontrolle äußern sich vornehmlich während des langsamen Gehens und sistieren mit schnellerer Lokomotionsgeschwindigkeit, vermutlich auf Grund einer zunehmenden selektiven Unterdrückung sensomotorischer Reflexbahnen. Zerebelläre Störungen der prädiktiven Koordinationsfunktion (intermediäre Kleinhirnstrukturen) äußern sich demgegenüber

primär bei schnellerem Gehen. Die klinische Erfassung des Gangbildes bei schneller Geschwindigkeit ist somit insbesondere hilfreich für die Differentialdiagnose zwischen sensorisch- und zerebellär-ataktischen Gangstörungen. Komplementär bietet die Testung der Gangfähigkeit bei langsamer Geschwindigkeit wichtige Hinweise für die individuelle Sturzprognose von Patienten mit sowohl peripher-vestibulären als auch zerebellären Erkrankungen.

2.2 Stimulationsansatz zur symptomatischen Therapie bei bilateraler Vestibulopathie

2.2.1 Vestibuläre stochastische Resonanz

Der einzig bislang etablierte symptomatische Therapieansatz für Patienten mit BVP besteht in einer physikalischen Rehabilitation mit gezieltem Training der Gleichgewichts-, Gang- und Blickstabilisierungsfunktion. Ziel der Therapie ist eine Kompensation des vestibulären Funktionsausfalls durch Förderung einer visuellen und somatosensorischen Substitution der Blickstabilisierungs- und Haltungsreflexe. Studien zur Wirksamkeit einer vestibulären Rehabilitation konnten eine Verbesserung der dynamischen Gang- und Blickstabilisierung nachweisen (Herdman et al, 2007; Krebs et al, 1993). Die Behandlungserfolge sind jedoch meist nur moderat und etwa die Hälfte der Patienten spricht nicht adäquat auf die Behandlung an (Gillespie & Minor, 1999). Parallel zu diesem Therapieansatz wird seit einigen Jahren die Entwicklung einer künstlichen, vestibulären Prothese vorangetrieben (Guyot et al, 2016). Dabei wird versucht, durch gezielte Stimulation des Gleichgewichtsnerven die natürliche Gleichgewichtsfunktion nachzuahmen. Anwendungen mit Prototypen der Prothese haben im Tiermodell (Mitchell et al, 2013) und bei einzelnen Patienten bereits erste vielversprechende Ergebnisse zu Tage gefördert (Guinand et al, 2016). Die mit der Implantation verbundenen, operativen Prozeduren sind jedoch höchst invasiv und bergen ein nicht geringes Risiko eines Hörverlustes. Aus diesen Gründen scheint diese Behandlungsoption für viele Patienten mit BVP nicht das geeignete Mittel der Wahl zu sein.

Im Rahmen des Habilitationsprojekts wurde ein alternativer Behandlungsansatz verfolgt, mit dem Ziel, eine nicht-invasive, vestibuläre Prothese für Patienten mit BVP zu entwickeln. Mit

Hilfe eines neuen vestibulären Stimulationsparadigmas wird dabei versucht, die in den meisten Patienten vorhandene vestibuläre Restfunktion (Zingler et al, 2008) derart zu optimieren, dass die wesentlichen Funktionen für Blick- und Haltungsverstärkung wiederhergestellt werden können (Wuehr et al, 2017b). Das Verfahren beruht auf der Beobachtung, dass sich die Informationsverarbeitung in sensorischen Systemen durch eine begleitende, nicht wahrnehmbare Rauschstimulation wesentlich verbessern lässt (Moss et al, 2004). Der Mechanismus hinter diesem Phänomen ist als stochastische Resonanz bekannt, demgemäß schwache, unterschwellige Reize durch Interaktion mit einem zusätzlichen Rauschsignal über die Reizschwelle des sensorischen Systems verstärkt werden können (Collins et al, 1995; McDonnell & Ward, 2011). In der Vergangenheit wurde dieses Prinzip bereits erfolgreich bei Patienten mit auditiven und somatosensorischen Sensibilitätsstörungen eingesetzt und findet schon Anwendung in neueren Generationen sensorischer Prothesen (Morse & Evans, 1996; Priplata et al, 2003).

2.2.2 Therapeutische Wirkung auf vestibuläre Wahrnehmungsfunktionen

In einer Reihe von psychophysischen Untersuchungen wurde zunächst der Wirkmechanismus der vestibulären Rauschstimulation auf die vestibuläre Wahrnehmungsschwelle bei gesunden Personen untersucht (Keywan et al, 2019; Keywan et al, 2018; Abbildung 6). Die vestibuläre Rauschstimulation erfolgte mit Hilfe einer nicht wahrnehmbaren, stochastischen (white noise) Galvanisch Vestibulären Stimulation (nGVS). Die Intensität der Stimulation wurde individuell bestimmt als diejenige nGVS-Amplitude, bei der die Körperschwankungen während des Stehens auf Schaumstoff mit Augenschluss am stärksten reduziert wurden. Wahrnehmungsschwellen wurden auf einer Bewegungsplattform mit Hilfe eines iterativen Richtungserkennungs-Paradigmas (Merfeld, 2011) während nGVS im Vergleich zu einer sham-Stimulation getestet. Zunächst wurde der Einfluss einer nGVS auf die Wahrnehmung von Rotationen in der Roll-Ebene bei unterschiedlichen Rotationsfrequenzen (0,2 Hz; 0,5 Hz; 1.0 Hz) getestet (N = 13; (Keywan et al, 2018). Anschließend wurde die Wirkung auf die Wahrnehmungsschwelle für horizontal-translatorische (Otolithenfunktion) versus rotatorische Bewegungen in der Yaw-Ebene (Bogengangsfunktion) untersucht (N = 12; Keywan et al, 2019).

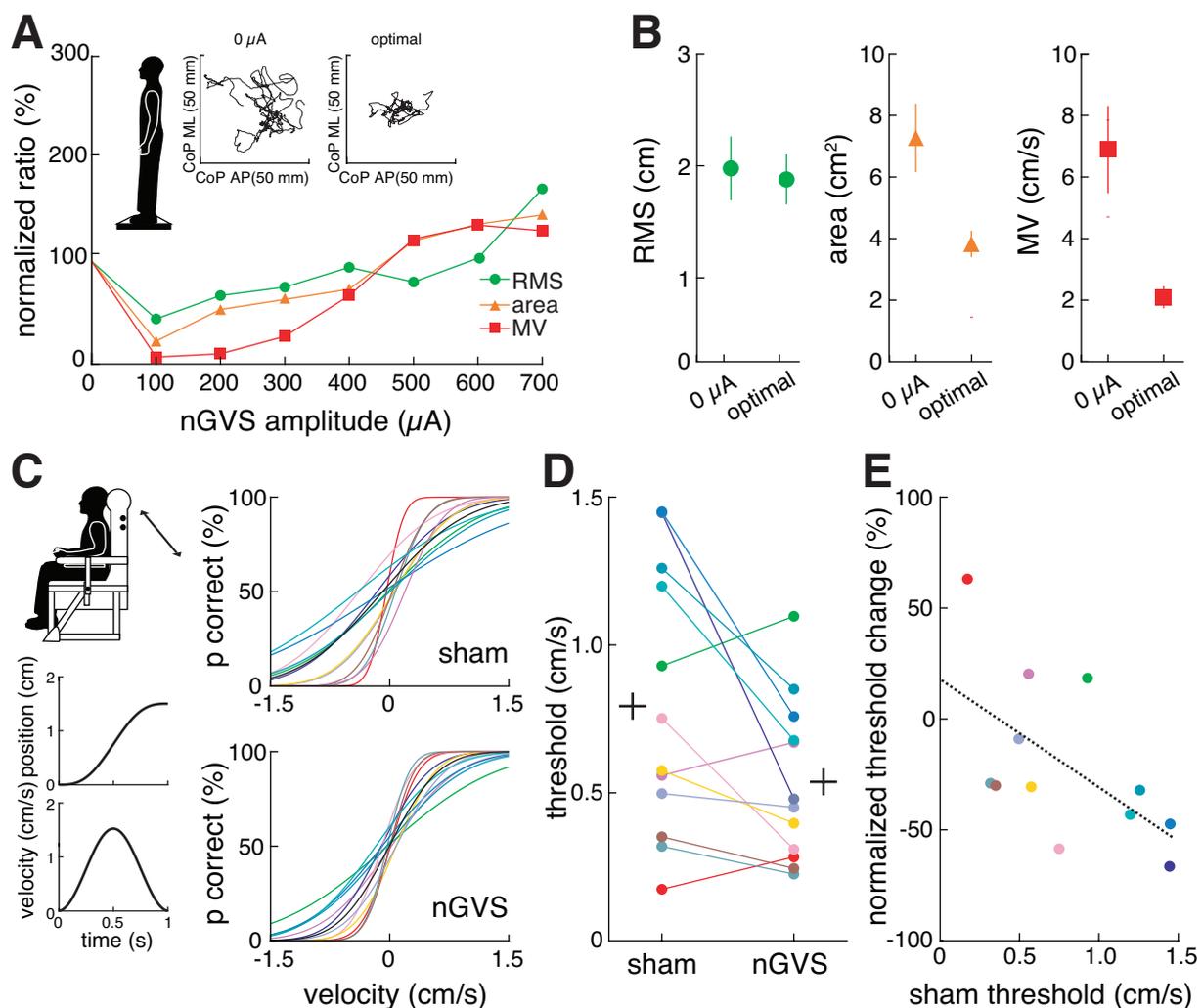


Abbildung 6: Psychophysische Untersuchungen zum Einfluss einer nGVS auf die vestibuläre Wahrnehmungsschwelle. Bei jedem Probanden wurde zunächst die optimale nGVS-Intensität als diejenige nGVS-Amplitude bestimmt, die die Körperschwankungen während des Stehens auf Schaumstoff unter Augenschluss am effektivsten reduziert. Individuelles Ergebnis (A) und Gruppenresultate der nGVS-Intensitätsbestimmung (B). Die vestibuläre Wahrnehmungsschwelle für translatorische und rotatorische Bewegungsreize unterschiedlicher Frequenz wurde in Folge auf einer 6DOF Bewegungsplattform unter nGVS versus sham-Stimulation bestimmt. (C) Exemplarisches Positions- und Geschwindigkeitsprofil eines Bewegungsreizes für die Schwellenwertbestimmung und individuelle psychometrische Kurvenprofile für horizontal-translatorische Bewegungswahrnehmung unter nGVS versus sham-Stimulation. (D) Die korrespondierenden Schwellenwerte zeigen eine deutliche Reduktion der Wahrnehmungsschwelle unter nGVS. (E) Dieser Effekt war umso prominenter, je höher die ursprüngliche Wahrnehmungsschwelle lag (Keywan et al, 2019; Keywan et al, 2018).

nGVS führte in beiden Studien zu einer effektiven Herabsetzung der vestibulären Wahrnehmungsschwelle. Damit wurde erstmals der Nachweis erbracht, dass das Phänomen der

stochastischen Resonanz auch im menschlichen Gleichgewichtssystem zu beobachten ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Wirkung einer nGVS auf die Wahrnehmungsschwelle mit höheren Bewegungsfrequenzen zunimmt und einen stärkeren Einfluss auf die otolithen-vermittelte, translatorische Bewegungswahrnehmung im Vergleich zur bogengang-vermittelten, rotatorischen Bewegungswahrnehmung hat.

2.2.3 Therapeutische Wirkung auf vestibulo-spinale Haltungsreflexe

Nach der Demonstration einer grundsätzlichen Wirksamkeit der nGVS auf die vestibuläre Signalverarbeitung wurde in zwei Folgestudien der Einfluss einer nGVS auf die vestibulären Haltungsreflexe bei gesunden Personen (N = 26; Wuehr et al, 2018a) und Patienten mit BVP (N = 12; Schniepp et al, 2018) näher untersucht (Abbildung 7). Hierfür wurde bei jedem Probanden die Reizschwelle für das Auslösen vestibulo-spinaler Haltungsreflexe mit Hilfe einer sinusförmigen GVS (sGVS; 1Hz) bei unterschiedlichen Intensitäten (0 bis 1,9 mA) bestimmt und zusätzlich der Einfluss einer begleitenden nGVS versus sham-Stimulation auf die Reizschwelle untersucht. Für alle Untersuchungen wurde eine nGVS-Intensität von 80 % der individuellen, kutanen Wahrnehmungsschwelle für GVS gewählt.

Bei allen Patienten mit BVP, die einen Nachweis auf vestibuläre Restfunktion hatten, konnten konsistente vestibulo-spinale Haltere reflexe ab einer bestimmten sGVS-Intensität beobachtet werden. Dies war jedoch nicht der Fall bei Patienten mit komplettem Vestibularis ausfall. Die Reizschwelle von Patienten war deutlich erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden. nGVS führte sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit vestibulärer Restfunktion zu einer effektiven Herabsetzung der Reizschwelle für vestibulo-spinale Haltungsreflexe. Die Reizschwelle von Patienten unter Stimulation war vergleichbar zu der von gesunden Probanden während sham-Stimulation. nGVS hatte keinen Einfluss auf vestibuläre Haltere reflexe bei Patienten mit komplettem Vestibularis ausfall.

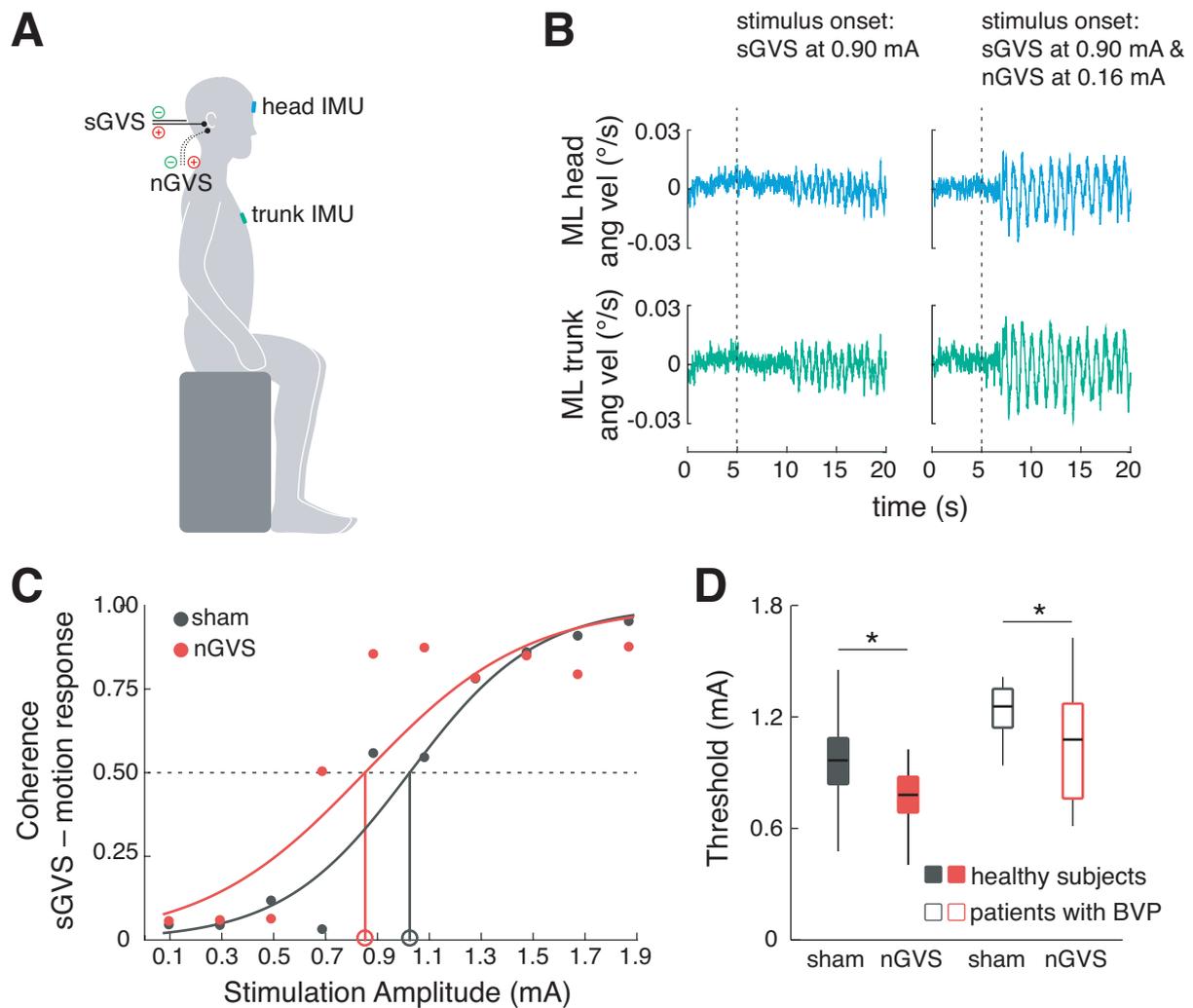


Abbildung 7: Untersuchungen zum Einfluss einer nGVS auf die Reizschwelle für das Auslösen vestibulo-spinaler Haltungsreflexe bei gesunden Personen und Patienten mit BVP. **(A)** Vestibulo-spinale Reflexe wurden bei sitzenden Probanden durch eine sinusförmige GVS (sGVS; 1 Hz) unterschiedlicher Amplituden (0 bis 1,9 mA) ausgelöst und mit Hilfe von an Kopf und Oberkörper befestigten inertialen Messeinheiten (IMU) gemessen. Die Reflexintensität wurde durch eine Kohärenzanalyse (coherence; 0: kein Zusammenhang, 1: linearer Zusammenhang) zwischen dem sGVS Stimulationsprofil und dem gemessenen Bewegungsverhalten an Kopf- und Oberkörper bestimmt. Ein Kohärenzwert von 0,5 wurde als Reflexschwelle festgelegt (Goel et al, 2015). **(B)** Exemplarische Bewegungskurven bei einer sGVS von 0,9 mA mit und ohne zusätzliche nGVS. **(C)** Exemplarische Kohärenzwerte eines Probanden für sGVS-Intensitäten von 0 bis 1,9 mA mit und ohne zusätzliche nGVS. **(D)** Gruppenresultate für die Reduktion der vestibulo-spinalen Reflexschwelle unter nGVS bei gesunden Probanden und Patienten mit BVP (Schniepp et al, 2018; Wuehr et al, 2018a).

2.2.4 Therapeutische Wirkung auf vestibuläre Gangregulation

Anschließend wurde in zwei Studien untersucht, ob die nGVS-induzierte Verbesserung vestibulärer Wahrnehmungs- und Haltungsreflexfunktionen tatsächlich einen funktionsrelevanten Einfluss auf die Gangstabilität bei gesunden Probanden (N = 17; Wuehr et al, 2016b) und Patienten mit BVP (N = 13; Wuehr et al, 2016a) entfalten kann (Abbildung 8). Das Gangverhalten von gesunden Probanden und Patienten wurde auf einem drucksensitiven Laufband während nGVS- versus sham-Stimulation bei langsamer, selbstgewählter und schneller Ganggeschwindigkeit gemessen. Bei gesunden Probanden erfolgte die Untersuchung unter Augenschluss, um die Gangstabilisierung künstlich zu erschweren. Für alle Untersuchungen wurde eine nGVS-Intensität von 80 % der individuellen, kutanen Wahrnehmungsschwelle für GVS gewählt.

Im Vergleich zur sham-Stimulation zeigte sich sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit BVP eine Verbesserung der dynamischen Gangstabilität unter nGVS in Form einer deutlichen Reduktion der spatiotemporalen Schritt-zu-Schritt-Fluktuationen. Dieser positive Effekt war nur bei langsamen und moderaten Ganggeschwindigkeiten beobachtbar in Übereinstimmung mit dem weiter oben diskutierten geschwindigkeitsabhängigen Einfluss sensorischer Rückkopplung auf die Haltungsregulation während des Gehens. Die objektive Stabilisierung des Gangbildes unter nGVS korrelierte zudem mit einer subjektiv berichteten Stabilisierung der Balancekontrolle bei gesunden Probanden und Patienten.

2.2.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend stellt die nicht-invasive Behandlung mit einer nGVS einen vielversprechenden Ansatz für die symptomatische Therapie bei BVP dar. Der positive Einfluss einer nGVS auf die vestibuläre Wahrnehmung, Haltereфлекse und Gangregulation konnten in nachfolgenden Studien bestätigt werden (Galvan-Garza et al, 2018; Iwasaki et al, 2018). Erste Untersuchungen deuten zudem an, dass eine nGVS auch positive Auswirkungen auf vestibulo-okuläre Reflexfunktionen zur Folge hat (Iwasaki et al, 2017; Serrador et al, 2018). Ob diese Effekte jedoch ausreichen, um die gestörte dynamische Blickstabilisierung bei Patienten mit BVP wiederherzustellen, muss in weiteren Studien untersucht werden.

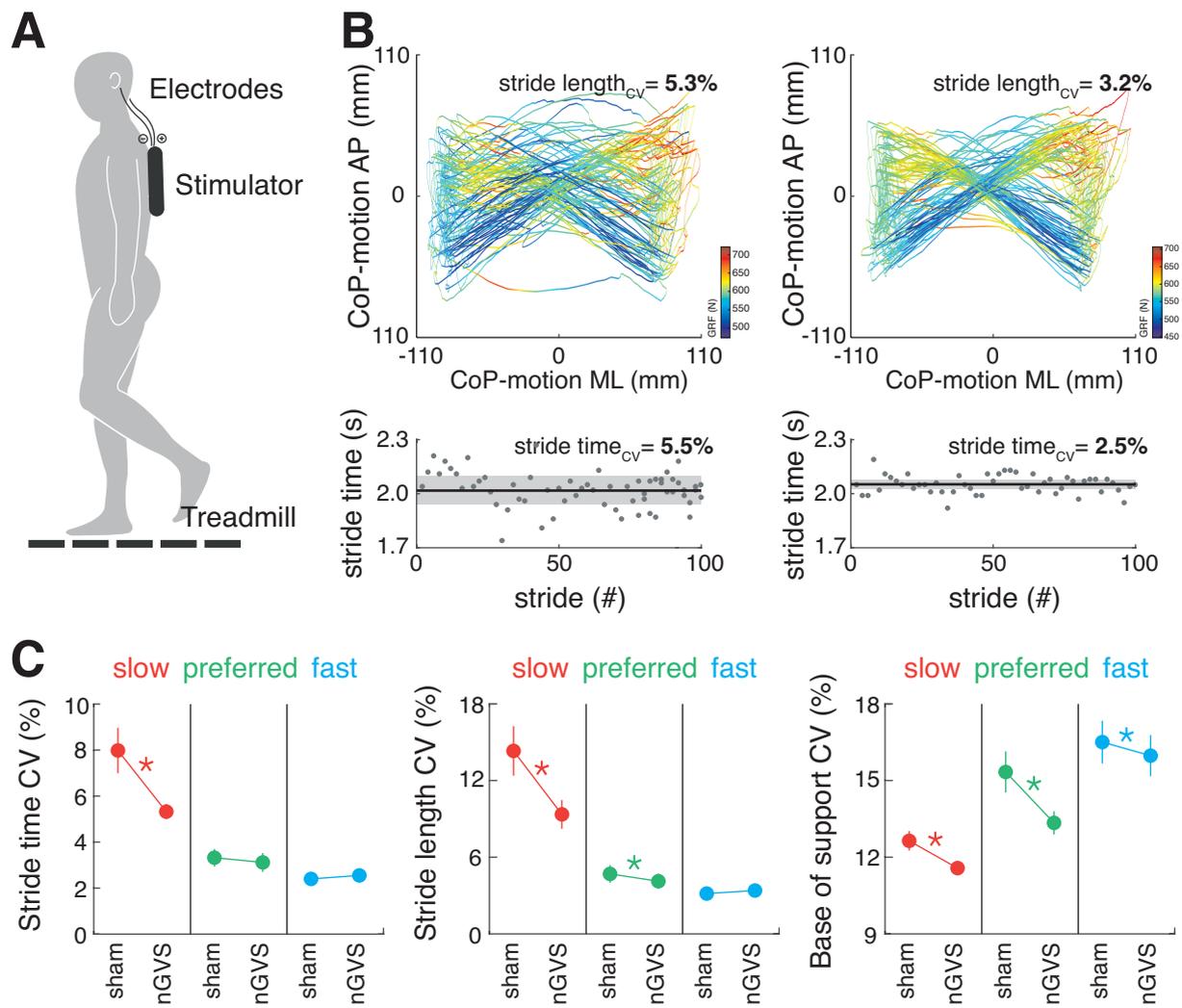


Abbildung 8: Untersuchungen zum Einfluss einer nGVS auf die Gangstabilität bei gesunden Probanden und Patienten mit GVS. **(A)** Das Gangverhalten der Probanden wurden auf einem drucksensitiven Laufband bei langsamer, selbstgewählter und schneller Ganggeschwindigkeit unter nGVS- versus sham-Stimulation untersucht. **(B)** Exemplarische Trajektorie des Druckschwerpunktes (CoP) farbkodiert nach der momentanen Bodenkontaktkraft (GRF; obere Abbildungen) und korrespondierende Verteilung der Schrittzzyklusdauern (Linie: Mittelwert; graue Fläche: Standardabweichung; untere Abbildungen) eines Patienten mit BVP während sham-Stimulation (links) versus nGVS (rechts). **(C)** Gruppenresultate des Einflusses einer nGVS auf das Gangverhalten bei Patienten mit BVP: nGVS führte zu einer deutlichen Reduktion der Schritt-zu-Schritt-Fluktuationen (CV) der Dauer (stride time), Länge (stride length) und Breite (base of support) der Gangzyklen, insbesondere bei langsamen und moderaten Ganggeschwindigkeiten (Wuehr et al, 2016a; Wuehr et al, 2016b).

2.3 Funktionelle Haltungsstörungen (Subtyp: Phobischer Schwankschwindel)

2.3.1 Hypothetischer Pathomechanismus der funktionellen Haltungsstörung

Patienten mit funktioneller Haltungsstörung und Schwindel berichten über einen fluktuierenden Schwank- und Benommenheitsschwindel verbunden mit einer subjektiven Stand- und Gangunsicherheit, die situativ ausgelöst wird und oft von Angst begleitet ist (Brandt, 1996; Brandt et al, 2015a). Typischerweise wird der Schwindel bei betroffenen Patienten durch mit Angst oder Stress konnotierte, visuelle Reize oder soziale Situationen hervorgerufen. Die Symptome bessern sich zumeist in Folge von sportlicher Aktivität oder leichtem Alkoholkonsum. Die neurologische Untersuchung sowie apparative Gleichgewichtsanalysen bei Patienten mit funktionellem Schwindel ergeben keine Hinweise auf eine strukturelle periphere oder zentrale Störung der Haltungsregulation. Funktionelle Haltungsstörungen sind mithin gekennzeichnet durch ein gesteigertes subjektives Empfinden von Ungleichgewicht bei gleichzeitig objektiv beibehaltener Haltungsstabilität.

Als pathophysiologische Ursache für den funktionellen Schwindel wird eine funktionelle Störung der Interaktion zwischen peripher-sensorischen und prädiktiven Kontrollschleifen angenommen (Brandt, 1996), in deren Folge es zu einer Störung der Raumkonstanz-Wahrnehmung während Eigenbewegungen kommt. Das sogenannte Reafferenzprinzip beschreibt das sensorimotorische Regelungsprinzip für die Wahrnehmung von Raumkonstanz während aktiver Eigenbewegung (Cullen, 2004; Sperry, 1950; von Holst & Mittelstaedt, 1950). Selbstinitiierte Körperbewegungen führen demnach zu einer Reizung der peripher-sensorischen Systeme (Reafferenz), deren Eingangssignale mit einem durch frühere Bewegungserfahrung geeichten, multisensorischen Erwartungsmuster (antizipierte Afferenz) verglichen werden. Das Erwartungsmuster wird durch eine gleichzeitig mit dem Bewegungsimpuls ausgesandte Efferenzkopie bereitgestellt. Stimmen aktuelle Sinnesreizung und Erwartungsmuster überein, so wird die Eigenbewegung unter Erhaltung der Raumkonstanz wahrgenommen. Kommt es jedoch in Folge einer teilweisen Entkopplung der Efferenzkopie zu einer Inkongruenz zwischen eingehendem und antizipiertem Reizmuster, so werden Scheinbewegungen in der Umwelt wahrgenommen (Haarmeier et al, 1997) und es entsteht ein akuter Schwindel. Funktioneller Schwindel sollte demnach in Folge einer akuten Veränderung der Haltungsregulation auftreten, die zu einer Störung von prädiktiven Erwartungsmustern und damit einhergehend einer Beeinträchtigung der Fähigkeit, zwischen Eigen- und Fremdbewegungen zu differenzieren, führt.

2.3.2 Auswirkungen auf die statische Haltungsregulation

Im Rahmen dieses Habilitationsprojekts wurde diesem hypothetischem Pathomechanismus der funktionellen Haltungsstörung nachgegangen in Form einer genauen Charakterisierung der Haltungsstrategie unter Berücksichtigung von sensorischen und kognitiven Einflussfaktoren bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel (PPV), einer Unterform des funktionellen Schwindels (Abbildung 9). Zunächst wurde in einer Studie die statische Haltungsstrategie von Patienten mit PPV (N = 10) im Vergleich zu gesunden Probanden (N = 10) untersucht (Wuehr et al, 2017a). Die statische Haltungsregulation wurde unter folgenden Standbedingungen charakterisiert: Stehen mit und ohne visuelle Rückkopplung sowie Stehen während kognitivem Dual Task (Benennen von Gegenständen einer vorgegebenen Kategorie). Hierfür wurden die Muskelaktivierungsmuster mit Hilfe einer Oberflächen-Elektromyographie der Unterschenkelmuskulatur (Tibialis Anterior und Soleus) und die Körperschwankungen mit Hilfe einer Kraftmessplatten-Posturographie gemessen. Das Schwankverhalten der Probanden wurde unter Verwendung einer Stabilogram Diffusionsanalyse analysiert, die es erlaubt, die Gewichtung und zeitliche Interaktion zwischen spontaner Schwankaktivität und sensorisch bedingten Rückstellbewegungen zu quantifizieren.

Die Haltungsregulation von Patienten mit PPV während normaler Standbedingung war primär gekennzeichnet durch eine kontinuierliche Kokontraktion der abgeleiteten Antigravitationsmuskulatur. Eine derartige Versteifung des muskuloskeletalen Haltungsapparats stellt eine typische Haltungsstrategie bei erschwerten, unsicheren Standbedingungen dar. Diese Strategie führt normalerweise nicht zum Verlust des Haltungleichgewichts, verändert jedoch merklich sowohl die spontane Schwankaktivität (Laughton et al, 2003) als auch die zeitlich Koordinierung und Amplitude von sensorischen Rückstellbewegungen (Horslen et al, 2014; Lim et al, 2017). Entsprechend ergab die Stabilogram Diffusionsanalyse der Schwankmuster von Patienten eine erhöhte spontane Schwankaktivität verbunden mit einem verfrühten Einsetzen sensorisch bedingter Rückstellbewegungen. Eine visuelle Deprivation zeigte keinen Einfluss auf die inadäquate Haltungsstrategie von Patienten. Unter Ablenkung der Aufmerksamkeit während kognitivem Dual Task kam es jedoch zu einer deutlichen Normalisierung der Haltungsstrategie von Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden.

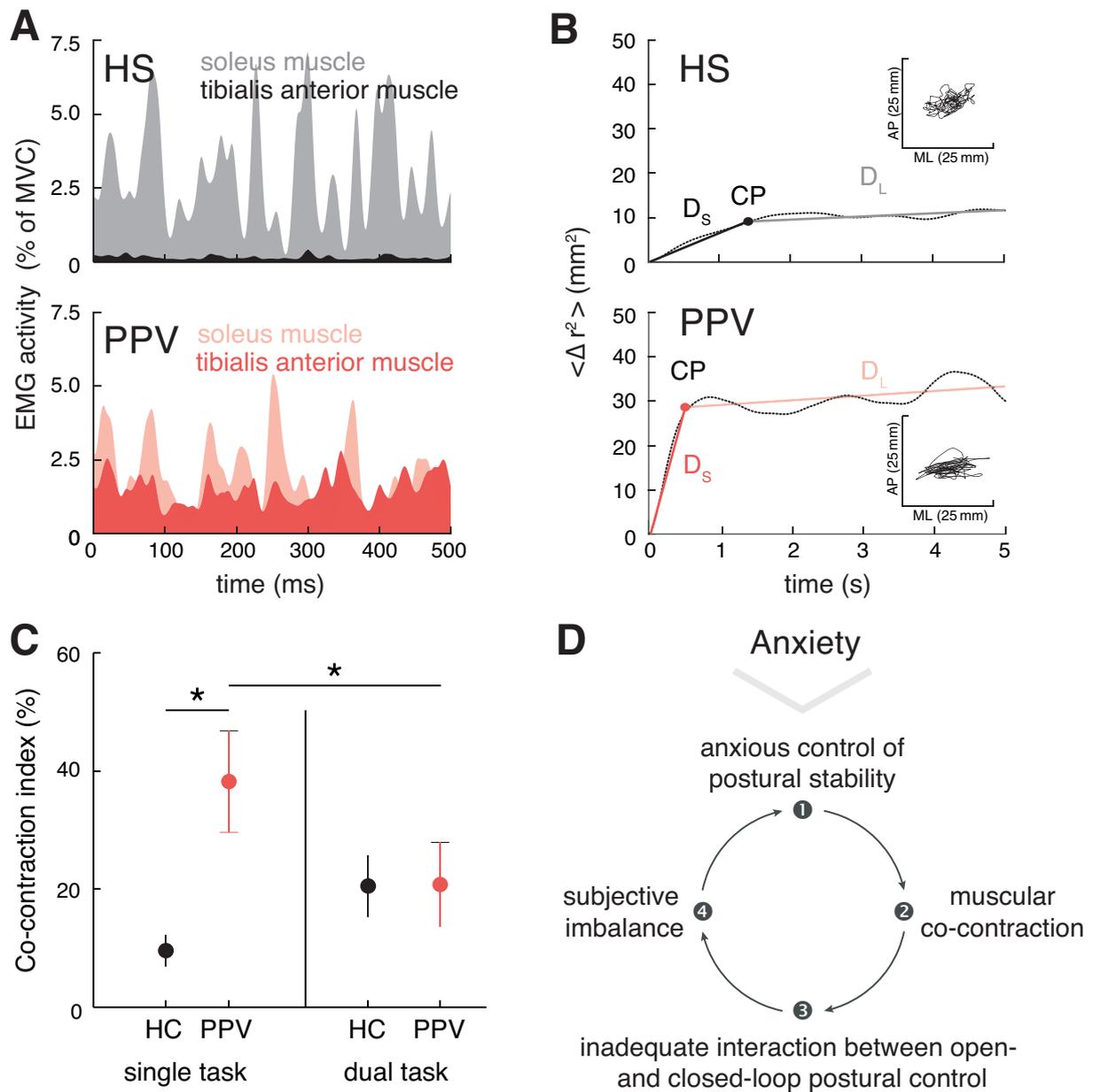


Abbildung 9: Untersuchungen zu Veränderungen der Haltungskontrolle bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel (PPV). Exemplarische Aktivierungsmuster der Beinmuskulatur (**A**), Schwankmuster in anterior-posteriorer (AP) und medio-lateraler (ML) Dimension und Ergebnisse der Stabilogram Diffusionsanalyse (**B**) bei einem Patienten mit PPV im Vergleich zu einer gesunden Person (HC). Das Standverhalten von Patienten mit PPV war gekennzeichnet durch eine deutlich erhöhte Kokontraktion der Standmuskulatur im Verbund mit einer deutlich erniedrigten Schwelle für sensorische Haltungsreflexe (CP). (**C**) Die inadäquate Haltungsregulation von Patienten normalisierte sich unter kognitiver Ablenkung (Dual versus Single Task). (**D**) Schematische Kaskade der Symptomentstehung bei PPV (Wuehr et al, 2017a).

2.3.3 Auswirkungen auf die dynamische Haltungsregulation

In einer weiteren Studie wurde das Gangverhalten von Patienten mit PPV (N = 24) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (N = 24) untersucht (Schniepp et al, 2014b). Hierfür wurde das spatiotemporale Gangmuster auf einem sensorischen Gangteppich unter folgenden Bedingungen gemessen: Gehen bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten (langsam, selbstgewählt, schnell) und während kognitivem Dual Task (serial 7's Test). Patienten zeigten typische Zeichen einer ängstlichen Gangregulation mit stark verminderter Ganggeschwindigkeit und verlängerten Doppelstandphasen (Giladi et al, 2005; Herman et al, 2005). Die Verlangsamung des Schrittmusters korrelierte mit einer gesteigerten subjektiven Sturzangst der Patienten, erfasst unter Verwendung des *Falls Efficacy Scale-International* (Greenberg, 2012). Unauffällige spatiotemporale Schritt-zu-Schritt-Fluktuationen im Gangmuster deuten jedoch auf eine gleichzeitig objektiv beibehaltene, dynamische Gangstabilität. Unter kognitivem Dual Task zeigte sich im Kontrast zur statischen Haltungskontrolle keine Normalisierung der Gangregulation von Patienten mit PPV. Eine deutlich verminderte kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patienten während des Dual Tasks lässt jedoch darauf schließen, dass der Aufmerksamkeitsfokus der Patienten wesentlich mit der Gangregulation befasst ist und sich schwerlich durch zusätzliche kognitive Aufgaben ablenken lässt. Im Gegensatz hierzu, kam es bei Patienten unter verstärkter physischer Belastung während des Gehens mit schneller Geschwindigkeit zu einer deutlichen Normalisierung der Gangregulation.

2.3.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich die Haltungsregulation bei Patienten mit PPV durch eine ängstliche Versteifung des Haltungsapparats und eine deutliche Verlangsamung der dynamischen Fortbewegung bei gleichzeitig beibehaltener objektiver Haltungsstabilität charakterisieren. Diese inadäquate Haltungsstrategie kann effektiv durchbrochen werden durch eine Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus der Patienten in Form von kognitiver Ablenkung (Wuehr et al, 2017a), Konfrontation mit erschwerten Balancebedingungen (Querner et al, 2000; Schniepp et al, 2013; Wuehr et al, 2013a) oder einer erhöhten physischen Belastung (Brandt, 1996; Schniepp et al, 2014b). Eine angstinduzierte Selbstbeobachtung der eigenen Haltungsregulation verbunden mit spezifischen Veränderungen der Haltungsstrategie scheint somit initial verantwortlich zu sein für das akut auftretende Schwindel- und Ungleichgewichtsempfinden bei Patienten mit

PPV (Brandt, 1996). Vergleichbare Veränderungen der statischen und dynamischen Haltungsstrategie bei Personen mit visueller Höhenintoleranz, einer weiteren Unterformen des funktionellen Schwindels (Brandt et al, 2015b; Schniepp et al, 2014a; Wuehr et al, 2014a), deuten mithin darauf hin, dass die beschriebene inadäquate Haltungsregulation ein generelles Charakteristikum des funktionellen Schwindels darstellt.

Auf Grundlage dieser Befunde wurde eine hypothetische, zirkuläre Kaskade der Symptomentstehung bei funktionellem Schwindel postuliert (Abbildung 9D): (1) Eine akute angstinduzierte Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus auf die eigene Haltungsregulation führt zu einer unwillkürlichen Kokontraktion der Haltungsmuskulatur (2). Diese muskuloskeletale Versteifung des Haltungsapparats mündet in einer inadäquaten Balanceregulation mit insbesondere verstärkter und zu früh einsetzenden sensorischen Rückstellreflexen (3). In Folge der akuten Veränderung der sensorischen Rückkopplungskontrolle kommt es zu einer Diskrepanz zwischen antizipierten und tatsächlichen sensorischen Rückmeldungen während selbstinitiierten Bewegungen. Diese Diskrepanz äußert sich in der Wahrnehmung von Scheinbewegungen der Umwelt, Schwindel und einem subjektivem Ungleichgewichtsempfinden (4), mit der Folge einer weiteren Vertiefung der initialen ängstlichen Haltungsregulation.

3. Literaturverzeichnis

- Bhanpuri, N. H., Okamura, A. M. & Bastian, A. J. (2014) Predicting and correcting ataxia using a model of cerebellar function. *Brain*, 137(Pt 7), 1931-44.
- Blouin, J. S., Dakin, C. J., van den Doel, K., Chua, R., McFadyen, B. J. & Inglis, J. T. (2011) Extracting phase-dependent human vestibular reflexes during locomotion using both time and frequency correlation approaches. *J Appl Physiol* (1985), 111(5), 1484-90.
- Brandt, T. (1996) Phobic postural vertigo. *Neurology*, 46(6), 1515-9.
- Brandt, T. (2000) Vestibulopathic gait: you're better off running than walking. *Current opinion in neurology*, 13(1), 3-5.
- Brandt, T., Huppert, D., Strupp, M. & Dieterich, M. (2015a) Functional dizziness: diagnostic keys and differential diagnosis. *J Neurol*, 262(8), 1977-80.
- Brandt, T., Kugler, G., Schniepp, R., Wuehr, M. & Huppert, D. (2015b) Acrophobia impairs visual exploration and balance during standing and walking. *Ann N Y Acad Sci*, 1343, 37-48.
- Britton, T. C., Thompson, P. D., van der Kamp, W., Rothwell, J. C., Day, B. L., Findley, L. J. & Marsden, C. D. (1992) Primary orthostatic tremor: further observations in six cases. *J Neurol*, 239(4), 209-17.
- Chagnaud, B. P., Simmers, J. & Straka, H. (2012) Predictability of visual perturbation during locomotion: implications for corrective efference copy signaling. *Biol Cybern*, 106(11-12), 669-79.
- Collins, J., Chow, C. C. & Imhoff, T. T. (1995) Stochastic resonance without tuning. *Nature*, 376(6537), 236-238.
- Combes, D., Le Ray, D., Lambert, F. M., Simmers, J. & Straka, H. (2008) An intrinsic feed-forward mechanism for vertebrate gaze stabilization. *Current Biology*, 18(6), R241-R243.
- Cullen, K. E. (2004) Sensory signals during active versus passive movement. *Curr Opin Neurobiol*, 14(6), 698-706.
- Dakin, C. J., Inglis, J. T., Chua, R. & Blouin, J. S. (2013) Muscle-specific modulation of vestibular reflexes with increased locomotor velocity and cadence. *J Neurophysiol*, 110(1), 86-94.
- Dietrich, H., Heidger, F., Schniepp, R., MacNeilage, P., Glasauer, S. & Wuehr, M. (2019) Head motion predictability explains activity-dependent suppression of vestibular balance control. *bioRxiv*, 560664.
- Dietrich, H. & Wuehr, M. (2019) Strategies for Gaze Stabilization Critically Depend on Locomotor Speed. *Neuroscience*. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.01.025
- Fonteyn, E. M., Schmitz-Hubsch, T., Verstappen, C. C., Baliko, L., Bloem, B. R., Boesch, S., Bunn, L., Giunti, P., Globas, C., Klockgether, T., Melegh, B., Pandolfo, M., Schols, L., Timmann, D. & van de Warrenburg, B. P. (2013) Prospective analysis of falls in dominant ataxias. *Eur Neurol*, 69(1), 53-7.
- Fung, V., Sauner, D. & Day, B. (2001) A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. *Brain*, 124(2), 322-330.
- Gallea, C., Popa, T., Garcia-Lorenzo, D., Valabregue, R., Legrand, A. P., Apartis, E., Marais, L., Degos, B., Hubsch, C., Fernandez-Vidal, S., Bardinet, E., Roze, E., Lehericy, S., Meunier, S. & Vidailhet, M. (2016) Orthostatic tremor: a cerebellar pathology? *Brain*, 139(Pt 8), 2182-97.
- Galvan-Garza, R. C., Clark, T. K., Mulavara, A. P. & Oman, C. M. (2018) Exhibition of stochastic resonance in vestibular tilt motion perception. *Brain Stimul*, 11(4), 716-722.
- Gazzola, J. M., Gananca, F. F., Aratani, M. C., Perracini, M. R. & Gananca, M. M. (2006) Circumstances and consequences of falls in elderly people with vestibular disorder. *Braz J Otorhinolaryngol*, 72(3), 388-92.
- Gerschlagler, W. & Brown, P. (2011) Orthostatic tremor—a review, *Handbook of clinical neurology* Elsevier, 457-462.

- Giladi, N., Herman, T., Reider, G., II, Gurevich, T. & Hausdorff, J. M. (2005) Clinical characteristics of elderly patients with a cautious gait of unknown origin. *J Neurol*, 252(3), 300-6.
- Gillespie, M. B. & Minor, L. B. (1999) Prognosis in bilateral vestibular hypofunction. *Laryngoscope*, 109(1), 35-41.
- Goel, R., Kofman, I., Jeevarajan, J., De Dios, Y., Cohen, H. S., Bloomberg, J. J. & Mulavara, A. P. (2015) Using Low Levels of Stochastic Vestibular Stimulation to Improve Balance Function. *PLoS One*, 10(8), e0136335.
- Greenberg, S. A. (2012) Analysis of measurement tools of fear of falling for high-risk, community-dwelling older adults. *Clin Nurs Res*, 21(1), 113-30.
- Guinand, N., Van de Berg, R., Cavuscens, S., Stokroos, R., Ranieri, M., Pelizzone, M., Kingma, H., Guyot, J. P. & Perez Fornos, A. (2016) Restoring Visual Acuity in Dynamic Conditions with a Vestibular Implant. *Front Neurosci*, 10, 577.
- Gurfinkel, V. & Levick, Y. S. (1991) Perceptual and automatic aspects of the postural body scheme, in Paillard, J. (ed), *Brain and space*. New York: Oxford University Press, 147-162.
- Guyot, J. P., Perez Fornos, A., Guinand, N., van de Berg, R., Stokroos, R. & Kingma, H. (2016) Vestibular assistance systems: promises and challenges. *J Neurol*, 263 Suppl 1, S30-5.
- Haarmeier, T., Thier, P., Repnow, M. & Petersen, D. (1997) False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature*, 389(6653), 849-52.
- Hausdorff, J. M. (2005) Gait variability: methods, modeling and meaning. *J Neuroeng Rehabil*, 2, 19.
- Hausdorff, J. M., Edelberg, H. K., Cudkovicz, M. E., Singh, M. & Wei, J. Y. (1997) The relationship between gait changes and falls. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(11), 1406.
- Hausdorff, J. M., Rios, D. A. & Edelberg, H. K. (2001) Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(8), 1050-6.
- Heilman, K. M. (1984) Orthostatic tremor. *Arch Neurol*, 41(8), 880-1.
- Herdman, S. J., Hall, C. D., Schubert, M. C., Das, V. E. & Tusa, R. J. (2007) Recovery of dynamic visual acuity in bilateral vestibular hypofunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133(4), 383-9.
- Herman, T., Giladi, N., Gurevich, T. & Hausdorff, J. M. (2005) Gait instability and fractal dynamics of older adults with a "cautious" gait: why do certain older adults walk fearfully? *Gait Posture*, 21(2), 178-85.
- Horslen, B. C., Dakin, C. J., Inglis, J. T., Blouin, J. S. & Carpenter, M. G. (2014) Modulation of human vestibular reflexes with increased postural threat. *J Physiol*, 592(16), 3671-85.
- Ilg, W., Giese, M., Gizewski, E., Schoch, B. & Timmann, D. (2008) The influence of focal cerebellar lesions on the control and adaptation of gait. *Brain*, 131(11), 2913-2927.
- Iwasaki, S., Fujimoto, C., Egami, N., Kinoshita, M., Togo, F., Yamamoto, Y. & Yamasoba, T. (2018) Noisy vestibular stimulation increases gait speed in normals and in bilateral vestibulopathy. *Brain Stimul*, 11(4), 709-715.
- Iwasaki, S., Karino, S., Kamogashira, T., Togo, F., Fujimoto, C., Yamamoto, Y. & Yamasoba, T. (2017) Effect of Noisy Galvanic Vestibular Stimulation on Ocular Vestibular-Evoked Myogenic Potentials to Bone-Conducted Vibration. *Front Neurol*, 8, 26.
- Jahn, K., Deutschlander, A., Stephan, T., Kalla, R., Wiesmann, M., Strupp, M. & Brandt, T. (2008) Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage*, 39(2), 786-92.
- Jahn, K., Strupp, M., Schneider, E., Dieterich, M. & Brandt, T. (2000) Differential effects of vestibular stimulation on walking and running. *Neuroreport*, 11(8), 1745-1748.
- Jordan, K., Challis, J. H. & Newell, K. M. (2007) Walking speed influences on gait cycle variability. *Gait Posture*, 26(1), 128-34.
- Kalla, R., Deutschlander, A., Hufner, K., Stephan, T., Jahn, K., Glasauer, S., Brandt, T. & Strupp, M. (2006) Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fMRI. *Neurology*, 66(2), 281-3.

- Keywan, A., Jahn, K. & Wuehr, M. (2019) Noisy Galvanic Vestibular Stimulation Primarily Affects Otolith-Mediated Motion Perception. *Neuroscience*, 399, 161-166.
- Keywan, A., Wuehr, M., Pradhan, C. & Jahn, K. (2018) Noisy Galvanic Stimulation Improves Roll-Tilt Vestibular Perception in Healthy Subjects. *Front Neurol*, 9(83).
- Krebs, D. E., Gill-Body, K. M., Riley, P. O. & Parker, S. W. (1993) Double-blind, placebo-controlled trial of rehabilitation for bilateral vestibular hypofunction: preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 109(4), 735-41.
- Lambert, F. M., Combes, D., Simmers, J. & Straka, H. (2012) Gaze stabilization by efference copy signaling without sensory feedback during vertebrate locomotion. *Curr Biol*, 22(18), 1649-58.
- Lughton, C. A., Slavin, M., Katdare, K., Nolan, L., Bean, J. F., Kerrigan, D. C., Phillips, E., Lipsitz, L. A. & Collins, J. J. (2003) Aging, muscle activity, and balance control: physiologic changes associated with balance impairment. *Gait Posture*, 18(2), 101-8.
- Lim, S. B., Cleworth, T. W., Horslen, B. C., Blouin, J. S., Inglis, J. T. & Carpenter, M. G. (2017) Postural threat influences vestibular-evoked muscular responses. *J Neurophysiol*, 117(2), 604-611.
- MacNeilage, P. R. & Glasauer, S. (2017) Quantification of Head Movement Predictability and Implications for Suppression of Vestibular Input during Locomotion. *Front Comput Neurosci*, 11, 47.
- Maki, B. E. (1997) Gait changes in older adults: predictors of falls or indicators of fear. *J Am Geriatr Soc*, 45(3), 313-20.
- Marti, S., Straumann, D., Buttner, U. & Glasauer, S. (2008) A model-based theory on the origin of downbeat nystagmus. *Exp Brain Res*, 188(4), 613-31.
- McDonnell, M. D. & Ward, L. M. (2011) The benefits of noise in neural systems: bridging theory and experiment. *Nat Rev Neurosci*, 12(7), 415-26.
- Merfeld, D. M. (2011) Signal detection theory and vestibular thresholds: I. Basic theory and practical considerations. *Exp Brain Res*, 210(3-4), 389-405.
- Mitchell, D. E., Dai, C., Rahman, M. A., Ahn, J. H., Della Santina, C. C. & Cullen, K. E. (2013) Head movements evoked in alert rhesus monkey by vestibular prosthesis stimulation: implications for postural and gaze stabilization. *PLoS One*, 8(10), e78767.
- Morse, R. P. & Evans, E. F. (1996) Enhancement of vowel coding for cochlear implants by addition of noise. *Nature Medicine*, 2(8), 928-932.
- Morton, S. M. & Bastian, A. J. (2004) Cerebellar control of balance and locomotion. *The Neuroscientist*, 10(3), 247-259.
- Morton, S. M. & Bastian, A. J. (2006) Cerebellar contributions to locomotor adaptations during splitbelt treadmill walking. *J Neurosci*, 26(36), 9107-16.
- Moss, F., Ward, L. M. & Sannita, W. G. (2004) Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application. *Clin Neurophysiol*, 115(2), 267-81.
- Orlovsky, G. N. (1972) Activity of vestibulospinal neurons during locomotion. *Brain Res*, 46, 85-98.
- Peterka, R. J. (2002) Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*, 88(3), 1097-118.
- Priplata, A. A., Niemi, J. B., Harry, J. D., Lipsitz, L. A. & Collins, J. J. (2003) Vibrating insoles and balance control in elderly people. *Lancet*, 362(9390), 1123-4.
- Querner, V., Krafczyk, S., Dieterich, M. & Brandt, T. (2000) Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance. *Neurosci Lett*, 285(1), 21-4.
- Schlick, C., Rasoul, A., Wuehr, M., Gerth, J., Dieterich, M., Brandt, T., Jahn, K. & Schniepp, R. (2017) Gait variability predicts a subset of falls in cerebellar gait disorders. *J Neurol*, 264(11), 2322-24.
- Schlick, C., Schniepp, R., Loidl, V., Wuehr, M., Hesselbarth, K. & Jahn, K. (2016) Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *J Vestib Res*, 25(5-6), 241-51.

- Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J. S., Kremer, B., Mariotti, C., Meleggh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schols, L., Szymanski, S., van de Warrenburg, B. P., Durr, A., Klockgether, T. & Fancellu, R. (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11), 1717-20.
- Schniepp, R., Boerner, J. C., Decker, J., Jahn, K., Brandt, T. & Wuehr, M. (2018) Noisy vestibular stimulation improves vestibulospinal function in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol*, 265(Suppl 1), 57-62.
- Schniepp, R., Kugler, G., Wuehr, M., Eckl, M., Huppert, D., Huth, S., Pradhan, C., Jahn, K. & Brandt, T. (2014a) Quantification of gait changes in subjects with visual height intolerance when exposed to heights. *Front Hum Neurosci*, 8, 963.
- Schniepp, R., Schlick, C., Pradhan, C., Dieterich, M., Brandt, T., Jahn, K. & Wuehr, M. (2016) The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *J Neurol*, 263(7), 1409-17.
- Schniepp, R., Schlick, C., Schenkel, F., Pradhan, C., Jahn, K., Brandt, T. & Wuehr, M. (2017) Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol*, 264(2), 277-283.
- Schniepp, R., Wuehr, M., Huth, S., Pradhan, C., Brandt, T. & Jahn, K. (2014b) Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input. *J Neurol*, 261(4), 738-46.
- Schniepp, R., Wuehr, M., Huth, S., Pradhan, C., Schlick, C., Brandt, T. & Jahn, K. (2014c) The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome. *PLoS One*, 9(8), e105463.
- Schniepp, R., Wuehr, M., Neuhaeuser, M., Kamenova, M., Dimitriadis, K., Klopstock, T., Strupp, M., Brandt, T. & Jahn, K. (2012) Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Mov Disord*, 27(1), 125-31.
- Schniepp, R., Wuehr, M., Pradhan, C., Novozhilov, S., Krafczyk, S., Brandt, T. & Jahn, K. (2013) Nonlinear variability of body sway in patients with phobic postural vertigo. *Front Neurol*, 4, 115.
- Serrador, J. M., Deegan, B. M., Geraghty, M. C. & Wood, S. J. (2018) Enhancing vestibular function in the elderly with imperceptible electrical stimulation. *Sci Rep*, 8(1), 336.
- Snijders, A. H., van de Warrenburg, B. P., Giladi, N. & Bloem, B. R. (2007) Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol*, 6(1), 63-74.
- Sperry, R. W. (1950) Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol*, 43(6), 482-9.
- Straka, H., Simmers, J. & Chagnaud, B. P. (2018) A New Perspective on Predictive Motor Signaling. *Curr Biol*, 28(5), R232-R243.
- Topka, H., Konczak, J., Schneider, K., Boose, A. & Dichgans, J. (1998) Multijoint arm movements in cerebellar ataxia: abnormal control of movement dynamics. *Exp Brain Res*, 119(4), 493-503.
- Udo, M., Kamei, H., Matsukawa, K. & Tanaka, K. (1982) Interlimb coordination in cat locomotion investigated with perturbation. II. Correlates in neuronal activity of Deiter's cells of decerebrate walking cats. *Exp Brain Res*, 46(3), 438-47.
- von Holst, E. & Mittelstaedt, H. (1950) Das Reafferenzprinzip. Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. *Die Naturwissenschaften*, 37(20), 464-476.
- Winter, D. A. (1995) Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture*, 3(4), 193-214.
- Wuehr, M., Boerner, J. C., Pradhan, C., Decker, J., Jahn, K., Brandt, T. & Schniepp, R. (2018a) Stochastic resonance in the human vestibular system - Noise-induced facilitation of vestibulospinal reflexes. *Brain Stimul*, 11(2), 261-263.
- Wuehr, M., Brandt, T. & Schniepp, R. (2017a) Distracting attention in phobic postural vertigo normalizes leg muscle activity and balance. *Neurology*, 88(3), 284-288.
- Wuehr, M., Decker, J. & Schniepp, R. (2017b) Noisy galvanic vestibular stimulation: an

emerging treatment option for bilateral vestibulopathy. *J Neurol*, 264(1), 81-86.

Wuehr, M., Kugler, G., Schniepp, R., Eckl, M., Pradhan, C., Jahn, K., Huppert, D. & Brandt, T. (2014a) Balance control and anti-gravity muscle activity during the experience of fear at heights. *Physiol Rep*, 2(2), e00232.

Wuehr, M., Nusser, E., Decker, J., Krafczyk, S., Straube, A., Brandt, T., Jahn, K. & Schniepp, R. (2016a) Noisy vestibular stimulation improves dynamic walking stability in bilateral vestibulopathy. *Neurology*, 86(23), 2196-202.

Wuehr, M., Nusser, E., Krafczyk, S., Straube, A., Brandt, T., Jahn, K. & Schniepp, R. (2016b) Noise-Enhanced Vestibular Input Improves Dynamic Walking Stability in Healthy Subjects. *Brain Stimul*, 9(1), 109-16.

Wuehr, M., Pradhan, C., Brandt, T., Jahn, K. & Schniepp, R. (2014b) Patterns of optimization in single- and inter-leg gait dynamics. *Gait Posture*, 39(2), 733-8.

Wuehr, M., Pradhan, C., Novozhilov, S., Krafczyk, S., Brandt, T., Jahn, K. & Schniepp, R. (2013a) Inadequate interaction between open- and closed-loop postural control in phobic postural vertigo. *J Neurol*, 260(5), 1314-23.

Wuehr, M., Schlick, C., Mohwald, K. & Schniepp, R. (2018b) Proprioceptive muscle tendon stimulation reduces symptoms in

primary orthostatic tremor. *J Neurol*, 265(7), 1666-70.

Wuehr, M., Schlick, C., Möhwald, K. & Schniepp, R. (2018c) Walking in orthostatic tremor modulates tremor features and is characterized by impaired gait stability. *Sci Rep*, 8(1), 14152.

Wuehr, M., Schniepp, R., Ilmberger, J., Brandt, T. & Jahn, K. (2013b) Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia. *Gait Posture*, 37(2), 214-8.

Wuehr, M., Schniepp, R., Pradhan, C., Ilmberger, J., Strupp, M., Brandt, T. & Jahn, K. (2013c) Differential effects of absent visual feedback control on gait variability during different locomotion speeds. *Exp Brain Res*, 224(2), 287-94.

Wuehr, M., Schniepp, R., Schlick, C., Huth, S., Pradhan, C., Dieterich, M., Brandt, T. & Jahn, K. (2014c) Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture*, 39(3), 852-8.

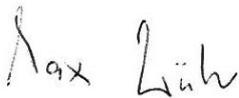
Zingler, V. C., Weintz, E., Jahn, K., Mike, A., Huppert, D., Rettinger, N., Brandt, T. & Strupp, M. (2008) Follow-up of vestibular function in bilateral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(3), 284-8.

4. Anhang

4.1 Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht ist. Ich erkläre, nicht schon ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet zu haben und keines akademischen Grades entzogen worden zu sein. Zudem erkläre ich, dass kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 08.04.2019

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Max Würh'. The letters are cursive and somewhat stylized.

Max Würh

4.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Max Wühr, Dr. rer. nat., M. A.

geboren: 02.01.1986 in München

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Adresse: Pappenheimstraße 2, 80335 München

Telefon: +49 1774610201

Email: max.wuehr@med.uni-muenchen.de

Schulbildung

09/1992 – 07/1996 Grundschule an der Blütenburgstraße, München

09/1996 – 06/2005 Städtisches Luisengymnasium, München
Abitur (Note: 1,1) im Juni 2005

Studium

10/2005 – 08/2008 Physikstudium, *Ludwig-Maximilians-Universität* München
Bachelor in Physik (Note 1,1) im August 2008

10/2005 – 07/2011 Philosophiestudium, *Ludwig-Maximilians-Universität* München
Magister in Philosophie (Note 1,1) im Juli 2011

10/2008 – 09/2010 Studium der Neurowissenschaften, *Graduate School of Systemic Neurosciences, Ludwig-Maximilians-Universität* München
Master in Neurowissenschaften (Note 1,3) im September 2010

Wissenschaftliche Ausbildung

- 08/2011 – 12/2014 Promotion zum Dr.rer. nat. (Note: summa cum laude)
Doktorarbeit: »Sensorimotor postural control in healthy and pathological stance and gait« an der Biologischen Fakultät der *Ludwig-Maximilians-Universität* München, betreut durch Prof. Dr. med. h.c. T. Brandt und Prof. Dr. H. Straka
- seit 08/2011 Mitglied der Arbeitsgruppe »Stand- und Gangregulation« am *Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, Ludwig-Maximilians-Universität* München, Prof. Dr. med. h.c. T. Brandt, Prof. Dr. med. K. Jahn, PD Dr. R. Schniepp
- seit 11/2016 Leiter einer Nachwuchsforschergruppe zum Thema »Sensory contributions to dynamic balance control« am *Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, Ludwig-Maximilians-Universität* München
- seit 07/2017 Mitglied des Vorstands des *Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, Ludwig-Maximilians-Universität* München

Stipendien / Preise / Grants

- 06/2005 Preis der *Deutschen Gesellschaft für Physik*
- 01/2009 – 09/2011 Stipendiat der *Studienstiftung des deutschen Volkes*
- 03/2009 – 09/2010 Stipendiat des *Max Weber-Programms des Freistaates Bayern*
- 07/2014 Forschungsförderung durch die *Friedrich-Baur-Stiftung*: »Stabilitätskontrolle bei neurologischen Gangstörungen«, Fördervolumen 7.000 €
- 05/2015 Forschungsförderung durch die *Friedrich-Baur-Stiftung*: »Veränderung der Haltungskontrolle bei Hörschwindel und phobischem Schwankschwindel«, Fördervolumen 10.000 €
- 07/2015 *LMUecellent* Reisestipendium
- 09/2015 Posterpreis der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie*
- 05/2015 Forschungsförderung durch die *Friedrich-Baur-Stiftung*: »Die Pathophysiologie des zervikogenen Schwindels«, Fördervolumen 6.800 €

- 05/2015 Forschungsförderung durch das *Bundesministerium für Bildung und Forschung*: »Sensory contributions to dynamic balance control«, Fördervolumen 350.000 €
- 07/2017 *LMUecellent* Reisestipendium
- 07/2017 Forschungsförderung durch die *Friedrich-Baur-Stiftung*: »Quantitative Ganganalyse mittels Tiefenkameras und Innovativer Mustererkennung«, Fördervolumen 9.500 €
- 09/2017 Forschungsförderung durch das *Bundesministerium für Bildung und Forschung*: »Sensory integration in human locomotor control during aging, neurodegeneration and sensory stimulation«, Fördervolumen 320.000 €
- 04/2018 Forschungsförderung durch die *Münchener Universitätsgesellschaft* (Leuchtturmprojekt): »Entwicklung und Validierung einer nicht-invasiven vestibulären Prothese«, Fördervolumen 52.500 €
- 10/2018 Forschungsförderung durch die *Else Kröner-Fresenius-Stiftung*: »Experimenteller zervikaler Schwindel – Physiologie und klinische Translation«, Fördervolumen 262.287 €

4.3 Schriftenverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

18. Dietrich H, **Wuehr M**. Strategies for gaze stabilization critically depend on locomotor speed. *Neuroscience* 2019; in press; doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.01.025 (IF: 3.4)
17. Keywan A, Jahn K*, **Wuehr M***. Noisy galvanic vestibular stimulation primarily affects otolith-mediated motion perception. *Neuroscience* 2019; **399**(1):161-166. (IF: 3.4)
*equal contribution
16. **Wuehr M**, Schlick C, Möhwald K, Schniepp R. Walking in orthostatic tremor modulates tremor features and is characterized by impaired gait stability. *Sci Rep* 2018; **8**(1):14152. (IF: 4.6)
15. **Wuehr M**, Schlick C, Möhwald K, Schniepp R. Proprioceptive muscle tendon stimulation reduces symptoms in primary orthostatic tremor. *J Neurol* 2018; **265**(7):1666-1670. (IF: 3.4)
14. Schniepp R, Boerner JC, Decker J, Jahn K, Brandt T, **Wuehr M**. Noisy vestibular stimulation improves vestibulospinal function in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol* 2018; **265**(Suppl 1):57-62. (IF: 3.4)
13. **Wuehr M**, Boerner JC, Pradhan C, Decker J, Jahn K, Brandt T, Schniepp R. Stochastic resonance in the human vestibular system – noise-induced facilitation of vestibulospinal reflexes. *Brain Stimul* 2017; **11**(2):261-263. (IF: 6.1)
12. Schniepp R, Schlick C, Schenkel F, Pradhan C, Jahn K, Brandt T, **Wuehr M**. Clinical and neuro-physiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol* 2016; **264**(2):277-283. (IF: 3.4)
11. **Wuehr M**, Brandt T, Schniepp R. Distracting attention in phobic postural vertigo normalizes leg muscle activity and balance. *Neurology* 2016; **88**(3):284-288. (IF: 8.3)
10. Schniepp R, Schlick C, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, **Wuehr M**. The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *J Neurol* 2016; **263**(7):1409-17. (IF: 3.4)
9. **Wuehr M**, Nusser E, Decker J, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Noisy vestibular stimulation improves dynamic walking stability in bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2016; **86**(23):2196-202. (IF: 8.3)
8. **Wuehr M***, Nusser E*, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Noise-enhanced vestibular input improves dynamic walking stability in healthy subjects. *Brain Stim* 2016; **9**(1):109-116. (IF: 6.1) *equal contribution
7. **Wuehr M**, Kugler G, Schniepp R, Eckl M, Jahn K, Huppert D, Brandt T. Balance control and anti-gravity muscle activity during the experience of fear at heights. *Physiol Rep* 2014; **2**(2).

6. **Wuehr M**, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Dieterich M, Brandt T, Jahn K. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture* 2014; **39**(3):852-858. (IF: 2.8)
5. **Wuehr M**, Pradhan C, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Patterns of optimization in single- and inter-leg gait dynamics. *Gait Posture* 2014; **39**(2):733-738. (IF: 2.8)
4. Schniepp R*, **Wuehr M***, Pradhan C, Novozhilov S, Krafczyk S, Brandt T, Jahn K. Nonlinear variability of body sway in patients with Phobic Postural Vertigo. *Front Neurol* 2013; **4**:115. (IF: 3.2) *equal contribution
3. **Wuehr M**, Pradhan C, Novozhilov S, Krafczyk S, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Inadequate interaction between open- and closed-loop postural control in phobic postural vertigo. *J Neurol* 2013; **260**(5):1314-1323. (IF: 3.4)
2. **Wuehr M**, Schniepp R, Ilmberger J, Strupp M, Brandt T, Jahn K. Differential effects of absent visual feedback control on gait variability during different locomotion speeds. *Exp Brain Res* 2013; **224**(2):287-294. (IF: 2.1)
1. **Wuehr M**, Schniepp R, Ilmberger J, Brandt T, Jahn K. Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia. *Gait Posture* 2013; **37**(2):214-218. (IF: 2.8)

Originalarbeiten als Koautor

15. Keywan A, **Wuehr M**, Pradhan C, Jahn K. Noisy Galvanic Stimulation Improves Roll-Tilt Vestibular Perception in Healthy Subjects. *Front Neurol* 2018; **9**:83. (IF: 3.6)
14. Schlick C, Rasoul A, **Wuehr M**, Gerth J, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Gait variability only predicts a subset of falls in cerebellar gait disorders. *J Neurol* 2017; **264**(11):2322-2324. (IF: 3.4)
13. Schniepp R, Strupp M, **Wuehr M**, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Feil K. Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia – a case series. *Cerebellum & Ataxias* 2016; **3**:8.
12. Schniepp R, Trabold R, Romagna A, Akrami F, Hesselbarth K, **Wuehr M**, Peraud A, Brandt T, Dieterich M, Jahn K. Walking assessment after spinal tap test in normal pressure hydrocephalus – a delayed improvement over three days. *J Neurosurg* 2016; **18**:1-10. (IF: 3.7)
11. Schlick C, Schniepp R, Loidl V, **Wuehr M**, Hesselbarth K, Jahn K. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *J Vest Res* 2016; **25**:241-251. (IF: 1.2)

10. Pradhan C, **Wuehr M**, Akrami F, Neuhaeusser M, Huth S, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Automated classification of neurological disorders of gait using spatio-temporal gait parameters. *J Electromyogr Kinesiol* 2015; **25**(2):413-422. (IF: 1.7)
9. Schniepp R, Kugler G, **Wuehr M**, Eckl M, Huppert D, Huth S, Pradhan C, Jahn K, Brandt T. Quantification of gait changes in subjects with visual height intolerance when exposed to heights. *Front Hum Neurosci* 2014; **8**:963. (IF: 3.6)
8. Volkening K, Bergmann J, Keller I, **Wuehr M**, Müller F, Jahn K. Verticality perception during and after galvanic vestibular stimulation. *Neurosci Lett* 2014; **581**(0): 75-79. (IF: 2.0)
7. Schniepp R, **Wuehr M**, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. The gait disorder in down-beat nystagmus syndrome. *PloS one* 2014; **9**(8):e105463. (IF: 3.2)
6. Schniepp R, **Wuehr M**, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input. *J Neurol* 2014; **261**(4):738-746. (IF: 3.4)
5. Schniepp R, **Wuehr M**, Schlick C, Huth S, Dieterich M, Brandt T, Jahn K. Increased gait variability is associated with a higher risk of falls in patients with cerebellar ataxia. *J Neurol* 2014; **261**(1):213-223. (IF: 3.4)
4. Pradhan C, **Wuehr M**, Neuhaeusser M, Huth S, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Multivariate gait data analysis: Comparison between healthy adults of different age groups. *J Neurosci Neuroeng* 2013; **2**(6):542-549.
3. Schniepp R, **Wuehr M**, Neuhaeusser M, Benecke AK, Adrion C, Brandt T, Jahn K. 4-Aminopyridine and cerebellar gait: a retrospective case series. *J Neurol* 2012; **259**(11):2491-2493. (IF: 3.4)
2. Schniepp R, **Wuehr M**, Neuhaeusser M, Kamenova M, Dimitriadis K, Klopstock T, Strupp M, Brandt T, Jahn K. Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Mov Disord* 2012; **27**(1):125-131. (IF: 5.7)
1. Weinert FM, **Wuehr M**, Braun D. Light driven microflow in ice. *Appl Phys Lett* 2009; **94**(11):113901. (IF: 3.3)

Kasuistiken

2. Schniepp R, Jackl V, **Wuehr M**, Havla J, Kümpfel T, Dieterich M, Strupp M, Jahn K. Treatment with 4-Aminopyridine improves upper limb tremor of a patient with multiple sclerosis: a video case report. *Mult Scler* 2013; **19**(4):506-508. (IF: 4.8)
1. Schniepp R, **Wuehr M**, Ackl N, Danek A, Brandt T, Strupp M, Jahn K. 4-Aminopyridine improves gait variability in cerebellar ataxia due to CACNA 1A mutation. *J Neurol* 2011; **258**(9):1708-1711. (IF: 3.4)

Übersichtsartikel

6. Möwald K, Wuehr M, Schniepp R. Mustererkennung in der Analyse von Gangstörungen. *Neurotransmitter* 2017; **28**(5):40-49.
5. Schniepp R, Möwald K, **Wuehr M**. Gait ataxia in humans – vestibular and cerebellar control of dynamic stability. *J Neurol* 2017; **264**(Suppl 1):87-92. (IF: 3.4)
4. **Wuehr M**, Decker J, Schniepp R. Noisy galvanic vestibular stimulation – an emerging treatment option for bilateral vestibulopathy. *J Neurol* 2017; **264**(Suppl 1):81-86. (IF: 3.4)
3. Schniepp R, **Wuehr M**, Schöberl F, Zwergal A. Assessing Motor-Cognition Interaction of Patients with Cognitive Disorders: Clinical Aspects. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016; **84**(8):469-479.
2. Jahn K, **Wuehr M**, Selge C, Hesselbarth K, Schlick C, Schniepp R. Analysis of Posture and Gait in Vertigo and Dizziness. *Akt Neurol* 2015; **42**: 413-422.
1. Brandt T, Kugler G, Schniepp R, **Wuehr M**, Huppert D. Acrophobia impairs visual exploration and balance during standing and walking. *Ann N Y Acad Sci* 2015; **1343**:37-48. (IF: 4.4)

4.4 Danksagung

Die Grundlage der vorliegenden Studien bildet der produktive Dialog und die enge Zusammenarbeit zwischen klinisch- und grundlagenwissenschaftlichen Disziplinen. Besonderer Dank gilt meinem langjährigen wissenschaftlichen Mentor Herrn Prof. Dr. med. Thomas Brandt, der während seiner gesamten Karriere diesen Dialog und die dafür notwendige interdisziplinäre Infrastruktur gefördert hat. Er hat meine Begeisterung für die Forschung zum Thema Gleichgewichts- und Gangstörungen geweckt, mir Raum zur Entwicklung von eigenen Forschungsideen gegeben und meinen wissenschaftlichen Weg mit kreativen Anregungen begleitet.

Frau Prof. Dr. Marianne Dieterich danke ich für die jederzeitige Unterstützung meines Habilitationsvorhabens, insbesondere beim Aufbau und der Weiterentwicklung der klinisch-wissenschaftlichen Labore zur Bewegungsanalyse. Herrn Prof. Dr. med. Klaus Jahn und Herrn Prof. Dr. Hans Straka bin ich sehr dankbar für die langjährige persönliche und wissenschaftliche Förderung und Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Roman Schniepp bedanken, der meinen Weg in die Wissenschaft seit der ersten Stunde wesentlich geprägt hat und mittlerweile zu einem guten Freund geworden ist. Im regelmäßigen fachlichen Austausch haben wir gemeinsam die Ideen und Lösungsansätze der hier vorliegenden Studien entwickelt. Zudem hat er mir die zugrundeliegenden, klinisch-neurologischen Zusammenhänge und Fragestellungen vermittelt.

Schließlich möchte ich mich herzlich bei meinen Kollegen und Freunden aus der Arbeitsgruppe für Stand- und Gangregulation bedanken, insbesondere Dr. Haike Dietrich, Julian Decker, Fabian Schenkel, Ken Möhwald, Dr. Cornelia Schlick, Dr. Anton Kugler, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen und alle auf ihre Weise zum Entstehen der vorliegenden Studien beigetragen haben.

Bei meiner Familie und Amelie möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für ihre jederzeitige liebevolle und uneingeschränkte Unterstützung.

4.5 Originalarbeiten

Die kumulative Habilitationsschrift gründet sich auf den unten aufgeführten Originalarbeiten, die als Nachdruck auf den folgenden Seiten zu finden sind:

Schniepp R, Schlick C, Schenkel F, Pradhan C, Jahn K, Brandt T, **Wuehr M**. Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol* 2016; **264**(2):277-283. (IF: 3.4)

Schniepp R, Schlick C, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, **Wuehr M**. The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *J Neurol* 2016; **263**(7):1409-17. (IF: 3.4)

Schniepp R, **Wuehr M**, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome. *PloS one* 2014; **9**(8):e105463. (IF: 3.2)

Wuehr M, Schlick C, Möhwald K, Schniepp R. Walking in orthostatic tremor modulates tremor features and is characterized by impaired gait stability. *Sci Rep* 2018; **8**(1):14152. (IF: 4.6)

Wuehr M, Schlick C, Möhwald K, Schniepp R. Proprioceptive muscle tendon stimulation reduces symptoms in primary orthostatic tremor. *J Neurol* 2018; **265**(7):1666-1670. (IF: 3.4)

Dietrich H, **Wuehr M**. Strategies for gaze stabilization critically depend on locomotor speed. *Neuroscience* 2019; in press; doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.01.025. (IF: 3.4)

Schlick C, Schniepp R, Loidl V, **Wuehr M**, Hesselbarth K, Jahn K. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *J Vest Res* 2016; **25**:241-251. (IF: 1.2)

Schlick C, Rasoul A, **Wuehr M**, Gerth J, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Gait variability only predicts a subset of falls in cerebellar gait disorders. *J Neurol* 2017; **264**(11):2322-2324. (IF: 3.4)

Keywan A, **Wuehr M**, Pradhan C, Jahn K. Noisy Galvanic Stimulation Improves Roll-Tilt Vestibular Perception in Healthy Subjects. *Front Neurol* 2018; **9**:83. (IF: 3.6)

Keywan A, Jahn K*, **Wuehr M***. Noisy galvanic vestibular stimulation primarily affects otolith-mediated motion perception. *Neuroscience* 2019; **399**(1):161-166. (IF: 3.4)

*equal contribution

Wuehr M, Boerner JC, Pradhan C, Decker J, Jahn K, Brandt T, Schniepp R. Stochastic resonance in the human vestibular system – noise-induced facilitation of vestibulospinal reflexes. *Brain Stimul* 2017; **11**(2):261-263. (IF: 6.1)

Schniepp R, Boerner JC, Decker J, Jahn K, Brandt T, **Wuehr M**. Noisy vestibular stimulation improves vestibulospinal function in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol* 2018; **265**(Suppl 1):57-62. (IF: 3.4)

Wuehr M*, Nusser E*, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Noise-enhanced vestibular input improves dynamic walking stability in healthy subjects. *Brain Stim* 2016; **9**(1):109-116. (IF: 6.1) *equal contribution

Wuehr M, Nusser* E, Decker J, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, Schniepp R. Noisy vestibular stimulation improves dynamic walking stability in bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2016; **86**(23):2196-202. (IF: 8.3)

Wuehr M, Brandt T, Schniepp R. Distracting attention in phobic postural vertigo normalizes leg muscle activity and balance. *Neurology* 2016; **88**(3):284-288. (IF: 8.3)

Schniepp R, **Wuehr M**, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input. *J Neurol* 2014; **261**(4):738-746. (IF: 3.4)