

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik Großhadern der Universität  
München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Th. Brandt, FRCP

Entwicklung einer klinischen Testmethode zur Diagnostik der  
Störungen der Otolithenfunktion

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

Vorgelegt von:

Kryvoshey Dmytro

aus

Dnipropetrowsk / Ukraine

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Strupp  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Mees; Prof. Dr. P Grafe  
Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. V. C. Zingler  
Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt  
Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2007

# INHALTSVERZEICHNIS

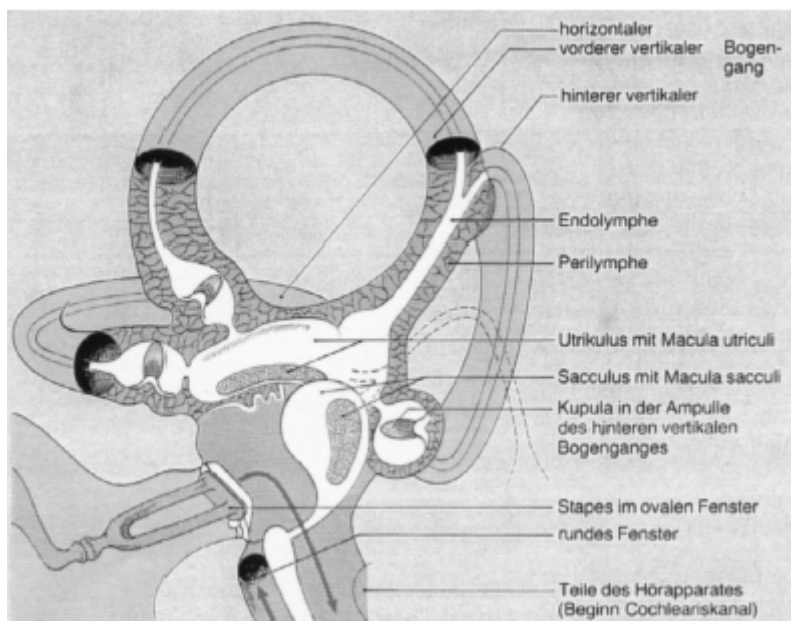
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
1.1	Anatomie des peripheren vestibulären Systems .....	5
1.1.1	Vestibulookulärer Reflex.....	7
1.2	Erkrankungen durch die Funktionsstörungen in Otolithenorganen.....	10
1.3	Testung der Funktion der Otolithenorgane.....	12
1.3.1	Klinisch etablierte Testmethoden .....	12
1.3.2	Andere Testmethoden.....	14
	Registrierung torsioneller Augenbewegungen .....	14
	Methoden zur Utriculusstimulation .....	14
1.4	Zusammenfassung der Einleitung .....	16
<b>2</b>	<b>ZIELSETZUNG .....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>18</b>
3.1	Studienprotokoll .....	18
3.1.1	Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung .....	18
3.1.2	Einschlusskriterien .....	18
3.1.3	Ausschlusskriterien.....	18
3.2	Anzahl und Altersverteilung des Probandenkollektivs .....	19
3.3	Zeitraum und Modus der Datenerhebung.....	19
3.4	Modus der Ocular Counterroll-Ableitung .....	20
3.4.1	Durchgeführte Untersuchungen.....	20
3.4.2	Testmethoden .....	20
3.4.3	Testbedingungen.....	20
3.5	Messung der torsionellen Augenbewegungen mittels Video-Okulografie.....	21
3.6	Beschreibung der Testmethoden .....	22
3.6.1	Passive Kopfkippung.....	22
	Funktionsweise des Testsystems .....	23
3.6.2	Aktive Kopfkippung.....	23

3.6.3	Ganzkörperkipfung .....	24
3.7	Ablauf der Untersuchung .....	24
3.8	Offline Auswertung:.....	26
3.8.1	Videobearbeitung .....	26
3.8.2	Koordinatenbearbeitung: .....	27
	Analyse der Augenposition .....	27
	Analyse der Augengeschwindigkeit .....	29
3.9	Datenverwaltung und Statistik .....	30
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE: .....</b>	<b>33</b>
4.1	Untersuchung der Augenposition .....	33
4.2	Untersuchung der torsionellen Augengeschwindigkeit.....	35
4.3	Statistische Analyse.....	36
4.3.1	Effekt der Testbedingung auf die Gainfaktoren .....	37
4.3.2	Analyse der Kopfgeschwindigkeiten.....	41
4.4	Intra- und Interindividuelle Unterschiede .....	43
4.5	Technisch ungenügend aufgezeichnete Untersuchungen.....	44
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>46</b>
5.1	Diskussion der angewandten Untersuchungsmethodik .....	47
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	48
5.2.1	Vergleich der Gainfaktoren der Augenposition und der Augengeschwindigkeit .....	48
5.2.2	Vergleich der passiven und aktiven Kopf-, sowie Ganzkörperkippen .....	50
5.3	Schlussfolgerungen.....	51
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>

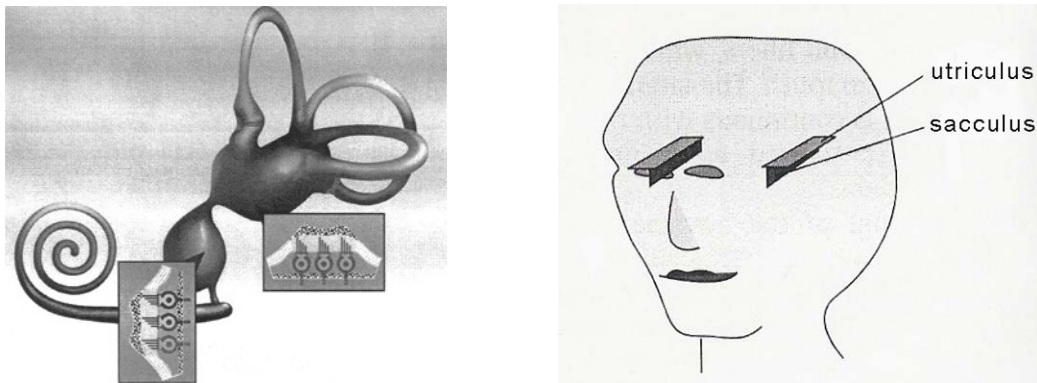
# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomie des peripheren vestibulären Systems

Der N. vestibulo-cochlearis (N. VIII) ist ein afferenter Nerv. Er setzt sich aus der Radix/Pars vestibularis (N. vestibularis) und Radix/Pars cochlearis (N. cochlearis) zusammen. Beide treten gemeinsam in die Medulla oblongata ein, der N. vestibularis ventral des N. cochlearis. Der N. vestibulo-cochlearis ist beim Menschen etwa 15 mm lang. Der N. vestibularis enthält zwischen 14.000 und 24.000 Fasern (Übersicht in 1, 2). Die Fasern des N. vestibularis stammen von den bipolaren Zellen des Ganglion vestibulare, das im Fundus meatus acustici interni liegt. Der N. vestibularis versorgt die Ampullen der Bogengänge und Utriculus, Sacculus (**Abbildung 1**). Der N. vestibularis superior innerviert den anterioren und lateralen Bogengang, die Macula utriculi und einen Teil des Sacculus. Der N. vestibularis inferior den posterioren Bogengang und den anderen Teil des Sacculus.

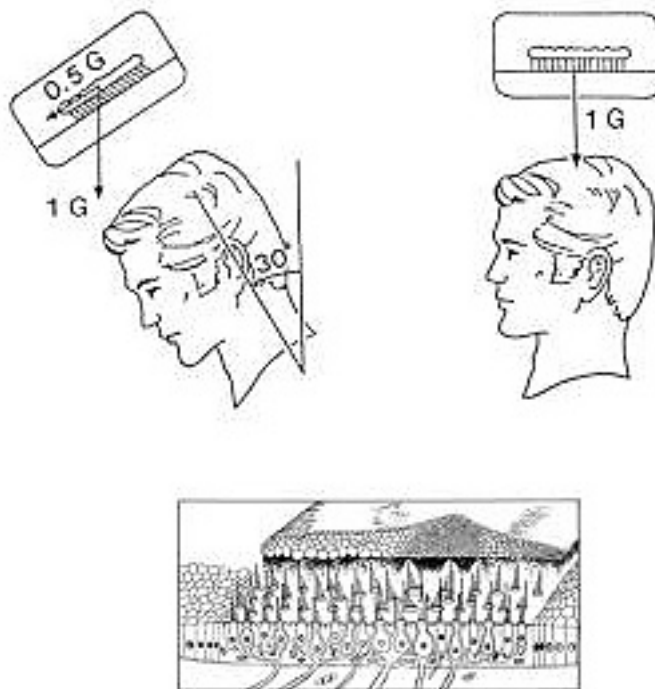


**Abbildung 1:** Otolithenorgane und Bogengänge (aus Hamann 1994) In den Bogengängen, die jede Drehung des Kopfes in neurale Signale umsetzen, ragen Stereozilien in eine gelatineartige Membran (Cupula), die das Lumen des kreisförmigen, mit Perilymphe gefüllten Bogenganges schließt. Jede Drehbeschleunigung führt zu einer Flüssigkeitsverschiebung im Bogengang und damit zur Auslenkung der Membran. Die dadurch verursachte Abscherung der Sinneshaare führt zu einer Depolarisation der Sinneszelle. Die Bogengangsreaktion wird nicht durch Linearbeschleunigungen beeinflusst, da die Membran dieselbe spezifische Dichte wie die umgebender Flüssigkeit besitzt.



**Abbildung 2.** Räumliche Anordnung der Otolithenorgane im Kopf (Color atlas of neuroscience, neuroanatomy and neurophysiology. Thieme Stuttgart - New York 2000)

Linearbeschleunigungen werden von flächigen Sinnesrezeptoren, den Otolithenorganen, registriert. Hier ragen die Sinneshaare in eine gallertartige Deckmembran hinein (**Abbildung 3**). In dieser wabenartigen Membran sind Otokonien eingebettet, deren spezifische Dichte 2,71-mal höher ist als der sie umgebenden Flüssigkeit. Folglich verschiebt sich bei einer linearen Bewegung des Kopfes die gesamte Otolithenmembran gegenüber den Sinneszellen.



**Abbildung 3:** Funktionsweise der Otolithenorgane. Bei einer Kopffneigung relativ zur Schwerkraft werden die Sinneshaare abgeschert und die neurale Aktivität ausgelöst. Im unteren Bild ist die Struktur der Otolithenmembran dargestellt (aus A. H. Clarke & H. Scherer, 2001).

### 1.1.1 Vestibulookulärer Reflex

Der vestibulookuläre Reflex (VOR) dient während Kopf- und Körperbewegungen der Stabilisierung des Blicks im Raum und ermöglicht so z.B. das Erkennen von Gesichtern während des Gehens. Durch den VOR werden Augenbewegungen mit gleicher Geschwindigkeit, aber in entgegengesetzter Richtung der Kopfbewegung ausgelöst (Übersicht in 3, 4). Der VOR ist kein separates okulomotorisches System, sondern untrennbarer Teil der ganzheitlichen sensomotorischen vestibulären Antwort für die Wahrnehmung von Lage und Bewegung, Blickstabilisation sowie Kopf- und Haltungsregulation. Die meisten Kopf- und Körperbewegungen liegen in so hohen Frequenzbereichen (1 bis 5 Hz), dass das zweite blickstabilisierende System - das visuelle (Optokinetischer Nystagmus, Blickfolge) - die notwendigen kompensatorischen Augenbewegungen nicht schnell genug generieren kann.

Der VOR ist in allen Richtungen des dreidimensionalen Raums aktiv: Kopffrotationen werden durch die Bogengänge, Translationsbeschleunigungen bzw. Beschleunigungen relativ zur Schwerkraft durch die Otolithen detektiert. So wie die Bogengänge in den drei Raumebenen angeordnet sind, liegen auch die Zugrichtungen der Augenmuskeln in ähnlichen Ebenen. Jeder Bogengang ist über neuronale Verbindungen, den sogenannten 3-Neuronen-Reflexbogen - bestehend aus vestibulärem Ganglion, vestibulärem Kerngebiet und Nuclei oculomotorius, trochlearis und abducens - mit den entsprechenden Augenmuskeln verschaltet (5).

Funktionsstörungen des VOR führen zu Scheinbewegungen (Oszillopsien) und Schwindel bei Kopfbewegungen sowie zu Gang- und Standunsicherheit. Anatomisch betrachtet können Funktionsstörungen des VOR durch periphere vestibuläre (z.B. Labyrinthausfall) oder zentrale vestibuläre Läsionen entstehen. Das Ausmaß der Funktionsstörung in der Zeit bestimmt die Symptomatik (Schwindel bzw. Nystagmusintensität). Langsam progrediente, chronische Läsionen können hin bis zum kompletten Vestibularisausfall (z.B. beim Akusticusneurinom, s.u.) völlig symptomlos, d.h. ohne Drehschwindel verlaufen. Ursache dafür ist die sog. zentrale vestibuläre Kompensation der Tonusimbalance zwischen den beiden Labyrinthen.

VOR hat drei Hauptarbeitsebenen: Horizontale Kopffrotation um die vertikale Z-Achse (yaw), Kopfreklination und Beugung um die horizontale binaurale Y-Achse (pitch) und

seitliche Kopfneigung um die horizontale Seh-(X)-achse (roll) (6). Diese drei Ebenen repräsentieren den dreidimensionalen Raum für das vestibuläre und okulomotorische System mit unterschiedlichen Anforderungen an den VOR in Bezug auf die Wahrnehmung der Raumkonstanz und Haltungsregulation während Kopffrotationen. Das neuronale Netzwerk der horizontalen und vertikalen Bogengänge (für den VOR) basiert auf einer sensorischen Konvergenz innerhalb des 3-Neuronen-Reflexbogens. Es verbindet die extraokulären Augenmuskeln entsprechend ihrer jeweiligen Hauptzugrichtung mit den horizontalen, anterioren und posterioren Bogengängen derselben Raumebene. Entsprechend den horizontalen und vertikalen Arbeitsebenen bilden die Bogengänge beider Labyrinth Funktionspaare, d.h. die Kanäle werden jeweils paarig gereizt: horizontal rechts und links, vertikal jeweils anterior und posterior der Gegenseite; durch die Verschaltung der beiden diagonal zur Saggitalebene im Kopf gelegenen vertikalen Bogengänge werden die vertikalen Arbeitsebenen pitch und roll gebildet. Die Bogengangspaare fungieren als Drehbeschleunigungsmesser und reagieren auf Drehbewegungen in den entsprechenden Ebenen.

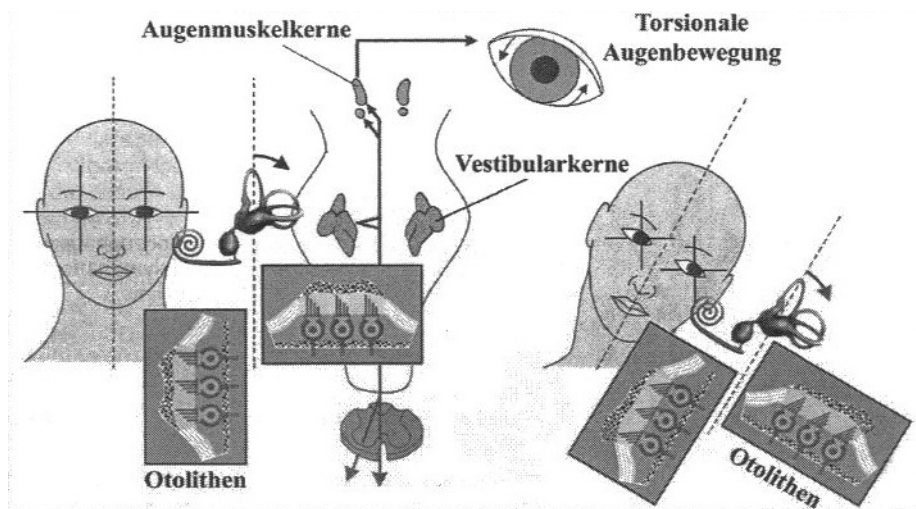
Die VOR-Komponente für die Augenbewegung um die naso-occipitale (sagittale) Achse wird als torsioneller VOR (tVOR) bezeichnet. Torsionelle Augenverrollungen treten physiologisch bei Kopfkippbewegungen zur rechten oder linken Schulter auf und sind kompensatorisch zur Gegenseite gerichtet. Evolutionär dienten sie bei Tierarten mit lateral angelegten Augen wahrscheinlich der Abgleichung des horizontalen retinalen Meridianes und des Horizontes. Ob der tVOR beim Menschen und anderen Primaten mit binokulärem Sehen lediglich rudimentär angelegt ist oder auch die anderen Funktionen ermöglicht, ist bislang unklar (7).

Je nach Entstehungsbedingungen werden der dynamische und der statische VOR unterschieden. Der dynamische VOR ist zum größten Teil Folge einer Aktivierung der Bogengänge während der Kopfbewegung und besteht aus einer langsamen kompensatorischen entgegengerichteten Komponente (Augenverrollung zur Gegenseite, Ocular Counterroll) und schnellen, mit dem Kopf gleich gerichteten Rückstellungssaccaden. Dabei kann die kompensatorische Torsionsgeschwindigkeit bis zu 40-60% der Kopfgeschwindigkeit erreichen (8, 9). Die Afferenzen für den dynamischen tVOR kommen aus den posterioren Bogengängen.

Der statische VOR tritt physiologisch auf bei den abweichenden von Vertikalen statischen Kopfpositionen: z.B. stabile Kippung des Kopfes in Richtung Schulter.



Tierstudien mit elektrischen Stimulationen (10) haben gezeigt, dass Afferenzen für den statischen tVOR aus den horizontal angelegten Utrikuli (**Abbildung 2**) stammen. Dieses bestätigte sich auch in Studien (11) an Patienten mit Schädigung des oberen Anteils des N. Vestibularis (enthält hauptsächlich Fasern des Utrikuls), die ein ähnliches Defizit des Counterroll zeigten wie die Patienten mit komplett geschädigtem N. Vestibularis. Der vertikal angelegte Sacculus (**Abbildung 2**) hat nur einen geringen Einfluss auf den tVOR (12). Es ist zu betonen, dass der statische Ocular Counterroll nur einen geringen Teil, d.h. ca. 10-20% der Kopfposition kompensiert (9, 13, 14).



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung des torsionellen VOR (tVOR)

Die aus unterschiedlichen Teilen des Gleichgewichtsapparates stammenden Afferenzen werden zu den Vestibulariskernen (hauptsächlich zum Ncl. Deiter) weitergeleitet (**Abbildung 4**). Dort erfolgt eine erste Integration der vestibulären Informationen. Über die weitere zentrale Verarbeitung dieser Informationen aus beiden peripheren Rezeptorapparaten gibt es unterschiedliche Vorstellungen. Die für die Augenrollbewegungen (ocular torsion) zuständigen Effektororgane sind für die Verrollung im Uhrzeigersinn der M. obliquus superior links und der M. obliquus inferior rechts, sowie für die Verrollung entgegen des Uhrzeigersinnes der M. obliquus superior rechts und M. obliquus inferior links. Markham (15) diskutiert eine direkte Verbindung zwischen den Vestibular- und Augenmuskelkernen. Dem zufolge werden die Impulse vom Ncl. Deiter zu den kontralateralen Kernen der Nn. oculomotorii und trochlearis geleitet mit darauf folgender Kontraktion entsprechender Muskeln und

Augenrollbewegung. Für die Funktion des statischen tVORs ist ein okulomotorischer Integrator wichtig (7). Dieser Integrator ist im interstitialen Nukleus Cajal lokalisiert und stellt ein neurales System dar, das Augengeschwindigkeitsimpulse in Augenpositionssignale umwandelt (16, 17). Es wird auch eine Interaktion mit dem Sakkadensystem diskutiert, das ebenfalls den okulomotorischen Integrator benutzt, um die Augen in der erreichten Position bis zum Auftreten einer neuen Sakkade zu fixieren.

Welchen Einfluss zervikale Afferenzen und damit der sog. zervikookulare Reflex (COR) auf den tVOR haben ist nicht sicher geklärt. Simonsz et al. beobachtete (18) einen Unterschied zwischen den kompensatorischen Augenverrollungen, die durch Kopfbewegungen und denen die durch Ganzkörperkippen ausgelöst werden. Eine verminderte Augenverrollung bei Patienten nach HWS-Distorsion wurde von Kingma et al. beobachtet (19). In der Studie von Bles und Graaf (20) wurde ein Ocular Counterroll während Kopfkippungen bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie abgeleitet, was als mögliche Kompensation durch die zervikale Komponente angesehen wurde. In einer Untersuchung von Krejkova et al. (21) wurden dagegen keine Unterschiede zwischen der Augenverrollung bei Kopfkippungen im Vergleich zu Ganzkörperdrehungen festgestellt.

## **1.2 Erkrankungen durch die Funktionsstörungen in Otolithenorganen**

Die meisten peripheren vestibulären Syndrome bestehen aus einer Kombination von Symptomen der Bogengänge und Otolithenorgane. Dies beruht auf der räumlichen Nähe beider Systeme und den gemeinsamen Leitungsbahnen und Verarbeitungsgebieten. Einige der Erkrankungen, z.B. bestimmte Formen posttraumatischen Schwindels durch Abscherung von Otokonien, können hingegen auf eine isolierte Störung der Otolithenorgane zurückgeführt werden. Die Patienten berichten zumeist über Schwankempfindungen der Umwelt und des eigenen Körpers, Lateropulsionen, Gangunsicherheit, Stürze und andere Zeichen des „statischen“ Körperdysbalance. Bei Schädigungen oder Störungen der Bogengänge stehen Drehschwindel mit Spontannystagmus im Vordergrund. Die Prävalenz der otolitheninduzierten Schwindelerkrankungen wird auf ca. 60 pro 100.000 geschätzt (22). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass es bei bis 37% der Schwindelpatienten pathologische Ergebnisse der Otolithentestung bei regelrechten Befunden der Bogengangsfunktionen bestehen (23).

Der so genannte posttraumatische Schwindel (24) kann sich nach Kopf- und HWS-Distorsionstraumen und Gehirnerschütterungen entwickeln. Pathogenetisch wird vermutet, dass sich die Otokonien aus der gelatinösen Matrix des Sacculus bzw. Utriculus lösen. Dies verursacht durch eine Seitendifferenz der Otolithenmassen ein Tonusungleichgewicht der beiden Vestibularorgane (25). Schon bei leichten Schädel-Hirn-Traumen tritt innerhalb einer Woche bei bis zu 53% der Patienten Schwindel auf und persistiert bei 18% bis zu 2 Jahren (26,27). Die Patienten berichten oft über Schwankschwindel und Gangunsicherheit ähnlich wie das Gehen auf einer Schaumstoffmatte oder Kissen (walking on pillows) (24). Die o.g. Beschwerden treten auf bzw. nehmen häufig zu bei Kopfbewegungen und Kopfbeschleunigungen, wie z.B. Aufstehen aus Sitzposition. In der Ruhe sind die Patienten oft asymptomatisch. Differentialdiagnostisch kommt ein Posttraumatischer benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) in Frage. Bei diesem Krankheitsbild gelangen die abgesprengten Otokonien in den meist hinteren Bogengang (Canalolithiasis) und stimulieren bei Lageänderungen relativ zum Schwerkraftvektor inadäquat die Cupula. Symptomatisch wird über einen Drehschwindel, häufig nach dem Aufstehen aus dem Bett, berichtet.

Die Otolithenfunktion kann auch bei sog. Perilymphfisteln beeinträchtigt sein (28). Bei der sog. äusseren Perilymphfistel besteht eine pathologische Verbindung zwischen membranösem Labyrinth und Mittelohr im Foramen ovale oder rotundum., Schwindelattacken und/oder transitorische Hörminderung beim Niesen, Husten oder körperlicher Anspannung z.B. beim Heben von schweren Gegenständen stehen klinisch im Vordergrund. Es kann aber auch zu einem akuten Kollaps des membranösen Labyrinthes kommen mit Druckänderungen auf die Macula- und Cupula-Rezeptoren. Dies bedingt Symptome von einigen Stunden bis zu ein paar Tagen.

Bei plötzlichen Änderungen des perilymphatischen Druckes, z.B. beim Morbus Menière, kann als Folge einer pathologischen Otolithenstimulation ein abrupter Tonusabfall der Körperhaltungsmuskulatur (Rücken- und Beinextensoren) erfolgen. Die Patienten berichten dabei über die Eindrücke, als ob sie zum Boden gestoßen wären oder die Umwelt sich rasch bewegt hätte. Diese sog. Tumarkinschen Otolithenkrisen oder vestibulären drop-attacks können zu heftigen Stürzen führen (24).

In einigen Fällen werden zusätzlich Scheinbewegungen der Umwelt (Oszillopsien) und posturale Instabilität (Falltendenz in Richtung der betroffenen Seite und zurück) durch laute Geräusche hervorgerufen: das sog. Tullio Phänomen (29). Als Ursache wird eine inadäquate direkte mechanische Stimulation der Otolithen durch einen hypermobilen Stapes angenommen.

### **1.3 Testung der Funktion der Otolithenorgane**

Die ersten Informationen über kompensatorische Augenverrollungen zur Gegenseite stammen noch aus dem 19. Jahrhundert. Nagel berichtete 1896, dass bei Kopfkippungen um 20° um die naso-occipitale Achse eine der Kopfbewegung entgegen gesetzte Augenbewegung mit der Amplitude von 20% auftritt (30). Die Augenamplitude sei dabei umgekehrt proportional der Amplitude der auslösenden Kopfkippung. Dass das Phänomen der kompensatorischen Augenverrollung durch die Otolithenorgane induziert sein kann, wurde 1925 in der Kompanejetz Klinik (31) (Ukraine) erstmals vermutet. Diese Vermutung basierte auf Untersuchungen an Patienten mit Augenverrollungen trotz fehlender Antwort auf eine thermische Spülung und in den Rotationstest, also bei Patienten mit gestörter Bogengangfunktion.

Obwohl die Anatomie und Physiologie der Otolithenorgane und kompensatorischen Augenverrollungen lange bekannt ist, ging die Entwicklung eines okulomotorischen Otolithentestes nur langsam voran. Ein wesentlicher Grund waren die technischen Probleme bei der Registrierung und Analyse torsioneller Augenbewegungen.

#### **1.3.1 Klinisch etablierte Testmethoden**

Im heutigen klinischen Alltag können die folgenden Tests zur Untersuchung der Funktion der Otolithenorgane angewendet werden.

Der *Head-Heave Test* (32, 33) ist ein bedside-Test für die Untersuchung des Utrikulus. Der Kopf des Patienten wird vom Untersucher schnell in horizontaler Richtung verschoben. Dabei wird eine kompensatorische Augenbewegung (zur Stabilisation des Blickzieles auf der Netzhaut) beobachtet. Da der Test vom Untersucher manuell ausgelöst wird und die Augenbewegungen somit subjektiv erfasst werden, sind die Ergebnisse wenig quantifizierbar.

Die *Vestibulär evozierten myogenen Potenziale (VEMP)* testen den Reflexbogen vom Sacculus über den N. Vestibularis, die Vestibularkerne, absteigende Bahnen bis zur Halsmuskulatur (M. sternocleidomastoideus) (34,35). Als VEMP-Potential werden inhibitorische Potentiale (p14/n23) im ipsilateralen M. sternocleidomastoideus bezeichnet, die durch einen kurzen lauten akustischen Stimulus (Klicklaute) ausgelöst werden. Die VEMP werden als synchrone Entladung von Muskelzellen mit einem Oberflächen-EMG abgeleitet. Aufgrund der Lokalisation des Sacculus in der Nähe des Stapes und der darauf basierenden hohen Geräuschempfindlichkeit des Sacculus wird angenommen, dass die VEMP am ehesten dessen Funktion widerspiegeln (36).

Der Messung der *Subjektiven Visuellen Vertikale (SVV)* liegt folgendes Prinzip zugrunde: die Wahrnehmung von Vertikalität wird durch den bilateralen tonischen Eingang der Vestibularorgane, insbesondere der Otolithen bestimmt, die entsprechend der Schwerkraft Augen, Kopf und Körper in einer aufrechten Position stabilisieren. Gesunde Probanden sind in der Lage, die SVV mit einer Präzision von  $0 \pm 2,5$  Grad einzustellen (37). Eine pathologische Auslenkung der SVV wird durch eine Funktionsstörung der Otolithenorgane oder der Otolithenbahnen („gravizeptiven Bahnen“) verursacht. Einseitige periphere vestibuläre Läsionen führen zu einer ipsiversiven SVV-Auslenkung, die als Folge der Funktionsstörung des ipsilateralen Utriculus angenommen wird (36, 33). Allerdings sind Abweichungen der SVV auch bei Läsionen im Hirnstamm, Thalamus und Kortex zu beobachten (37). Diese Beobachtungen zeigen, dass die SVV keinesfalls nur vom Otolithenapparat abhängt und als psychophysiologisches Verfahren bereits in höheren Zentren verarbeitete Informationen reflektiert.

Eine andere Methode ist die *Messung der okulären Torsion mittels Fundusfotographie* oder dem Scanning-laser Ophthalmoskope. Als Folge einer vestibulären Imbalance bei peripheren und zentralen vestibulären Läsionen kommt es zu einer statischen Verrollung der Augen um die nasookzipitale Achse (38, 39, 37), die in der Regel von einer gleichseitigen Auslenkung der SVV begleitet wird (37). Bei der Fundusfotographie wird der Papilla–Fovea Meridian des Auges mit einer an den Kopf ausgerichteten Horizontalen verglichen (40). Da die Fovea keine scharf begrenzte Struktur ist und eine Torsion um  $\pm 2,5$  Grad im Normbereich liegt sowie kleine Differenzen zwischen der Torsion von 2 Augen auch physiologisch sein können, können pathologische Torsionsfälle leicht übersehen oder normale Werte falsch positiv interpretiert werden.

### **1.3.2 Andere Testmethoden**

In vorangehenden Studien wurden unterschiedliche Methoden zur Otolithentestung anhand der Messung der torsionellen Augenbewegungen diskutiert. Im Folgenden sind zuerst die Verfahren dargestellt, die eine quantitative Erfassung der torsionellen Augenbewegungen nach heutigem Technikstand ermöglichen.

#### **Registrierung torsioneller Augenbewegungen**

Die *Magnetic-search-coil Technologie* (19, 12, 41) erlaubt sehr exakte 3-dimensionale Messungen und die Rekonstruktionsmöglichkeit von einzelnen kanalabhängigen Trajektorien der Bulbusbewegungen. Um den Kopf des Untersuchten wird ein magnetisches Feld erzeugt. Kontaktlinsen mit im Linsenmaterial enthaltenden kleinen Kupferspulen werden auf die Kornea aufgesetzt. Die Spulen werden mit schmalen Drähten an einen Verstärker angeschlossen. Es wird dann der elektrische Strom in den Spulen gemessen, der sich bei den Spulen-, bzw. Augenbewegungen im magnetischen Feld ändert. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht im „semi-invasiven“ Charakter der Untersuchung mit der potentiellen Gefahr der Hornhautverletzung. Außerdem ist bei schlechter Haftung der Kontaktlinse an der Hornhaut oder beim Wimpernschlag ein Verrutschen der Kontaktlinse möglich und somit eine Verfälschung der Augenpositionsdaten durch diese Artefakte.

Eine alternative Methode stellt die *Video-okulographie (VOG)* (42, 14, 43) dar. Die Augen werden in einer Kopfmaske (mit eingebauten Videokameras) gefilmt. Die auf einem Datenträger gespeicherten Daten werden am Computer anhand der gemessenen Pupillen- und Lichtreflexverschiebungen analysiert. Die Methode erlaubt auch eine 3-dimensionale Analyse. Allerdings sind zur Analyse von torsionellen Augenbewegungen andere Verfahren notwendig, z.B. die Untersuchung der nativen Irisstrukturen oder Setzen von künstlichen Marker (44, 45) auf die Sklera. Als Nachteil der VOG muss gewertet werden, dass die Datenerhebung nur mit geöffneten Augen möglich ist, und die Ergebnisse von der Auflösung des Videosystems abhängig sind.

#### **Methoden zur Utriculusstimulation**

Entsprechend der anatomischen Lage des Utrikulus kann der utrikulo-okulärer Reflex (tVOR) durch die Krafteinwirkung entlang der horizontalen (intraaurikulären) Achse ausgelöst werden. Dies ist möglich bei: a) Lateroflexion des Kopfes (des Körpers), b) Beschleunigung des Körpers entlang der intraaurikulären Achse, c) Rotation des

Körpers um die vertikale Achse mit Entwicklung von zentrifugaler Kraft auf den Utrikulus.

Bei der *Lateroflexion* wird der Kopf bzw. der ganze Körper um die nasookzipitale (saggitale) Achse um einen bestimmten Winkel gekippt. Die statische Kippung (14) sieht die Messung der Augentorsion in stabiler Kippelage d.h. nach dem Ausklingen der Antwort infolge der Bogengangsstimulation – ungefähr nach 10 sec. (19, 11) vor. Diese entspricht dem statischen, vom Utrikulus ausgelösten, VOR.

Die dynamische Kippung sieht die Messung während der Kippbewegung vor. Hier sind zwei Varianten möglich. (A) Bei Kippgeschwindigkeiten bis zu 3 Grad/sec. und Beschleunigung unterhalb  $0,21 \text{ Grad/s}^2$  wird der vertikale Bogengang noch nicht stimuliert (19, 46, 47). Somit ist die Untersuchung mit der statischen Kippung vergleichbar. (B) Bei den darüber liegenden Geschwindigkeits- und Beschleunigungswerten erhält man die Antwort von beiden Strukturen (Otolithen und Bogengänge) d.h. einen sog. dynamischen VOR. Zu den Vorteilen der Methode gehört die Möglichkeit, relativ leicht ohne großen technischen Aufwand die Lateroflexion des Kopfes durchzuführen. Unklar ist bislang der Einfluss zervikalen Afferenzen auf die kompensatorische Augenverrollung.

Während der *linearen Beschleunigung* wird der Utrikulus durch lineare Kraftereinwirkung entlang der intraaurikulären Achse stimuliert (48). Dies erfolgt in einem Linearschlitten in dem die untersuchte Person in der Regel sinusoidal seitwärts beschleunigt wird. Einerseits stellt die Methode einen sehr spezifischen Otolithenstimulus dar und lässt die Aktivierung vom Bogengang sicher vermeiden. Um aber einen, für die messbare Augentorsion ausreichenden Stimulus von 0,5 g zu erreichen, ist eine sehr aufwändige technische Ausrüstung notwendig, die sich nur bedingt für die klinische Routine eignet.

Bei der *exzentrischen Rotation* wird mit einer Rotation des Probanden um die vertikale Achse begonnen. Nach Abklingen des postrotatorischen Nystagmus und während einer konstanten Drehgeschwindigkeit, wird die Testperson um die Hälfte des intralabyrinthären Abstandes, ungefähr um 3,5 cm, nach links oder rechts verschoben (49). Der Utrikulus wird durch die Kombination aus 2 Kräften stimuliert: die während der Verschiebung wirkende Translationsbeschleunigung und die während der gesamten Rotation konstant wirkende zentrifugale Kraft. Durch die exzentrische Positionierung eines Labyrinthes wird die Stimulation des zweiten Labyrinthes, durch das die

Rotationsachse verläuft, aufgehoben. Auf diese Weise ermöglicht die Methode eine unilaterale Testung (50).

Bei der *OVAR (Off Vertical Axis Rotation)* oder *Schrägachsenrotation* (23) wird der Drehstuhl analog zu der exzentrischen Rotation bis zu einer konstanten Geschwindigkeit beschleunigt. Auch hier wird das Abklingen des postrotatorischen Nystagmus abgewartet. Dann wird der Drehstuhl unter Rotation für einige Sekunden aus der Vertikalen und anschließend zurück gekippt (51).

Zu den Nachteilen der exzentrischen Rotation und der OVAR gehören: eine komplizierte und teure Apparatur, eine relativ schwach ausgeprägte Antwort: nur 1-2 Grad der Augenverrollung bei der Rotationsgeschwindigkeit von 300 Grad/sec. (19), höhere Raten von technischen Artefakten – 10% (23) und eine hohe Abbruchquote durch die Patienten – 6 % (23). Das größte Problem bereitet die Tatsache, dass die exakte Lokalisation der Labyrinth im Kopf individuell nicht bekannt ist und die Verstellung bezüglich der Rotationsachse um nur 1 cm zu einer artifiziellen Asymmetrie der Otolithenfunktion führt, die in Wirklichkeit nicht existiert (19).

#### **1.4 Zusammenfassung der Einleitung**

Da die Prävalenz des otolithen-induzierten Schwindels schätzungsweise 60/100.000 Fällen beträgt (22) und bis zu 37 % der Schwindelpatienten isolierte Otolithenstörungen haben (23), ist die Testung der Otolithenorgane von besonderer klinischer Bedeutung. Moderne und klinisch einfach einsetzbare Messtechniken bieten neue Möglichkeiten um komplizierte Funktionen des Gleichgewichtsapparates zu untersuchen (z. B. Registrierung der torsionellen Augenbewegungen mit der VOG). Trotzdem befindet sich die Diagnostik der Otolithenorgane noch in der Entwicklungsphase. Es gibt zwar bereits einen klinisch etablierten Test für die Sacculusfunktion - die vestibulär evozierten myogenen Potentiale -, jedoch keine klinisch einsetzbare Technik zur Untersuchung der Utrikulusfunktion. Die bislang existierenden okulomotorischen Otolithentests (z.B. mittels der „Magnetic Scleral coil Technik“) sind experimentell, technisch sehr aufwendig und darüber hinaus teuer. Dementsprechend sind selektive diagnostische Werkzeuge zur Otolithenfunktionsprüfung bislang nur vereinzelt an universitären Zentren und Forschungseinrichtungen zu finden. Ein Einsatz in der klinischen Routine findet sich bislang noch nicht.



## 2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, einen zuverlässigen, technisch leicht anwendbaren und damit in der klinischen Routine leicht einsetzbaren okulomotorischen Test der Utriculusfunktion zu entwickeln und zu etablieren.

Um das Ziel zu erreichen wurde ein Entwicklungskonzept mit folgenden Arbeitsschritten aufgebaut:

- 1 Konstruktion der Geräte zur standardisierten Stimulation der Utriculi durch die isolierten Kopfkippungen und die Ganzkörperkippungen um die naso-okzipitale (saggitale) Achse
- 2 Anpassung und Modernisierung der VOG-Technologie zur Ableitung der torsionellen Augenbewegungen.
- 3 Entwicklung des Datenableitungs- und Datenauswertungssystems, d.h. der Studiensoftware
- 4 Testung der Utriculusfunktion an einem gesunden Probandenkollektiv mit der entwickelten Technik, dabei:
  - A Messung der torsionellen Augenposition (statisches OCR) und der torsionellen Augengeschwindigkeit als Gain (Quotient aus Augenposition bzw. Augengeschwindigkeit und Kopfposition bzw. Kopfgeschwindigkeit)
  - B Ausarbeitung der optimalen Testbedingungen der okulomotorischen Utriculusfunktionstestung mittels:
    - 1 Vergleich des OCR bei Ganzkörper- und bei isolierten Kopfkippungen, um einen möglichen Einfluss der zervikookulären Afferenzen zu beurteilen
    - 2 Vergleich der aktiven und passiven (von extern gesteuerten) Kopf-, Ganzkörperkippungen um einen möglichen Einfluss der Prädiktion zu beurteilen.
    - 3 Vergleich des OCR bei Messungen mit unterschiedlichen Amplituden und Richtungen der Kopf-, Ganzkörperkippungen.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienprotokoll**

Bei allen Probanden wurden eine ausführliche Anamnese und eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt. Danach wurde die Testung der kompensatorischen Augenverrollung (ocular counterroll, OCR) bei passiven und aktiven Kopf-, sowie Ganzkörperkippen vorgenommen.

#### **3.1.1 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung**

Bei der *Anamnese*erhebung wurden insbesondere folgende Symptome systematisch erfragt: in der Vergangenheit oder aktuell auftretende Schwindelattacken, Gangunsicherheit, Koordinationsstörungen von Armen und Beinen, Verschwommensehen, Doppelbilder, scheinbare Bewegungen der Umwelt (Oszillopsien), Ohrsymptome (z.B. Schwerhörigkeit, Tinnitus, Ohrdruck-, Ohrvöllegefühl), Kopfschmerzen, Vorerkrankungen aus dem neurologischen-, HNO- oder ophthalmologischen Fachgebiet, vorausgegangenes Schädel-Hirn-Trauma, vorangehende und aktuelle Medikamenteneinnahme.

Bei allen Probanden wurde eine *klinisch-neurologische Untersuchung* mit im Vordergrund stehender Prüfung des vestibulären Systems, der Okulomotorik und möglicher zerebellärer Symptome (Stand-, Gang-, Rumpfataxie, Dysarthrie) durchgeführt. Zusätzlich erhielten alle Probanden eine ausführliche *neuro-ophthalmologische* Untersuchung mit Testung folgender Parameter: Spontannystagmus, Blickrichtungsnystagmus, Provokationsnystagmus, Blickfolge, Augenmotilität, Sakkaden, optokinetischer Nystagmus, Fixationssuppression des VOR. Der VOR wurde mit dem Kopfdrehtest nach Halmagyi und Curthoys (52) getestet.

#### **3.1.2 Einschlusskriterien**

- Gesunde Probanden im Alter von 18-80 Jahren.

#### **3.1.3 Ausschlusskriterien**

- Pathologische klinisch-neurologische Untersuchung (s.o.)
- Pathologische neuro-ophthalmologische Untersuchung (s.o., insbesondere pathologischer Kopfdrehtest nach Halmagyi, angeborene oder pathologische Nystagmusformen, Augenmuskelparesen)

- Ohrsymptome (z.B. Hypakusis, Tinnitus)
- Z.n. Ohroperationen
- Z.n. Schädel-Hirn-Traumata
- Z.n. HWS-Distorsionstraumata
- Akute oder chronische Erkrankungen des ZNS
- Vorgegangene oder aktuell bestehende Schwindelattacken
- Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf das periphere vestibuläre System und das ZNS (z.B. ZNS-Stimulantien, Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, Anti-Parkinsonmittel)
- Drogen- oder Alkoholmissbrauch
- Schwangerschaft und Stillzeit

### **3.2 Anzahl und Altersverteilung des Probandenkollektivs**

Nach Berücksichtigung der oben definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 30 Probanden (20 Frauen, 10 Männer) im Alter zwischen 20 und 33 Jahren (Mittelwert  $24 \pm 2,7$ ) eingeschlossen.

Während der Entwicklungsphase der Testgeräte und der Auswertungssoftware wurden 20 der 30 Probanden gemessen. Nach Abschluss der Entwicklung von Messapparatur und Auswertungssoftware wurden nochmals 10 Probanden (8 Frauen, 2 Männer) standardisiert untersucht. Das Alter dieser 10 Probanden lag zwischen 24 und 31 Jahren (Mittelwert  $26,8 \pm 2,3$  Jahre).

### **3.3 Zeitraum und Modus der Datenerhebung**

Die Erfassung und Auswertung der in die Studie eingeflossenen Daten erfolgte vom 1.07.2004 bis 1.11.2004. In der Entwicklungsphase erfolgte die Verbesserung bzw. Standardisierung der Messgeräte und die Erarbeitung und Standardisierung des Datenauswertungssystems.

Danach wurden erneut 10 Probanden unter standardisierten Bedingungen untersucht.

### 3.4 Modus der Ocular Counterroll-Ableitung

#### 3.4.1 Durchgeführte Untersuchungen

Es wurden zwei Eigenschaften des Ocular Counterroll untersucht:

- **Die torsionelle Augenposition** –

ist die statische kompensatorische Augenverrollung nach der Stabilisierung des Kopfes / Körpers in der Kippposition.

- **Die torsionelle Augengeschwindigkeit** –

ist die Geschwindigkeit der Augenverrollung während der Kippung des Kopfes / Körpers.

#### 3.4.2 Testmethoden

Der Ocular Counterroll wurde durch folgende drei verschiedene Testmethoden induziert:

- **Passive Kopfkipfung:**

Bei dieser Methode erfolgte eine passive Kopfkipfung um die naso-okzipitale Achse (Sagittalachse). Die Kopfkipfung wurde durch den Motor gesteuert (*Abbildung 6*).

- **Aktive Kopfkipfung:**

Bei dieser Methode erfolgte die Kopfkipfung um die naso-okzipitale Achse aktiv, d.h. der Proband führte die Bewegungen selbst, entsprechend der Aufforderung des Untersuchers, durch.

- **Ganzkörperkipfung:**

Bei dieser Methode wurde eine Ganzkörperkipfung um die naso-occipitale Achse durch einen Motor-gesteuerten Drehstuhl durchgeführt (*Abbildung 7*).

#### 3.4.3 Testbedingungen

A. Der OCR wurde bei allen 3 Messmethoden unter folgenden Bedingungen gemessen:

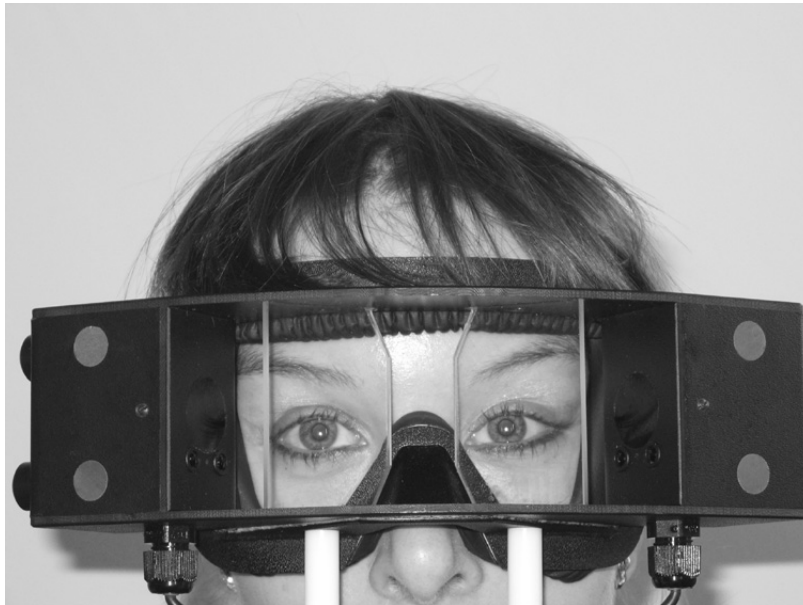
1. **Amplitude** der Kopfkipfung (bzw. Körperkipfung): **25** Grad
2. **Amplitude** der Kopfkipfung (bzw. Körperkipfung): **12,5** Grad

B. Die Werte des Ocular Counterroll wurden getrennt erhoben für die:

1. **Richtung „hin“:** Kopf- bzw. Körperkipfung von der Referenzposition (0 Grad Position / Vertikalen) um 25 Grad oder 12,5 Grad nach lateral
2. **Richtung „zurück“:** Kopf- bzw. Körperkipfung von der lateralen Position (25 Grad oder 12,5 Grad) in die Referenzposition (0 Grad).

### 3.5 Messung der torsionellen Augenbewegungen mittels Video-okulografie

Bei alle Testmethoden und -bedingungen wurden die Augenbewegungen nicht-invasiv mittels drei-dimensionaler Video-okulografie (VOG) (42, 14, 43) untersucht. Dazu standen zwei von uns modifizierte VOG-Brillen zu Verfügung (ursprünglich Hortmann, Deutschland), *Abbildung 5*.



*Abbildung 5:* Kopf der Testperson in der Video-okulografie-Brille

Die VOG-Brille ermöglicht durch zwei Kameras mit infraroter Beleuchtung die Aufnahme von beiden Augen in Dunkelheit. Die Augenbewegungen wurden – bis auf zwei 2 mm große rot-fluoreszierende Punkte, die sich vor den Augen des Probanden an der Innenseite des Verschließdeckels der VOG-Brille befanden – in kompletter Dunkelheit registriert. Die Probanden wurden instruiert, während der gesamten Messung beide fluoreszierende Punkte zu fixieren. Die Fixation diente einer Stabilisierung der Augenposition und damit zu qualitativ guten Aufnahmebedingungen, ohne den statischen OCR zu beeinflussen. Bei unseren Untersuchungen wurden die Augenbewegungen des rechten Auges, d.h. monokulär untersucht. Diese Versuchsanordnung wurde gewählt, da in vorangehenden Studien gezeigt worden war, dass (a) keine Veränderung des OCR durch Fixation von zwei kleinen Punkten in Dunkelheit verursacht wird (53, 21) und (b) dass die Augenbewegungen des rechten und linken Auges während des OCR bei Gesunden konjugiert sind (14, 54, 19, 46).

Es wurden bei jedem Probanden zwei infrarotadsorbierende sklerale Pigmentmarker (Chronos Vision, Berlin, Deutschland) am Limbus angebracht (*Abbildung 8*) (vgl. auch

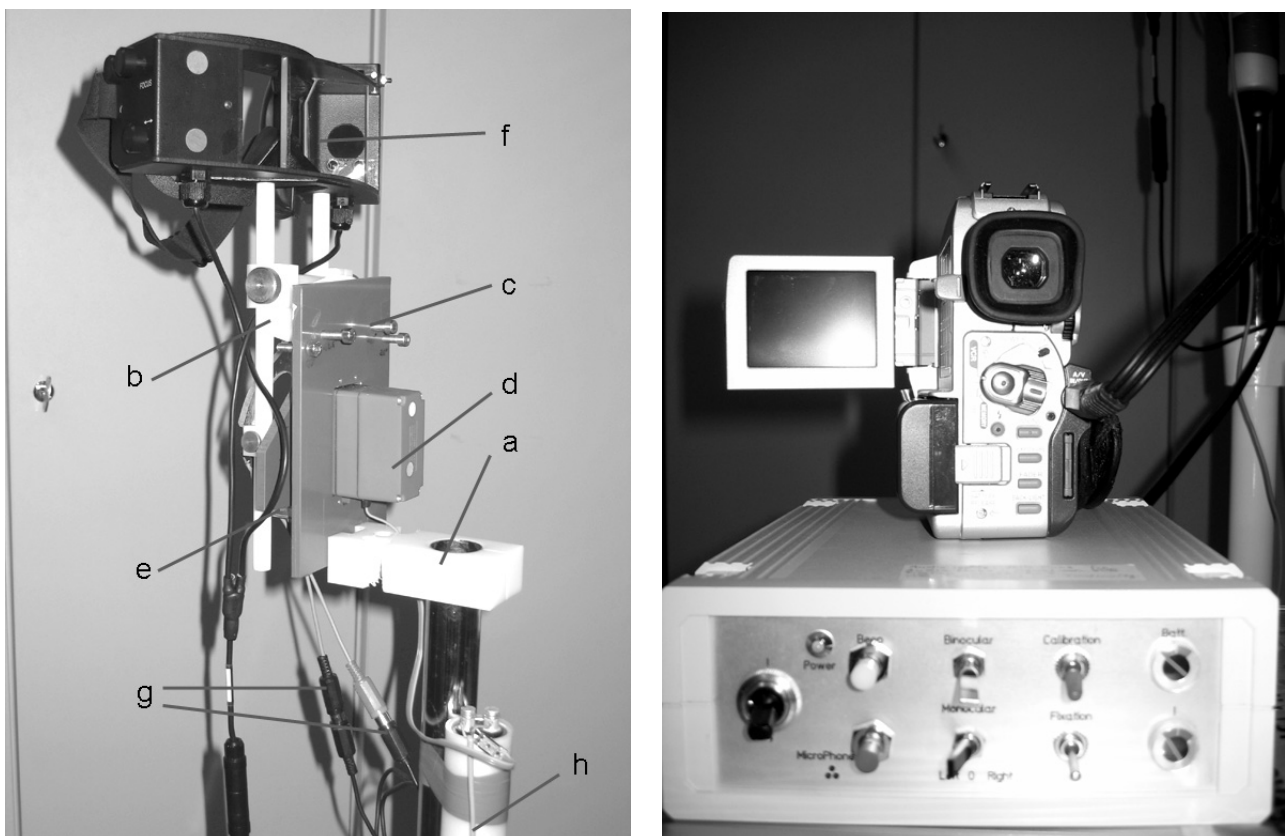
44). Da sich während der Augenbewegung die Position der zwei Farbmärker in Beziehung zur Pupille verändert, können torsionellen Augenbewegung quantitativ erfasst werden.

Die mittels der VOG-Brille registrierten Daten wurden im Videosystem VOGBOX (42) verschaltet und auf die Videospur der digitalen Videokamera mit einer Bildfrequenz 25 Hz geschrieben (Sony digital Video Camera Recorder, DCR-PC110E).

### 3.6 Beschreibung der Testmethoden

#### 3.6.1 Passive Kopfkippung

Der durch passive Kopfkippungen induzierte OCR wurde mit einem von uns entwickelten System untersucht. Das System bestand aus folgenden Teilen: einer Halterung (a), einer Kopfstütze mit Bisskeil (b) zur Fixierung des Kopfes, einem Motor (Jumbo digi, Multiplex, Deutschland) (d) zur Steuerung der passiven Kopfbewegungen, einem Potentiometer (e) und der VOG-Brille (f).



**Abbildung 6:** Gerät zur Untersuchung des OCR bei passiven und aktiven Kopfkippungen; VOG-BOX und Digital Video Recorder. Bezeichnungen im Text erklärt.

Der Potentiometer wurde durch ein Chinch-AV-Kabel (**g**) mit der VOGBOX und der Videokamera verbunden. Ein Kabel (**h**) verband den Motor mit dem Power-Ausgang der VOGBOX. Die VOG-Brille hatte eine eigene Verbindung zum Video-Eingang der VOGBOX. Das System wurde elektrisch von Akkumulatoren gespeist und war während der Testung unabhängig von äußeren Stromquellen.

### **Funktionsweise des Testsystems**

Die VOGBOX erzeugte den elektrischen Strom für die Motorleistung. Der Motor induzierte und steuerte die Kopfkippungen (um 25 bzw. 12,5 Grad) und stabilisierte den Kopf in der jeweils erreichten Zielposition.

Unabhängig von der Stromversorgung des Motors generierte die VOGBOX ein Audiosignal von 1kHz. Das Signal wurde zum Potentiometer geleitet, der so in die Konstruktion eingebaut worden war, dass sich die Signalamplitude je nach Position der Kopfstütze (mit dem fixierten Kopf des Probanden) änderte. Die sich in Abhängigkeit vom Kopfwinkel ändernden Signalamplituden wurden parallel zu den gleichzeitig erfassten Videoinformationen des Auges, auf der Tonspur gespeichert. Auf diese Weise können später in der Auswertungsphase die Koordinaten des Kopfes präzise ermittelt werden.

### **3.6.2 Aktive Kopfkippung**

Für die aktiven Kopfkippungen wurde das oben beschriebene Testgerät (**s.3.6.1**) verwendet. Allerdings wurde bei dieser Untersuchung der Motor ausgeschaltet.

Vor Beginn der jeweiligen Messung wurde die korrekte Position des Kopf in der Referenzposition (0 Grad) mit einer Wasserwaage überprüft. Die Grenzen der Kopfkippung (25 Grad oder 12,5 Grad) wurden auf der Drehscheibe (**c**) (**Abbildung 6**) eingestellt. Die Dauer der Kopfhaltung in der Zielposition waren bei aktiver und passiver Kopfkippung identisch. Die Versuchspersonen mussten auf Aufforderung des Untersuchers die aktive Kopfkippung um 25 Grad oder 12,5 Grad durchführen, wobei die Geschwindigkeit der Bewegungen sowie das Verharren in der jeweiligen Zielposition durch den Untersucher mit Hilfe einer Stoppuhr kontrolliert und angewiesen wurde. Vor Beginn der Testung wurde die aktive Kopfkippung mit den Versuchspersonen trainiert.

### 3.6.3 Ganzkörperkipfung

Die Untersuchung des durch Ganzkörperkipfung ausgelösten OCR erfolgte in einem zwei-dimensionalen, Computer-gesteuerten Drehstuhl (*Abbildung 7*). Sicherheitsgurte und Kissen verhinderten (un)willkürliche Kopf- und Körperbewegungen. Durch den Drehstuhl erfolgte ebenfalls eine Kippung um die naso-occipitale Achse. Die Koordinaten des Kopfes wurden ähnlich wie bei der aktiven und passiven Kopfkipfung ermittelt. Ein mit dem Drehstuhl verbundener Tongenerator lieferte, korrelierend zu der jeweiligen Position des Drehstuhles, unterschiedliche Signalamplituden. Das Signal wurde ebenfalls auf die Tonspur der Digitalkamera aufgenommen.



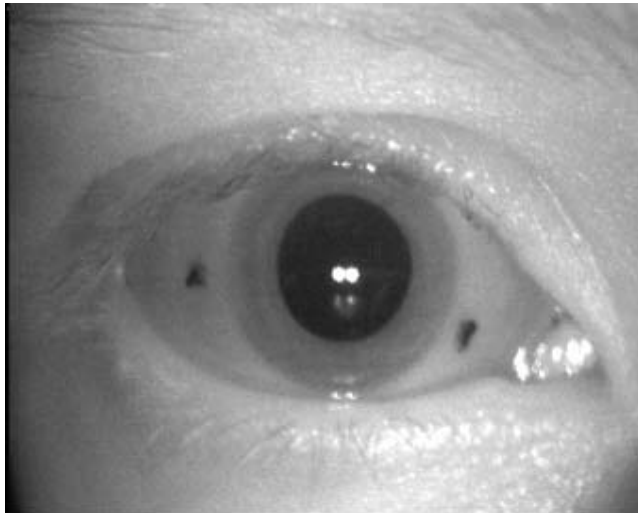
*Abbildung 7:* Zwei-dimensionaler computergesteuerter Drehstuhl

### 3.7 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchungen fanden im Labor für Sensomotorik des Forschungshauses der Neurologischen Klinik des Klinikum Großhadern statt. Alle Probanden wurden vor Beginn der Testung bezüglich der Ziele und des Ablaufs der Studie aufgeklärt und stimmten zu.

Unmittelbar vor Testbeginn wurde bei jedem Probanden eine lokale konjunktivale Anästhesie des rechten Auges mit Xylocain® Augentropfen appliziert. Danach wurden zwei sklerale Pigmentmarker aufgetragen und die VOG-Brille aufgesetzt (*Abbildung 8*).





**Abbildung 8:** Das untersuchte Auge mit skleralen Pigmentmarker.

Zuerst wurde die passive Kopfkippung, dann die aktive Kopfkippung und zuletzt die Ganzkörperkippung durchgeführt. Alle drei Testmethoden wurden unter zwei Testbedingungen vorgenommen, d.h. bei der ersten Bedingung betrug die Amplitude der Kopf-, bzw. Ganzkörperkippung 25 Grad, bei der zweiten 12,5 Grad. Jede Bedingung wurde insgesamt sechsmal wiederholt (dreimal abwechselnd zur rechten und dreimal zu linken Seite). Diese Anzahl von Wiederholungen wurde von uns gewählt, um einerseits möglichst viele Daten zu erhalten und andererseits die Probanden nicht zu überfordern (nachlassende Konzentration, Auflösung der Pigmentmarker). Die Testdauer betrug für jede Methode (aktive und passive Kopf-, sowie Ganzkörperkippung) je 3,5 Minuten. Zwischen der Durchführung der drei Testmethoden lag jeweils eine Pause von 3 Minuten. Die gesamte Untersuchungszeit eines Probanden (inklusive der Probandeninformation, Einverständniserklärung) lag bei ca. 45min.

Die passive Kopfkippung wurde mit maximalen Geschwindigkeiten um 16 Grad/s,  $SD=0,4$  Grad /s durchgeführt; Ganzkörperkippung mit 18 Grad/s,  $SD=0,3$  Grad/s. Die maximale Geschwindigkeit bei der aktiven Kopfkippung war 22,3 Grad/s,  $SD=1,2$  Grad/s.

Die „Ruhephasen“ nach Erreichen den jeweiligen Zielpositionen (bei 25 Grad, 12,5 Grad oder der Referenzposition) betragen 20 Sekunden. Bei Durchführung jeder Testbedingung entstanden somit je 12 Ruhephasen.

Aus früher durchgeführten Studien (19, 47) ist bekannt, dass bei Kippungen um die naso-occipitale Achse mit der Geschwindigkeit von über 3-4 Grad/s der vertikale Bogengang stimuliert wird. Der resultierende dynamische tVOR klingt nach maximal 10-15 s. ab (19, 11). 20 Sekunden Ruhephase in der erreichten Position wurde in dieser Studie gewählt damit noch ausreichend Zeit für die Augenpositionmessung ohne den Einfluss vom Bogengang bleibt. Ähnliches Vorgehen ist auch aus den anderen Studien bekannt (46, 47)

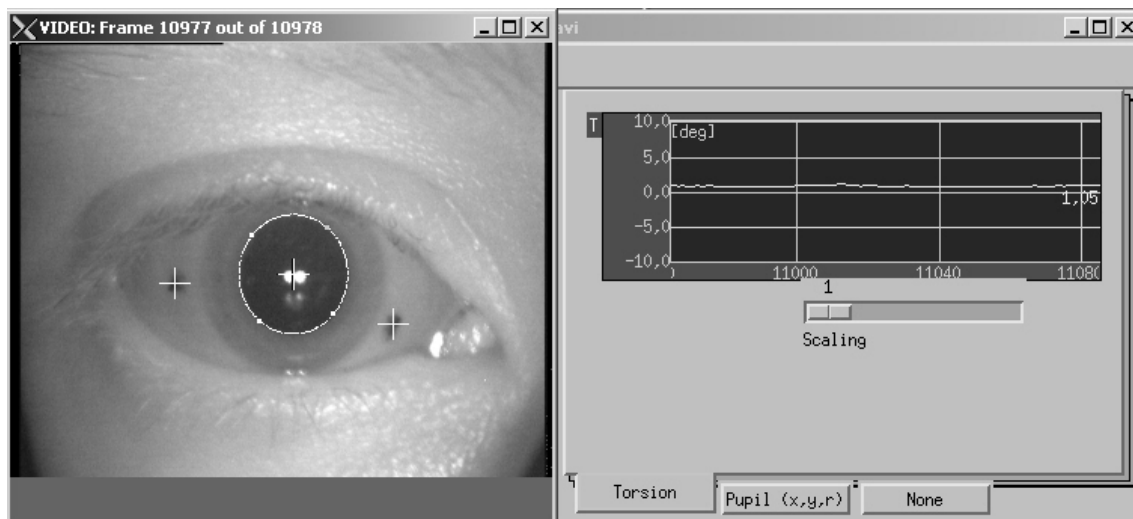
Die Messungen wurden digital auf einem Videoband gespeichert. So bestand jede Aufnahme aus der Videospur mit den Augenbewegungen und der Audiospur, in der die Tonamplitude Informationen über die Kopfbewegungen enthielt.

### 3.8 Offline Auswertung:

#### 3.8.1 Videobearbeitung

Die digitalen Videoaufnahmen wurden über ein gängiges i-Link System (IEEE1394) mit „MainActor 5.2.9. Videocapture“ (MainConcept AG Multimedia Technologies, USA) auf den Computer übertragen. Die Videodateien hatten folgende Eigenschaften: Bildgröße um 720\*576 mm, Bildrate 1536 kbit/s, Bildfrequenz 25 Frame/s.

Die weitere Bearbeitung erfolgte mit der lokal erstellten, früher in anderen Quellen beschriebenen Software „XBinokel“ (42).



**Abbildung 9:** Funktionsweise der XBinokel-Software

*Links:* Datei mit markierter Pupille und den zwei Sklera-Markern.

*Rechts:* Torsionskurve (x: Zeit, y: aktueller Wert der Torsion in Grad)

XBinokel sucht über die sog. Grenzwertfunktionen die Pupille und die beiden künstlichen dunklen Marker auf der Sklera. Die Position der Pupille und der zwei Sklera-Marker werden am Startpunkt kalkuliert und dann deren dynamische Änderung während der Dateiverarbeitung der gesamten Messung kontinuierlich errechnet und gespeichert (*Abbildung 9*). Die so erhobenen Werte stellen die Koordinaten der Augentorsionsbewegung dar.

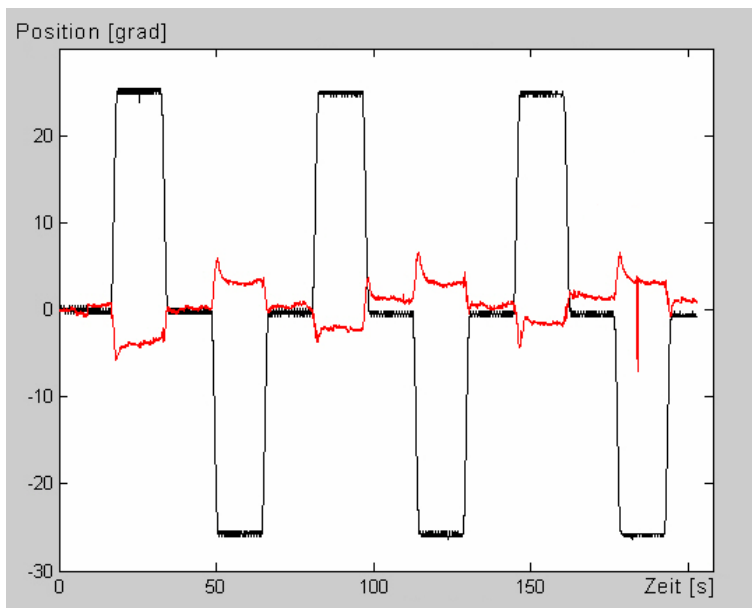
Die Koordinaten der jeweiligen Augentorsion wurden zusammen mit der Information über die jeweilige Kopfposition (digitale Werte der Signalamplitude auf der Audiospur) in binären Dateien im MatLab-Format festgehalten.

### **3.8.2 Koordinatenbearbeitung:**

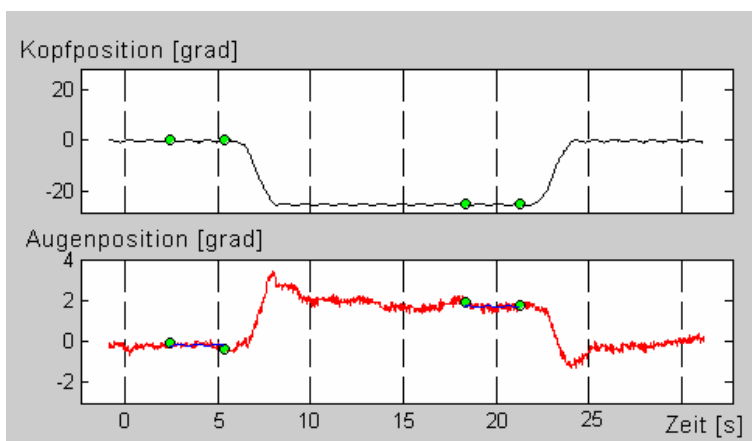
Das weitere Procedere erfolgte mittels MATLAB (Version 6.5, The MathWorks, USA) mit einem lokal geschriebenen speziellen Auswertungsalgorithmus. Bei jeder Datei wurden die folgenden Schritte durchgelaufen.

#### **Analyse der Augenposition**

Die Koordinaten der Augen- und Kopfbewegungen wurden zusammen analysiert. Die o.g. „Ruhephasen“, in denen sich die Koordinaten nicht signifikant änderten, wurden detektiert und jeweils in Referenzposition, Rechts- und Linksposition unterschieden. Anhand der bekannten Grenzen der Kopf-, bzw. Ganzkörperkipfung (25 Grad und 12,5 Grad) wurden die Daten kalibriert. Jede Untersuchung, die wie oben beschrieben 6 Wiederholungen umfasste (*Abbildung 10*), wurde in die einzelnen (d.h. sechs) Abschnitte unterteilt. Die Trennung wurde in der Mitte der Referenzposition (0°) vorgenommen. In jeder so gewonnenen Datei wurde innerhalb der jeweiligen „Ruhephase“ automatisiert zwischen der 14. Sekunde und 18. Sekunde der Kopf-, bzw. Körperkipfung (Kreise auf der *Abbildung 11*) der Testabschnitt festgelegt, in dem die weitere Datenanalyse wie unten beschrieben erfolgte. Bei Artefakten konnten die Testabschnitte auch manuell festgelegt werden.



**Abbildung 10:** Messung der Augenposition bei passiver Kopfkipfung: 6 Wiederholungen – 3 zu jeder Seite. (Kopfposition – schwarz; Augenposition – rot)



**Abbildung 11:** Augenposition (unten), Kopf-, bzw. Körperposition (oben). Testabschnitte mit Kreisen begrenzt. Regressionsgerade – zwischen den Kreisen markiert

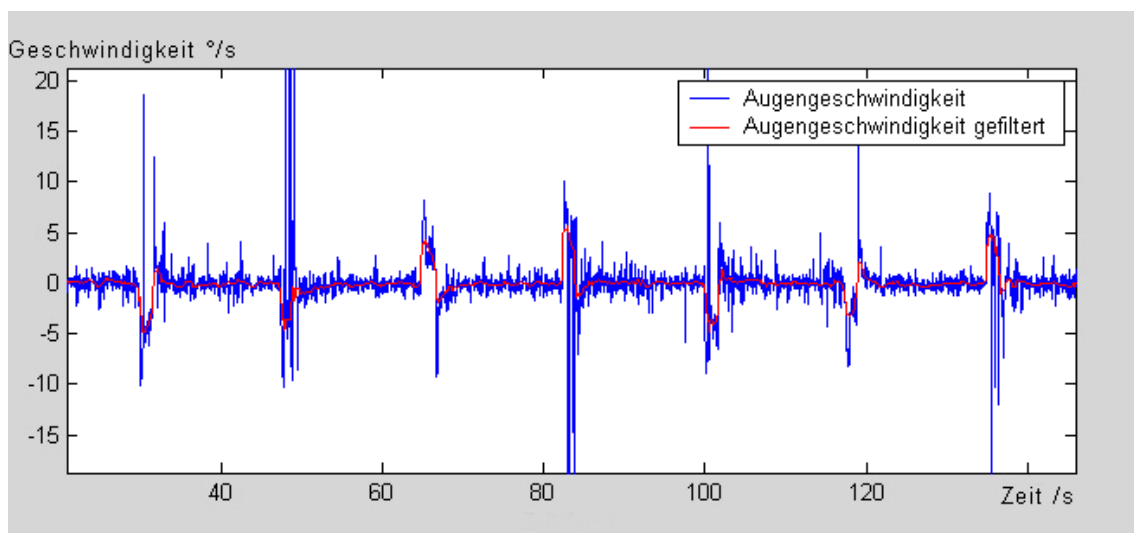
Auf den Testabschnitten wurde zwischen der Augenposition und der Kopfposition eine lineare Regression vorgenommen. Aus der Regressionsgleichung ergab sich ein Koeffizient, der den Anteil der torsionellen Augenbewegung an der Kopfbewegung darstellte, s.g. *Gain der Augenposition*. Gleichzeitig wurden auch die Korrelationskoeffizienten zwischen der reellen Augenposition und Augenposition als Ergebnis der Regressionsanalyse (blaue Kurve in der Abbildung 11) errechnet.

Diese Korrelationskoeffizienten wurden in der weiteren statistischen Auswertung verwendet (s. Absatz **3.9**).

Die Gain-Faktoren wurden entsprechend dem Studienprotokoll (s. Absatz 3.4.2) getrennt für die Bewegung „hin“ - von der Vertikalen (0-Stellung) und für die Bewegung „zurück“ zu der 0-Stellung bestimmt.

### Analyse der Augengeschwindigkeit

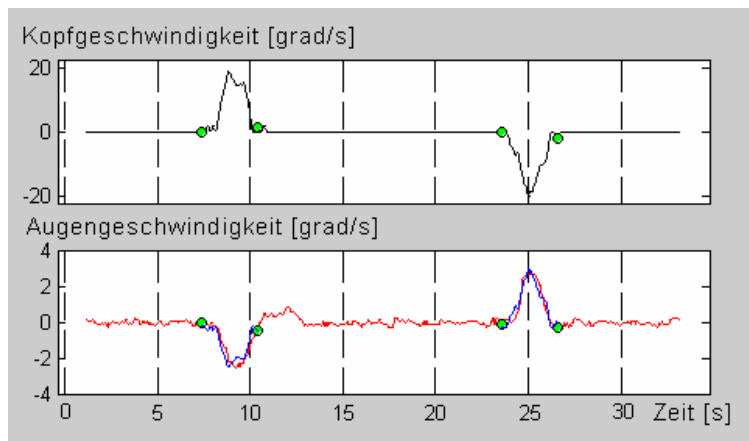
Aus den Daten der Augenposition wurde die torsionelle Augengeschwindigkeit ausgerechnet. Die Rechnung erfolgte durch die symmetrische 2-Punkte-Differenzierung nach dem Gauss-Tiefpass Filter (cut-off Frequenz 4 Hz.). Die resultierenden Geschwindigkeitsdaten wurden mit dem Medianfilter (Breite – 1s.) bearbeitet (**Abbildung 12**). Dieses diente dem Entfernen von Nystagmusschlägen. Nystagmen während den ersten Phasen der Augenrollbewegungen beeinflussen maßgeblich die Rollgeschwindigkeit und werden von Bogengängen initiiert (55).



**Abbildung 12:** Augengeschwindigkeit bei der kompensatorischen Augenverrollung

Wie vorher bei den Augenpositionsdateien wurden auch die Geschwindigkeitsdateien in 6 Abschnitte geteilt. Danach entsprach jeder Abschnitt einem einzelnen Test und sah folgendermaßen aus (**Abbildung 13**): kurze „Ruhephase“ in der Referenzposition (0 Grad), Anfang der Rollbewegung mit Geschwindigkeitsanstieg, Pik, Abklingen der Geschwindigkeit, „Ruhephase“ in der Zielposition (25 Grad bzw. 12,5 Grad), ein neuer Anstieg bei der Kopf-, Körperkipfung zurück und „Ruhephase“ in der Referenzposition (0 Grad).

*Gain der Augengeschwindigkeit* wurde ähnlich wie der Gain der Augenposition als Anteil der torsionellen Augengeschwindigkeit an der Kopfgeschwindigkeit gemäß den Studienprotokoll (s. Absatz **3.4.2**) für die Bewegung von der Referenzposition (0 Grad) und zurück bestimmt. Dazu wurde ähnlich wie bei den Positionsdaten eine lineare Regression angewendet. Die Messung erfolgte während 3 s um das Geschwindigkeitsmaximum (zwischen beiden Kreisen auf der **Abbildung 13**).

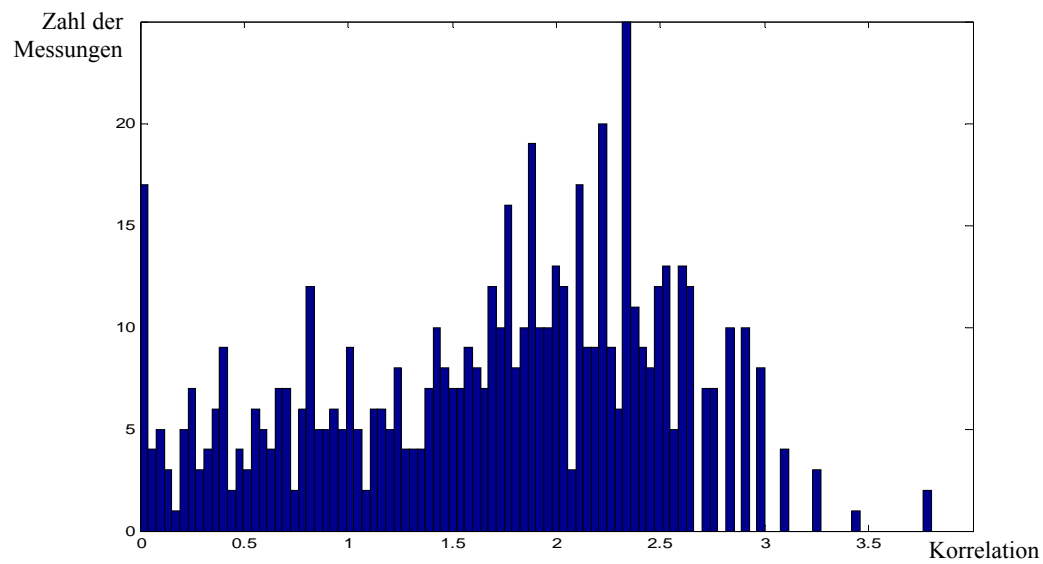


**Abbildung 13:** Torsionelle Augengeschwindigkeit (unten) bei Kopf- / Körperkipfung (oben). Testabschnitte mit den Kreisen begrenzt. Regressionsgerade – zwischen den Kreisen markiert.

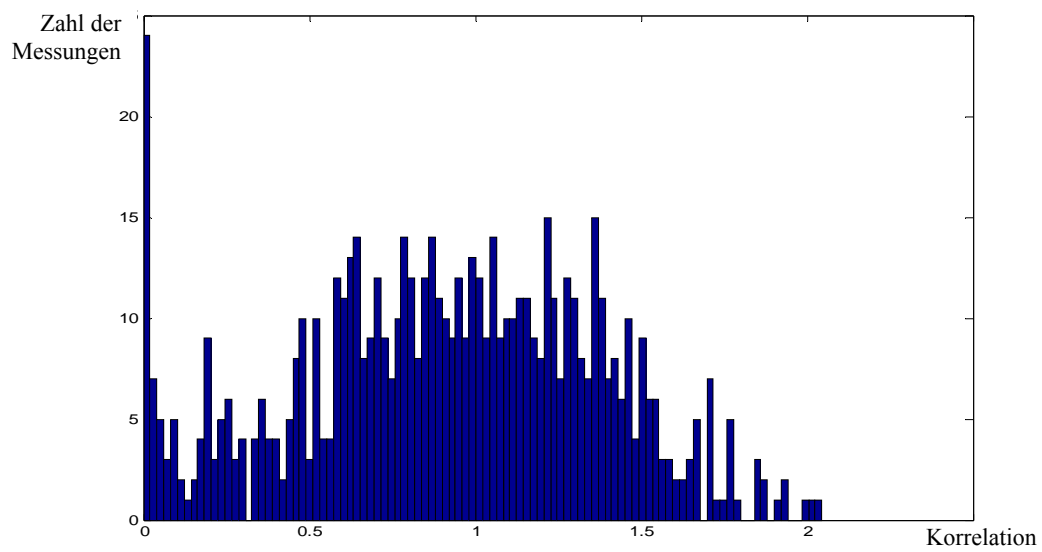
### 3.9 Datenverwaltung und Statistik

Als erster Schritt wurden durch Artefakte beeinträchtigte Messungen aus weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Artefakte waren z.B. Lidschluss, Blinzeln, Abweichen der Sichtachse bei Ermüdung der Probanden (Skleramarker verschwinden unter den Lidern), Nachlassen des Kontrastes der Skleramarker. Diese Artefakte führten zu einer schlechteren Erkennung der Marker und der Pupille im Xbinokel-Programm, und beeinträchtigten anschließend weitere Bearbeitung, was zu den verfälschten Ergebnissen führte. Zum Ausschluss dieser Ergebnisse wurden die o.g. Korrelationskoeffizienten (s. S. 28) verwendet.

Die Korrelationskoeffizienten aller Messungen (618 der Position; 676 der Geschwindigkeit) wurden um eine angenähert Normalverteilung zu bekommen Fischer-(Z)-transformiert (**Abbildung 14**, **Abbildung 15**)



**Abbildung 14:** Korrelationskoeffizienten der Augenposition (Fisher – Z – transformiert)



**Abbildung 15:** Korrelationskoeffizienten der Augengeschwindigkeit (Fisher – Z – transformiert)

Korrelationskoeffizienten der Augenposition				Korrelationskoeffizienten der Augengeschwindigkeit			
Mittelwert	1,71	detransf.	0,94	Mittelwert	0,91	detransf.	0,72
Standardabw	0,81	detransf.	0,67	Standardabw	0,45	detransf.	0,43
Mittelwert- Stdw	0,89	detransf.	0,71	Mittelwert- Stdw	0,46	detransf.	0,43

**Tabelle 1:** Korrelationskoeffizienten der Augenposition und Augengeschwindigkeit

Alle Messungsergebnisse mit einem Korrelationskoeffizienten kleiner als der Mittelwert – 1 Standardabweichung ( $r < 0,71$  für Positionsdaten und  $r < 0,43$  für Geschwindigkeitsdaten, **Tabelle 1**) wurden nicht in die weitere statistische Analyse einbezogen. Diese Ergebnisse wurden als artefaktgestört bezeichnet, und für einzelne Probanden sowie auch für einzelne Testmethoden gezählt. Auf diese Weise ergaben sich sog. Artefaktquoten für die Probanden und für die angewandten Messvarianten.

Aus den verbliebenen Gain-Faktoren wurden bei jedem Probanden für jede Testreihe Mittelwerte berechnet.

Die statistische Analyse wurde mittels ANOVA für 2 Parameter durchgeführt: *Gain der Augenposition* und *Gain der Augengeschwindigkeit*. So wurde der Einfluss von 3 intraindividuellen Faktoren auf den Ocular Counterroll analysiert: *Amplitude* (25 Grad bzw. 12,5 Grad); *Testmethode* (passive Kopfkippung, aktive Kopfkippung, Ganzkörperkippung); *Richtung* der Bewegung (von der Referenzstellung – 0 Grad, bzw. zurück zur Referenzstellung).

Das Ziel der Varianzanalyse (ANOVA) ist es die Differenzen der Mittelwerte (abhängiger Variablen) auf ihre statistische Signifikanz zu prüfen. Dies geschieht indem die gesamte Varianz in die Komponenten aufgeteilt wird: die zufällige Abweichung (innerhalb der Testgruppe) und die Differenz zwischen den Gruppen. Diese Komponenten werden dann auf die Signifikanz getestet. Bei den signifikanten Unterschieden wird die  $H_0$  Hypothese, dass es keine Differenz zwischen den getesteten Mittelwerten gibt verworfen und die alternative  $H_1$  angenommen.

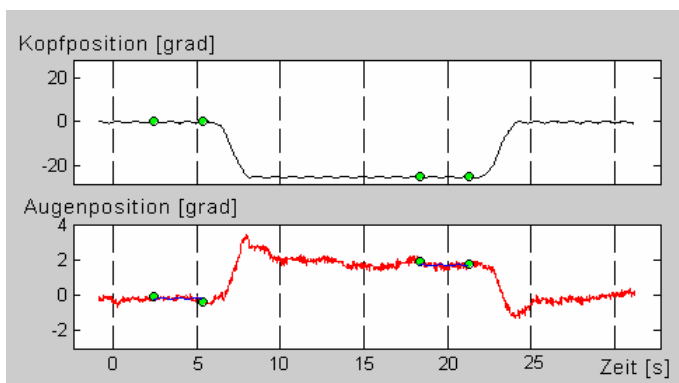


## 4 Ergebnisse:

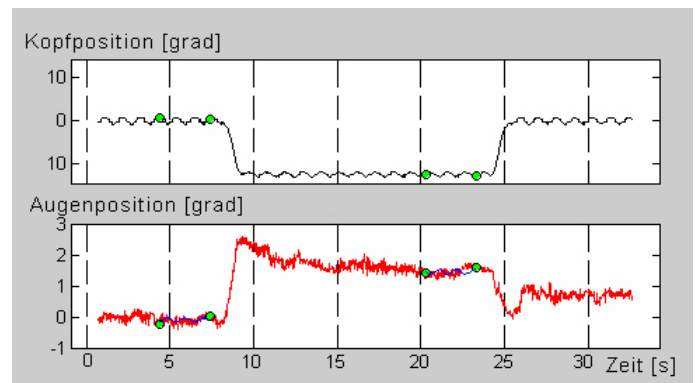
Insgesamt wurden 30 Probanden entsprechend des Studienprotokolls untersucht. Während der Entwicklungsphase, in der Änderungen am Testgerät und der Auswertungssoftware vorgenommen wurden, wurden 20 der 30 Probanden gemessen. Nach Abschluss der Entwicklung von Messapparatur und Auswertungssoftware wurden nochmals 10 Probanden (26,8 +/- 2,3 Jahren; 2 Männer und 8 Frauen) standardisiert untersucht. Die Ergebnisse dieser 10 Probanden gingen somit in die Endauswertung ein und werden im Folgenden dargestellt.

### 4.1 Untersuchung der Augenposition

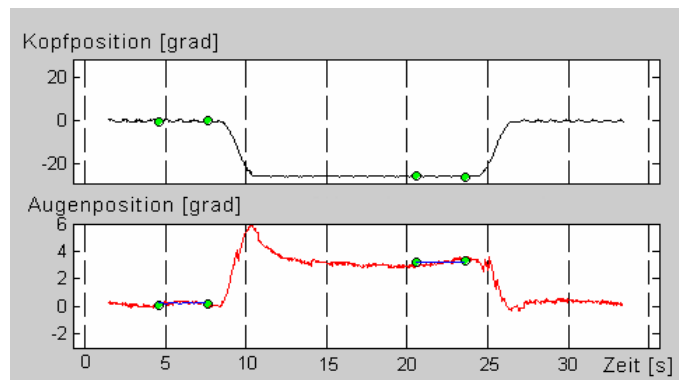
Bei allen 10 Probanden wurde der Ocular Counterroll (OCR) mit allen drei Testmethoden (aktive bzw. passive Kopfkippung, Ganzkörperkippung) gemessen. **Abbildung 16 a-d** stellen den OCR beispielhaft für die Bedingung „Ganzkörperkippung um 25 und um 12,5 Grad“ bei zwei Probanden dar.



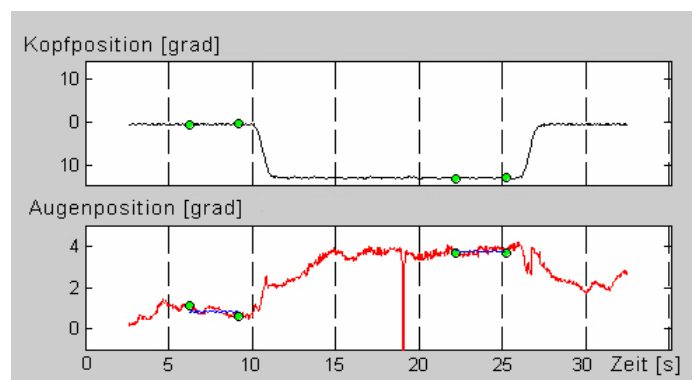
**Abbildung 16 a:** Proband BA  
Ganzkörperkippung um 25 Grad



**Abbildung 16 b:** Proband BA  
Ganzkörperkippung um 12,5 Grad



**Abbildung 16 c:** Proband KK  
Ganzkörperkippung um 25 Grad



**Abbildung 16 d:** Xd: Proband KK  
Ganzkörperkippung um 12,5 Grad

Die Veränderung der Augenposition wurde - wie im Methodenteil beschrieben - als Gain(-faktor) (Quotient aus Augenpositionveränderung und Kopfpositionveränderung) errechnet. Da jede Bedingung bei den Probanden insgesamt je sechsmal durchgeführt wurde, errechneten wir für jeden Probanden den jeweiligen Gain-Mittelwert in der entsprechenden Bedingung. Die Gain-Mittelwerte der 10 Probanden aus 3 verschiedenen Testmethoden sind für die Kippung um 25 Grad in **Tabelle 2** und für die Kippung um 12,5 Grad in **Tabelle 3** dargestellt.

N	Proband	25 Grad					
		Passive		Aktive		Ganzkörperkippung	
		Hin	Zurück	Hin	Zurück	Hin	Zurück
1	AU*	0,087	0,093	0,092	0,063	0,085	0,125
2	NG	0,150	0,120	0,082	0,107	0,165	0,137
3	BA	0,155	0,131	0,091	0,067	0,086	0,091
4	LW	0,133	0,099	0,121	0,080	0,097	0,079
5	SM	0,167	0,156	0,153	0,146	0,151	0,153
6	GA	0,120	0,103	0,120	0,103	0,143	0,126
7	GS	0,163	0,128	0,144	0,156	0,129	0,122
8	GN	0,143	0,109	0,081	0,101	0,126	0,096
9	KK	0,132	0,126	0,117	0,109	0,105	0,117
10	ZR	0,154	0,144	0,175	0,107	0,134	0,176

**Tabelle 2:** Gain-Mittelwerte der Probanden für die 3 Testmethoden und Kippung um 25 Grad (hin und zurück)

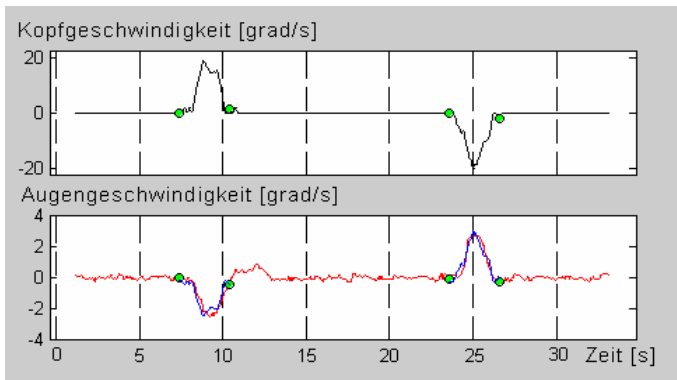
N	Proband	12,5 Grad					
		Passive		Aktive		Ganzkörperkippung	
		Hin	Zurück	Hin	Zurück	Hin	Zurück
1	AU*	0,073	0,082	0,158	0,113	0,140	0,191
2	NG	0,157	0,233	0,133	0,190	0,147	0,196
3	BA	0,190	0,170	0,083	0,099	0,125	0,110
4	LW	0,121	0,160	0,200	0,190	0,130	0,090
5	SM	0,181	0,167	0,185	0,215	0,167	0,190
6	GA	0,170	0,128	0,187	0,139	0,138	0,116
7	GS	0,160	0,168	0,210	0,155	0,155	0,100
8	GN	0,134	0,123	0,152	0,114	0,140	0,108
9	KK	0,119	0,138	0,092	0,097	0,066	0,095
10	ZR	0,156	0,143	0,169	0,213	0,156	0,114

**Tabelle 3:** Gain-Mittelwerte der Probanden für die 3 Testmethoden und Kippung um 12,5 Grad (hin und zurück)

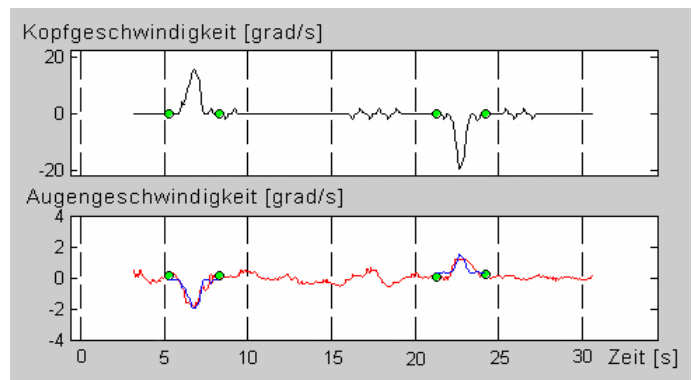
\* Es sind die Initialen der Probanden angegeben.

## 4.2 Untersuchung der torsionellen Augengeschwindigkeit

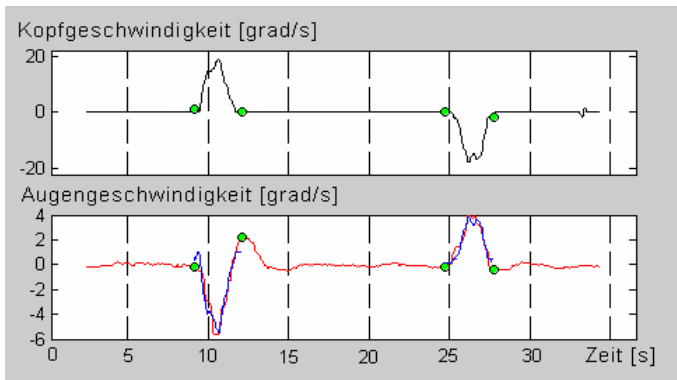
Analog zu den Daten der Augenposition, wurde die Veränderung der Augengeschwindigkeit als Gain-(faktor) (Quotient aus Augengeschwindigkeit und Kopfgeschwindigkeit) bestimmt. Auch bei der Augengeschwindigkeit wurde für jeden Probanden der jeweilige Gain-Mittelwert in der entsprechenden Bedingung errechnet. **Abbildung 17 a-d** stellen den OCR beispielhaft für die der Bedingung „Ganzkörperkippung um 25 bzw. um 12,5 Grad“ bei zwei Probanden dar.



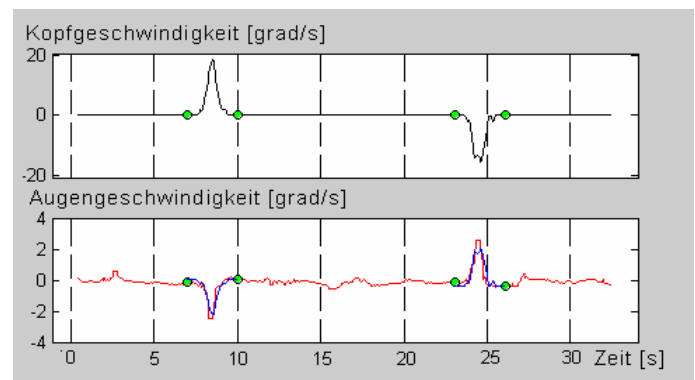
**Abbildung 17 a:** Proband BA  
Ganzkörperkippung um 25 Grad



**Abbildung 17 b:** Proband BA  
Ganzkörperkippung um 12,5 Grad



**Abbildung 17 c:** Proband KK  
Ganzkörperkippung um 25 Grad



**Abbildung 17 d:** Proband KK  
Ganzkörperkippung um 12,5 Grad

Die Gain-Mittelwerte der 10 Probanden aus 3 verschiedenen Testmethoden sind für die Kippung um 25 Grad in **Tabelle 4** und für die Kippung um 12,5 Grad in **Tabelle 5** dargestellt.

N	Proband	25 Grad					
		Passive		Aktive		Ganzkörperkippung	
		Hin	Zurück	Hin	Zurück	Hin	Zurück
1	AU	0,140	0,131	0,169	0,191	0,159	0,128
2	NG	0,207	0,172	0,184	0,206	0,171	0,187
3	BA	0,184	0,177	0,164	0,156	0,125	0,141
4	LW	0,328	0,301	0,119	0,324	0,265	0,172
5	SM	0,254	0,246	0,133	0,231	0,230	0,170
6	GA	0,205	0,229	0,200	0,224	0,240	0,213
7	GS	0,185	0,194	0,231	0,251	0,208	0,157
8	GN	0,172	0,146	0,076	0,138	0,173	0,142
9	ZR	0,409	0,252	0,129	0,232	0,338	0,271
10	KK	0,263	0,277	0,212	0,248	0,279	0,232

**Tabelle 4:** Gain-Mittelwerte der Probanden für die 3 Testmethoden und Kippung um 25 Grad (hin und zurück).

N	Proband	12,5 Grad					
		Passive		Aktive		Ganzkörperkippung	
		Hin	Zurück	Hin	Zurück	Hin	Zurück
1	AU	0,118	0,104	0,116	0,231	0,138	0,096
2	NG	0,117	0,142	0,181	0,293	0,163	0,137
3	BA	0,152	0,145	0,149	0,193	0,146	0,110
4	LW	0,272	0,235	0,155	0,370	0,154	0,169
5	XY	0,186	0,154	0,168	0,287	0,127	0,093
6	GA	0,109	0,090	0,128	0,213	0,212	0,134
7	GS	0,104	0,115	0,084	0,299	0,100	0,125
8	GN	0,145	0,153	0,096	0,203	0,075	0,105
9	ZR	0,169	0,157	0,066	0,273	0,190	0,175
10	KK	0,207	0,271	0,072	0,189	0,156	0,173

**Tabelle 5:** Gain-Mittelwerte der Probanden für die 3 Testmethoden und Kippung um 25 Grad (hin und zurück).

### 4.3 Statistische Analyse

Unter Einbeziehung aller 3 Testbedingungen wurden die in **Tabelle 6** dargestellten Gain-Mittelwerte der Augenposition und Augengeschwindigkeit berechnet.

Die *mittleren* Korrelationskoeffizienten (aus Regressionsanalyse bei Berechnung der Gainfaktoren – s.S. 28) betragen für Gain der Augenposition 0,964 (Konfidenzintervall:

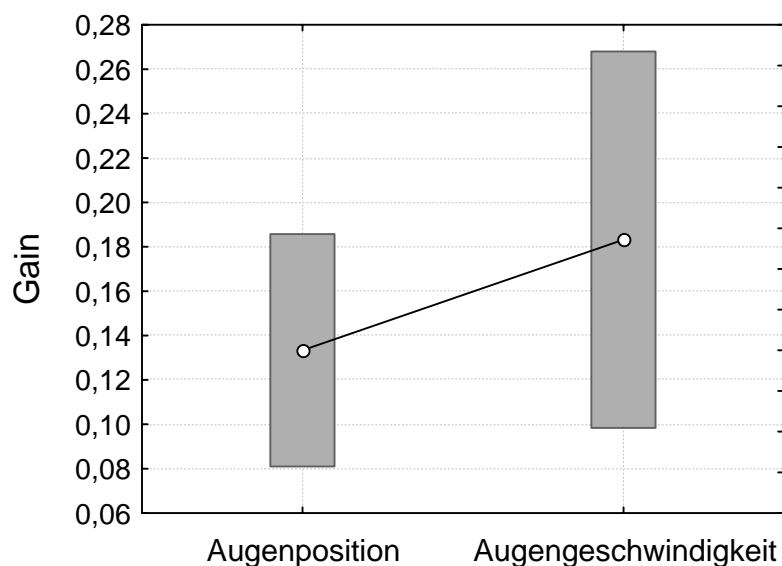
+ 0,003 / - 0,004) und für Gain der Augengeschwindigkeit 0,784 (Konfidenzintervall: + 0,010 / - 0,011).

Test	Gain-Mittelwert (+/- Konfidenzintervall)		
	Beide Bedingungen	Bedingung 12,5 Grad	Bedingung 25 Grad
Augenposition	0,133 (+/-0,006)	0,146 (+/- 0,010)	0,121 (+/-0,007)
Augengeschwindigkeit	0,183 (+/-0,011)	0,162 (+/-0,016)	0,205 (+/-0,016)

**Tabelle 6:** Gain-Mittelwerte aller Testbedingungen

#### 4.3.1 Effekt der Testbedingung auf die Gainfaktoren

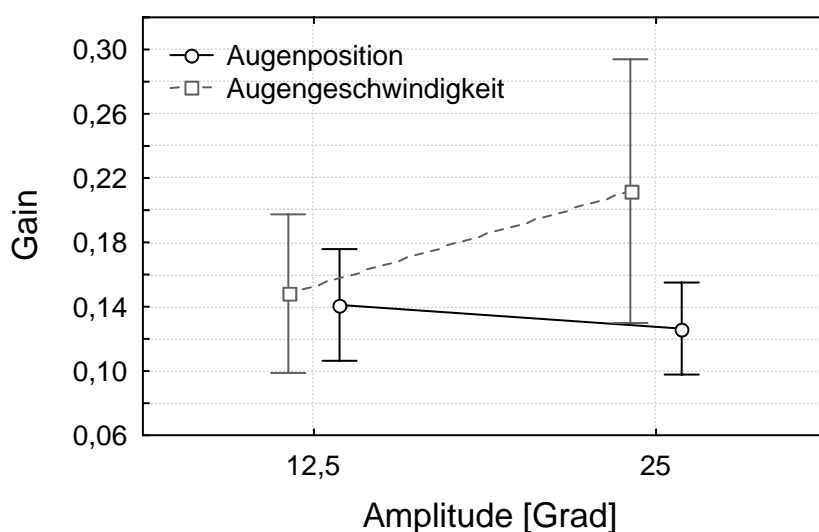
Die MANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Gain der Augenposition und Augengeschwindigkeit. Gain der Augenposition war signifikant kleiner als Gain der Augengeschwindigkeit [F(1,9)=20,1; p=0,002] (*Abbildung 18*).



**Abbildung 18:** Gain-Mittelwerte der Augenposition und Augengeschwindigkeit (Balken – 95% Konfidenzintervall)

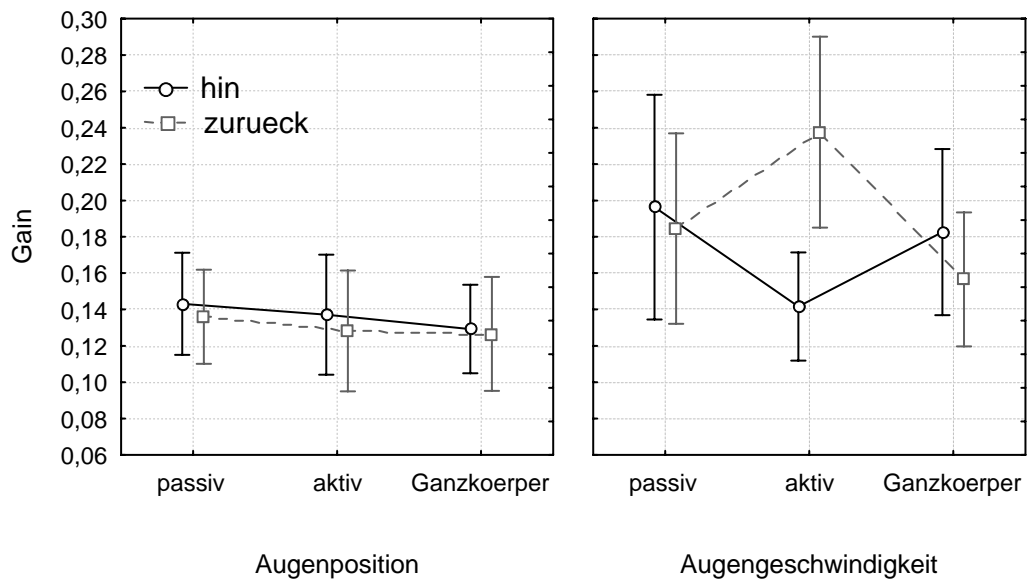
Die Gesamtanalyse ergab keinen signifikanten Effekt von Amplitude, Testmethode und Richtung auf Gain. Allerdings Effekte zeigten sich bei der Analyse von Interaktionen dieser Testbedingungen.

Es bestand eine signifikante Interaktion [ $F(1,9)=72$ ;  $p=0,00001$ ] der Untersuchungsart (Position und Geschwindigkeit) mit der Kippamplitude. Gain der Augenposition war bei Kopf- bzw. Körperkipfung um 12,5 Grad *größer* als Gain bei Kippung um 25 Grad. Dies war umgekehrt für Gain der Augengeschwindigkeit. Dieser war *kleiner* bei Kippung um 12,5 Grad als bei Kippung um 25 Grad (**Abbildung 19**)

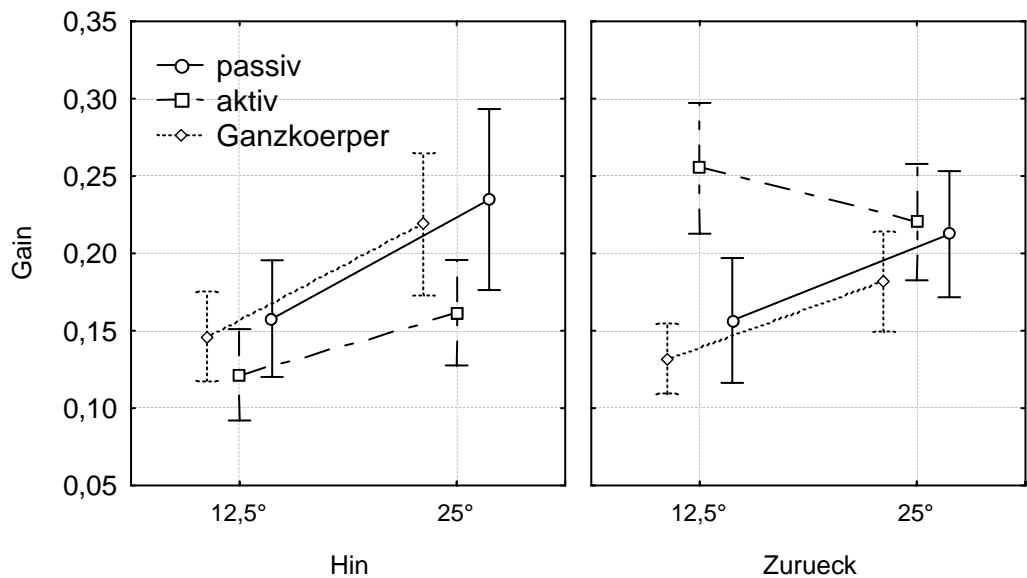


**Abbildung 19:** Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augenposition und Augengeschwindigkeit für die Amplitude 12,5 und 25 Grad

Die MANOVA zeigte weitere signifikante zweifache Interaktionen für Amplitude [ $F(2,8)=7,3$ ;  $p=0,016$ ] und Bewegungsrichtung [ $F(2,8)=12,1$ ;  $p=0,004$ ], sowie die dreifache Interaktionen für Untersuchungsart (Position und Geschwindigkeit), Testmethode und Bewegungsrichtung [ $F(2,8)=15,7$ ;  $p=0,002$ ]. Die anschließend durchgeführten post-hoc Tests bewiesen, dass diese Interaktionen durch die Bedingung „aktiven Kopfkippung“ verursacht wurden. In dieser Bedingung zeigte Gain der Augengeschwindigkeit (nicht aber der Augenposition) signifikant höhere Werte für die Bewegungsrichtung „zurück“ im Vergleich zur Bewegungsrichtung „hin“ (Scheffe’s post hoc Test,  $p<0,001$ ) **Abbildung 20**. Dabei war der Unterschied zwischen der Bewegungsrichtung größer in Messungen mit der Kippamplitude 12,5 Grad als mit der Kippamplitude 25 Grad (**Abbildung 21**)



**Abbildung 20:** Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augenposition und Augengeschwindigkeit bei den drei Testmethoden (passive und aktive Kopfkippungen, Ganzkörperkippungen) und Bewegungsrichtungen „hin“ und „zurück“

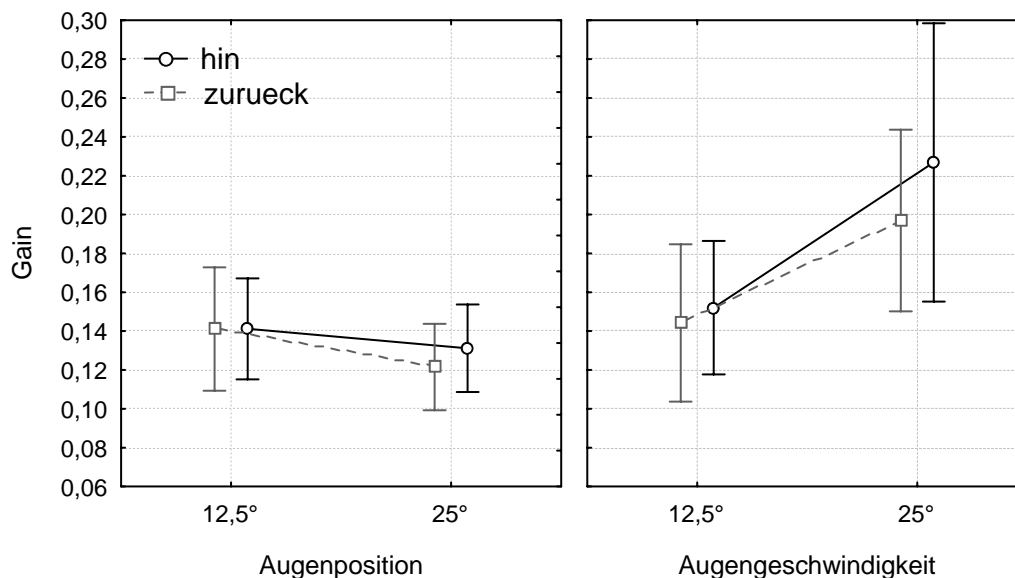


**Abbildung 21:** Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augengeschwindigkeit bei den drei Testmethoden (passive und aktive Kopfkippungen, Ganzkörperkippungen), Bewegungsamplitude 12,5 und 25 Grad, sowie Bewegungsrichtung „hin“ und „zurück“

Anhand der genannten Interaktionen wurde die Hypothese erstellt, dass die meisten Effekte durch die Testmethode „aktive Kopfkippung“ hervorgerufen wurden.

Daher wurde eine zweite Analyse ohne Daten dieser Testmethode durchgeführt. Diese Analyse zeigte weiterhin einen signifikanten Unterschied [F(1,9)=9,0; p=0,015] zwischen dem Gain der Augenposition und Augengeschwindigkeit. Des Weiteren wurden ein signifikanter Effekt von Amplitude der Kopf-, Körperbewegung [F(1,9)=10,0; p=0,011], und ein Effekt der Bewegungsrichtung [F(1,9)=6,4; p=0,032] mit höheren Werten bei der Richtung „hin“ als „zurück“ registriert. Allerdings erreichte dieser Unterschied zwischen den Richtungen „hin“ und „zurück“ nicht die statistische Signifikanz im post-hoc Test (Scheffe, p=0,9 für den Gain der Augenposition; p=0,5 für den Gain der Augengeschwindigkeit), **Abbildung 22**.

Signifikant höherer Gain der Augengeschwindigkeit im Vergleich zu Gain der Augenposition wurde vor allem durch die Bedingung mit der Bewegungsamplitude 25 Grad hervorgerufen [Scheffe's post hoc Test, p=0,007], **Abbildung 22**.



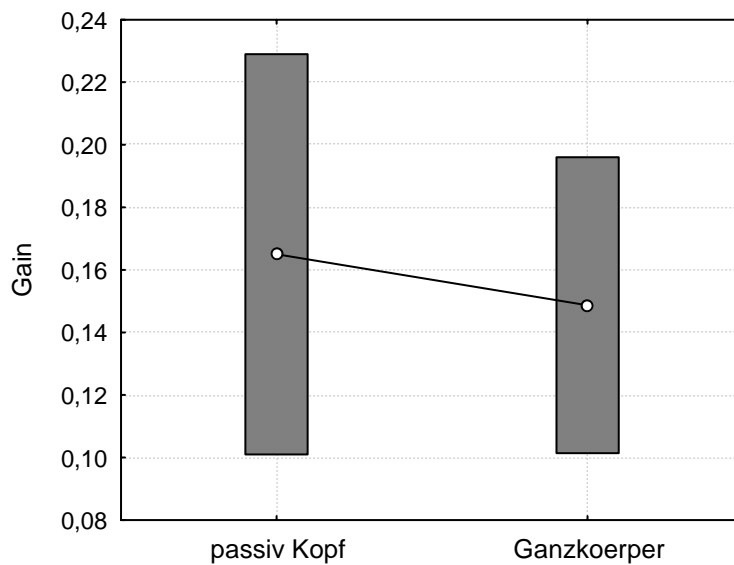
**Abbildung 22:** Passive Kopf-, und Ganzkörperkippung.

Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augenposition und Augengeschwindigkeit bei den Amplituden 12,5 und 25 Grad, sowie Bewegungsrichtungen „hin“ und „zurück“ (Aktive Kopfkippung ausgeschlossen)

In dieser zweiten Analyse ohne die Messung mit aktiven Kopfbewegungen wurde kein statistisch signifikanter Effekt der Testmethode auf Gain und keine signifikante Interaktionen mit der Testmethode gefunden (**Abbildung 23**). Dieser fehlende Effekt



bestätigt, dass sich Gain während der passiven Kopfkipfung nicht von Gain während der Ganzkörperkipfung unterscheidet.



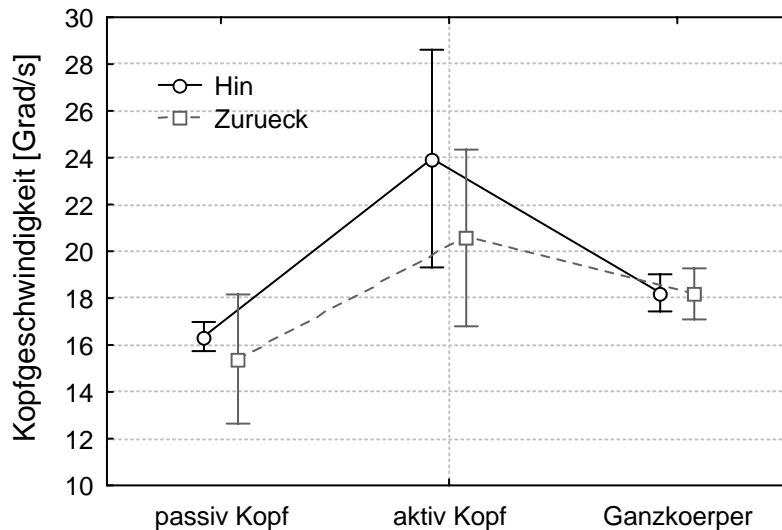
**Abbildung 23:** Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augenposition und Augengeschwindigkeit für die Testmethode „passive Kopfkipfung“ und „Ganzkörperkipfung“

#### 4.3.2 Analyse der Kopfgeschwindigkeiten

Um die Ursache für die unterschiedliche Ergebnisse bei aktiven Kopfkipfungen von den anderen zwei Testmethoden zu untersuchen, wurden die maximalen Kopfgeschwindigkeiten bei allen drei Testmethoden untersucht. Hier zeigte sich, dass die Kopfgeschwindigkeiten während der aktiven Kippung ( $22,3 \text{ }^\circ/\text{s}$ ,  $SD=1,2 \text{ }^\circ/\text{s}$ ) signifikant größer (post hoc Scheffe: alle  $p<0,01$ ) als die Kopfgeschwindigkeiten während der passiven Kopfkipfung ( $15,9 \text{ }^\circ/\text{s}$ ,  $SD=0,4 \text{ }^\circ/\text{s}$ ) und Ganzkörperkipfung ( $18,2 \text{ }^\circ/\text{s}$ ,  $SD=0,3 \text{ }^\circ/\text{s}$ ) waren [ $F(2,5)=29$ ;  $p=0,002$ ]. (**Abbildung 24**, **Abbildung 25**)

Die signifikanten Effekte von der Bewegungsamplitude [ $F(1,6)=55$ ;  $p=0,0003$ ] und Richtung [ $F(1,6)=31$   $p=0,001$ ], sowie deren Interaktionen wurden ebenfalls durch die aktive Kopfkipfung verursacht.

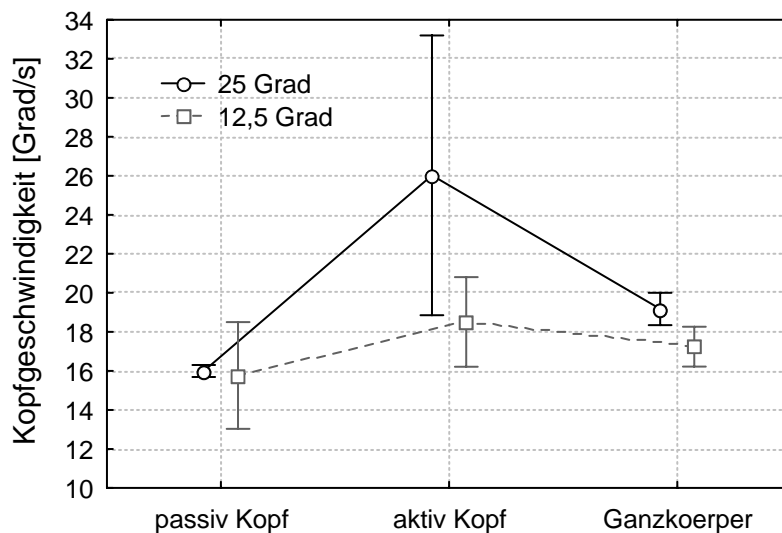
Bei diesen, von den Probanden selbst ausgeführten Kopfbewegungen, waren die Kopfgeschwindigkeiten bei der Richtung „hin“ schneller als „zurück“. In den anderen zwei Testmethoden waren die Unterschiede bezüglich der Bewegungsrichtung nicht signifikant (**Abbildung 24**).



**Abbildung 24:** Kopfgeschwindigkeit

Mittelwerte (+/- Konfidenzintervall) der drei Bedingungen (passive und aktive Kopf-, Ganzkörperkippung) bei der Richtung „hin“ und „zurück“.

Bei der Testmethode mit aktiven Kopfkippungen waren die Kopfgeschwindigkeiten bei der Amplitude 25 Grad größer als bei 12,5 Grad. Bei den anderen zwei Testmethoden waren die Unterschiede bezüglich der Amplitude nicht signifikant (**Abbildung 25**)

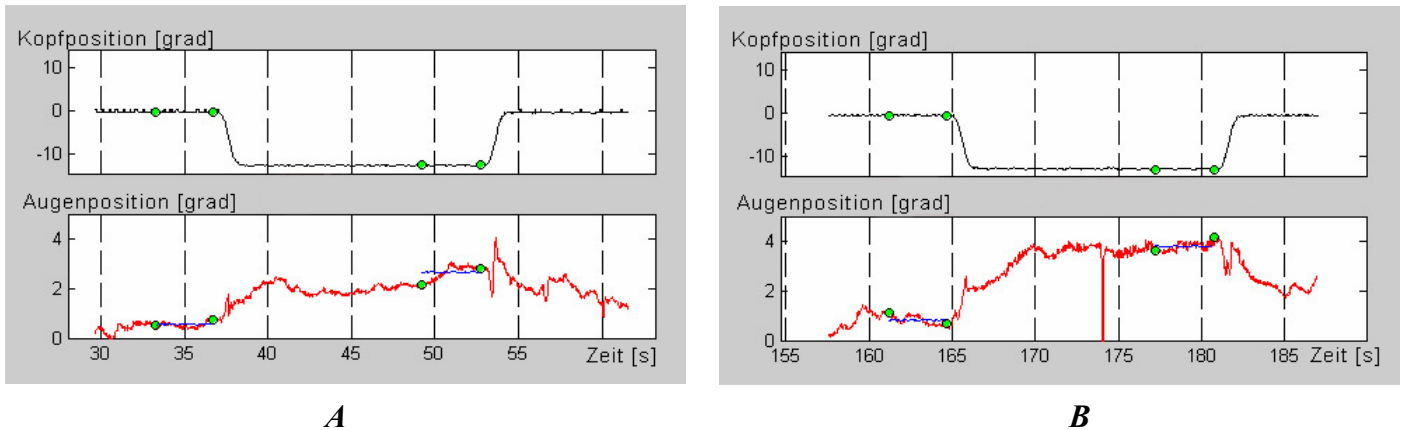


**Abbildung 25:** Kopfgeschwindigkeit

Mittelwerte (+/- Konfidenzintervall) der drei Testmethoden und zwei Messungsamplituden

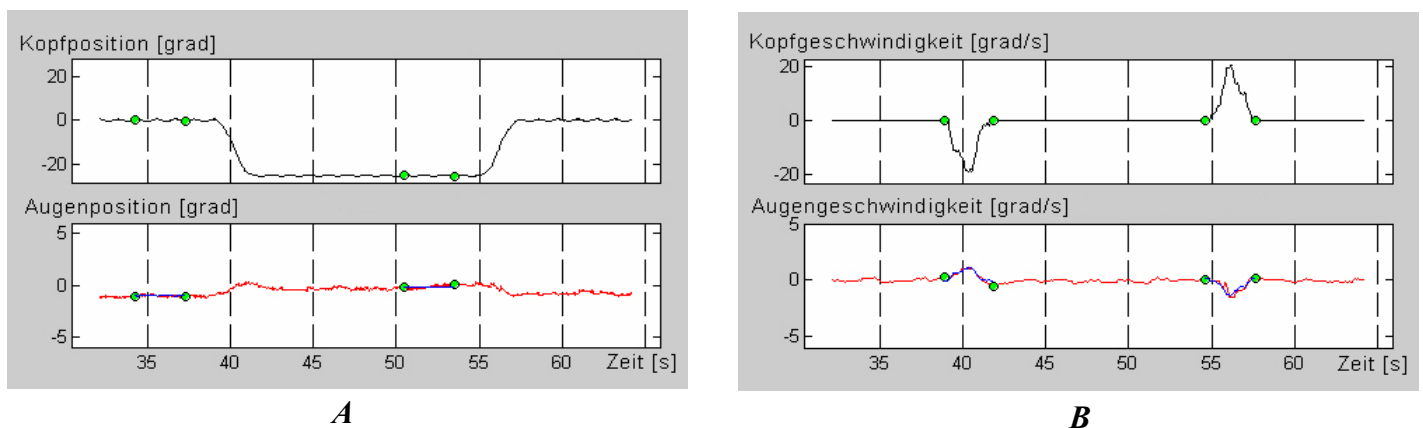
#### 4.4 Intra- und Interindividuelle Unterschiede

Es wurde festgestellt, dass Gain der Augenposition und Augengeschwindigkeit während Messwiederholungen derselben Untersuchungsbedingung intraindividuell variierte (*Abbildung 26*).



*Abbildung 26 A, B:* Ocular Counterroll bei zwei Messwiederholungen derselben Probanden. Gain der ersten Messung (*Abbildung A*) 0,16; der zweiten Messung (*Abbildung B*) 0,23.

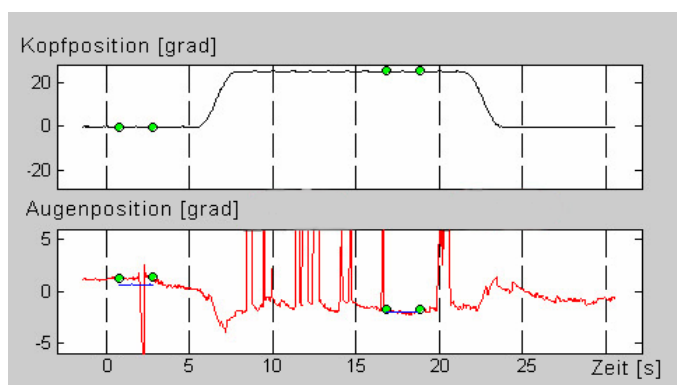
Bei einem der 30 Probanden (ET\*) zeigte sich ein Ocular Counterroll mit Gain, der deutlich unterhalb der Werte aller anderen Probanden lag (Mittlerer Gain der Augenposition 0,042; der Augengeschwindigkeit 0,092), *Abbildung 27*.



*Abbildung 27 A, B:* Ocular Counterroll Augenposition (*Abbildung A*) und Augengeschwindigkeit (*Abbildung B*) des Probanden ET.

#### 4.5 Technisch ungenügend aufgezeichnete Untersuchungen

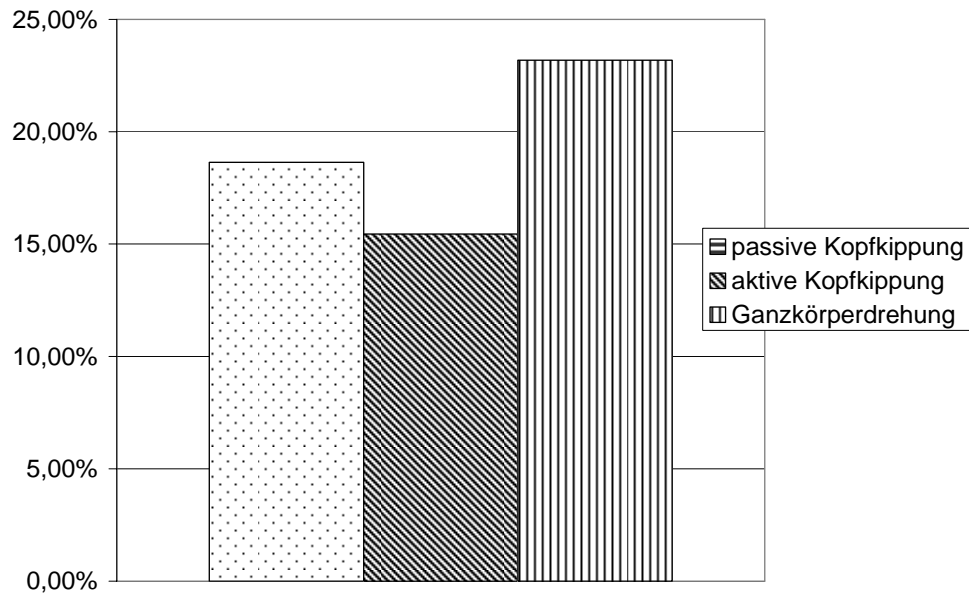
Untersuchungen mit Korrelationskoeffizienten (s. Regressionsanalyse – S. 28) unter dem für Augenposition bzw. Augengeschwindigkeit jeweils bestimmten Wert ( $r < 0,71$  für Positionsdaten und  $r < 0,43$  für Geschwindigkeitsdaten, *Tabelle 1*, s.S. 32), wurden als technisch ungenügend bezeichnet (Beispiel - *Abbildung 28*) und für die statistische Analyse (s.P. 4.1 – 4.3) nicht berücksichtigt (ausführlich in P. 3.9). Gründe für die technisch ungenügenden Aufzeichnungen waren z.B. Lidschluss, Blinzeln, Abweichen der Sichtachse bei verminderter Konzentration des Probanden (dabei verschwinden die Skleramarker unter den Lidern), Nachlassen des Kontrastes der Skleramarker.



*Abbildung 28:* Artefakte in der Messung des Ocular Counterroll am Beispiel der Ganzkörperkipfung mit Amplitude 25 Grad.

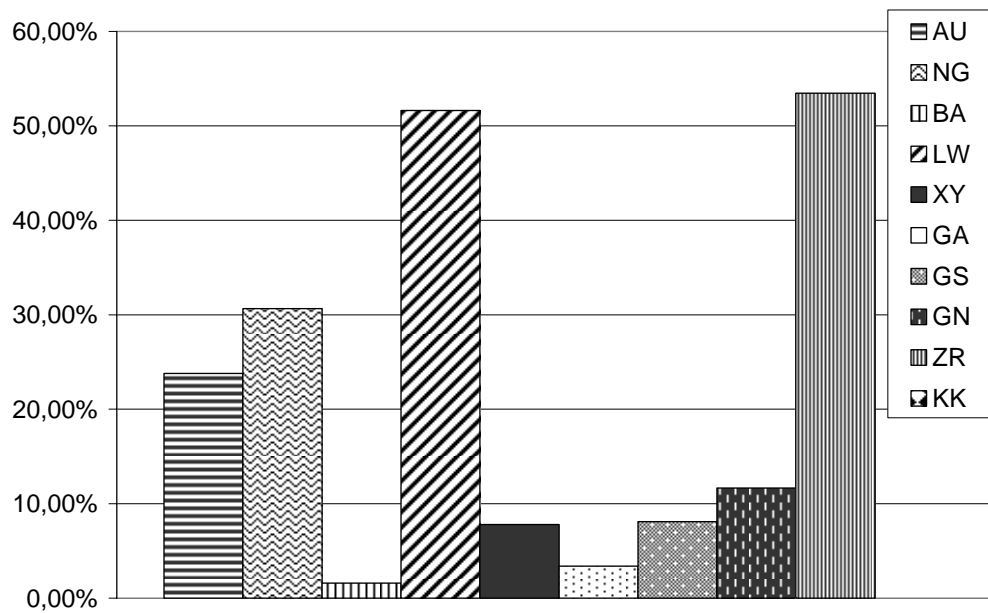
Der Korrelationskoeffizient des gemessenen Gainfaktors liegt mit 0,45 unter der festgelegten Grenze von 0,71.

*Diagramm 1* gibt eine Übersicht über den prozentualen Anteil der technisch ungenügenden Messungen bei Durchführung der drei Testmethoden. In *Diagramm 2* ist der prozentuale Anteil technisch ungenügender Messungen bei den einzelnen Probanden aufgeführt.



**Diagramm 1:** Anteil der technisch ungenügenden Messungen bei den drei Testmethoden.

Mittelwert - 19,09%; Standardabweichung – 3,17%



**Diagramm 2:** Anteil der technisch ungenügenden Messungen bei einzelnen Probanden (es sind die Initialen angegeben).

Mittelwert – 19,21%; Standardabweichung – 19,0%

## 5 Diskussion

In dieser Studie sollten die folgenden Fragen untersucht werden:

- 1) Gibt es eine klinisch anwendbare einfache Möglichkeit der Funktionsprüfung des Utrikulus mittels Messung der torsionellen Augenposition bzw. torsionellen Augengeschwindigkeit unter gleichzeitiger Registrierung der Kopfposition bzw. Kopfschwindigkeit in der Rollebene?
- 2) Welchen Einfluss haben zervikale Propriozeptoren auf den torsionellen VOR? Diese sollte durch den Vergleich von isolierten Kopfkippungen und den Ganzkörperkippungen untersucht werden.
- 3) Welchen Einfluss haben drei verschiedene Testbedingungen (aktive versus passive Kopfkippung versus Kippung des ganzen Körpers) auf den Verstärkungsfaktor der kompensatorischen Augenposition bzw. Augengeschwindigkeit in der Rollebene zur Untersuchung der Utrikulusfunktion?

Grund für die Durchführung dieser Studie war die Tatsache, dass es trotz der modernen uns zur Verfügung stehenden Techniken zur Untersuchung von Augenbewegungen und einer großen Zahl tierexperimenteller Studien zur Otolithenfunktion bislang noch keinen klinisch einfach einsetzbaren Test der Utrikulusfunktion gab. Wesentliches Ziel war es deshalb einen solchen Funktionstest, der einfach einzusetzen sein soll, zu entwickeln. Dazu wurde ein Kollektiv gesunder Probanden nach einem standardisierten Studienprotokoll wie folgt untersucht:

- A) Die Utrikulusstimulation erfolgte mit drei Methoden: aktive Kopfkippungen, passive Kopfkippung und Ganzkörperkippung um die naso-okzipitale Achse.
- B) Die Stimulation mit allen drei Methoden erfolgte bei Kippamplituden 12,5 Grad und 25 Grad.
- C) Die Untersuchung fand statt während bzw. nach der Bewegung von 0 Grad Position (Referenzstellung) und während, bzw. nach der Bewegung zurück zur Referenzstellung.

Ocular Counterroll wurde mit Hilfe der Videookulographie erfasst. Zwei Komponenten der Rollbewegungen wurden untersucht:

- 1) Die torsionelle Augengeschwindigkeit während der Kopf-/ Gankörperkipfung
- 2) Die torsionelle Augenposition im Zeitfenster von 14 bis 18 Sek. nach der Kopf- / Gankörperkipfung.

### **5.1 Diskussion der angewandten Untersuchungsmethodik**

Die in dieser Studie eingesetzte 3-dimensionale *Videookulographie* stellt ein gut etabliertes und an vielen Zentren bereits eingesetztes Verfahren zur Erfassung von Augenbewegungen dar. Die VOG-Messung ist relativ leicht anwendbar und wird von Probanden und Patienten gut toleriert. Im Vergleich zur *magnetic-search-coil* Technik ist diese Methode nicht invasiv und Auswertung vergleichsweise einfach. Um die Registrierung der torsionellen Augenbewegungen durchzuführen, wurden in dieser Studie künstliche Marker auf die Skleren gesetzt. Im Vergleich zu einer alternativen Auswertung mittels Analyse der natürlichen Irisstruktur ermöglichen Skleramarker stabilere und genauere Daten. Allerdings bringt die VOG-Messung auch die Möglichkeit der Artefakte mit. Da die Aufnahmen mittels VOG nur bei geöffneten Augen möglich sind, können beim häufigen Blinzeln viele Störungen entstehen. Die skleralen Marker lösen sich bei längeren Untersuchungszeiten in der Tränenflüssigkeit auf, was zum Nachlassen des Kontrastes und schlechterer Datengenauigkeit führt.

Krejcová et al. (21) und Yashiro et al. (53) haben gezeigt, dass die Punktfixation während der Untersuchung keine Veränderungen der Augengegenrollung verursacht. Aus diesen Gründen wurden die Untersuchungen in dieser Studie in Dunkelheit mit binokulärer Fixation an zwei kleine fluoreszierende Punkte vorgenommen. Die Fixation ermöglichte stabile Augenposition bezüglich der Bewegungen in anderen Richtungen; dies führte zur besseren Aufnahmequalität. Die kompensatorischen Augenverrollungen wurden monokulär untersucht, da es in vielen Studien gezeigt wurde, dass die torsionellen Augenbewegungen bei Gesunden konjugiert sind (14, 54, 19, 46).

Die von uns eingesetzte Software zur Digitalisierung der Augenbewegungen – XBinokel (42) ermöglichte eine genaue Berechnung der torsionellen Augenkoordinaten. Allerdings mussten aufgrund der Artefakte oft manuelle Einstellungen während der Bearbeitung vorgenommen werden. Das führte zu einem relativ großen Zeitaufwand für diese Phase der Auswertung. Auch die weitere Bearbeitung der Daten wie z.B. Berechnung der Gainfaktoren wurde individuell für jede Messung durchgeführt. Dieses Vorgehen ermöglicht eine zuverlässige Auswertung der Daten, würde aber bei einer größeren Probanden-, oder Patientenzahl zeitaufwendig werden.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Bei allen 10 Probanden, die standardisiert mit den Testgeräten untersucht wurden, fand sich ein Ocular Counterroll. Wie auch in den anderen Studien (47, 19, 56), beobachteten wir zum Teil beträchtliche intra- und interindividuelle Unterschiede. Konzentration der Testperson wurde als ein Faktor für die stabile Auslösung der Augengegenrollung beschrieben (57). Diese, könnte eine Ursache der gefundenen Unterschiede sein.

Der Vergleich der Gainfaktoren dieser Untersuchung mit anderen Studien ist aufgrund unterschiedlicher angewandter Methoden nur bedingt möglich. In den Studien von Schworm (14) und Kori (8) et al. sind Werte für Gainfaktoren der Augenposition von 0,22 beschrieben. Allerdings wurde die Augenposition in beiden Studien sofort nach der Kopfkippung gemessen, so dass diese Messungen durch die Stimulation der Bogengänge beeinflusst wurden. Die Ergebnisse entsprechen damit nicht dem statischen VOR. In Studien, in denen die Kriterien für die Messung der statischen und dynamischen Kippung eingehalten wurden (56, 12, 19) wurden Gainfaktoren der gleichen Größenordnung wie in unserer Studie beschrieben [Gain der torsionellen Augenposition 0,133 (+/-0,006); Gain der torsionellen Augengeschwindigkeit 0,183 (+/-0,011)]. Diese Daten belegen, dass die von uns eingesetzten Methoden den aus der Literatur bekannten Standard besitzen.

### **5.2.1 Vergleich der Gainfaktoren der Augenposition und der Augengeschwindigkeit**

Wie auch in früheren Berichten, war in dieser Studie der Gain der Augenposition kleiner als der Gain der Augengeschwindigkeit. Dies erklärt sich dadurch, dass die statische torsionelle Augenposition – Folge des statischen VOR's – hauptsächlich von Afferenzen aus dem Utrikulus abhängt. Demgegenüber ist die torsionelle Augenbewegung, beschrieben durch die torsionelle Augengeschwindigkeit, ein gemeinsames Ergebnis des Einflusses von Otolithenorganen und Bogengängen.

Entsprechend anderer Studien war der Gain der Augenposition kleiner bei größerer Amplitude der Kopf-/ Ganzkörperkippung. Die Erklärung dafür liegt zum Teil in den physischen Eigenschaften der Utrikulusfunktion. Die auf den Utrikulus wirkende Kraft ist proportional des Sinus des Kippwinkels, der kleiner mit zunehmender Kippamplitude wird. Die mechanischen Kontraktionsgrenzen der extraokulären Muskeln spielen dabei keine Rolle, nachdem gezeigt werden konnte, dass die dynamische Augenverrollung unter Umständen bis zu 15 Grad erreichen kann (58). Groen et al. (59) führten noch



einen weiteren Grund für die umgekehrte Abhängigkeit vom Gain der Augenposition und der Bewegungsamplitude an. Mit zunehmender Stimulusamplitude steigen auch die Sakkadenfrequenz und die Sakkadengeschwindigkeit. Die entgegen der kompensatorischen Torsion gerichteten Sakkaden beeinflussen negativ die Torsionsamplitude und führen somit zu kleinerem Gain der Augenposition. Sakkaden werden in der Studie von Groen et al. (59) auch als Ursache des, im Vergleich zum Gain der Augengeschwindigkeit, kleineren Gain der Augenposition diskutiert.

Im Unterschied zum Gain der Augenposition stieg Gain der Augengeschwindigkeit mit steigender Kippamplitude. Da die maximale Kopfgeschwindigkeit bei den passiven Kopfkippungen und bei den Ganzkörperkippen für beide Bewegungsamplituden gleich war, dauerte die Bewegung mit der Amplitude 12,5 Grad kürzer als die mit der Amplitude 25 Grad. Der mögliche Hochpasseffekt des Bogenganges müsste in diesem Fall zu einem kleineren Gain bei größerer Kippamplitude führen. Die schlechte Isolation vom neuronalen Geschwindigkeit – Position Integrator (42) könnte diesen Effekt noch weiter verstärken. Dies war jedoch nicht der Fall. Es wird vermutet, dass eine nicht lineare Interaktion vom Nystagmus mit dem torsionellen VOR zum Anstieg des Gain der Augengeschwindigkeit führt.

Die Bewegungsrichtung (von der 0 Grad-Stellung – „hin“, oder „zurück“ zur 0 Grad-Stellung) hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Gainfaktoren der torsionellen Augenposition.

Die Gainfaktoren der Augengeschwindigkeit zeigten dagegen eine Abhängigkeit von der Bewegungsrichtung. So waren während der aktiven Kopfkippungen die Gainfaktoren größer bei der Kippung „zurück“. Dieses Ergebnis kann möglicherweise durch unseren Versuchsaufbau erklärt werden. Bei der aktiven Kippung „hin“ wurde die Kopfbewegung beim Erreichen der vorgegebenen Amplitude (12,5 / 25 Grad) mechanisch gestoppt. Bei der Bewegung aus der Kippposition „zurück“ zur 0 Grad-Position mussten die Probanden die Bewegung selbst stoppen, wenn sie den Eindruck hatten, die vertikale Position erreicht zu haben. Dabei wurde die 0-Grad-Position häufig übersprungen. Dies führte dann dazu, dass die nächste Kippung „hin“ kleinere als vorgegebene Amplitude hatte. Die Amplituden „hin“ waren somit bei der aktiven Kopfkippung kleiner als „zurück“. Da es beobachtet wurde, dass Gain der Augengeschwindigkeit proportional der Amplitude ist (s.o.), wurde Gain der

Augengeschwindigkeit bei aktiver Kopfkippung größer bei der Richtung „zurück“ als „hin“.

Besonders groß war der Unterschied zwischen „hin“ und „zurück“ bei Amplitude 12,5 Grad während der aktiven Kopfkippungen. Das kann, möglicherweise, mit oben beschriebener Hypothese erklärt werden, wenn man annimmt, dass der kleinere Kippwinkel mit Hilfe nur der Propriozeption schwerer auszuführen ist (es war keine visuelle Orientation möglich) und die 0-Grad-Position häufiger übertreten wurde.

Bei den passiven Kopfkippungen, sowie bei den Ganzkörperkippungen, in denen alle Bewegungen automatisch vorgegeben und begrenzt wurden, waren die Unterschiede zwischen den Bewegungsrichtungen unterhalb des Signifikanzniveaus.

### **5.2.2 Vergleich der passiven und aktiven Kopf-, sowie Ganzkörperkippungen**

Gain der Augengeschwindigkeit war bei aktiver Kopfkippung signifikant unterschiedlich vom Gain der Augengeschwindigkeit bei der passiven Kopf- und Ganzkörperkippung. Dieses Ergebnis kann zum Teil durch die höheren Kopfgeschwindigkeiten bei aktiven Kopfbewegungen erklärt werden. Eine andere Ursache kann die im Abschnitt 5.2.1 beschriebene Asymmetrie der Amplitude bei aktiven Kopfkippungen während der Richtung „hin“ und „zurück“ darstellen, die zu signifikant höheren Gainwerten für die Richtung „zurück“ führte. Möglich ist auch ein zusätzlicher Einfluss einer effektiveren Nutzung der Efferenzkopien auf den vestibulo-okulären Reflex bei willkürlicher Durchführung der Kopfkippungen.

In den bislang durchgeführten Untersuchungen des Einflusses des zerviko-okulären Reflexes auf den OCR wurden unterschiedliche Ergebnisse präsentiert. Krejcova et al. (21) fand keinen signifikanten Unterschied des OCR bei Ganzkörperkippung im Vergleich zum OCR bei Lateroflexion des Kopfes bei Affen. Simonsz et al (18) beobachteten einen Unterschied des OCR bei isolierten Kopfkippungen vom OCR bei Ganzkörperkippungen. Ein kleinerer Gain bei der Ganzkörperkippung wurde auch in der Studie von Kingma et al. (19) beobachtet. Das wurde als zusätzliche Wirkung von Zervikookulären Reflexes (COR) bei den isolierten Kopfkippungen angesehen. Dies wurde in unserer Studie nicht bestätigt, da wir keine Unterschiede des OCR-Gains bei passiven Kopfkippungen und Ganzkörperkippungen feststellten.

Aus diesen Darstellungen ergibt sich, dass die Stimulation der Otolithenorgane durch die passiven Kopf- und durch die Ganzkörperdrippungen zu gleich ausgeprägter kompensatorischer Augengegenrollung führt. An dieser Stelle seien die Vor- und Nachteile beiden Methoden im klinischen Alltag zu erwähnen. Die passive Kopfkippen können mit Hilfe eines relativ kleinen, bei Notwendigkeit mobilen Gerätes, wie z.B. in dieser Studie verwendet, durchgeführt werden. Der Körper der Patienten muss nicht in einem Drehstuhl (Linearschlitten) fixiert werden. Dies hat eine bessere Compliance und kleinere Abbruchquoten, wegen z.B. klaustrophobischen Beschwerden. zur Folge. Außerdem die Anwendung von Ganzkörperdrippungen sieht größere finanzielle Investitionen für die notwendige technische Ausrüstung vor und kann aufgrund dessen nur in speziellen Laboren durchgeführt werden.

Die aktiven Kopfkippen zur Stimulation des Utrikulus würden zwar eine noch leichter anwendbare Methode darstellen, sind jedoch aufgrund der schlechten Kontrollierbarkeit der Kopfgeschwindigkeit, Schwierigkeiten bei subjektiver Feststellung der Vertikalen etc. nicht ausreichend reliabel.

### **5.3 Schlussfolgerungen**

1. Die in dieser Studie entwickelten und eingesetzten Methoden zur Stimulation des vestibulären Systems und Registrierung des Ocular Counterroll mittels Video-okulographie erlauben eine Messung der Utrikulusfunktion.
2. Die technisch leicht anwendbaren passiven Kopfkippen eignen sich - auf dem gleichen Signifikanzniveau - wie die Ganzkörperdrippungen zur Testung der Utrikulusfunktion. Die aktiven Kopfkippen stellen keinen ausreichend reliablen Test der Otolithenfunktion dar.
3. Die Otolithenfunktion kann selektiv durch die Messung der torsionellen Augenposition getestet werden. Die Messung der torsionellen Augengeschwindigkeit erfasst die Bogengangs- und Otolithenfunktion.
4. Der Gain der torsionellen Augenposition ist umgekehrt proportional der Amplitude der Kopfkippen. Der Gain der torsionellen Augengeschwindigkeit ist proportional der Amplitude der Kopfkippen.

5. Die Richtung der Kopf-, Ganzkörperkipfung hat weder einen signifikanten Einfluss auf den Gain der torsionellen Augenposition noch auf den Gain der torsionellen Augengeschwindigkeit.

Als nächster Schritt ist zur klinischen Etablierung des in dieser Studie entwickelten okulomotorischen Utrikulusfunktionstestes die Untersuchung des Ocular Counterroll bei den passiven Kopfkippungen an den Patienten geplant. Die Messungen können an den Patientengruppen mit unilateraler oder bilateraler Vestibulopathie und mit zentralen Gleichgewichtsstörungen durchgeführt werden.

## 6 Zusammenfassung

Funktionsstörungen der Otolithenorgane sind relativ häufig unter peripheren und zentralen vestibulären Funktionsstörungen. Deren Diagnose ist aufgrund der komplexen Anatomie und Physiologie sowie bislang fehlender klinisch einsetzbaren Untersuchungstechniken oft schwierig, weshalb derartige Funktionsstörungen oft übersehen werden. Während einer Kippung des Kopfes um die naso-okzipitale Achse führen die Augen eine kompensatorische Gegenrollung (ocular counterroll, OCR) aus. Obwohl es schon seit langem Versuche gibt, die Funktion des Utrikulus durch die Messung des OCR zu untersuchen, war ein solcher in der klinischen Routine einsetzbarer Test bislang noch nicht etabliert. Gründe dafür waren technische Schwierigkeiten bei der Registrierung der Augentorsion, uneinheitliche Methoden der Stimulation des Utrikulus sowie kontroverse Daten aus vorausgegangenen Untersuchungen.

Ziel dieser Studie war es u.a. durch den Vergleich unterschiedlicher Stimulationsbedingungen einen klinisch leicht einsetzbaren reliablen Otolithenfunktionstest zu entwickeln.

Dafür wurde der OCR bei einem Probandenkollektiv mit Hilfe der Videookulographie gemessen und die torsionelle Augenposition und -geschwindigkeit bzw. der Gain für Position und Geschwindigkeit während aktiver und passiver Kopf-, sowie passiver Ganzkörperkippen verglichen. Die Stimulation erfolgte mit Amplituden von 12,5 und 25 Grad. Der OCR wurde getrennt für die Richtungen von der 0-Grad-Stellung und zurück zur 0-Grad-Stellung bestimmt.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie waren: (1) Der OCR zeigte bei aktiven Kopfkippen eine signifikant höhere Variabilität als bei passiven Kopf- und Ganzkörperkippen. (2) Der Gain der torsionellen Augenposition waren kleiner [0,133 (+/-0,006)] als der Gain der torsionellen Augengeschwindigkeit [0,183 (+/-0,011)]. Der Gain der torsionellen Augenposition war umgekehrt proportional der Amplitude der Kopf- / Körperkippen [0,121 (+/-0,007) bei Amplitude 25 Grad; 0,146 (+/- 0,010) bei Amplitude 12,5 Grad]. Der Gain der torsionellen Augengeschwindigkeit war proportional der Amplitude der Kopf- / Körperkippen. [0,205 (+/-0,016) bei 25 Grad; 0,162 (+/-0,016) bei 12,5 Grad]. (3) Es wurde kein Einfluss der zervikalen Afferenzen auf tVOR gesehen.

Aus den Untersuchungen lässt sich schließen, dass die Stimulation der Utrikuli durch passive Kopfkippungen mit der Messung der kompensatorischen Augenverrollungen mittels Videokulographie ist als klinisch einsetzbarer Otolithentest geeignet. Um die klinische Wertigkeit dieses Testes zu analysieren, werden auf der Basis dieser Befunde Patienten mit peripheren und zentralen Gleichgewichtsstörungen in Nachfolgestudien untersucht.

## 7 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Otolithenorgane und Bogengänge (aus Hamann 1994).....	5
<b>Abbildung 2.</b> Räumliche Anordnung der Otolithenorgane im Kopf (Color atlas of neuroscience, neuroanatomy and neurophysiology. Thieme Stuttgart - New York 2000).....	6
<b>Abbildung 3:</b> Funktionsweise der Otolithenorgane. Bei einer Kopfneigung relativ zur Schwerkraft werden die Sinneshaare abgeschert und die neurale Aktivität ausgelöst. Im unteren Bild ist die Struktur der Otolithenmembran dargestellt (aus A. H. Clarke & H. Scherer, 2001). .....	6
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung des torsionellen VOR (tVOR).....	9
<b>Abbildung 5:</b> Kopf der Testperson in der Video-okulografie-Brille.....	21
<b>Abbildung 6:</b> Gerät zur Untersuchung des OCR bei passiven und aktiven Kopfkippungen; VOG-BOX und Digital Video Recorder. Bezeichnungen im Text erklärt.....	22
<b>Abbildung 7:</b> Zwei-dimensionaler computergesteuerter Drehstuhl.....	24
<b>Abbildung 8:</b> Das untersuchte Auge mit skleralen Pigmentmarker. ....	25
<b>Abbildung 9:</b> Funktionsweise der XBinokel-software .....	26
<b>Abbildung 10:</b> Messung der Augenposition bei passiver Kopfkippung: 6 Wiederholungen – 3 zu jeder Seite. (Kopfposition – schwarz; Augenposition – rot) .....	28
<b>Abbildung 11:</b> Augenposition (unten), Kopf-, bzw. Körperposition (oben). Testabschnitte mit Kreisen begrenzt. Regressionsgerade – zwischen den Kreisen markiert.....	28
<b>Abbildung 12:</b> Augengeschwindigkeit bei der kompensatorischen Augenverrollung	29
<b>Abbildung 13:</b> Torsionelle Augengeschwindigkeit (unten) bei Kopf- / Körperkippung (oben). Testabschnitte mit den Kreisen begrenzt. Regressionsgerade – zwischen den Kreisen markiert. ....	30
<b>Abbildung 14:</b> Korrelationskoeffizienten der Augenposition (Fisher – Z – transformiert).....	31
<b>Abbildung 15:</b> Korrelationskoeffizienten der Augengeschwindigkeit (Fisher – Z – transformiert).....	31
<b>Abbildung 16 a-d</b> Augenposition.....	33
<b>Abbildung 17 a-d</b> Augengeschwindigkeit.....	35

<b>Abbildung 18:</b> Gain-Mittelwerte der Augenposition und Augengeschwindigkeit (Balken – 95% Konfidenzintervall).....	37
<b>Abbildung 19:</b> Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augenposition und Augengeschwindigkeit für die Amplitude 12,5 und 25 Grad.....	38
<b>Abbildung 20:</b> Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augenposition und Augengeschwindigkeit bei den drei Testmethoden (passive und aktive Kopfkippungen, Ganzkörperkippungen) und Bewegungsrichtungen „hin“ und „zurück“ .....	39
<b>Abbildung 21:</b> Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augengeschwindigkeit bei den drei Testmethoden (passive und aktive Kopfkippungen, Ganzkörperkippungen), Bewegungsamplitude 12,5 und 25 Grad, sowie Bewegungsrichtung „hin“ und „zurück“ .....	39
<b>Abbildung 22:</b> Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augenposition und Augengeschwindigkeit bei den Amplituden 12,5 und 25 Grad, sowie Bewegungsrichtungen „hin“ und „zurück“ (Aktive Kopfkippung ausgeschlossen).....	40
<b>Abbildung 23:</b> Gain-Mittelwerte (+/- 95% Konfidenzintervall) der Augenposition und Augengeschwindigkeit für die Testmethode „passive Kopfkippung“ und „Ganzkörperkippung“ .....	41
<b>Abbildung 24:</b> Kopfgeschwindigkeit. Mittelwerte (+/- Konfidenzintervall) der drei Bedingungen (passive und aktive Kopf-, Ganzkörperkippung) bei der Richtung „hin“ und „zurück“ .....	42
<b>Abbildung 25:</b> Kopfgeschwindigkeit. Mittelwerte (+/- Konfidenzintervall) der drei Testmethoden und zwei Messungsamplituden .....	42
<b>Abbildung 26 A, B:</b> Ocular Counterroll bei zwei Messwiederholungen derselben Probanden. Gain der ersten Messung (Abbildung A) 0,16; der zweiten Messung (Abbildung B) 0,23.....	43
<b>Abbildung 27 A, B:</b> Ocular Counterroll Augenposition (Abbildung A) und Augengeschwindigkeit (Abbildung B) des Probanden ET. ....	43
<b>Abbildung 28:</b> Artefakte in der Messung des Ocular Counterroll am Beispiel der Ganzkörperkippung mit Amplitude 25 Grad.....	44



## **8 Literaturverzeichnis**

---

- 1** Rauber und Kopsch – Anatomie des Menschen. Band III. Nervensystem und Sinnesorgane. 1987 Thieme Verlag Stuttgart
- 2** Kahle W. – Taschenatlas der Anatomie. Band III. Nervensystem und Sinnesorgane. 2001, Thieme Verlag Stuttgart
- 3** Leigh RJ, Zee DS. The Neurology of Eye Movements. Philadelphia: F.A. Davis Comp., 1999
- 4** Strupp M, Brandt T. Vestibulo-okulärer Reflex. In: Huber A, Kömpf D, editors. Klinische Neuroophthalmologie. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1997: 78-85
- 5** Lorente de Nó R. Vestibulo-ocular reflex arc. Arch. Neurol. Psychiat. 1933; 30: 245-291.
- 6** Brandt T. Man in motion. Historical and clinical aspects of vestibular function. A review. Brain 1991; 114: 2159-2174
- 7** Crawford J D, Tweed D B, Vilis T – Static ocular counterroll is implemented through the 3d neural integrator, J Neurophysiol 2003, 90:2777-2784
- 8** Kori A A, Schmid-Priscoveanu A, Straumann D – Vertical divergence and counterroll eye movements evoked by whole-body position steps about the roll axis of the head in humans. J neurophysiol, 2001, 85:671-678
- 9** Collewijn H, Van Der S J, Ferman L, Jansen T C – Human ocular counterroll: assessment of static and dynamic properties from electromagnetic scleral coil recordings. Exp brain Res. 1985; 59: 185-196
- 10** Suzuki J-I, Tokumasu K, Goto K – Eye movements from single utricular nerve stimulation in the cat. Acta Otolaryngol 1969; 68:350-362
- 11** Tweed D, Fetter M, Sievering D, Misslisch H, Koenig E – Rotational kinematics of the human vestibulo-ocular reflex. II. Velocity steps, J Neurophysiol 1994; 72:2480-2489
- 12** Bockisch C J, Halswanter T – Tree dimensional eye position during static roll and pitch in humans. Vision Research 2001, 41:2127-2137
- 13** Diamond S.G. Markham C. H. – Ocular counterrolling as an indicator of vestibular otolith function, Neurology 1983; 33: 1460-1469

- 
- 14 Schworm HD, Ygge J, Pansell T, Lennerstrand G - Assessment of ocular counterroll during head tilt using binocular video oculography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:662-667
  - 15 Markham C H – Anatomy and physiology of otolith-controlled ocular counterrolling. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1989; suppl. 468:263-266
  - 16 Helmchen C, Rambold H, Fuhry L, Buttner U – Deficits in vertical and torsional eye movements after uni- und bilateral muscimol inactivation of the interstitial nucleus of Cajal of the alert monkey. *Exp. Brain Res.* 1998; 119:436-452
  - 17 Glasauer S, Dieterich M, Brandt T – Central positional nystagmus simulated by a mathematical ocular motor model of otolith-dependent modification of Listing's plane. *J Neurophysiol* 2001; 86:1546-1554
  - 18 Simonisz H J – Investigations of ocular counterrolling and Bielschowsky head-tilt test, Stiffness in passive ocular rolling and displacement of recti eye muscles; thesis University of Amsterdam, 1984
  - 19 Kingma H. Kavelaars J. van Tienen N. Caris R. – Evaluation of the statolith function by measurement of ocular counterrolling, *Otorhinolaryngol Nova* 2001; 11:68-79
  - 20 Bles w, de Graaf B – Ocular rotation and perception of the horizontal under static tilt conditions in patients without labyrinthine function. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 456-462
  - 21 Krejcova H, Highstein S, Cohen B - Labyrinthine and extra-labyrinthine effects on ocular counterrolling, *Acta Otolaryngology* 1971; 72: 165-171
  - 22 Sekitani T, Imate Y et al. Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan. *Act Otolaryngol Suppl* 1993; 503: 9-12
  - 23 Düwel P, Engelke J, Westhofen M: Testing of the Macula Induced Vestibuloocular Reflex – Possibilities and Problems in the Clinical Routine. *Laryngo-Rhino-Otol* 2003; 82: 312-317
  - 24 Brandt T: Otolithic Vertigo. *Adv Otorhinolaryngol* 2001; 58: 34-47
  - 25 Brandt T, Daroff RB: The multisensory physiological and pathological vertigo syndromes. *Ann Neurol* 1980; 7: 195-203
  - 26 Levin H, Mattis S, Ruff R: Neurobehavioral outcome following minor head injury: a three counter study. 1987 *J. Neurosurg* 66: 234-243
  - 27 Luxon L Posttraumatic Vertigo in disorders of the vestibular system, edited by Baloh R, Hamagyi G, 1996 Oxford University Press.

- 
- 28 Brandt T, Dieterich M, Strupp M: Vertigo – Leitsymptom Schwindel; 2003 Steinkopff-Springer, Darmstadt.
- 29 Fries W Dieterich M, Brandt T: Otolith contributions to postural control in man: short latency motor responses following sound stimulation in a case of otolithic Tullio phenomenon. *Gait posture* 1993; 1:145-53.
- 30 Nagel W A – Über kompensatorische Raddrehungen der Augen. *Z Physiol Psychol Sinnesorg* 1896; 12: 331-354
- 31 Kompanejetz S – On compensatory eye movements in deaf mutes. *Acta Otolaryngol (Stokh)* 1925; 7:323-334
- 32 Ramat S, Zee D S, Minor L B. – Translational vestibule-ocular reflex evoked by a “head heave” stimulus. *Ann NY Acad Sci* 2001; 942: 95-113
- 33 Strupp M, Glasauer S, Schneider E, Eggert T, Glaser M, Jahn K, Brandt T – Anterior canal failure: ocular torsion without perceptual tilt due to persevered otolith function. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1336-1338.
- 34 Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocolic reflex. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:190-7
- 35 Uchino Y, Sato H, Sasaki M – The saculocollic reflex arc in cats. *J Neurophysiol* 1997; 77:3003-3012
- 36 Halmagyi GM, Curthoys IS - Clinical testing of otolith function. *Ann NY Acad Sci* 1999; 871: 195-204
- 37 Dieterich M, Brandt T - Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 292-299
- 38 Curthoys I S, Dai M J, Halmagyi G M – Human ocular torsional position before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res* 1991; 23: 1-8
- 39 Halmagyi G M, Gresty M A, Gibson W P R – Ocular tilt reaction with peripheral vestibular lesion. *Ann Neurol* 1979; 6: 80-83
- 40 Herzau V, Joos E. Untersuchungen von Bewegungen und Stellungsfehlern der Augen um ihre Saggitale Achse. *Z Augenheilkd* 1983; 4: 270-278
- 41 Palla A, Bockisch C J, Bergamin O, Straumann D. – Residual torsion following ocular counterroll. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1039: 81-87
- 42 Schneider E, Glasauer S, Dietrich M – Comparison of human ocular torsion patterns during natural and galvanic vestibular stimulation, *J of Neurophysiol* 2002; 87:2064-2073

- 
- 43 Clarke A H, Teives W, Scherer H – Videoculography an alternative method for measurement of three-dimensional eye movements. In: Schmidt R, Zambarbieri D (eds) Oculomotor control an cognitive process, Elsevier, Amsterdam, S 432 – 443
- 44 Clarke A H - Neuere Aspekte des Vestibulookulären Reflexes, Eur Arch ORL 1995 (suppl 1): 117-153
- 45 Kingma H, Gullikers H, De Long J, Jorgen R, Dolmans M, Stegeman P – Real time binocular detection of horizontal vertical and torsional eye movements by an infrared video eye tracker. Acta Otolaringol Suppl 1995; 520:9-15
- 46 Diamond S.G. Markham C. H. – Ocular counterrolling as an indikator of vestibular otolith function, Neurology 1983; 33: 1460-1469
- 47 Kingma H, Stegeman P, Vogels R. – Ocular torsion induced by static and dynamic visual stimulation and static whole body roll, Eur Arch Otolaryngol 1997; 254 (suppl.1): 61-63
- 48 Lichtenberg B K, Young L R, Arrot A P – Human ocular counterrolling induced by varying linear accelerations. Exp Brain Res 1982; 48: 127-136
- 49 Hamann C, Schonfeld U, Clarke AH Otolith-ocular reflex in linear acceleration of low frequencies. HNO 2001; 49:818-824
- 50 Clarke H, Schönfeld U, Helling K. – Unilateral examination of utricle and saccule function. J vest Res 2003; 13: 215-225
- 51 Westhofen M. Aktueller stand der Diagnostik und operativen Therapie von Otolithenerkrankungen. In: Stoll W (Ed). Schwindel und Gleichgewichtstörungen. Stuttgart, New York: Thieme, 2001
- 52 Halmagyi GM, Curthoys IS. – A clinical sign of canal paresis. Arch Neurol 1988; 45: 737-739
- 53 Yashiro T, Ishii M, Igarashi M, Kobayashi T, Moriyama H, Sekiguchi C - Effects of 10 Min Tilt and Visual Directional Information on Ocular Counterrolling. ORL 1996; 58:301-303
- 54 Schneider E, Glasauer S, Dieterich M. – Central processing of human ocular torsion analyzed by galvanic vestibular stimulation, NeuroReport 2000; 11: 1559-1563
- 55 Jáuregui-Renaud, Faldon M, Clarke A H, Bronstein A M, Gresty M. A. - Otolith and Semicircular Canal Contributions to the Human Binocular Response to Roll Oscillation; Acta Otolaryngol ( Stockh ) 1998; 118: 170-176

- 
- 56 Vogel H, Thümler R, von Baumgarten R J – Ocular counterrolling. *Acta Otolaryngol* 1986; 120: 457-462
- 57 Suzuki Y, Kase M, Kato H, Fukushima K – Stability of ocular counterrolling and Listing's plane during static roll tilts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2103-2111
- 58 Tweed D, Haslwanter T, Fetter M. – Optimizing gaze control in three dimensions. *Science* 1998; 281: 1363-1366
- 59 Groen E, Jelte E, de Graaf B – Contribution of the otoliths to the human torsional vestibule-ocular reflex. *J Vestibular Research*, 1999;9: 27-36

---

## 9 Danksagung

Sehr herzlich danken möchte ich:

Herrn Prof. Dr. med. M Strupp

für die Themenstellung und sein großes persönliches Engagement bei der Betreuung der Arbeit und der steten Hilfs- und Diskussionsbereitschaft bei Problemen und Fragen.

Frau Dr. med. V. C. Zingler

für ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamter Arbeit.

Herrn Dr.-Ing. Stefan Glasauer für die Unterstützung und Betreuung der Studie in technischen und statistischen Fragen.

Herrn Dr.-Ing. Erich Schneider für die Projektbegleitung und Bereitstellung der technischen Ressourcen.

Allen beteiligten Mitarbeiter des neurologischen Forschungspavillons unter der Führung von Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. Siegbert Krafczyk und des Zentrums für Sensomotorik für die Unterstützung und Ermöglichung der Arbeit.

Den Probanden, die sich für die Untersuchungen bereitgestellt haben.

Meiner Familie, meinen Freunden möchte ich besonders für die Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.

## Lebenslauf

Geburtsdatum und Ort	12. April 1978 in Dnipropetrowsk, Ukraine
Staatsangehörigkeit	ukrainisch
Anschrift:	Dr.-Gessler-Str. 17, 93051 Regensburg
Familienstand	ledig

### Schule

---

1985 - 1993	Allgemeine Schule
1993 - 1995	Medizinisch orientiertes Gymnasium
1995	Abschlussprüfungen (als Hochschulreife anerkannt), Note: 1,14

### Studium

---

1995 – 2000	Staatliche Akademie für Medizin in Dnipropetrowsk / Ukraine Durchschnittsnote der vorklinischen Staatsexamina: 1,5
-------------	---

Dezember 2000 – Ausreise nach Deutschland

2000 – 2002	Vorbereitung zu der DSH Prüfung an der Hochschule inklusive Deutschkurs, Anerkennungsverfahren.
2002 – 2005	Fortsetzung des Studiums an der LMU München
2004	2. Staatsexamen Note: 1,66
Oktober 2005	3. Staatsexamen Note: 1,0

### Famulaturen und Praktika

---

Chirurgie 06/1998	Nothilfezentrum st. Dnipropetrowsk
Pädiatrie 07/1998	6. städtisches Kinderkrankenhaus Dnipropetrowsk
Innere Medizin 06/1999	Klinisches Bezirkskrankenhaus Dnipropetrowsk
Gynäkologie 07/1999	Klinisches Bezirkskrankenhaus Frauenklinik und Entbindungszentrum Dnipropetrowsk
Chirurgie 03/2003	Zentralklinikum Augsburg, Chirurgie II
Radiologie 09/2003	Radiologische Praxisgemeinschaft Dr. Dascher PD.Dr.Hagen, Dr Reutter, Dr. Hess, Augsburg

### Praktisches Jahr

---

SS 04 – WS 04/05 LMU München

<b>Chirurgie:</b>	Abteilungen für Abdominal- und Unfallchirurgie der ChirurgischeKlinik Universitätsklinikum Großhadern.
-------------------	--

**Innere Medizin:** Abteilung für Gastroenterologie der medizinischen Klinik II und Abteilung für Onkologie und Hämatologie der medizinischen Klinik III Universitätsklinikum Großhadern.

**Neurologie:** Abteilung für Allgemeinneurologie mit Stroke Unit und Polysomnographie-Einheit an der Neurologischen Klinik und Polyklinik Großhadern.

### **Aktuelle Tätigkeit**

---

Seit 01.01.2006                      Assistenzarzt in der medizinischen Klinik II, Klinikum der Universität Regensburg

### **Sonstige Kenntnisse und Interessen**

---

EDV                                      MS-Office, Grafik mit Adobe Photoshop

Sprachen                                Deutsch (fließend in Wort und Schrift), Englisch (gut), Russisch und Ukrainisch (Muttersprachen)

2002 – 2004                            Tutor im Internationalen Universitätsklub (IUCM) beim Auslandsamt an der LMU München

2004 – 2006                            Vorstandsmitglied des Bundes für die Integration ukrainischer Studenten in Deutschland e. V.