

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

**Okulär-vestibulär evozierte myogene Potenziale bei Neuropathia vestibularis und
Morbus Menière; Evaluation einer neuen Messmethode**

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

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2015

vorgelegt von Bianca Anna Schorn
geboren am 03. März 1983 in Köln

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	7
1.1 Abstract.....	9
2. Einleitung	11
2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen	12
2.1.1 Das vestibuläre System	12
2.1.2 Struktur des peripher vestibulären System.....	12
2.1.3 Ultrastruktur des peripher vestibulären Systems	14
2.1.4 Mikrostruktur des peripher vestibulären Systems	15
2.1.5 Struktur des zentral vestibulären System	17
2.1.6 Der vestibulooculäre Reflex	19
2.2 Bisheriger Wissensstand der Diagnostik	20
2.2.1 Physiologische Messmethoden.....	21
2.2.2 Künstliche Messmethoden.....	23
2.2.3 Vestibulär evozierte myogene Potenziale (VEMP`s)	24
2.2.4 Schwächen der bisherigen VEMP-Messungen und Datenerhebung	30
2.3 Krankheitsbilder.....	32
2.3.1 Neuropathia vestibularis.....	32
2.3.2 Morbus Menière	34
2.4 Ziel der Arbeit	35
3. Material und Methoden	37
3.1 Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv	37

3.2 Datenerhebung	37
3.3 Untersuchungsaufbau	39
3.4 Stimulus und Triggermechanismus	41
3.5 Datenauswertung	44
3.5.1 Grundlage der Auswertung	44
3.5.2 Analysealgorhythmus.....	44
3.5.3 Die Phasen-Vektoren	45
3.6 Statistik	47
4. Ergebnisse.....	50
4.1 Kontrollkollektiv.....	50
4.1.1 n10-Amplitude	50
4.1.2 n10-Latenz	52
4.1.3 Test-Retest Reabilität.....	54
4.1.4 Asymmetrie ratio	55
4.1.5 Phasen-Synchronitäts-Vektor	57
4.1.6 Phasen-Verschiebungs-Vektor	59
4.2 Patientenkollektiv: Neuropathia vestibularis.....	61
4.2.1 n10-Amplitude	61
4.2.2 n10-Latenz	63
4.2.3 Asymmetrie ratio	65
4.2.4 Phasen-Synchronitäts-Vektor	67
4.2.5 Phasen-Verschiebungs-Vektor	69

4.3 Patientenkollektiv: Morbus Menière	71
4.3.1 n10-Amplitude	71
4.3.2 n10-Latenz	72
4.3.3 Asymmetrie ratio	74
4.3.4 Phasen-Synchronitäts-Vektor	75
4.3.5 Phasen-Verschiebungs-Vektor	77
4.4 Klassifikation	78
4.4.1 ROC-Kurve der n10-Amplitude	78
4.4.2 Vier-Felder-Tafel der Asymmetrie ratio	79
5. Diskussion	81
5.1 Triggermechanismus	81
5.2 Kontrollkollektiv	82
5.2.1 n10Amplitude und Asymmetrie ratio, n10-Latenz	82
5.2.2 Phasen-Vektoren	85
5.3 Patientenkollektiv: Neuropathia vestibularis	85
5.4 Patientenkollektiv: Morbus Menière	89
5.5 Interpretation der ROC-Kurve und Vier-Felder-Tafel	91
6. Literaturverzeichnis	92
6.1 Abkürzungsverzeichnis	102
6.2 Abbildungsverzeichnis	103
6.3 Tabellenverzeichnis	110
7. Publikationen und Vorträge	112

8. Danksagung113

8. 1 LebenslaufFehler! Textmarke nicht definiert.

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Vestibularorgan stellt anatomisch und physikalisch in der Diagnostik eine Herausforderung dar. Eine rezeptorspezifische Untersuchung wurde durch die klinische Einführung von vestibulär evozierte myogene Potenziale (VEMP's) vervollständigt, sodass es nun möglich, ist jede Untereinheit des Vestibularorgans. einzeln zu analysieren. Für die Evaluation des Utriculus erfolgt die Analyse eines gekreuzten Reflexbogens über die oculären VEMP's. Die Beurteilung der ersten negativen Amplitude mit einer Latenz von 10ms (n10-Amplitude) im Seitenvergleich (Asymmetrie ratio) ist der aktuelle Goldstandard zur Bestimmung der Utriculusfunktion. Bis dato sind die abgeleiteten Potenziale jedoch insgesamt relativ klein und damit anfällig für Störsignale. Hierdurch existieren keine einheitlichen Evaluationsparameter für die Abgrenzung zwischen einem gesunden und einem funktionseingeschränkten Utriculus.

Methode: 2013 wurde eine neue Messplattform zur Registrierung von vibrationsgetriggerten VEMP's sowie mit der komplexen Wavelet-Transformation (CWT) eine neue Auswertungssoftware für die Registrierung von VEMP's an der Universitätsklinik Homburg eingeführt. In der vorliegenden Studie konnte zum einen der neue Triggermechanismus an einer Kontrollgruppe (n = 31) und zwei Patientengruppen (Neuropathia vestibularis: n = 28; Morbus Menière: n = 11) evaluiert werden sowie die Auswertung von Einzelsignalen mit Hilfe von CWT geprüft werden.

Ergebnisse: Für das Normkollektiv, welches die linke und rechte Messeite beinhaltet (n = 62), wurde ein n10-Amplitude von $20,27 \pm 10,26\mu\text{V}$ ermittelt. Die Stärke und Stabilität des Potenzials war mehr als doppelt so hoch wie bisher in der Literatur beschrieben. Mit dem daraus berechneten interauralen Amplitudenverhältnis (Asymmetrie ratio) konnte über das 95%-Konfidenzintervalls ein Normwert von $< 0,085$ für eine unauffällige AR bestimmt werden. Bei der Betrachtung der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis zeigten 85,7% der Patienten sowie 91% der Patienten der Gruppe mit einem Morbus Menière eine statistisch signifikante Seitendifferenz ($p < 0,05$) als Ausdruck einer eingeschränkten Utriculusfunktion. Für die Beurteilung zwischen krank und gesund wurde für die Asymmetrie ratio eine Sensitivität von 85,2% sowie eine Spezifität von 76,4% berechnet.

Mit Hilfe der ermittelten Vektoren der Phasen-Synchronität bzw. der Phasen-Differenz gelang es eine Unterscheidung zwischen Verlust von Sinnesrezeptoren des Endorgans und/ oder einem Verlust zeitgleicher Entladungen von vestibulären Nervenfasern (Synchronität) zu treffen.

Schlussfolgerung: Bei dem Anspruch alle Teile des Vestibularorgans evaluieren zu können, belegt die vorgelegte Arbeit, dass mit der angewandten Methode oVEMP`s in einer bisher nicht bekannten Qualität analysieren werden können, die sowohl eine Utriculusfunktionsstörung über der die AR zu erkennen gestattet, als auch eine Differenzierung zwischen Verlust von Sinnesrezeptoren und der Synchronität der vestibulären Nervenfasern bei Betrachtung der Phasen-Vektoren ermöglicht.

1.1 Abstract

Background: Diagnostics of the vestibular organ is one of the most challenging tasks in current medicine with regard to anatomy and physics. A receptor-specific evaluation has been established by the introduction of vestibular evoked myogen potentials (VEMP's) as a clinical examination of the vestibular organ, yielding the possibility of separately analyzing each subunit of the vestibular organ. Utriculus function can be analysed by evaluating the crossed reflex bow of ocular VEMP's (oVEMP's). The method of choice for the assessment of oVEMPS is the first negative amplitude with a latency of 10 ms (n10-amplitude) in comparison of both sides (asymmetry ratio). But VEMP's are prone to interference signals due to the relatively small amplitude. Therefore, up to now there are no well established or standardized evaluation parameters with regard to the distinction between healthy or functionally compromised utriculus due to illness.

Method: In 2013 a new platform for VEMP-registration and also a new evaluation software (complex wavelet transformation (CWT)) for the assessment of oVEMP's was introduced at the Homburg University medical center. In this consecutively conducted clinical study one control group (n = 31) and 2 patient groups (vestibular neuropathy: n = 28; Menière's disease: n = 11) were included, and the new trigger mechanism as well as the assesment of single signals with the help of the CWT, were successfully evaluated.

Results: Results showed a n10-amplitude of $20,27 \pm 10,26\mu\text{V}$ for the control group, with both left and right sided measurement included (n = 62). Both stability and magnitude of the measured potentials were more than twice as large as those published in former literature. Calculated asymmetry ratio (interaural amplitude ratio) for the control group yielded a standard value of $x < 0.085$ in accordance with the 95%- confidence interval and was deemed inconspicuous and healthy.

Analysis of the patient groups suffering from vestibular neuropathy (n = 28) and Menière's diseases (n = 11) showed a statistically significant difference ($p < 0.05$) in asymmetry ratio compared to the standard value in 85.7% and 91% respectively, indicating an impaired utriculus function. Further evaluation of the asymmetry ratio with regard to an impaired and healthy result showed a calculated sensitivity of 85.2% and a calculated specificity of 76.4%. With the help of the calculated vectors of both, phase synchrony and phase difference, a discrimination between loss of the sensory receptors of the end organ and/ -or loss of the electric discharge of the vestibular nerve fibers (synchrony) was successfully established.

Conclusion: With the help of this study, new hypotheses with regard to the pathophysiologic mechanism of reduced n10-amplitude can be deducted for future clinical trials. With the notion to be able to evaluate every parts of the vestibular organ, this dissertation shows an up to now unique quality of analyzing and triggering oVEMP's. Furthermore, this study shows extended analysis of asymmetry ratio courtesy of the vector analysis of phase difference and phase synchrony, enabling a distinction of the utriculus function between damage of the end organ and a disturbed nerve synchrony. Thus, a reliable possibility of assessment of the utriculus function the vestibular organ has been established, improving the former, limited assessment tools of oVEMP's considerably.

2. Einleitung

Die Funktionsprüfung des peripher-vestibulären Systems im klinischen Alltag stellt hohe Ansprüche. Sie sollte einfach anwendbar und reproduzierbar, kostengünstig und schnell sowie als auch für den Patienten erträglich sein. In den meisten Kliniken Deutschlands gehört deshalb die kalorische Testung sowie der Kopf-Impuls-Drehtest zu den bis dato favorisierten Untersuchungsmethoden. Lässt sich hier kein pathologischer Befund erheben, wird nicht selten eine regelhafte peripher-vestibuläre Funktion angenommen. Dass mittels genannter Verfahren ausschließlich die Bogengänge getestet werden fällt dann auf, wenn das klinische Bild nicht ausschließlich von der Symptomatik der Bogengänge bzw. des lateralen Bogenganges getragen wird. In den letzten 20 Jahren wurde intensiv an einer rezeptorspezifischen Diagnostik gearbeitet, sodass durch die Ableitung von cervical-vestibulär evozierten myogenen Potenzialen (cVEMP's) und dem weiterentwickelten Kopf-Impuls-Drehtest um die linearen Achsen, erstmals eine getrennte Messung der Bogengänge sowie eine Analyse der Sacculusfunktion möglich wurde. Durch die Weiterentwicklung der VEMP's wurde mit Hilfe von oculär-vestibulär evozierten myogenen Potenzialen nun auch eine Beurteilung des Utriculus möglich. VEMP's als Testverfahren zur Messung des Sacculus und Utriculus stehen jedoch erst seit einigen Jahren zur Verfügung und sind auf Grund der Detektion nur von geringen Amplituden schwer zu werten, sodass hier Bedarf einer Weiterentwicklung besteht.

Warum eine rezeptorspezifische Diagnostik von enormem Wert ist ergibt sich bei der Betrachtung von typischen Krankheitsbildern mit dem führenden Symptom Schwindel, wie der Neuropathia vestibularis oder dem Morbus Menière. Hier existieren Mischformen unterschiedlicher Ausdrucksformen, welche die Wertung der klinischen Symptome und Untersuchungsbefunde erschweren. Eine Affektion der Otolithenorgane kann zu verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern führen, sodass Messmethoden, welche die Funktion der vestibulären Endorgane wie dem Sacculus und Utriculus darstellen daher von hohem Wert sind.

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

2.1.1 Das vestibuläre System

Das vestibuläre System ist eines der ältesten Sinnesorgane des Menschen. Es entstand aus dem Schweresinnesorgan. Das Schweresinnesorgan war eine wichtige evolutionäre Weiterentwicklung, da es eine Balance des Kopfes während der Fortbewegung ermöglichte. Im Tierreich haben sich vielfältige Organe für die Registrierung der zwei Arten von Kräften, welche als spezifische, adäquate Reize für statische Organe (d.h. Gleichgewichtsorgane) angesehen werden, gebildet: Diese Reize sind die ständig einwirkende Schwerkraft sowie die Trägheit, welche bei Beschleunigung auf die statischen Apparate einwirkt. Das menschliche Gleichgewichtssystem heute ist dem von Säugetieren am ähnlichsten. Es kann in einen peripheren und einen zentralen Anteil gegliedert werden. Das peripher vestibuläre System versorgt die zentralen Strukturen mit Informationen über die Stellung und Bewegung unseres Kopfes. Hierdurch kann die Körperhaltung korrigiert und die Stabilisation der Blickrichtung erfolgen, welches durch kompensatorische Körper- und Augenbewegungen geschieht. Unsere sogenannte Balance ist damit ein komplexes Zusammenspiel des vestibulären, des visuellen und des somatischen Sinnessystems (7).

In den folgenden Unterkapiteln soll nun das gesamte vestibuläre System erläutert werden und wird dafür in immer kleinere anatomische Einheiten zerlegt. Ein besonderes Augenmerk wird auf Grund der Fragestellung in dieser Studie, auf die anatomische und physiologische Struktur des Utriculus gelegt.

2.1.2 Struktur des peripher vestibulären System

Das Vestibularorgan liegt als Teil des Innenohrs im Felsenbein und besteht aus den Otolithenorganen Utriculus und Sacculus sowie den drei Bogengängen (8). Auf Grund seiner komplexen Zusammensetzung von miteinander verbundenen Kanälen und Kammern wird es auch Labyrinth genannt. Es hat einen häutigen oder membranösen Anteil, welcher von einem analog geformten knöchernen Hohlraumssystem umgeben ist. Während die membranösen Bogengänge einzeln von einer knöchernen Hülle umschlossen werden, liegen Utriculus und Sacculus gemeinsam in einer Knochenkapsel, dem Vestibulum.

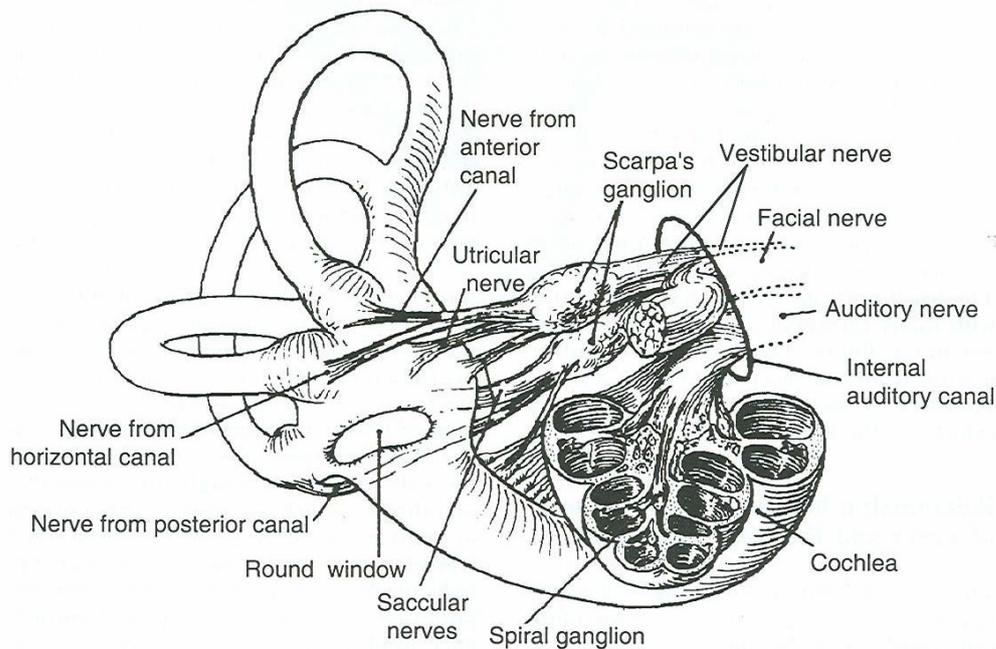


Abb.1: aus Baloh, R.W., Honrubia, V., 2001: Clinical neurophysiology of the vestibular system: innervations of the labyrinth. 3rd Edition. Oxford; University Press, New York, 2001:264–276.276: Querschnitt durch die Cochlea und das Labyrinth, Seitansicht der Bogengänge und Otolithenorgane sowie deren nervliche Innervation.

Die drei Bogengänge liegen orthogonal zueinander, sodass sie alle 3 Dimensionen des Raumes abdecken. Sie eröffnen sich in den Utriculus, an welchen der Sacculus angegliedert ist. Bei der Betrachtung der Bogengänge fallen die unterschiedlichen Winkel in der Anordnung auf. Der anteriore (obere) Bogengang steht vertikal zum posterioren (hinteren) Bogengang, in einem 45° Winkel zur Sagittalebene. Der laterale (horizontale) Bogengang liegt in der Horizontalebene. Die genauere Winkelmessung zwischen dem anterioren und dem posterioren Bogengang betragen 86° , wobei beide mit einem Winkel von 112° und 96° zu dem lateralen Bogengang stehen. Die Bogengänge liegen damit nicht genau in der Sagittal- bzw. Horizontalebene. Eine genaue Analyse der Lagestruktur, wie Wersäll und Mitarbeiter sie erstmals in den 60er Jahren beschrieben, ist für die Funktionsprüfung im klinischen Alltag maßgeblich, da bei der Bewegung in einer Ebene mehrere Bogengänge aktiviert werden (133). Des Weiteren muss bei einer klinischen Funktionsprüfung berücksichtigt werden, dass die Bogengänge auf beiden Seiten des Kopfes komplementär zueinander liegen, sodass alle Kopfbewegungen komplementär zueinander signalisiert werden. Am Ende eines jeden Bogenganges befindet sich eine Erweiterung, die Ampulle, in welcher sich das Sinnesepithel, die Christa, befindet. Die Christa ist vergleichbar mit einer Bodenleiste, auf welcher die

Sinneszellen/ Haarzellen aufgereiht sind. Die Sinneszellen ragen in eine Gallertschicht, diese wird Cupula genannt. Die Cupula ähnelt morphologisch einem Kronleuchter und ist am Dach der Ampulle befestigt (125). Das Größenverhältnis von Christa und Cupula beträgt ungefähr 1/3 zu 2/3. Die Ampulle wird von der Christa und der Cupula fast vollständig ausgefüllt. Ein Spalt bleibt für die Bewegung der beiden in der Ampulle, verhindert jedoch die freie Zirkulation der Lymphflüssigkeit (8).

Die Otolithenorgane sind vergleichbar mit zwei Säcken im Vestibulum. Der Utriculus bildet den oberen größeren Sack und liegt in Verbindung zu den Ampullen des anterioren und lateralen Bogengangs. Der Sacculus ist kleiner und liegt darunter, in enger Lagebeziehung zur Steigbügelplatte. Das Sinnesepithel, die Makula, ist eine dünne Membran, welche im Utriculus annähernd waagrecht ausgerichtet ist, ähnlich dem lateralen Bogengang, an der anterior-inferior Wand des Utriculus liegt. Im Sacculus befindet sich die Makula annähernd senkrecht, an der medialen Wand des Otolithenorgans (8). Die Makula hat die Form einer Kidneybohne, wobei sie beim Utriculus eine stärkere Biegung aufweist. Die Oberfläche ist glatt. Im Utriculus ist das Sinnesepithel fest mit der knöchernen Wand verbunden, während im Sacculus hauptsächlich der anteriore Part eine feste Anheftung aufweist. Das bedeutet, dass die Aktivierung der Makula des Sacculus vollständig mit der Kopfbewegung übereinstimmt, während das Sinnesepithel des Utriculus weitere Freiheitsgrade hat (123). In Übereinstimmung mit den Sinneszellen der Bogengänge, sind die Haarzellen der Otolithenorgane vollständig von einer Gallertschicht bedeckt. Hierauf befindet sich jedoch eine weitere Schicht: 1-20µm große Kristalle aus Calciumcarbonat, die Otokonien. Insgesamt wird die Kombination Otolithenmembran genannt (8, 133).

2.1.3 Ultrastruktur des peripher vestibulären Systems

Das Labyrinth ist extrem klein: Die Oberfläche der Christa beträgt etwa 1.0 mm² (96), die der Makula des Sacculus etwas 2.4 mm² und die der Makula des Utriculus etwa 4.3 mm² (97, 118). Die Epithelschicht besteht aus Sinneszellen, den Haarzellen sowie Stützzellen (76, 133). Die Stützzellen umgeben die Haarzellen in einem Verhältnis von 5-8:1 (97). Am apikalen Ende der Haarzelle befinden sich Bündel aus 50-100 Sterozilien und ein Kinozilium. Kinozilien sind aus tubulären Filamenten zusammengesetzt, Sterozilien sind Zytoplasmaausstülpungen mit Mikrofilamenten. Das Kinozilium nimmt eine exzentrische

Position ein, während die Sterozilien in regelmäßigen Reihen stehen, von der Größe her zum Kinozilium hin aufsteigend (46, 97, 133). Die Sterozilien sind in den einzelnen Reihen untereinander, zwischen den benachbarten Reihen und über spezialisierte Eiweißfäden, sogenannte „tip-links“ mit dem nächst größeren Sterozilium verbunden. Letztere werden bei einer Bewegung zum Kinozilium hin gedehnt und bei einer Bewegung vom Kinozilium weg gestaucht (88). Die Kinozilien sind in allen Bündeln auf einer einheitlichen Seite angeordnet: in der Ampulle des lateralen Bogengang auf der Seite zum Utriculus hin, im anterioren und posterioren Bogengang zur Seite des Kanals hin (76). In den Otolithenorganen ist die Seite der Striola ausschlaggebend. Die Striola ist eine Symmetrieachse, welche ähnlich einem Graben das Sinnesepithel der Otolithenorgane in zwei Teile splittet. Im Sacculus ist der superiore Anteil etwa doppelt so groß wie der inferiore Anteil, während die Größenverhältnisse im Utriculus noch nicht abschließend dokumentiert werden konnten (97, 118). Im Utriculus zeigen die Kinozilien zur Striola hin und im Sacculus von der Striola weg (46).

Wersäll beschrieb 1956 zwei unterschiedliche Typen von vestibulären Haarzellen, welche sich in Form und Innervation unterscheiden (133). Typ I Zellen haben die Form einer bauchigen Amphore und sind am basalen Ende über eine Synapse an eine afferente Nervenfasern angeschlossen. Die schlanken, zylinderförmigen Typ II Zellen sind basal über eine Synapse an mehrere afferente Nervenfasern gekoppelt. Beide Zelltypen werden auch von inhibitorischen efferenten Nervenfasern innerviert, welche die Empfindlichkeit der Rezeptoren zentral beeinflussen (106). Alle Nervenfasern sind periphere Dendriten des Ganglion Scarpae. Die Typ I und Typ II Zellen sind an unterschiedlichen Orten lokalisiert. In der Christa der Bogengängen liegen Typ I Zellen hauptsächlich zentral, wohingegen die Typ II Zellen peripher angeordnet sind (96). In der Makula der Otolithenorgane befinden sich die Typ I Zellen entlang der Striola angeordnet und sind von Typ II Zellen beidseits flankiert.

2.1.4 Mikrostruktur des peripher vestibulären Systems

Haarzellen sind Mechanorezeptoren d.h. sie übersetzen physikalische Bewegung in neuronale Impulse. Im Vestibularorgan entstehen auslösende Bewegungen durch die Kopfbewegungen, Effekte der Gravitation oder Vibrationen. In den Bogengängen bewirkt eine

Winkelbeschleunigung eine Auslenkung der Cupula und dadurch eine Deflektion der Stereozilien (96). In den Otolithenorganen sind unterschiedliche spezifische Gewichte die treibende Kraft einer Reaktion, welche bei Linearbeschleunigungen entstehen. Die Calciumcarbonatkristalle in den Otolithenorganen haben ein 2,71-fach höheres spezifisches Gewicht als die Makula oder die umgebende Lymphflüssigkeit. Durch die Erdanziehungskraft kommt es dann zu einer Scherbewegung zwischen Otolithenmembran und Makula und damit zu einer Deflektion der Sterozilien (134). Für beide vestibulären Kompartimente bedeutet eine Deflektion zum Kinozilium eine Erregung und eine Deflektion vom Kinozilium weg eine Inhibition der neuronalen Aktivität. Dies wurde erstmalig unter dem Begriff der „Morphologischen Depolarisation“ von Lindeman und Wersäll 1959 beschrieben (133). Corey und Hudspeth formulierten auf Grund ihrer Messungen 1983 die Hypothese, dass die extrem schnelle Stimulusantwort der Haarzellen nicht durch eine enzymatische Regulation oder ein second-messenger-System generiert werden kann (28). Die Idee, dass mechanische Stimulation die notwendige Energie für die Öffnung und den Verschluss für Ionenkanäle liefert, konnte 2007 von Vollrath und Mitarbeitern bestätigt werden (124). Es wurde der Beweis erbracht, dass durch die Öffnung von Kanälen ein Ionenfluss entlang eines Konzentrationsgradienten entsteht, der zu einer Depolarisierung der Nervenzelle und damit zu einer Freisetzung von Neurotransmittern führt. Umgekehrt führt ein Verschluss der Kanäle zu einer Hyperpolarisation. Da die Kinozilien in den Bogengängen in Richtung des jeweiligen Ganges ausgerichtet sind, werden diese maximal erregt, wenn die Bewegungsrichtung in der jeweiligen Bogengangsebene liegt. Eine Bewegung des Kopfes in eine Richtung bedeutet eine Erregung für die ipsilateralen Haarzellen sowie eine Inhibition für die kontralateralen Haarzellen.

Im Gegensatz dazu besteht eine Variabilität im Aktivierungsmuster der Haarzellen in den Otolithenorganen durch deren inhomogene Polarisierung. Grundsätzlich sind die Haarzellen auf jeder Seite der Striola gegensätzlich polarisiert. Durch die Kidneybohnenform der Makula gibt es jedoch auch noch innerhalb der einzelnen Striolaseiten unterschiedliche Polarisationsvektoren (75). Weiterhin ist die Polarisierung der beiden Otolithenorgane durch die gegensätzliche Anordnung der Kinozilien konträr. Die Haarzellen des Utriculus werden durch Bewegung zur Striola hin erregt, im Sacculus verhält es sich umgekehrt (75).

2.1.5 Struktur des zentral vestibulären System

Die Weiterleitung des generierten Potenzials zum zentralen Nervensystem beginnt beim N. vestibularis. Der N. vestibularis (Scarpae) besteht aus einer Pars superior und einer Pars inferior (11, 12). Die Endorgane werden von ca. 18400 myelinisierten und nicht-myelinisierten Nervenfasern erreicht (75). Ungefähr 8400 Nervenfasern innervieren die Bogengänge, 4000 den Sacculus und 6000 den Utriculus (11, 12). Die Afferenzen des anterioren und lateralen Bogengangs sowie der Otolithenorgane bilden den N. vestibularis superior, die Afferenzen des posterioren Bogengangs und des Sacculus den N. vestibularis inferior (75, 83). Im N. vestibularis inferior verlaufen alle sacculären Informationen. Der N. vestibularis superior beinhaltet neben den Nervenfasern des Utriculus auch einen kleinen Anteil (ca. 10%) der Nervenfasern des Sacculus. Dieser kleine Anteil wurde 1907 von Voit dokumentiert (Voit'scher Nerv). Er enthält überwiegend Afferenzen aus der Hook-Region am oberen Ende des Sacculus. Die folgende Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der nervalen Versorgung des Vestibularorgans.

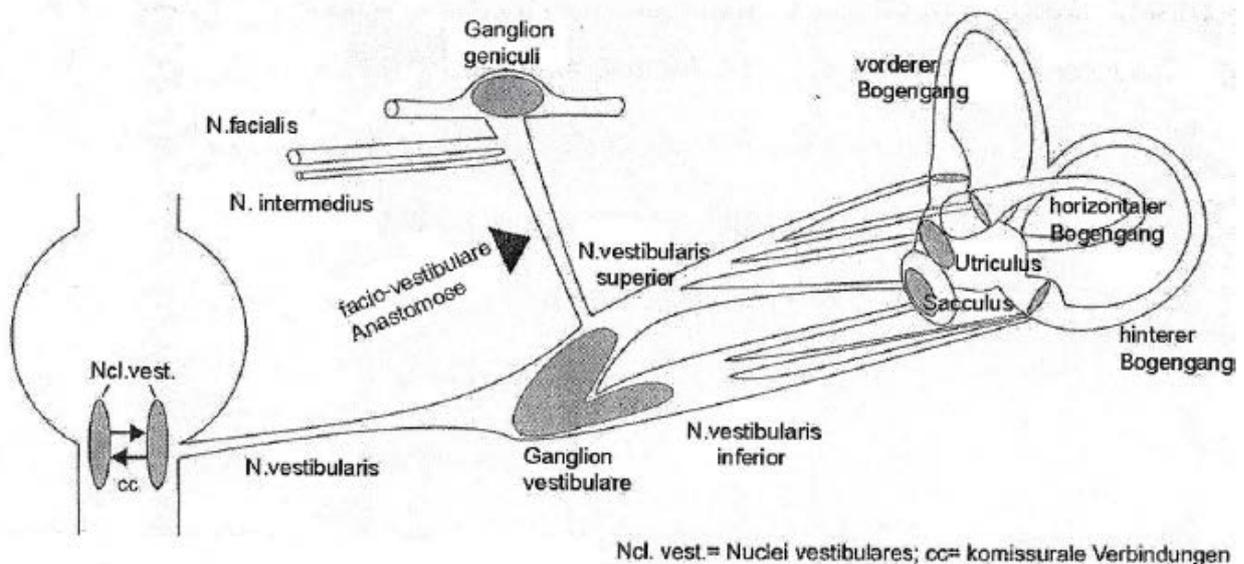


Abb.2: aus Arbusow et al., 2001 in Anlehnung an Gacek; Audiologie Neurootologie; (6) 260; Schema der nervalen Versorgung: der N. vestibularis inferior enthält die Nervenfasern des posterioren Bogenganges sowie des Sacculus, der V. vestibularis superior enthält die Nervenfasern des lateralen und anterioren Bogenganges sowie des Sacculus und Utriculus.

Die zentralen Fortsätze des N. vestibularis vereinigen sich mit dem N. cochlearis zum N. vestibulocochlearis und treten gemeinsam durch den Meatus acusticus internus, um dann durch den Kleinhirnbrückenwinkel zum Hirnstamm zu ziehen und im Vestibularis-Kerngebiet zu enden (47). Die Vestibulariskerne sind die Schaltstellen des vestibulären Systems. Man unterscheidet in diesem Bereich vier topisch organisierte Kerne: die Nuclei vestibularis inferior, medialis, lateralis und superior.

Nicht alle afferenten Nervenfasern erreichen die gleichen Kerne: Fasern der Maculae sacculi enden hauptsächlich im ipsilateralen Nucleus vestibularis lateralis sind aber auch mit dem Nucleus vestibularis inferior und superior verbunden (122). Die Fasern der Maculae utriculi enden hauptsächlich im medialen Teil des Nucleus vestibularis inferior sowie im Nucleus vestibularis lateralis, teilweise im N. vestibularis superior (64, 100). Die Kerngebiete sind über Kommissurfasern miteinander verbunden. Das heißt, sie werden nicht nur monosynaptisch ipsilateral erregt, sie werden auch von inhibitorischen kontralateralen Fasern beeinflusst (6, 47, 51, 59). Die Haarzellen des Utriculus haben auf einer Seite der Striola (bsp. laterale Seite) eine gegensätzliche Polarisierung auf den unterschiedlichen Kopfseiten, während die Haarzellen des Sacculus auf einer Seite der Striola (bsp. kraniale Seite) die gleiche Polarisierung auf beiden Kopfseiten haben. Dies ist der Grund, weshalb die Inhibition über die Kommissurfaser für den Utriculus größer ist als für den Sacculus (122). Die afferenten Fasern der Cristae ampullaris enden im ipsilateralen Nucleus vestibularis superior, im superiores Anteil des Nucleus vestibularis inferior und im Nucleus vestibularis lateralis.

Neurone des Vestibulariskerngebietes projizieren ins zentrale und periphere Nervensystem. Über vorher erwähnte Kommissurfasern sind linke und rechte Vestibulariskerne miteinander verbunden. Weiteres zentrales Ziel ist das Cerebellum (vestibulo-cerebelläre Bahnen) über Efferenzen des medialen, inferioren und superiores vestibulären Kerngebietes (18, 19).

Die Efferenzen aus dem Nucleus vestibularis lateralis erreichen über den Tractus vestibulospinalis lateralis vestibulo-spinale Bahnen und haben im somatischen System Bedeutung für Halte- und Stellreflexe (91). Die Efferenzen der anderen drei Kerne, können als vestibulo-cerebelläre Fasern zusammengefasst werden, sie projizieren ins Kleinhirn.

Alle vier Vestibulariskerne senden über den Fasciculus longitudinalis medialis ipsi- und kontralaterale Axone zu den motorischen Augenmuskelnkernen: Nuclei abducentis, trochlearis und oculomotorii. Dies sind die Nervenbahnen für den vestibuläroculären Reflex, der nachfolgend detaillierter besprochen werden soll.

2.1.6 Der vestibulooculäre Reflex

Die in dieser Studie genutzten oculär-vestibulär evozierten myogenen Potenziale sind Reflexe über Nervenbahnen zwischen den Otolithenorganen und den extraoculären Augenmuskeln: des sogenannten vestibulooculären Reflexes (VOR). Die Basis des VOR bilden ausgeprägte Verbindungen zwischen den Vestibulariskernen und den Okulomotoriuskernen. Die Funktion des VOR besteht in der Blickfeldstabilisation während der Kopfbewegung und ist einer der wichtigsten Funktionen des vestibulären Systems. Für die Blickstabilisierung sind kompensatorische gegenläufige Augenbewegungen in der gleichen Ebene der ausgeführten Kopfbewegung notwendig, sogenannte Rückstellsakkaden (2, 24, 25). Hierfür besitzt jedes vestibuläre Endorgan individuelle Projektionen zu den extraoculären Muskeln.

Am besten erforscht ist die vestibulooculäre Verbindung zwischen den Bogengängen und den extraoculären Augenmuskeln. Bereits 1892 liegen dokumentierte Versuche von Ewald's vor, die sich dieser Verbindung widmen (125). Der vestibulooculäre Reflex ausgehend von den Bogengängen besteht aus drei Neuronenverbindungen: den primär vestibulären Afferenzen, dem Interneuron zwischen dem vestibulären und dem oculomotorischen Kernen (Fasciculus longitudinalis medialis) und dem extraoculären Motoneuron (78). Dabei müssen extraoculäre Motoneurone sowohl aktiviert als auch inhibiert werden.

Der vestibulooculäre Reflex von den Otolithenorganen ist durch die unterschiedliche Polarisation der Haarzellen komplexer. Eine Linearbeschleunigung in vertikaler Ebene aktiviert den Sacculus und verursacht vertikale kompensatorische Augenbewegungen. Einige Studien berichten ferner darüber, dass die Stimulation des superioren Anteils der Striola nur Aufwärtsbewegungen der Augen und die Stimulation des inferioren Anteils nur Abwärtsbewegungen verursachen (45). Diese Aussagen konnten jedoch nicht universell belegt werden (29) und verdeutlichen daher die Schwierigkeit der Differenzierung.

1969 konnte Suzuki und Mitarbeiter erstmals in einem Tierexperiment eine Verknüpfung zwischen extraoculären Augenmuskeln und dem Utriculus darlegen: Eine selektive elektrische Stimulation von utriculären Afferenzen verursachte eine Aktivierung von kontralateralen Augenmuskeln bei Katzen (111). Diese Annahmen konnten auch beim Menschen verifiziert werden: Eine Linearbeschleunigung interaural aktiviert den Utriculus

und verursacht horizontale kompensatorische Augenbewegungen zur Gegenseite (3, 16, 74). Bei der Untersuchung der Utriculusefferenzen wird wissenschaftlich ein heterogenes Bild an Augenbewegungen angegeben (40, 74, 96). Die unterschiedlichen Berichte resultieren wahrscheinlich aus dem unterschiedlichen Versuchsaufbau: einige Arbeiten wurden mit Tieren, andere am Menschen durchgeführt. In den Versuchsaufbauten wurden sowohl der ganze Nerv als auch kleinste Bereiche des Endorgans stimuliert. Bezogen auf die oVEMP's evaluierten Welgampola und Mitarbeiter 2009 erstmals eine Koinzidenz von oVEMP's und VOR und ihre identische Modulation durch unterschiedliche Stimulation. Die Arbeitsgruppe belegte einen gemeinsamen Ursprung und schlussfolgerte, dass die oVEMP's eine Manifestation des VOR sind (71, 129).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass alle Teile des Gleichgewichtsorgans Verbindungen zu den extraoculären Augenmuskeln unterhalten (vgl. auch 2.1.4), sodass abschließend die Frage besteht, ob der Ursprung von oculär-vestibulär evozierten myogenen Potenzialen allein utriculären Ausmaßes ist oder beispielsweise auch sacculäre Informationen enthalten sind. Izu und Mitarbeiter konnten belegen, dass die sacculo-oculären Projektionen sehr schwach und polysynaptisch ausgebildet sind. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass zwischen dem Utriculus und den kontralateralen Augenmuskelkernen eine stabile und schnelle nervliche Verbindung besteht (116).

2.2 Bisheriger Wissensstand der Diagnostik

Ziel einer geeigneten Untersuchungsmethode sollte es sein, die Funktion eines jeden der fünf Anteile des Vestibularorgans individuell und seitengetreunt, zu unterschiedlichen Zeitpunkten d.h. auch nach zentral-vestibulärer Kompensation, prüfen zu können. Des Weiteren wäre für die Klinik ein geringer apparativer Aufwand wünschenswert. In der aktuellen klinischen Diagnostik kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. Im Folgenden soll ein Überblick zu den aktuell angewandten Methoden (Goldstandard) der Untersuchung des peripheren Gleichgewichtorgans mit Hinweisen auf deren Vorzüge und Nachteile gegeben werden. In den vorherigen Kapiteln wurde festgehalten, dass der adäquate Reiz des Vestibularorgans physikalisch aus zwei Arten besteht: der Schwerkraft sowie der Trägheit,

welche auf die Gleichgewichtskomponenten wirkt. Im Folgenden wird deshalb zwischen „natürlichen“ und „künstlichen“ Messmethoden unterschieden.

2.2.1 Physiologische Messmethoden

Das vestibuläre System wird durch Beschleunigungen in linearer oder angulärer Form angeregt, sodass solche natürlichen Reize bei der Funktionsprüfung im Vordergrund stehen. Ein Beispiel für eine natürliche Stimulation ist der **Kopf-Impuls-Drehtest**, welcher von Halmagyi und Curthoys 1988 entwickelt worden war (55). Dieser Test misst mittels angularer Beschleunigung die Funktion der Bogengänge. Hierzu wird mit einer schnellen, kurzen und unerwarteten Kopfbewegung in der Ebene des zu untersuchenden Bogenganges durch den Untersucher, ein gerichteter Reiz ausgelöst. Das bedeutet für die Testung des lateralen Bogenganges wird eine Seitwärtsbewegung sowie für die Testung des anterioren und posterioren Bogenganges eine diagonale Kopfbewegung nach vorne oder hinten ausgeführt (54). Der Proband muss dabei einen Punkt geradeaus fixieren. Liegt ein Defizit eines Bogenganges vor, kann der Blick durch den Ausfall des vestibulooculären Reflexes nicht gehalten werden (vgl. 2.1.6). Bevor diese Methode durch High-end-Technik unterschiedlicher Firmen standardisiert wurde, waren viel Übung und ein geschultes Auge des Untersuchers für eine genaue Beurteilung der kurzen Sakkaden notwendig.

Messmethoden mit linearer Beschleunigung können sowohl die Funktion der Bogengangsorgane als auch der Otolithenorgane messen. Zur Untersuchung mittels Drehstuhl bei der **exzentrischen Rotation** hat sich eine Winkelbeschleunigung von 3° rad/s^2 (+ Erdbeschleunigung) bewährt. In sitzender Position sollte der Kopf des Patienten um 30° Grad nach vorne gekippt werden. Infolge der Trägheit der Endolymphe kommt es zu einer gegensätzlichen Cupulaauslenkung des lateralen Bogenganges in beiden Vestibularorganen. Die ipsilaterale Auslenkung dominiert und löst einen rotatorischen Nystagmus aus. Die Cupulaauslenkung wird nach 30-60 Sekunden aufgehoben, der Nystagmus schlägt nach dem Abbremsen durch die Auslenkung der Cupula zur Gegenseite um. Mittels Drehstuhl kann auch die Otolithenfunktion bzw. der Utriculus überprüft werden. Der Patient wird hier in sitzender Position erneut mit einer konstanten Winkelbeschleunigung (bsp. $300^\circ \text{ rad/s}^2$) gedreht. Während der Drehung wird durch Lateralverschiebung des Sitzes um 3,5cm die Drehachse verschoben, sodass der ipsilaterale Utriculus exakt in der Drehachse liegt. Die

Lateralkippung des Drehstuhls um 3,5cm wird erst nach dem Abklingen des perrotatorischen Nystagmus, welcher eine Antwort der Bogengänge darstellt, indiziert. Die Untersuchung löst bei einem Gesunden eine Kippempfindung zur äußeren, gereizten Seite aus. Die Augenbewegung kann hierbei auch mittels Videoculographie aufgezeichnet. Dai und Mitarbeiter etablierten 1989 das erste Modell einer Otolithenstimulation auf Grund der Berichte von Robert Båràny, welcher eine Augenrollung bei Lateralkippung beschrieb (37, 126). Die exzentrische Rotation ist der aktuelle Goldstandard zur Beurteilung der Utriculusfunktion. Anstatt der Bestimmung der Augentorsion kann auch eine Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen während der Rotation erfolgen. Die exzentrische Rotation ist zwar auch ein subjektives Messverfahren, erlaubt jedoch eine einseitige Beurteilung sowie eine Messung bei chronischen Defiziten, nach zentral-vestibulärer Kompensation (23).

Die Funktionstestung mittels *Beschleunigungsschlitten* kann in sitzender Position des Probanden (Untersuchung der Utriculusfunktion) oder liegender Position (Untersuchung der Sacculusfunktion) durchgeführt werden. Weiter kann nach vorne und hinten oder seitlich beschleunigt werden. Die Grenzen dieser Methoden stellen die Artefakte dar, welche die Geschwindigkeit verursacht. Der Preis für ein geeignetes Equipment sowie die Schwierigkeit der Umsetzung dieser Untersuchungen im klinischen Alltag bedeuten weitere Hürden der Anwendung eines Beschleunigungsschlittens. Die Funktionsprüfung über Beschleunigungsreize kann ferner nicht seitengetreunt durchgeführt werden (106).

Die *subjektive visuelle Vertikale* ist ein Messinstrument für die Utriculusfunktion. In einem abgedunkelten Raum, zur Auslöschung beeinflussender visueller Informationen, wird dem sitzenden Patienten eine leuchtende, schräg verlaufende Linie präsentiert. Diese kann nun mit Hilfe einer Fernbedienung nach dem Empfinden des Patienten waagrecht eingestellt werden. Bei intakter Utriculusfunktion sollte die Linie nicht mehr als 2° von der Erdvertikalen abweichen. Bei einem einseitigen Defizit wird ein Verkippfen der Linie zur Seite der Läsion beobachtet. Schwächen dieser Methode liegen zum einen in der Subjektivität, als auch darin, dass ausschließlich akute Störungen diagnostiziert werden können, da es zu einer Kompensation der einseitigen Defizits durch die Gegenseite kommt (14, 138).

2.2.2 Künstliche Messmethoden

Die zur Verfügung stehenden „unnatürlichen“ Messmethoden umfassen u.a. die kalorische Stimulation mit Luft oder Wasser, die galvanische Stimulation mit Strom sowie die akustische Stimulation. Durch die nichtphysiologische Testung kann einschränkend nicht in einer Ebene beziehungsweise teilweise auch nicht einem Endorgan gezielt getestet werden.

Die *kalorische Testung* mit warmen oder kalten Medien (Luft/ Wasser) stimuliert den äußeren Gehörgang, beziehungsweise erwärmt oder kühlt die Endolymphflüssigkeit des lateralen Bogenganges durch die räumliche Nähe. Der Reflexbogen verläuft über die vestibulooculären Nervenbahnen (vgl. 2.1.6). Wenn der Kopf des Untersuchenden so positioniert wird, dass der laterale Bogengang horizontal liegt, verursacht der Temperaturgradient einen Endolymphstrom, lenkt die Cupula aus und verursacht damit einen horizontalen Nystagmus. Der Nystagmus schlägt mit der langsamen Komponente in Richtung der gereizten Seite bei Abkühlung, in die entgegengesetzte Richtung bei Erwärmung. Aufzeichnungen der Augenbewegungen können mit Hilfe von Oberflächenelektroden unterhalb der Augen oder einer Videoculographie erfolgen. Der Nystagmus beginnt nach zirka 30 Sekunden und dauert ungefähr 1-3 Minuten. Dies ist Folge des langsamen Anstiegs des Temperaturgradienten, sodass mit dieser Messmethode keine schnell auftretenden Potenziale registriert werden können (7). Diese können durch galvanische und akustische Stimulation dargestellt werden.

Bei der *galvanischen Stimulation* wird über Elektroden am Processus mastoideus ein Reizstrom appliziert. Es wird ein konstanter, sinusförmiger oder trapezförmiger Strom verwendet. Hierdurch entstehen De- bzw. Hyperpolarisationseffekte am N. vestibularis. Dies führt zu Augenbewegungen und der Wahrnehmung von Schwindel. Die Augenbewegungen setzen sich aus horizontalen und rotatorischen Komponenten zusammen.

Die vermutlich erste Beschreibung einer vestibulären Erregbarkeit mit galvanischer Stimulation stammt von Richard Fowler 1793. Er führte Metallstäbe in den Gehörgang ein, um eine akustische Reizung zu evozieren. Die ersten systematischen Untersuchungen führte Purkinje 1827 in einem Selbstversuch durch (42). Er beschrieb eine scheinbare Bewegung von ihm umgebenden Objekten. Die dabei entstehenden Augenbewegungen wurden erstmals von Hitzig 1871 dokumentiert (73). Die Videoculographie ermöglicht heute die

Aufzeichnung der Augenbewegungen in allen 3 Dimensionen. Und dadurch eine präzise Aussage über tonisches Augenrollen und galvanischen Nystagmus (69).

1916 konnte Richard erstmals an Meerschweinchen nachweisen, dass das Vestibularorgan empfindlich für **akustische Reize** ist. Hierfür musste jedoch die Cochlea beidseits explantiert werden. Besser bekannt sind die Arbeiten von Tullio 1929, welcher mit Hilfe von akustischer Stimulation Augen-, Kopf und Körperbewegungen bei Kaninchen und Tauben provozierte (119). Durch eine iatrogene angelegte Perilymphfistel eines Bogenganges konnte Tullio einen Nystagmus in der Ebene des präparierten Bogenganges, mit einem lauten Geräusch hervorrufen. Das `Tullio-Phänomen` bezeichnet heute eine vestibuläre Reaktion durch Schalleinwirkung mit den Symptomen Übelkeit sowie Augen- und Kopfbewegungen. Belegt wurde die Arbeit 1952 von Huizinga, welcher die Fistel operativ verschloss und damit das erhobene Phänomen rückgängig machte (63). Die höchste Sensitivität besteht bei einer Stimulation zwischen 600-800Hz (103). Beim Menschen ist die Überprüfung des Tullio-Phänomens vor allem bei einer im Jahre 1998 erstmals diagnostizierten Bogengangsdehiszenz (79) von Bedeutung. Die vestibuläre Reaktion auf akustische Stimulation ist aber auch bei gesunden Tieren und Menschen beschrieben. Tonndorf und Erlich (1948) sowie Erlich und Lawson (1980) gelang es, schallinduzierte Nystagmen bei Probanden und tauben Patienten zur evozieren (41, 117). Es bestand jedoch eine Latenz zwischen Beginn und Ende des Stimulus und der evozierten Bewegung. Mit der Kombination aus akustischer Stimulation und einer gleichzeitig durchgeführten Elektroenzephalographie (EEG) gelang es Gibbs 1947 auch Potenziale mit kurzer Latenz aufzuzeichnen (50). Seit diesem Zeitpunkt sind akustisch evozierte Potenziale detailliert analysiert und aufgezeichnet worden.

2.2.3 Vestibulär evozierte myogene Potenziale (VEMP`s)

Evozierte Potenziale wurden hauptsächlich genutzt, um die Funktion des visuellen und auditorischen Systems zu überprüfen (70). Seit ca. 20 Jahren werden Sie auch für die vestibuläre Diagnostik genutzt. Die vestibulär evozierten myogenen Potenziale sind muskuläre Reaktionen mit einer kurzen Latenz. Sie können durch akustische Stimulationen, Vibrationen als auch elektrische Stimulationen hervorgerufen werden.

Historisch geht die Entwicklung von vestibulär evozierten myogenen Potenzialen auf die Arbeitsgruppe um Geisler 1958 zurück (49). Mit Hilfe von Klick-Reizen konnten erstmals Potenziale von der Kopfhaut aufgezeichnet werden. Die Arbeitsgruppe Blickford und Mitarbeiter wählten 1964 die occipitale Region als Ableitungsort aus (13). Die akustisch evozierten Potenziale konnten bei tauben Patienten mit erhaltener vestibulärer Funktion, jedoch nicht bei Patienten mit vestibulocochleärem Defizit evoziert werden. Eine weitere interessante Entdeckung bei ihren Studien war, dass diese Potenziale nur bei gleichzeitiger Kontraktion der Halsmuskulatur zu sehen waren. Dies ließ die Hypothese eines myogenen Ursprunges zu. Weitere Forschungen zeigten, dass der occipitale Punkt der Ableitung (Inion-Region), die Ansatzstelle der Halsmuskulatur war und die abgeleiteten Potenziale demnach auf dem Boden des vestibulocollischen Reflexes entstehen (80). Diese Arbeitsgruppe von Murofushi und Curthoys stellte 1997 auch fest, dass die Höhe der Amplitude der Reizantwort von der Vorspannung der Muskulatur abhängt. Sie analysierten in den folgenden Jahren detailliert die Effekte von lauten Klick-Reizen (0,5ms; 120dB) bei Probanden. Mit einer Latenz von ~ 13ms konnte mit occipitaler Ableitung ein positiver Peak reproduzierbar generiert werden. Andere cervicale Ableitungsorte wurden lokalisiert, beispielsweise der M. trapezius (39) oder der M. splenius capitis (43).

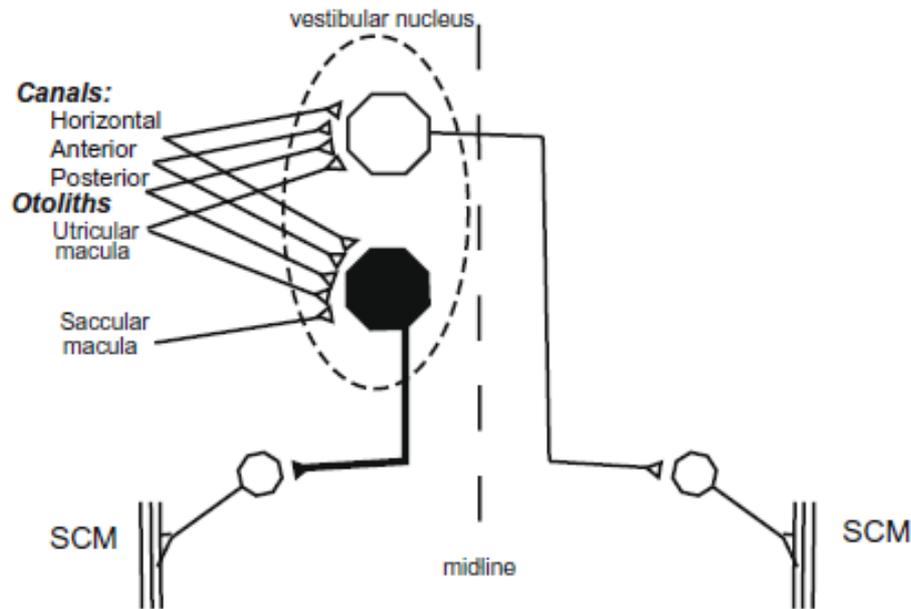


Abb.3: aus Curthoys, I. S., 2010: A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clinical Neurophysiologie*, 121(2):132-144: zusammenfassendes Diagramm der vestibulären Projektionen zum M. sternocleidomastoideus. Die Afferenzen der Bogengänge und des Sacculus sowie des Utriculus projizieren in das vestibuläre Kerngebiet. Hierdurch kann der ipsilaterale M. sternocleidomastoideus inhibiert werden. Die Aktivierung des kontralateralen M. sternocleidomastoideus erfolgt durch die Bogengänge sowie den Utriculus, ohne die Beteiligung des Sacculus. Dies ist die gängige Arbeitshypothese zur Ableitung von cVEMP's.

Der vestibulocollische Reflex wurde erst Jahre später von der Arbeitsgruppe um Curthoys detaillierter untersucht (121). Die zuvor dargestellte Abbildung 3 fasst die Ergebnisse zusammen. Erst war gelungen durch Studien an Katzen eine detaillierte Beteiligung der vestibulären Organe festzustellen. Die Afferenzen der Bogengänge, der Makula des Utriculus und der Makula des Sacculus projizieren in das vestibuläre Kerngebiet, was eine Inhibition des ipsilateralen M. sternocleidomastoideus verursacht. Weiterhin haben die Bogengänge sowie die Makula des Utriculus einen exzitatorischen Einfluss auf Motoneurone des kontralateralen M. sternocleidomastoideus. Basierend auf klinischer und physiologischer Evidenz wird jedoch davon ausgegangen, dass die Projektion zum ipsilateralen M. sternocleidomastoideus dominant ist. Bis dato ist dies die wissenschaftliche Arbeitshypothese.

Nachdem Douek 1982 postulierte, die Inion-Stelle sei als Ableitungsort für die klinische Diagnostik zu unspezifisch wurden weitere Ableitungsorte für vestibulär evozierte Potenziale gesucht. Colebatch und Halmagyi 1992 nutzen die Halsmuskulatur (26). Mit einem akustischen Reiz von 95dB und 0,1ms Hubdauer konnten Potenziale mit

Oberflächenelektroden vom M. sternocleidomastoideus abgeleitet werden. Ein negativer Peak nach ~ 20 Sekunden (n23) konnte abgeleitet werden. Die Potenziale wurden ipsilateral evoziert und waren unilateral messbar. Dies war die Geburtsstunde der VEMPs wie wir sie heute anwenden. Es konnte gezeigt werden, dass die ersten darstellbaren Wellen (p13 und n23) mit kurzer Latenz vestibulären Ursprungs sind und die später detektierten Wellen auditorischen Ursprungs sind. Hierauf erhielten die Wellen p13 und n23 ihren Namen cervical- vestibulär evozierte myogene Potenziale.

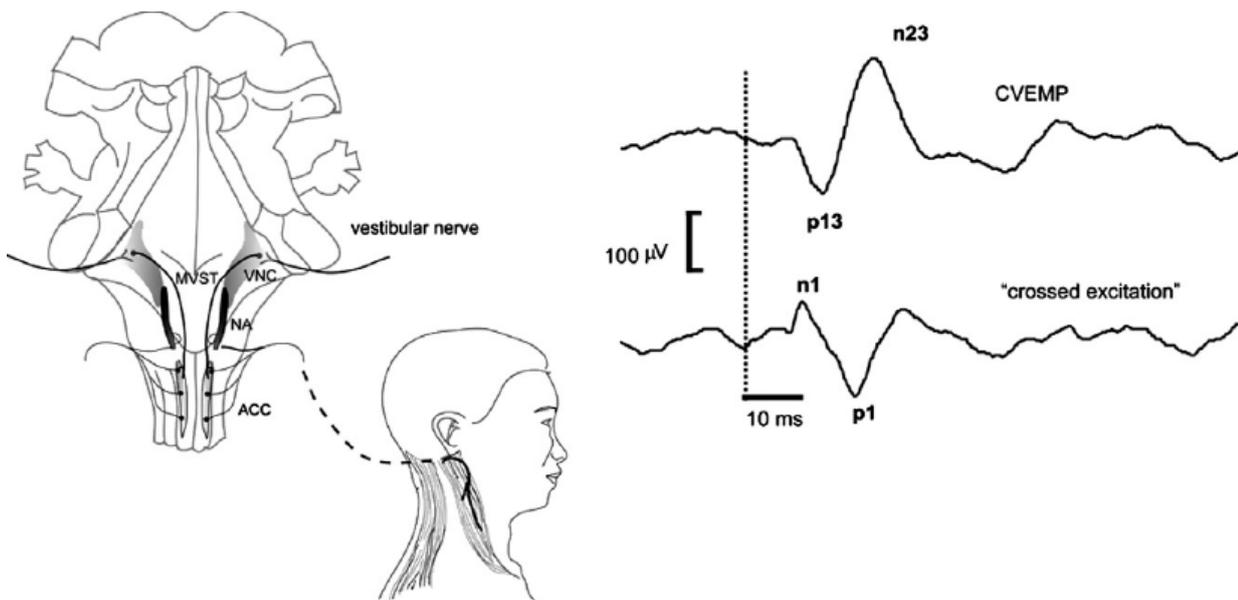


Abb.4: aus Rosengen et al., 2010: vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future; Clinical Neurophysiology 121 (2010) 636-65: links dargestellt der Reflexbogen der akustisch evozierten cVEMP; rechts oben: das über den M. sternocleidomastoideus abgeleitete gemittelte EMG zeigt eine typische ipsilaterale p13 Amplitude, rechts unten: der kontralateral abgeleitete Ausschlag mit umgekehrter Polarität.

Die Amplitude der cVEMP`s ist abhängig von der schon mehrfach erwähnten Muskelvorspannung und der Intensität des Stimulus. Letztere schwankt zwischen einzelnen Messungen und zwischen unterschiedlichen Untersuchungssubjekten (26, 85, 127). Die Reizschelle für akustische Stimulation (ACS = air-conducted sound) liegt bei 70-95dB und wurde in den ersten Forschungsarbeiten mit Klicks von 0,1ms Hubdauer durchgeführt. Es können Töne mit einer Frequenz zwischen 200-1000Hz verwendet werden (1, 81, 112, 128). Abgesehen von akustischer Reizung, können auch Knochenleitungsreize (BCV = bone-conducted vibration) cVEMP`s auslösen (u.a. (127). Halmagyi und Mitarbeiter (1995) lösten

cVEMP`s mit Hilfe eines Reflexhammers aus (56). Im Jahr 2000/ 2001 wurde erstmals von der Arbeitsgruppe Sheykholeslami und Mitarbeiter ein elektrischer Knochenleitungsapplikator, späterer Minishaker, verwendet. Hierdurch war eine größere Stimuluskontrolle gegeben. Die beste Reizfrequenz wurde mit einem Applikator von Bruel and Kjaer 4810 mit 200-400Hz bestimmt (103). Unabhängig vom Stimulustyp kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Erniedrigung der Amplitude und Zunahme der Latenz (131). Das Geschlecht zeigt bis dato keine Auswirkung auf die Ergebnisse (1, 9, 15, 128).

Schon während des Durchbruchs der Analyse von cVEMP`s wurden immer wieder andere Ableitungsorte für vestibulär evozierte myogene Potenziale gesucht. In einigen Studien wurden vestibuläre Potenziale mit kurzer Latenzzeit von der Stirn beziehungsweise aus der Nähe der Augen abgeleitet und auf den vestibulooculären Reflex zurückgeführt (38, 104, 114). Diese Arbeiten waren hauptsächlich auf der von Suzuki 1969 berichteten Beobachtung, dass eine elektrische und unilaterale Nervenstimulation des Utriculus, eine Muskelaktivität im kontralateralen M. obliquus superior und M. rectus inferior hervorruft, begründet (111).

2005 gelang es der Arbeitsgruppe Rosengren und Mitarbeitern die muskulären Potenziale unterschiedlicher Ableitungsorte detaillierter zu untersuchen und dem Bereich der extraoculären Augenmuskeln zuzuordnen (95). Die Potenziale konnten durch unterschiedliche Blickrichtungen während der Ableitung verändert werden und zeigten beim Blick nach oben und gleichzeitiger Ableitung der Potenziale vom M. obliquus inferior die höchsten Amplituden. Die Motorneurone der extraoculären Augenmuskeln sind in der Lage mit kurzen Latenzen, feinste Bewegungen auszuführen (27). Nach diversen Experimenten mit Oberflächenelektroden stellte sich für die oculäre Ableitung heraus, dass die Elektrode (Kathode) direkt unterhalb des Auges, die Referenzelektrode mit 2-3cm Abstand darunter zu befestigen war, um bestmögliche Ergebnisse zu erhalten (22, 66). Mit diesem Versuchsaufbau gelang es oculär- vestibulär evozierte myogene Potenziale (oVEMP) reproduzierbar abzuleiten.

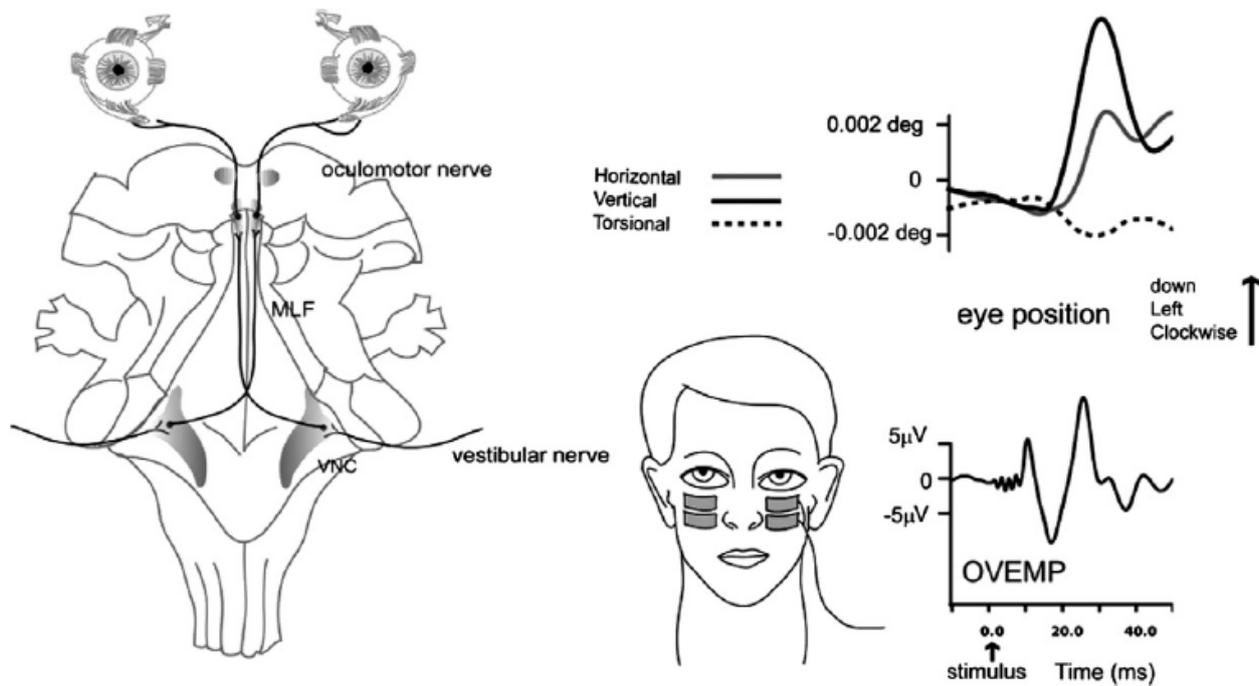


Abb.5: aus Rosengen et al., 2010: vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future; *Clinical Neurophysiologie* 121 (2010) 636-65: links dargestellt der Reflexbogen der vibrations evozierten oVEMP's (Ableitung über das rechten Mastoid); rechts oben: das über den M. obliquus inferior (nur links dargestellt) abgeleitete gemittelte EMG zeigt eine typische kontralaterale n10 Amplitude, die Höhe wird in μV sowie die Latenz in ms angegeben.

oVEMP's bestehen aus einer Serie von negativen und positiven Peaks. Ein initial negativer Peak erscheint mit einer Latenz von $\sim 10\text{ms}$ (n10) und wird als erste Salve der Muskelaktivierung als besonders wichtig gewertet. Die Amplitude der n10-Komponente variiert mit dem Stimulus: bei akustischem Reiz ist sie zwischen 400-800Hz am größte. Bei Knochenleitungsreizen mit einer Frequenz von 100Hz oder weniger sind die Reflexantworten deutlich geringer (21, 115, 130). Die Arbeitsgruppe um Iwasaki präsentierte große bilaterale negative Potenziale, indem sie als Stimuli Schläge und Vibrationen auf der Mittellinie des Kopfes an der Stirn-Haar-Grenze (Fz) ausführten (66, 68) Etwa 6ms nach dem Schlag konnte eine symmetrische, bilaterale Antwort abgeleitet werden, welche nach 10ms, bei $8\mu\text{V}$ ihr Maximum erreichte. Die Arbeitsgruppe konnte weiterhin durch Messungen an Patienten mit einseitigem vestibulären Defizit zeigen, dass der Reflexbogen gekreuzt ist. Dass die n10-Amplitude evoziert durch Vibrationsreizen (71, 94, 120) tatsächlich vestibulären Ursprunges ist, konnte 2005 von Rosengreen und Mitarbeitern werden, welche n10-Potenziale bei Surden mit erhaltener vestibulärer Funktion ableiten konnten (94)

Schon früh ergab sich eine wissenschaftliche Debatte welchen Ursprungs die vestibulär evozierten oculären und sacculären myogenen Potenziale sind. Die Hypothese, dass oVEMP`s utriculären Ursprungs sind und nicht beispielsweise vom Sacculus ausgehen, wird durch zwei Argumente gestützt: Der Reflexbogen der oVEMP`s verläuft über den N. vestibularis superior, welcher hauptsächlich utriculäre Afferenzen leitet und nur wenige (10%) sacculäre Information über den sogenannten Voit'schen Nerv transportiert (vgl. 2.1.4). Zweitens die Projektionen der Otolithenorgane zu den extraoculären Augenmuskeln stammen vom Utriculus. Die Nervenfasern des Sacculus zu den Augenmuskeln bestehen aus wenigen, schwachen und polysynaptischen Verbindungen (vgl. 2.1.5). Hieraus entsteht die Schlussfolgerung, dass der Sacculus Ursprungsort für die cVEMP`s und der Utriculus Ursprungsort für die oVEMP`s ist (71, 120).

2.2.4 Schwächen der bisherigen VEMP-Messungen und Datenerhebung

Die Probleme der VEMP-Ableitungen können insgesamt folgendermaßen skizziert werden: Für die Stimulation stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Ein akustischer Stimulus ist zwar einfacher zu applizieren, der hohe Schalldruckpegel (zirka 100dB/ SPL) muß jedoch seitentrennt angewendet werden, was einen größeren Zeitaufwand bedeutet und bei empfindlichen Patienten unangenehm bis schmerzhaft ist. Des Weiteren kann diese Methode nicht bei Patienten mit einer Schalleitungsschwerhörigkeit erfolgen.

Die andere Stimulationsmöglichkeit ist die Vibration mittels Knochenleitung. Diese kann an der Stirn-Haar-Grenze mit einem Minishaker oder Reflexhammer erfolgen. Für die Triggerung der Reflexantwort wird ein Mikroschalter benötigt, dieser verursacht ein Phasenrauschen, das heißt eine Differenz zwischen der theoretischen und der tatsächlichen Messung, durch die Prellung des Schalters, wodurch die Messung beeinflusst wird. Weiterhin ist durch diese Triggerung keine Schlagkraftysterese möglich, was für die Messung bedeutet, dass die Intensität der Schläge, die sich linear zur Größe der Amplitude verhält, nicht berechnet werden kann. Durch einen ungenügenden Signal-Rausch-Abstand (SNR; engl. Signal-to-noise-ratio) bei der Ableitung von VEMP`s sind hohe Reizraten (30 – 60 Schläge) für ein stabiles Signal notwendig (95). Diese machen die klinische Anwendung bei Patienten schwer erträglich.

Zusätzlich ist die Qualität der erhobenen Signale schlecht. Besonders bei oVEMP`s wurden kleine Potenziale $7,44 \pm 3,78\mu\text{V}$ berichtet (68), die anfällig für Störsignale und Artefakte waren. Diese können beispielweise durch die elektrischen Geräte oder anatomische

Variationen entstehen und die Interpretation und korrekten diagnostischen Wertungen beeinträchtigen. In der Auswertung werden deshalb ausschließlich Mittelungsverfahren angewandt. Abbildung 6 zeigt, dass bei unterschiedlicher Stimulation die Höhe der gemittelten n10-Amplitude im Durchschnitt bei $4\mu\text{V}$ liegt und teilweise nur schwer von dem bestehenden Hintergrundrauschen zu unterscheiden ist. Des Weiteren wird aus dieser Abbildung klar, dass die mittels Taps ausgelösten Signale die meiste Energie aufweisen und die insgesamt die höchsten Wellenpotenziale zwischen $8\text{-}15\mu\text{V}$ entstehen.

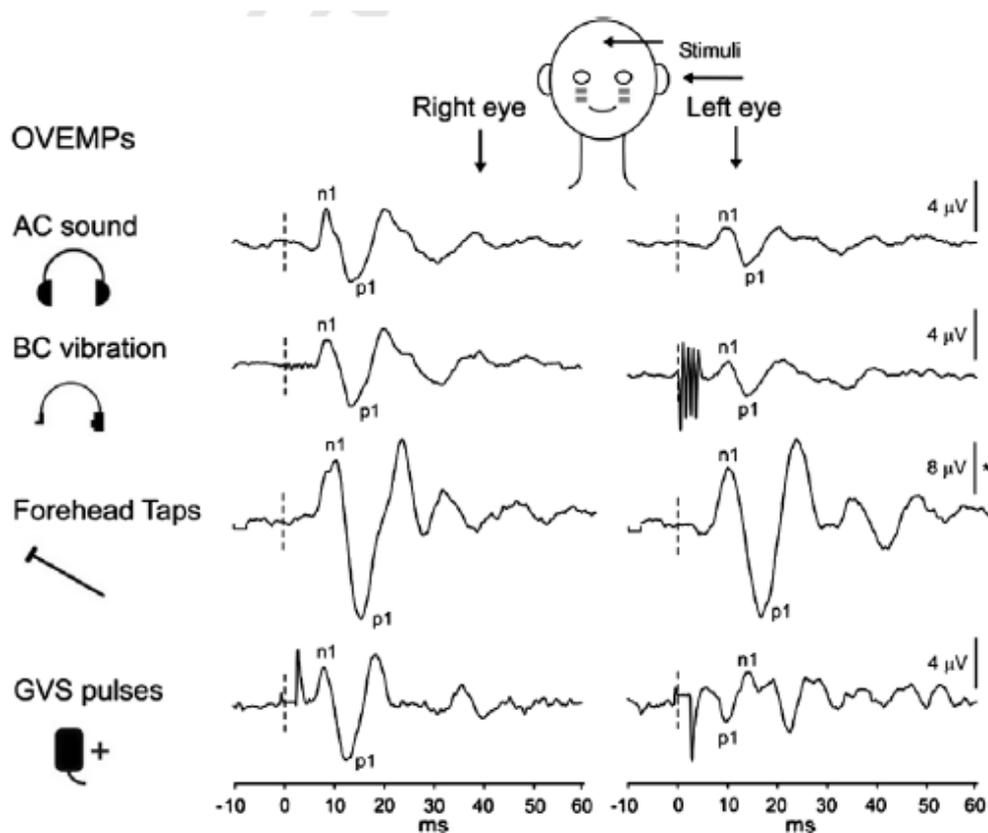


Abb.6: aus Rosengen et al., 2010: vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future; *Clinical Neurophysiologie* 121 (2010) 636-65: oculäre VEMP's evoziert durch akustische Stimulation (AC Sound), knochenvermittelte Vibration (BC Vibration) und Hammerschläge (Forehead taps) sowie galvanische Stimulation (GVS pulses). Die Stimuli wurden am linken Ohr oder der Stirn appliziert. Die Höhe der n10 Amplitude wurde in μV mit ihrer Latenz in ms aufgetragen. Die durch Hammerschläge evozierten Potenziale sind weitaus am größten.

Durch die Mittelungen der Signale gehen aber wertvolle Informationen über das einzelne Signal selbst verloren. Ein Beispiel einer Signalmittlung mit Informationsverlusten ist in der

nachfolgenden Abbildung dargestellt. Die Einzelmessungen f_1 (blau) und f_2 (rot) ergeben gemittelt die grüne Kurve.

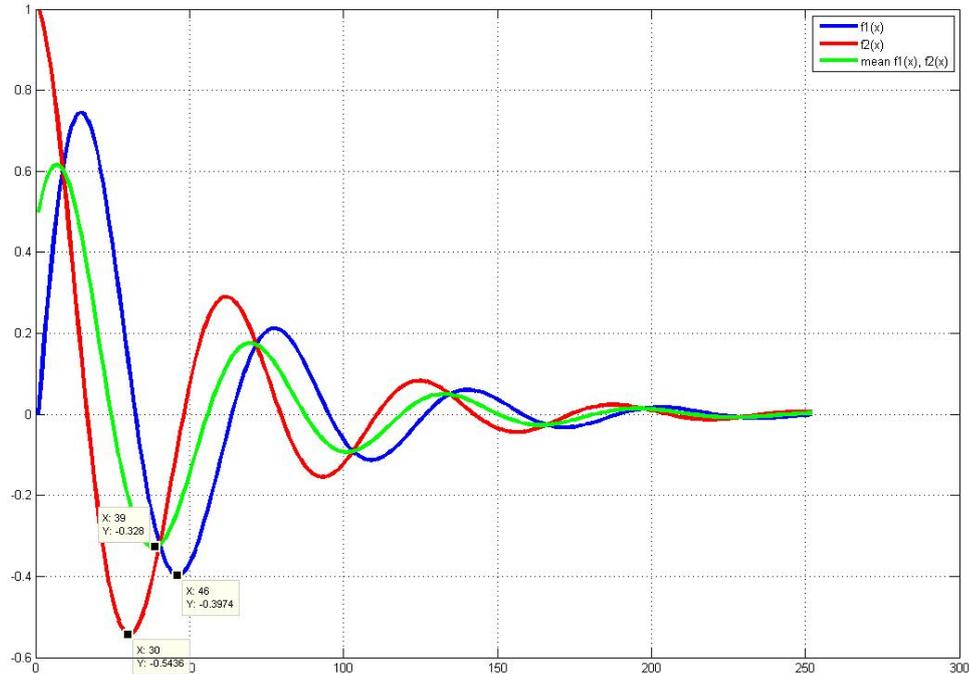


Abb.7: Dargestellt ist die Auswirkung der Mittelungstechnik (mean; grüne Kurve) zweier Signale (rote und blaue Kurve). Diese Abbildung wurde über eine Computeranimation erstellt.

In der gemittelten grünen Kurve ist die Information über die Höhe der einzelnen Amplituden sowie die Latenz der Amplituden verloren gegangen. Die bis dato verwendete Mittelungstechnik bei der Ableitung von VEMP's stellt bei ihren Ergebnissen lediglich das grüne Signal dar.

2.3 Krankheitsbilder

2.3.1 Neuropathia vestibularis

Die Neuropathia vestibularis ist ein Synonym für die idiopathische, akute peripher-vestibuläre Störung. Bei der Neuropathia vestibularis handelt es sich um ein plötzlich auftretendes,

unilaterales vestibuläres Defizit. Das Innenohr ist, anders als bei weiteren neurootologischen Krankheitsbildern nicht betroffen, sodass eine Läsion der vestibulären Neurone angenommen wird. Bei des Weiteren unauffälligen Hirnfunktionen wird eine Läsion des N. vestibularis angenommen. Aw und Mitarbeiter stellten in einer Übersichtsarbeit 2001 unterschiedliche Studien zusammen, welche belegen, dass in erster Linie eine selektive Funktionsminderung/ Funktionsverlust des N. vestibularis superior oder des Ganglion vestibulare vorliegt und damit ein Ausfall des lateralen und anterioren Bogenganges sowie des Utriculus hervorgerufen wird. Selten zeigt der komplette N. vestibularis eine Funktionsstörung und rar sind Berichte über ein ausschließliches Defizit des N. vestibularis inferior (5, 44, 95). Ferner wurden eine Atrophy der Nervenfasern bzw. des Neuroepitheliums der Endorgane/ Rezeptoren diskutiert (101). Mit dem diagnostischen Tool der VEMP's kann bei einer Neuropathia vestibularis die Beteiligung der superioren und inferioren Nervenfasern sowie die Beteiligung der Endorgane beurteilt werden. Die Neuropathia vestibularis hat eine Inzidenz von 3,5 Fälle pro 100.000 Einwohner (japanische Studie) und tritt am häufigsten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf (20, 102).

Als Ursache für eine Neuropathia vestibularis wird unter anderem eine virale Infektion diskutiert. Die Ähnlichkeiten zu einer Infektion, mit unter anderem Herpes simplex Viren, stützen diese Annahme (4). Die Hypothese einer Entzündungsreaktion wird durch den plötzlichen Beginn, die Ausschüttung von Plasmaproteinen und C-reaktivem Protein sowie dem Ansprechen auf Kortikosteroide unterstützt (72, 109). Anamnestisch geht einer Neuropathia oft eine Infektion des Respirationstraktes voraus, sodass einige wissenschaftliche Arbeitsgruppen eine immunologische Genese postulieren (17, 60). Eine abschließende Wertung der Pathogenese der Neuropathia vestibularis fehlt bis heute.

Die Diagnose einer Neuropathia vestibularis kann durch die Anamnese und klinischen Untersuchungsmethoden in aller Regel ohne weitere apparative Untersuchungsmethoden gestellt werden. Im akuten Stadium ist weder eine Bildgebung (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) noch eine apparative Testung (bsp. Kalorische Testung) notwendig (108). Die charakteristischen Symptome bestehen aus einem plötzlich aufgetretenem Drehschwindel mit vegetativer Symptomatik (Übelkeit, Erbrechen) für zumeist Tage sowie gleichzeitig bestehender auditorischer und neurologischer Symptomfreiheit. Audiologische und neurologische Untersuchungen schließen eine Mitreaktion der Cochlea oder eine zentrale Ursache aus. Unter der Frenzelbrille zeigt sich ein horizontaler

Spontannystagmus mit rotatorischen Elementen, wobei die schnelle Komponente zur gesunden Seite schlägt. Der Nystagmus kann durch Provokation verstärkt werden und bleibt bei allen diagnostischen Manövern (bsp. Lageprüfung) gleich. Mittels Kopf-Impuls-Drehtest kann der auf der betroffenen Seite ausgefallene vestibulooculäre Reflex dargestellt werden. Ein pathologischer vestibulooculärer Reflex schließt die Diagnose einer zentralen Ursache (bsp. Kleinhirnfarkt) sicher aus (53).

2.3.2 Morbus Menière

Prosper Menière definierte 1861 eine Trias aus anfallsartigem Drehschwindel, mit einseitiger Hörminderung und Tinnitus als Morbus Menière. Die Angaben der Inzidenz variieren stark in der Literatur. Die Ätiologie ist bisher unbekannt. Histopathologisch zeigte sich in post-mortem Studien eine Assoziation mit einem Endolymphhydrops im Innenohr (53). Bei der Suche nach einer Erklärung für die Entstehung eines Endolymphhydrops wurde tierexperimentell der Nachweis geführt, dass durch eine Blockade des Saccus endolymphaticus ein Innenohrhydrops ausgelöst werden kann. Hieraus wurde abgeleitet, dass der Hydrops in vivo auf eine Resorptionsstörung zurückgeführt werden kann mit dem Hinweis auf Entzündungsreaktionen. Zitat: “Einen tieferen Einblick in die Vielfältigkeit der Pathogenese bieten moderne immunhistologische und immunhistochemische Untersuchungen. Dabei wurden Antigen-Antikörper-Reaktionen im Innenohr nachgewiesen.“ (106). Die bis dato aktuelle Krankheitstheorie nach Schulknecht (1993) beschreibt einen Druckanstieg im Endolymphraum, welcher zu einer Ruptur der Reissner-Membran und damit zu einer Durchmischung von Endo- und Perilymphe führt. Die daraus resultierenden Symptome bilden sich zurück, wenn die Membran nach einigen Stunden wieder verklebt und die Ionengleichgewichte sich wieder normalisieren.

Die Diagnose kann anamnestisch und klinisch gestellt werden. Die unterschiedlichen Gesichter der Menière-Anfälle variieren jedoch in Beginn, Dauer, Begleitsymptomen, freien Intervallen und Schweregrad, sodass die Diagnose einer M. Menière-Erkrankung anspruchsvoll sein kann. Die American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery hat 1995 folgende Diagnosekriterien zusammengestellt:

- zwei oder mehr Schwindelattacken von mindestens 20 Minuten Dauer,
- nachgewiesene Hörminderung bei mindestens einer Untersuchung,

- Tinnitus oder Ohrdruck im betroffenen Ohr und
- andere Ursachen klinisch ausgeschlossen sind.

Diese Kriterien sind bezüglich der Sicherung der Prognose als auch der Abgrenzung von Differenzialdiagnosen verbesserungswürdig (105). Weiterhin bleibt die Frühdiagnose eines M. Menière schwierig, da die Erkrankung nur in 20% der Fälle mit der klassischen Trias beginnt. In 40% markiert ein plötzlicher Hörsturz den Beginn, in weiteren 40% ein isoliert Minuten bis Stunden dauernder Drehschwindel. Klinische Diagnosekriterien wurden von Hais 1990 beschrieben: im akuten Stadium des Endolymphhydrops besteht ein Reiznystagmus zum betroffenen Ohr, nach dem Reißen der Reissner-Membran ein Ausfallnystagmus (Wechsel des Nystagmus zur Gegenseite) und bei Regeneration ein Erholungsnystagmus in Richtung der betroffenen Seite (52) Zur Identifikation muss daher der vestibulooculäre Reflex geprüft werden. Vervollständigt werden kann die vestibuläre Untersuchung durch apparative Diagnostik, in der Regel sollte der audiologische Status eruiert werden (Tonaudiogramm, Impedanz, Tinnitusbestimmung).

2.4 Ziel der Arbeit

Die Anatomie und Funktion des peripheren sowie zentralen vestibulären Systems ist komplex. Die Anforderungen an die Untersuchungsmethoden können bis dato nur unzureichend umgesetzt werden. Besonders die seitengetrennte und reproduzierbare Prüfung einzelner Endorgane des Vestibularorgans, wie dem Utriculus, ist bisher nicht ausreichend erfüllt. In Bezug auf die Diagnostik der Otolithenorgane, sind cervical- und oculär-vestibulär evozierte myogene Potenziale (cVEMP und oVEMP) mittlerweile unverzichtbar. Während die Sacculusprüfung mit cVEMP` s wissenschaftlich detailliert analysiert und klinisch etabliert ist, ist die Prüfung der Utriculusfunktion durch die relativ neue Entdeckung (94) und Evaluation der oVEMP` s (66, 68) mit unverändert bestehenden Messproblemen klinisch bisher nicht ausreichend sicher.

Am Universitätsklinikum des Saarlandes ist es 2012 gelungen, eine neue Ableittechnik für VEMPs zu entwickeln, mit dem es gelingt bei Anwendung von neuen Signalverarbeitungsstrategien (u.a. Nutzung der komplexwertigen Wavelet-Transformation (CWT) bei der Auswertung von Einzelsignalen) und durch Reize mit dem Reflexhammer bei

Fz, cervicale und oculäre VEMP`s zu generieren (57). Die ermittelten Potenziale haben eine hohe Auflösung, starke Amplituden und ein besseres Schmalbandrauschen (SNR) als dies bisher in der Literatur beschrieben wurde. In dieser Arbeit soll die neue Ableittechnik und die entwickelte Signalverarbeitungsanalyse in der Ableitung der oVEMP`s genutzt werden, um den Stellenwert dieser technischen Weiterentwicklung für die Messung von oVEMP`s in einer Patientengruppe mit einem einseitigen akutem vestibulären Defizit zu evaluieren.

3. Material und Methoden

3.1 Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv

Die Studie beinhaltet zwei Gruppen von Personen, 31 Probanden und 39 Patienten. Bei den Probanden handelt es sich um 13 Männer und 18 Frauen zwischen dem 18. und 34. Lebensjahr ohne relevante Vorerkrankungen, insbesondere ohne vestibuläre oder auditorische Beschwerden. Die Patientengruppe besteht aus einer Gruppe von Personen mit einseitiger, akuter peripher vestibulärer Störung unterschiedlicher Ätiologie. Dabei handelt es sich im Detail um 11 Patienten mit einem M. Menière und 28 Patienten mit einer Neuropathia vestibularis. Einschlusskriterium war ein einseitiges, akut aufgetretenes, vestibuläres Defizit, welches durch das Vorhandensein eines Spontannystagmus, mit Zunahme unter Provokation sowie einem einseitig gestörten vestibulooculären Reflex, dokumentiert war. Zusätzlich konnte die typische Anamnese eines neuauftretenden Drehschwindels erhoben werden. Andere Ursachen für die Symptome konnten ausgeschlossen werden. Das Alter der 16 Männer und 23 Frauen lag zwischen dem 24. und 80. Lebensjahr.

3.2 Datenerhebung

Für die Diagnostik wurde eine Messplattform unter Beachtung des Medizinproduktegesetz entwickelt, deren Komponenten alle das CE-Zeichen tragen. Weiterhin liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes über die Registrierung von VEMPs bei Patienten mit dieser Messplattform vor (Kenn.-Nr. 202/13). Als Rechner wurde ein PC der Marke Hyndai, iTMC, mit einem Intel®Core i7, 64 Bit, 3,4 GHz Prozessor genutzt. Sein Arbeitsspeicher verfügt über 8GB. Hieran angeschlossen wurde ein 19“ Zoll-Monitor der Marke ViewSonic. Zur Messung der EMG-Potentiale wurde ein 24Bit-Low-Noise Bioamplifier der Firma gtec, Österreich eingesetzt. Dieser Verstärker ist ebenfalls nach MPG IIa zugelassen.

Die graphische Oberfläche der Software ist in der nachfolgenden Abbildung 7 dargestellt: Mit der eigens für die Messung von VEMP`s programmiert Software können oculär- und cervical-evozierte VEMP`s aufgezeichnet werden. Die klinischen Angaben sind im Detailfeld (oben

rechts) dargestellt. Des Weiteren werden hier auch der Ort der Ableitung sowie eine mögliche Diagnosevorwahl eingegeben. Neben dem Feld mit den Patientendaten (oben Mitte) ist links eine Kontrolle der Elektrodenimpedanzen und -parameter implementiert. Darunter werden Spannungsverlauf der Spulenspannung und die sich daraus ergebene Triggerung angezeigt d.h. die Anzahl der gezählten Hammerschläge. Es wird die gemittelte n10-Amplitude und die n10-Latenz der rechten und linken Seite aufgeführt sowie die Analyse der Einzelsignalmessungen (Singleweeps-Darstellung) für den Betrachter farbig aufgearbeitet. Gestartet und gestoppt wird die Messung mit den Schaltfeldern im grün hinterlegten Bereich.

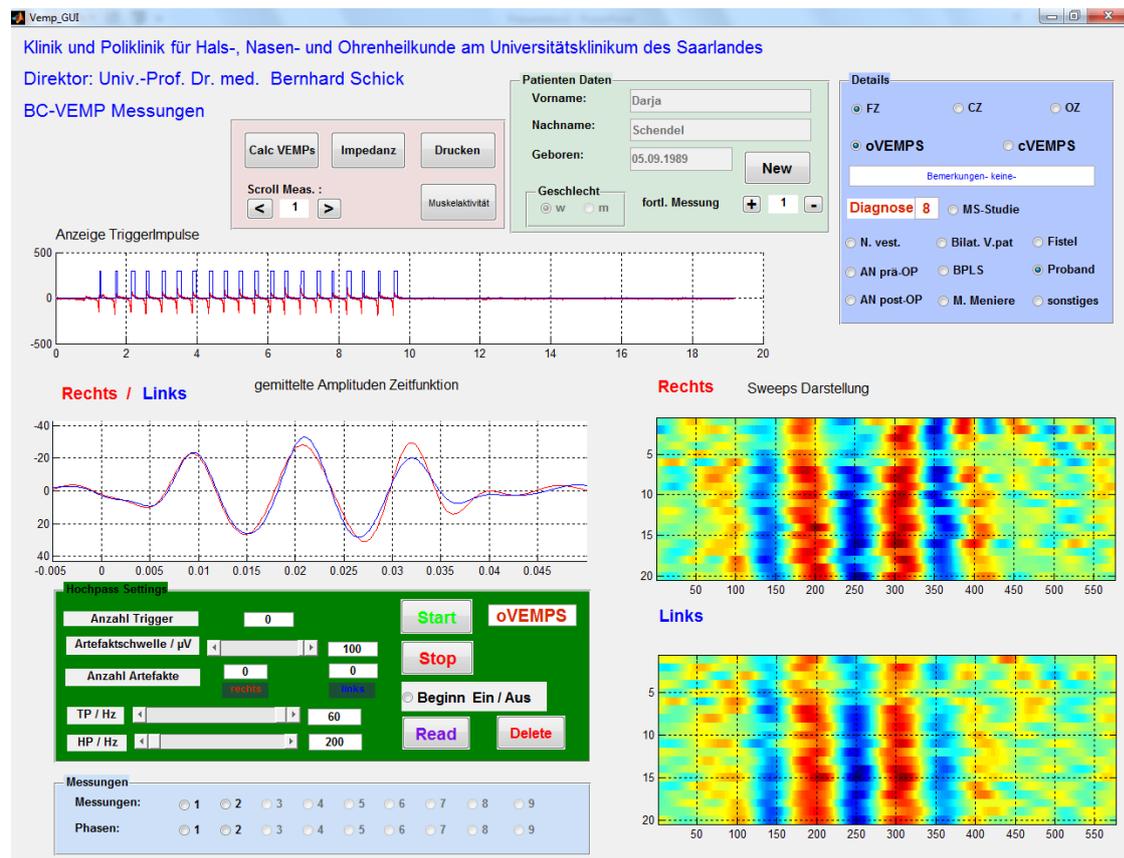


Abb.8: Darstellung der Oberfläche zur VEMP-Registrierung. Vor einer Messung müssen unterschiedliche Parameter festgelegt werden (vgl. Text). Anschließend sind die gemittelten Werte (n10-Amplitude und n10-Latenz) sowie die Einzelsignale (Sweeps-Darstellung) für den Betrachter farbig aufgearbeitet sichtbar.

Die abgeleiteten oVEMP's sind Biosignale, d.h. analoge Signale. Um aus diesen kontinuierlichen Daten digitale Daten zu erhalten, wurde das analoge Signal nur an festgelegten Stellen abgetastet. Die Zeitdifferenz zwischen zwei solchen Abtaststellen beträgt genau $104\mu\text{s}$. Analog zur Zeitbasis muss auch die Spannung digitalisiert werden. Dieser Spannungshub erfolgt dabei mit einer Hubgröße von 30nV (1nV entspricht 10^{-9}V), das bedeutet alle 30nV ein anderer Wert für die gemessene Spannung generiert wurde. Das somit wert- und zeitdiskrete Signal kann nun vom Computer erfasst, gespeichert und weiterverarbeitet werden. Jedes einzelne VEMP-Signal wurde dabei als ein Vektor mit 576 Werten betrachtet. Dies entspricht einer Zeitspanne von 60ms , wobei diese von -5ms bis $+55\text{ms}$, bezogen auf den Triggerpunkt reicht. Mit einem Hochpassfilter von 60Hz und einem Tiefpassfilter von 200Hz konnten die Einzelsignale anschließend von Störungen befreit werden. Somit wurde sichergestellt, dass das gemessene Signal nur Frequenzanteile zwischen 60Hz und 200Hz beinhaltet. Zusätzlich kam ein Artefaktfilter zum Einsatz

3.3 Untersuchungsaufbau

Der Untersuchungsaufbau entspricht dem aktuell vorgeschlagenen Aufbau in der Literatur (57, 113) und ist in nachfolgenden Abbildung dargestellt.



Abb.9: Messaufbau für die Erfassung von vibrationsinduzierten oVEMP's. Zu sehen ist die Lagerung des Patienten mit leicht erhöhtem Oberkörper, die Platzierung der Oberflächenelektroden unterhalb der Augen und am Sternum sowie die Platzierung der Spule an der Stirn-Haar-Grenze (Fz). Um eine Vorspannung des M. obliquus inferior zu erhalten, war eine Blickfixation der Decke, während der Applikation von Vibrationsreizen mit dem Hammer notwendig.

Die Durchführung wurde in einem schallisolierten Raum zur Reduktion von Störsignalen durchgeführt. Für die Untersuchungen befand sich die Person auf dem Rücken liegend auf einer Liege. Der Kopf war durch ein Kopfkissen leicht erhöht. Zunächst wurde die Haut mit einem Peelinggel (Skin preparation Gel; Nikon Kohden Corporation; Rosbach, Deutschland) gründlich gereinigt, um nachfolgend Oberflächenelektroden unterhalb der Augen anzubringen. Die bipolare Messung wurde mit Oberflächenelektroden (Ag/ AgCl) durchgeführt, welche mit einem Gel (Nikon Kohden Corporation; Rosbach, Deutschland) auf der Haut befestigt wurden. Die Messelektroden unterhalb der Augen wurden nahe den Unterlidern über dem M. obliquus inferior angebracht. Die Referenzelektroden wurden darunter positioniert, ohne dass sich beide Elektroden überlappten. Eine Elektrode zur Erdung wurde auf dem Sternum sowie median auf der Kopfmittle (C7) platziert. Die Impedanz der Elektroden lag jeweils unterhalb 10k Ω . Während der Untersuchungsdurchgänge sollte die Person versuchen, den gesamten Körper möglichst zu entspannen und mit dem Blick zur

Decke eine dort befestigte Markierung zu fixieren. Hierdurch wurde eine Vorspannung des M. obliquus inferior erreicht.

3.4 Stimulus und Triggermechanismus

Der zur Auslösung eines Vibrationsreizes genutzte EMF-Trigger (electromotive force = elektromotorische Kraft) nutzt die Erzeugung von Spannung durch eine Magnetfeldänderung (57). Mittels eines Troemner-Reflexhammers werden leichte Schläge am frontal-medialen Punkt der Stirn-Haargrenze (Fz) appliziert. Der Kopf des Hammers wurde mit einem Magneten modifiziert und eine runde Drahtspule mit einem Durchmesser von 4cm wurde zu Beginn der Messung auf Fz platziert (vgl. Abbildung 10a-d).

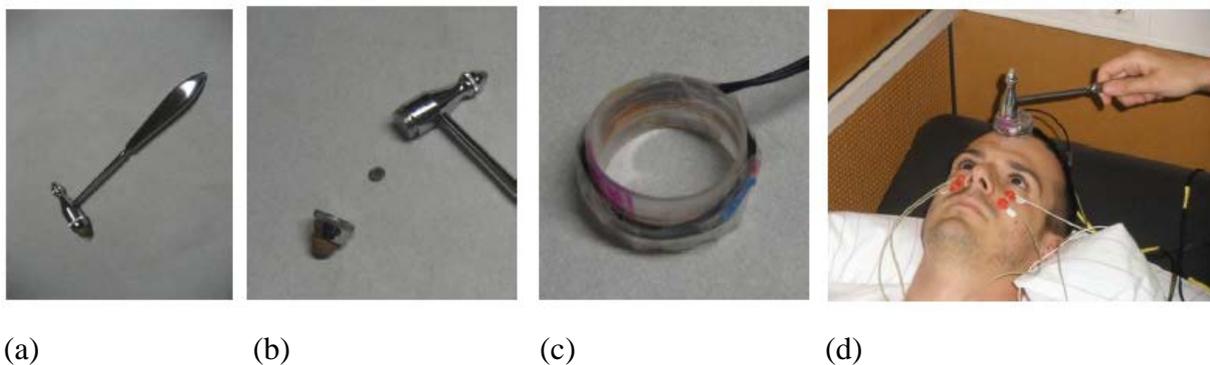


Abb.10: (a) Kliniküblicher Troemner-Reflexhammer; (b) Modifikation des Hammerkopfes mit einem Magnet; (c) selbsthergestellte Drahtspule; (d) Ein Ausschnitt des Versuchsaufbaus, welcher die Elektrodenlage unterhalb der Augen im Verhältnis zu dem Applikationsort des Vibrationsreizes bei Fz darlegt.

Bei den Schlägen wurde der Hammer durch die Spule geführt, wodurch nach der Lenz'schen Regel eine Spannung erzeugt wird. Durch die Änderung im Magnetfluss kann damit die Bewegung des Hammers erfasst werden. Ein weiterer Vorteil dieser Detektion liegt in der physikalischen Eigenschaft, dass die induzierte Spannung zum einen proportional zur Geschwindigkeit und zum anderen richtungsabhängig ist. Das heißt, die Bewegungen des Hammers nach unten ergibt einen positiven, die Bewegungen nach oben einen negativen Verlauf der Spannung. Des Weiteren spiegelt die zeitliche Ableitung der Geschwindigkeit die Beschleunigung wieder und ist dadurch ideal zur Auswertung der aufgezeichneten Induktionsspannung geeignet. Die folgende Abbildung 11 soll die Berechnung des

Triggerpunktes und Aufschlagpunktes, welche mit dem gerade erläuterten Induktionsgesetz möglich ist, darlegen. Hierfür wurde die induzierte Spannung in der Spule dargestellt (violett) sowie das daraus ermittelte Triggersignal (schwarz). Die dargestellten Achsen zeigen die Kalibrierung der Messungen. Hierzu wurde ein Beschleunigungssensor am Hinterkopf des Patienten befestigt. Der Sensor war so orientiert, dass seine z-Richtung nach hinten, die x-Achse nach rechts und die y-Achse nach unten gerichtet waren. Mit diesen referenzierenden Messungen konnte die Hysterese des Hammerschlages genau eingestellt werden.

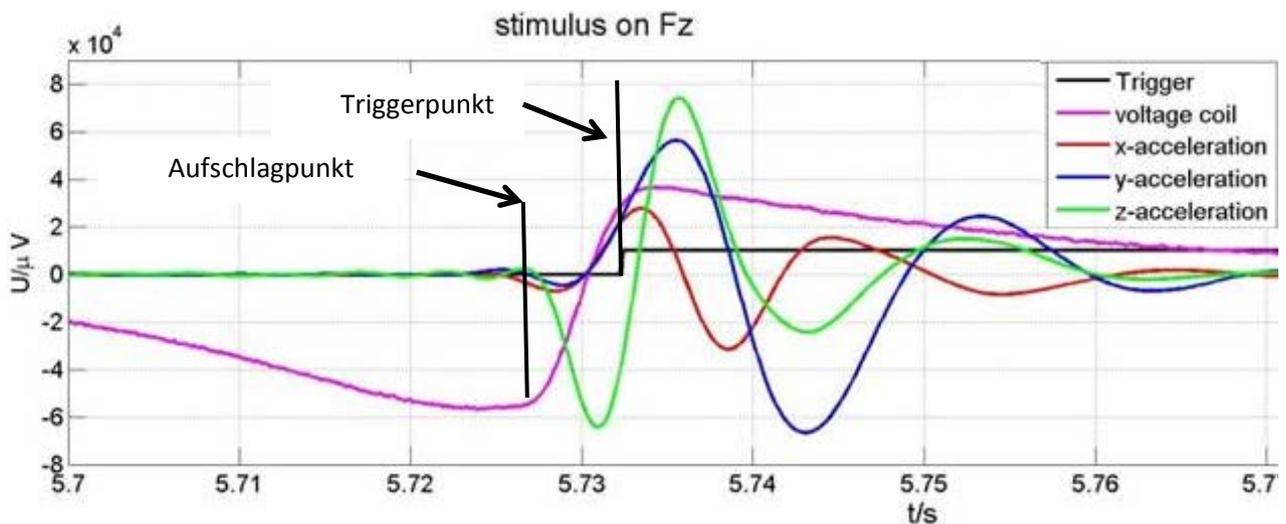


Abb. 11: Dargestellt ist in der Abbildung der Verlauf der Induktionsspannung in der Spule (violett) und das Triggersignal (schwarz). Die anderen Signale sind Beschleunigungskomponenten eines am Hinterkopf befestigten Beschleunigungssensors (rot, blau, grün) und waren für die Referenzmessung zur Bestimmung der Hysterese des Hammerschlages notwendig.

Abbildung 11 verdeutlicht, dass zwischen dem Aufschlag des Hammers und dem Triggerzeitpunkt aus physikalischen Gründen eine Latenz von 64 Samples liegt, was bei einer Abtastrate von 9.600Hz einen zeitlichen Versatz von 6,66ms entspricht. Durch die hochsynchroner Aufzeichnung des Messsystems (mit 2,4576MHz) ist diese Zeitkonstante immer gleichbleibend. Der zeitliche Versatz in der Hysterese des Hammerschlages (min. Beschleunigung entspricht $U_{ind} = 50\mu V$ vs. max. Beschleunigung entspricht $U_{ind} = 80\mu V$) beträgt dabei weniger als $312\mu s$ oder $\pm 156\mu s$ vom Mittelwert aus. Diese geringe Latenzverschiebung ist ebenfalls für die später noch aufgeführte automatisierte Auswertung sehr entscheidend.

Die folgende Abbildung 12 zeigt die gemessenen Rohdaten: im oberen Teil der Abbildung ist die Triggerung, im unteren Teil das parallel hierzu erfasste EMG des oculären Reizes seitentrennt und zeitsynchron dargestellt.

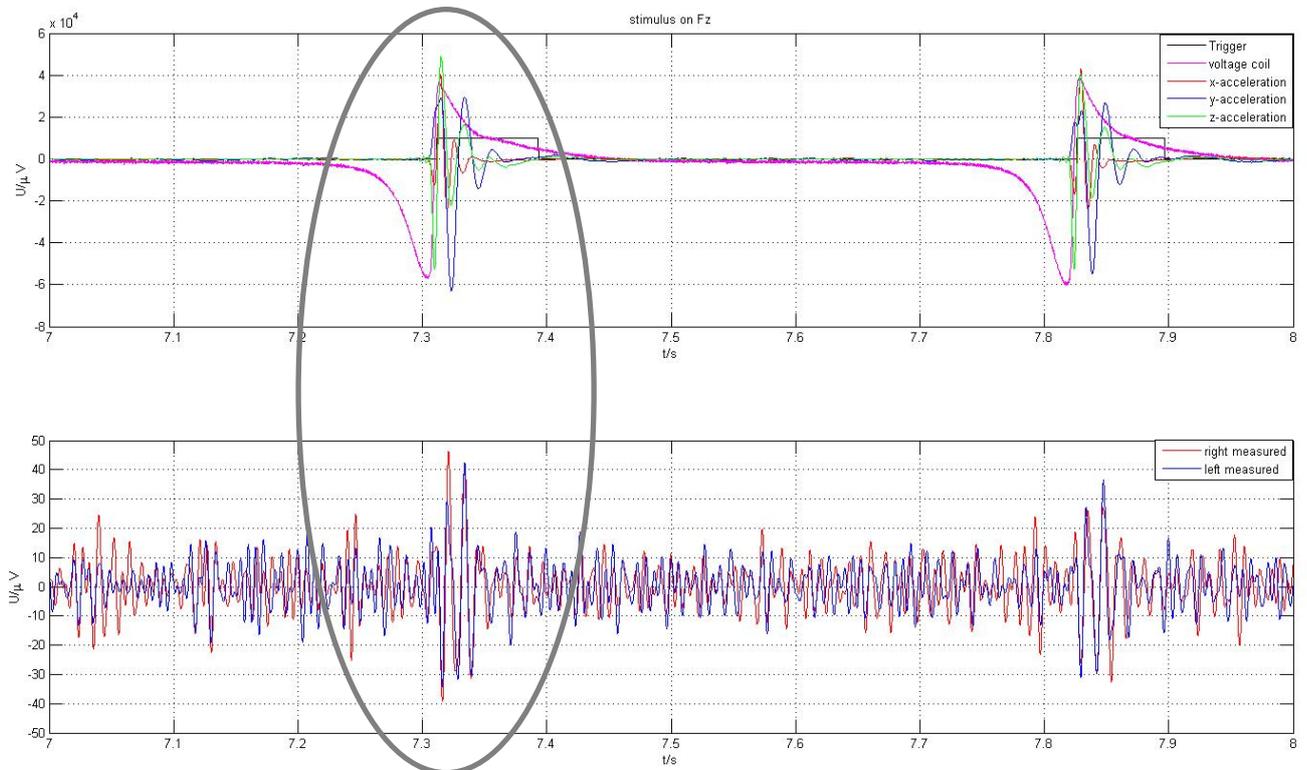


Abb. 12: Mittels grauem Kreis hervorgehoben sind im oberen Teilbild die Darstellung des Triggermechanismus sowie im unteren Teilbild die gemessenen Potentiale des oculären Muskels.

3.5 Datenauswertung

3.5.1 Grundlage der Auswertung

Oculär-vestibulär evozierte Potenziale bestehen aus einer Serie von negativen und positiven Peaks. Ein initial negativer Peak erscheint mit einer Latenz von $\sim 10\text{ms}$ (n10) und wird als erste Salve der Muskelaktivierung als besonders wichtig gewertet, da sie der Utriculusreizung zugeordnet wird. Bis dato ist die Betrachtung und Auswertung der gemittelten n10-Amplituden und der daraus berechneten Asymmetrie ratio (AR), das heißt das interaurale Amplitudenverhältnis, der Goldstandard zur Feststellung eines vestibulären Defizits im Bereich des Utriculus (66). In Anlehnung an auditorische evozierte Potenziale kann eine Minderung der n10-Amplitude durch ein Defizit von neuronalen Elementen beispielsweise den Haarzellen oder Ganglionzellen und/ oder durch einen Verlust von Synchronität zwischen den afferenten Nervenfasern entstehen (98).

Für die Erfassung der Synchronität ist eine Betrachtung der einzelnen VEMP-Signale notwendig. Hierdurch ist es möglich Merkmale abzubilden, deren Ausprägungen in dem gemittelten Signal verloren gehen. Eine Kombination von Einzelsignalauswertung bei vestibulär evozierten myogenen Potenzialen ist bisher nicht beschrieben worden und soll deshalb im folgenden Text skizziert werden, um die angewandte Methodik darzustellen.

3.5.2 Analysealgorithmus

Um Einzelsignale aus den Rohdaten zu filtern, wird ein spezieller Analysealgorithmus verwendet (57). Dieser Algorithmus durchsucht das gemessene Potential nach morphologischen Strukturen deren Ausprägungen dem VEMP-Signal entsprechen. Die Idee für einen solchen Algorithmus basiert auf den Arbeiten von Rosenblum und Pikovsky 1996/1997. Sie zeigen, dass chaotisch oszillierende Systeme eine lineare Phasenbeziehung haben, obwohl die Amplitude nicht korreliert (90, 92). Als Analysewerkzeug für die Auswertung von den erhobenen oVEMP-Daten wurde die komplexwertige Wavelet-Transformation herangezogen (CWT). Mit der Wavelet-Transformation hat man die Möglichkeit diese morphologischen Strukturen besonders gut abzubilden.

3.5.3 Die Phasen-Vektoren

Abbildung 13 stellt eine Computersimulation dar. Sie zeigt, welche Informationen durch die Berechnung von Einzelsignalen nicht verloren gehen. Mit Hilfe der Abbildung soll zum einen die augenscheinlich kaum zu erkennende Veränderung eines reinen VEMP-Signals durch äußere Faktoren als auch der Informationsgewinn durch die Darstellung mit Hilfe der CWT verdeutlicht werden. Der obere Bildteil (a) zeigt gemittelte n10-Amplituden, bestehend aus jeweils 30 Einzelmessungen, sowie die Veränderung des reinen Signals (rot) durch Verunreinigungen. Der untere Bildteil (b) bildet der Phasen-Synchronisations-Vektor bzw. die Funktion der n10-Amplituden, analysiert durch die Wavelet-Transformation. Das rote Signal spiegelt ein gemitteltes Ergebnis eines reinen VEMP-Signals wieder. Zu diesem reinen gemittelten VEMP-Signal wird ein zufälliges Hintergrundrauschen superponiert (noise; blaues Signal) bzw. ein Phasenrauschen (Laufzeitveränderung) addiert (phase jitter; schwarzes Signal). Letztlich wird mit dem grünen Signal das gemittelte Ergebnis eines reinen VEMP Signals dargestellt, welches durch ein zufälliges Hintergrundrauschen superponiert sowie mit einem zufälligen Phasenrauschen beeinflusst wurde (phase jitter + noise).

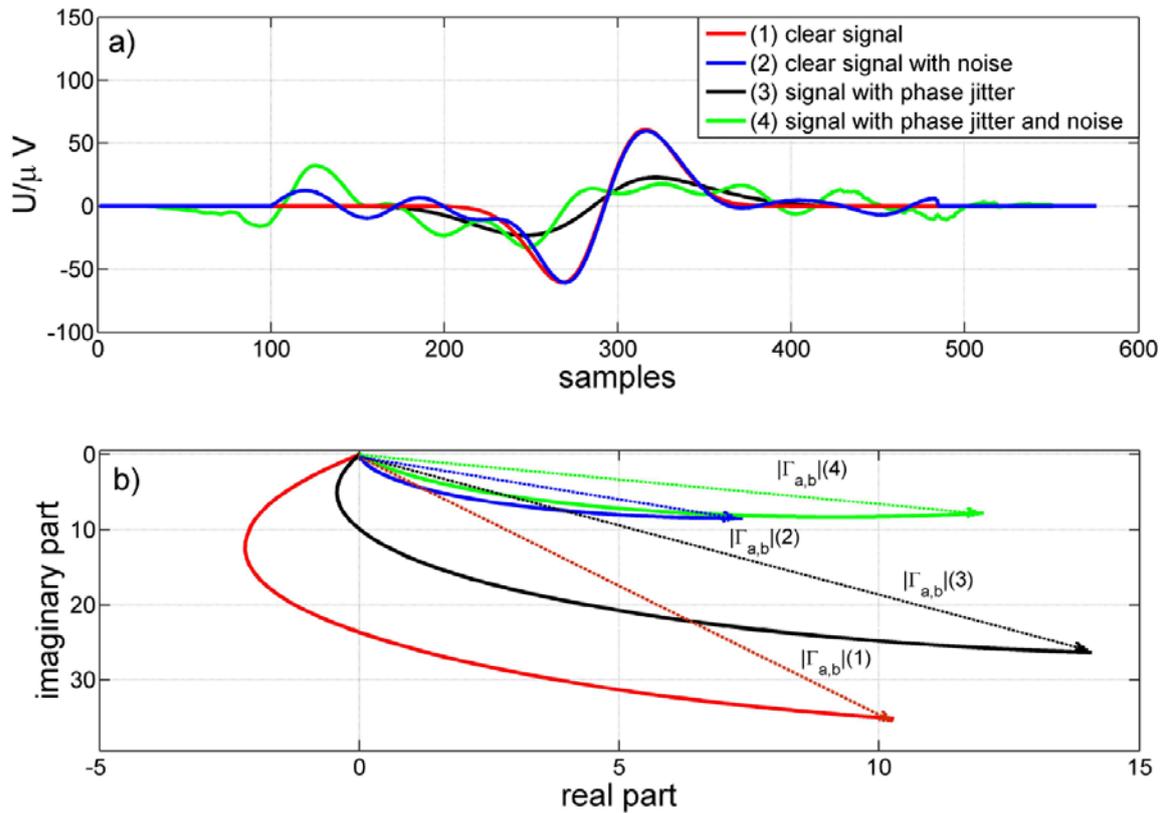


Abb. 13: aus Hecker et al., 2013 zeigt eine Computersimulation von gemittelten n10-Amplituden (30 Einzelmessungen in jeder Matrix) im oberen Teilbild (a) sowie deren Phasen-Synchronisations-Vektor im unteren Teilbild (b), welche durch die Bearbeitung mit der Wavelet-Transformation geliefert wurde. Das rote Signal bildet ein reines VEMP-Signal, das Blaue ein durch Rauschen verändertes VEMP-Signal, das Schwarze ein durch Phasenrauschen verändertes Signal ab. Das grüne Signal ist sowohl durch ein Hintergrundrauschen als auch durch eine Laufzeitveränderung beeinflusst.

Die simulierten Signale in Abbildung 13(a) wurden nun mit Hilfe der komplexen Wavelet-Transformation (CWT) in Abbildung 13(b) als Kurven dargestellt: Die Distanz vom Ursprung bis zum Ende einer jeden gebogenen Kurve $|\Gamma_{a,b}|(X)$ ergibt einen Abstandswert, den Phasen-Synchronisations-Vektor $|\Gamma_{a,b}|$. Die Darstellung der simulierten VEMP-Signale als Vektoren verdeutlicht die Beeinflussung der reinen Signale durch äußere Parameter und hilft bei bloßer Betrachtung im klinischen Alltag eine Aussage über das VEMP-Signal zu treffen. Bei der Betrachtung des roten und blauen VEMP-Signals wird dies besonders deutlich: in Abbildung 13(a) ist bei der Betrachtung kein großer Unterschied der Signale zu erkennen. Werden die VEMP-Signale jedoch als Vektoren abgebildet (b) wird die Differenz bewusst. Aus diesen

Ausführungen erkennt man, dass der Phasen-Synchronisations-Vektor weitere Merkmale extrahiert, deren pathophysiologische Bedeutung bis dato noch völlig unklar ist.

Ein weiteres Merkmal kann aus der Orientierung der beiden Phasen-Synchronisations-Vektoren gewonnen werden. Der so genannte Phasen-Verschiebungs-Vektor $\Delta\Phi$. Dieser Vektor beschreibt den Abstand zwischen den beiden Phasen-Synchronisations-Vektoren. Als Differenzvektor kann er ähnlich der Asymmetrie ratio zum Seitenvergleich herangezogen werden. In der nächsten Abbildung 14 wird diese Zuordnung graphisch anhand einer Vektordarstellung gezeigt. In dieser Abbildung werden mit den Farben Rot und Blau die Phasensynchronisationsvektoren (exemplarisch für rechts und links) beschrieben.

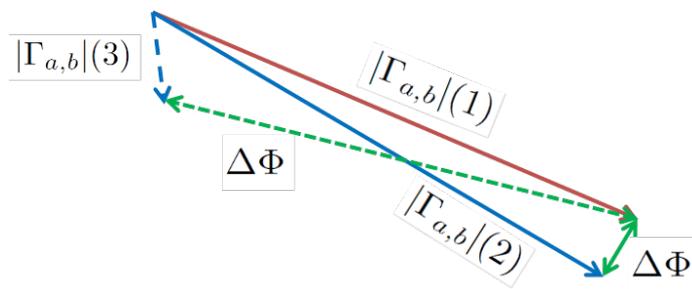


Abb. 14: Dargestellt ist anhand dreier Vektoren die Bildung des Phasen-Verschiebungs-Vektors (grün). Dieser bildet den Differenzvektor zwischen dem roten Vektor und dem blauen Vektor. Je kleiner der Phasen-Verschiebungs-Vektor ist, desto ähnlicher sind sich die Einzelsignale beider Messseiten.

Der grüne Vektor verbindet nun die beiden Endpunkte der zuvor beschriebenen Vektoren. Vergleicht man mit Hilfe dieses Vektors nun die linke und rechte VEMP-Messung eines Gesunden, sollte dieser Vektor klein sein.

3.6 Statistik

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung des IBM SPSS Statistics Standard Programms durchgeführt. Neben der rein deskriptiven Statistik werden die Häufigkeitsverteilungen der Merkmale angegeben. Zusätzlich zu diesen Häufigkeitsverteilungen ist auch die Normalverteilung in dem jeweiligen Histogramm

eingetragen. Weiterhin wird die Abweichung dieser Verteilungskurve von der Normkurve mittels der Schiefe und der Wölbung angegeben (107).

Mittels t-Test für unabhängige Stichproben wurde für die Gruppenstatistiken der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Dabei wird ein Wert von $p < 0,05$ als signifikant unterschiedlich angesehen sowie ein p-Wert von 0,001 als hoch signifikant unterschiedlich gewertet. Grundlage für diesen Test ist die Normverteilung der Grundgesamtheit bzw. die Varianzgleichheit der Datenmerkmale. Diese wurde zuvor mit dem Levene-Test geprüft. Wurde dabei festgestellt, dass die Varianzgleichheit signifikant unterschiedlich ist ($p < 0,05$), so wurde der t-Test automatisch mit modifiziertem Freiheitsgrad (df) durchgeführt.

Für die Berechnung von Normwerten wurde das 95%-Konfidenzintervall herangezogen. Mittels Boxplot werden der Median, das 25% und 75%-Quantil, das Maximum und Minimum sowie Ausreißer angegeben. Die Erstellung der Graphen erfolgte mithilfe der Software Prism® (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

Als Messparameter für die Utriculusfunktion wird in den abgeleiteten positiven und negativen Peaks die maximale n10-Amplitude in μV sowie die dazugehörige Latenz in ms zur Beurteilung herangezogen. Hierbei wurde u.a. die statistische Signifikanz der verschiedenen Messwerte beurteilt (30). Bei der Beurteilung zwischen gesund und defizitär ist die Asymmetrie ratio (AR) bis dato der Goldstandard und wurde entsprechend in den statistischen Auswertungen berücksichtigt (32, 33, 94). Die AR als Differenz der n10-Amplituden zwischen dem betroffenen und nicht betroffenen Ohr bzw. die Differenz der größer und der kleiner gemessenen Amplitude, wurde mit Hilfe der Jongkees-Formel, berechnet:

$$AR = \left(\frac{\text{größere n10 - Amplitude} - \text{kleinere n10 - Amplitude}}{\text{größere n10 - Amplitude} + \text{kleinere n10 - Amplitude}} \right)$$

Diese Formel liefert einen Wert zwischen 0 und 1. Eine AR von 0 wird als symmetrische Utriculusfunktion beidseits gewertet, während ein AR von 1 als einseitiger Utriculusausfall angesehen wird (67). Berechnete Angaben zum Konfidenzintervall bzw. mehrfache Standardabweichungen können jedoch Ergebnisse liefern, die rechnerisch eine AR von < 0 ergeben. In diesen Fällen wurde das Ergebnis mit 0 definiert.

Für die Darstellung der Asymmetrie ratio sowie des Phasen-verschiebungs-Vektors wurde außerdem die Darstellung der Ergebnisse mittels einer Kurtosis gewählt.

Für die Bearbeitung der Test-Retest Reabilität wurde die Pearson-Korrelation genutzt. Bei dem Vergleich der Messungen nimmt die Funktion einen Wert von 1 an bei identischen Messungen. Für nicht korrelierte Funktionen beträgt der Wert 0. Ein Wert $> 0,8$ gilt als gute Korrelation (107).

Zur Beurteilung der diagnostischen Güte des verwendeten Messverfahrens wurden die Ergebnisse des Normkollektives mit dem Gesamtkollektive der Patienten mit einem peripher vestibulären Defizit (Patientenkollektiv mit Neuropathia vestibularis + Patientenkollektiv mit Morbus Menière) in einer ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristics) und einer Vier-Felder-Tafel verglichen (10, 58).

Die ROC-Kurve ist eine Möglichkeit der graphischen Darstellung, die die Trennschärfe eines Diagnoseverfahrens veranschaulichen soll. Sie wurde als Klassifikation für die n10-Amplitude in der vorliegenden Studie herangezogen. Es werden die Richtig-Positiven Ergebnisse (Abszisse) gegen die Falsch-Positiven Werte (Ordinate) aufgetragen. Bei einem Wert $x = y$, deutet dies auf einen rein zufälligen Charakter hin. Diese Möglichkeit wird von einer Diagonalen symbolisiert. Davon positiv abweichende Funktionen besitzen einen Trennungskarakter. Das heißt, ein Diagnoseverfahren ist umso besser, je weiter sich die ROC-Kurve von der Diagonalen weg biegt. Als wichtige Kennzahl wurde bei der ROC-Kurve die AUC (Area under the curve) angegeben. Hierbei sind die Trennungseigenschaften umso besser, je mehr sich die AUC dem Wert 1 nähert. (137, 136).

Mit einer Vier-Felder-Tafel kann die Berechnung der Sensitivität und Spezifität eines binären Klassifikators erfolgen. Sie wurde für die Darstellung der Asymmetrie ratio genutzt.

4. Ergebnisse

4.1 Kontrollkollektiv

4.1.1 n10-Amplitude

Bei allen Personen der Kontrollgruppe ($n = 31$) konnte eine n10-Amplitude, welche im EMG den ersten negativen Peak nach einer Latenz von 10ms beschreibt, bestimmt werden. Der Mittelwert der n10-Amplituden wurde seitengetreunt ermittelt und betrug für die rechte Messeite $19,85\mu\text{V}$ mit einer Standartabweichung von $\pm 9,22\mu\text{V}$ sowie $20,69\mu\text{V}$ mit einer Standartabweichung von $\pm 11,36\mu\text{V}$ für die linke Messeite. Der mittels zweiseitigem t-Test ermittelte p-Wert ergab 0,75 bei $F(1,60) = 0,509$. Somit existiert kein signifikanter Unterschied. Der zuvor ausgeführten Levene-Test auf Varianzgleichheit ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,478$).

Für einen Vergleich der Kontrollgruppe mit den Patientengruppen wurden die seitengetreunten Messergebnisse der Kontrollgruppe zu einem Gesamtkollektiv/Kontrollkollektiv ($n = 62$) addiert. Der Mittelwert der n10-Amplitude betrug hierbei $20,27\mu\text{V}$ mit einer Standartabweichung von $\pm 10,26\mu\text{V}$ und einem Medianwert von $18,7\mu\text{V}$. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen $17,66$ – $22,87\mu\text{V}$.

n10-Amplitude

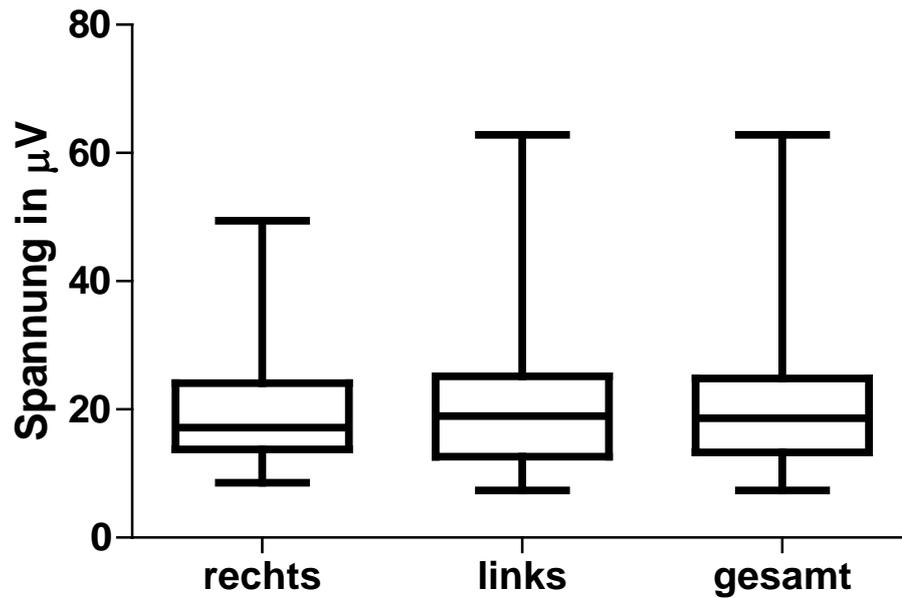


Abb.15: Darstellung der n10-Amplitude des Kontrollkollektives als Boxplot. Die Abbildung zeigte die Ergebnisse der rechten und linken Messseite sowie beider Seiten zusammen (gesamt). In der statistischen Auswertung fand sich keine signifikante Differenz zwischen der linken und rechten Messseite ($p = 0,75$).

Entsprechend der Häufigkeit der Werte ergibt sich nachstehende Verteilung mit eingetragener Verteilungskurve. Da sich der Mittelwert der Verteilung rechts vom Medianwert befindet ergibt sich eine rechtsschiefe Verteilung ($v = 1,732$; vgl. Abbildung 16).

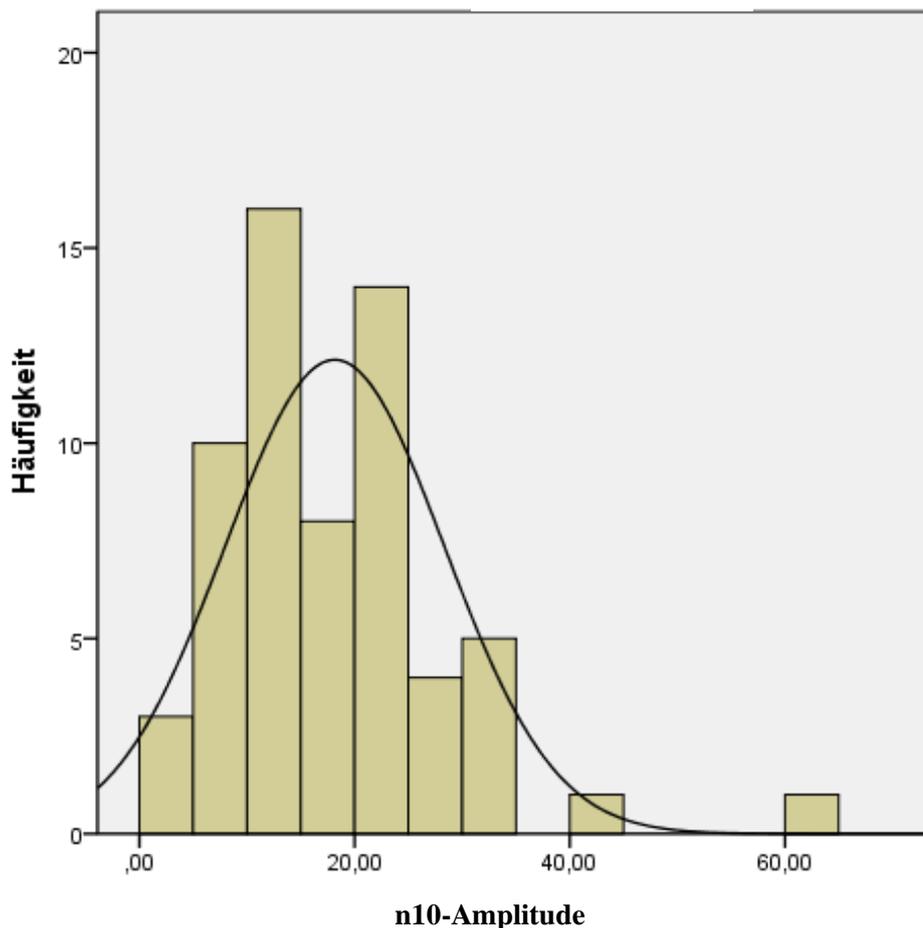


Abb.16: Häufigkeitsverteilung der n10-Amplitude mit eingezeichneter Verteilungskurve für die komplette Kontrollgruppe. Es besteht eine rechtsschiefe Verteilung ($v = 1,732$).

4.1.2 n10-Latenz

Die n10-Latenz, definiert als Zeit zwischen dem Beginn des Triggers bis zum Peak der n10-Amplitude, betrug $10,30 \pm 0,81\text{ms}$ für die rechte Messseite und $10,33 \pm 0,88\text{ms}$ für die linke Messseite. Der auf diesem Wert durchgeführte zweiseitige t-Test ergab einen p-Wert von 0,91, sodass kein signifikanter Messunterschied zwischen der rechten und linken Seite bestand ($F(1,60) = 0,191$). Auch der hier durchgeführte Levene-Test auf Varianzgleichheit ergab einen p-Wert von 0,664, d.h. die Varianzen sind nicht unterschiedlich.

Bei den n10-Latenzen wurde für das Gesamtkollektiv ($n = 62$) ein Mittelwert \pm Standardabweichung von $10,32 \pm 0,84\text{ms}$ bzw. der Median mit $10,42\text{ms}$ berechnet. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen $10,10 - 10,53\text{ms}$.

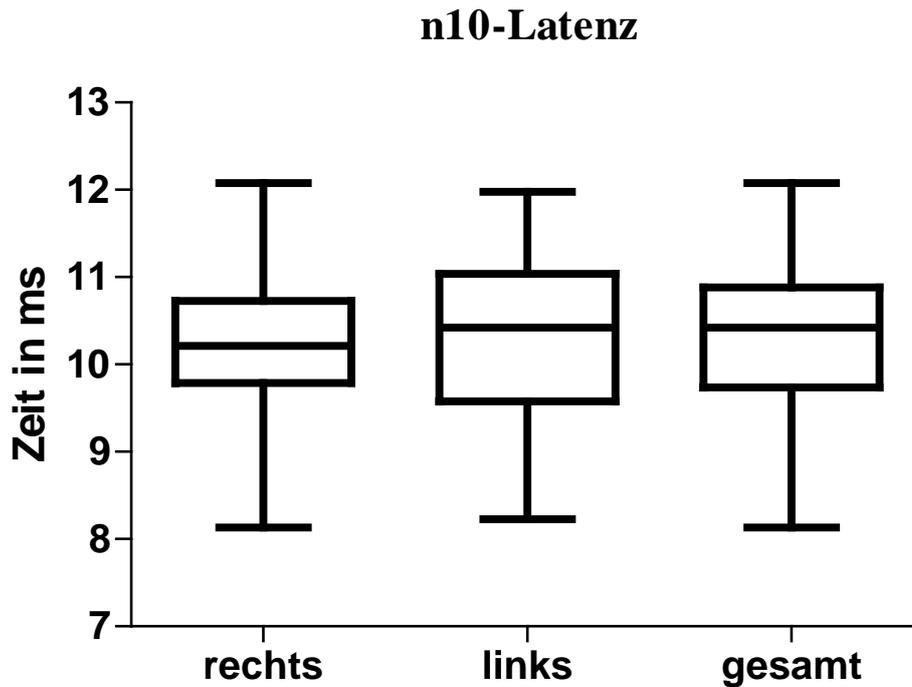


Abb.17: Darstellung der n10-Latenz des Kontrollkollektives als Boxplot. Es zeigt die Ergebnisse der rechten und linken Messeite sowie des Normkollektives (gesamt). Mit $p = 0,91$ wurde kein signifikanter Seitenunterschied zwischen der rechten und linken Messeite berechnet.

Im Gegensatz zur Amplitudenverteilung der Häufigkeit erkennt man in der nachstehenden Abbildung, dass sich der Median und der Mittelwert der Verteilung kaum unterscheiden (Unterschied ca. $100\mu\text{s}$). Die Berechnung der Schiefe ergab dabei einen Wert von $v = -0,343$, welcher auf eine gute Übereinstimmung mit der Gaussverteilung hinweist (theoretisch gilt hier $v = 0$). Rechnerisch ergibt sich eine linksschiefe Häufigkeitsverteilung.

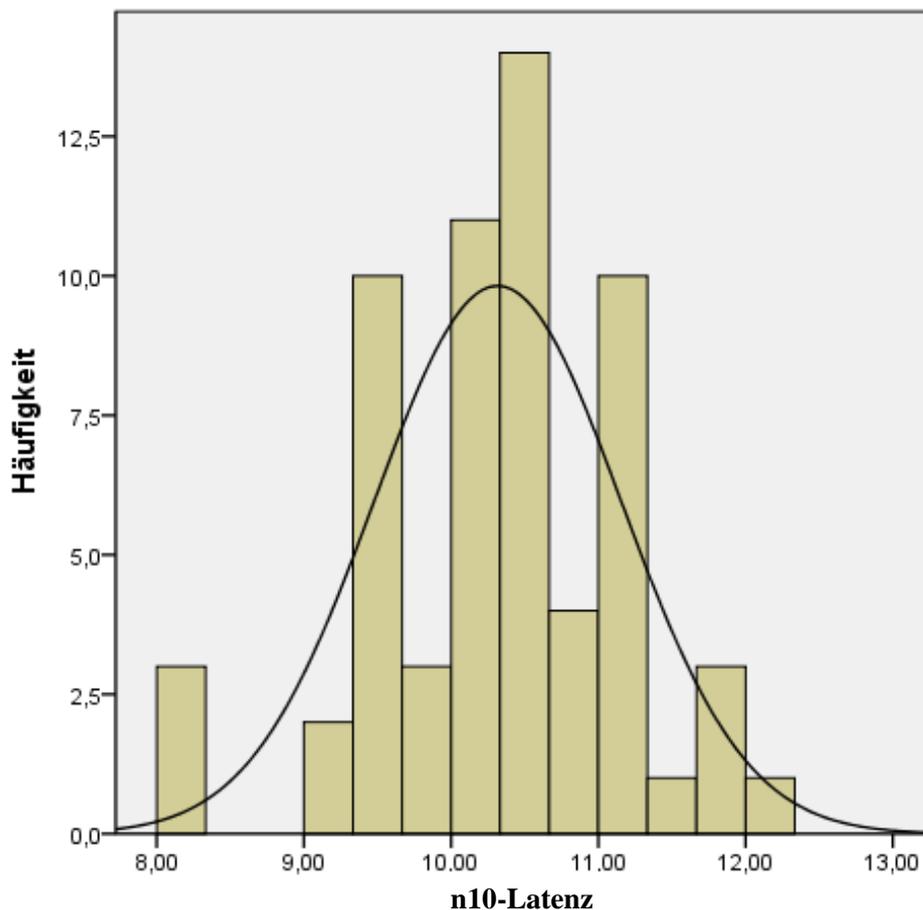


Abb.18: Häufigkeitsverteilung der n10-Latenz mit eingezeichneter Verteilungskurve für die komplette Kontrollgruppe. Es besteht mit $v = -0,343$ keine nennenswerte Schiefe.

4.1.3 Test-Retest Reabilität

Zur Evaluation der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurden bei einem Probanden wiederholte Ableitungen von oVEMP's zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Das Intervall zwischen der ersten Messung und der wiederholten Messung betrug 4 Wochen.

In der nachfolgenden Abbildung ist dieser Sachverhalt aufgezeigt: Im linken oberen Quadranten wird die erste Messung sowie im rechten oberen die wiederholte Messung gezeigt. Darunter wurde getrennt nach Messzeitpunkten die jeweilige Seite miteinander verglichen. Bei der ersten Messung beträgt die absolute Differenz der n10-Amplitude $0,9\mu\text{V}$ bzw. $0,4\mu\text{V}$ bei der Folgemessung. Relativ ergibt dies einen Fehler von 3,8% bzw. 1,6%. Vergleicht man nun die Amplituden der ersten mit der zweiten Messung jeweils

seitenkorreliert, so ergibt sich eine Differenz von $2,3\mu\text{V}/10,1\%$ bzw. $1,8\mu\text{V}/7,6\%$. Bei der n10-Latenz hingegen sind alle Werte gleich, mit einer Zeitkonstante von $9,583\text{ms}$. Hier ergaben sich keine relevanten Differenzen.

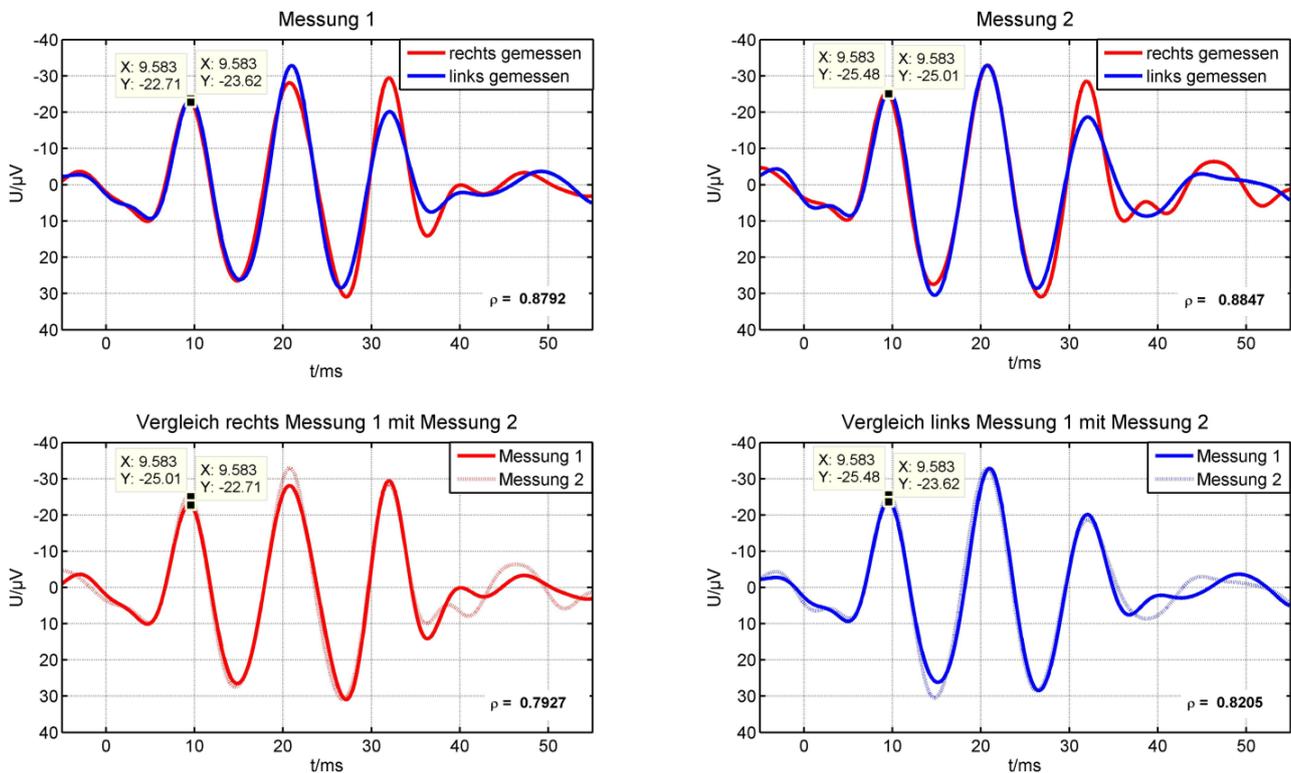


Abb. 19: Messergebnisse von Proband 8: oben links die erste erfolgte Messung 04/12, oben rechts die Messwiederholung 05/12 4 Wochen später. Unten links der Vergleich zwischen der rechten Messseite von beiden Datensätzen, unten rechts der Vergleich der linken Messseiten. Die Abweichungen der n10-Amplituden und n10-Latenzen waren nicht statistisch signifikant.

Im weiteren Verlauf der Auswertung wurden für alle Kurven der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Auch dieser Wert zeigt eine gute Korrelation zwischen $0,79$ und $0,88$.

4.1.4 Asymmetrie ratio

Das interaurale Amplitudenverhältnis d.h. die Asymmetrie ratio (AR), ist ein guter Indikator für die Einschätzung der oVEMP-Amplituden im Seitenvergleich und der Goldstandard zur Beurteilung eines vestibulären Defizits (35). Der Mittelwert \pm Standardabweichung der AR

beträgt bei der Kontrollgruppe $0,063 \pm 0,058$ wobei der Median einen Wert von 0,05 besitzt. Für die Berechnung einer Normgrenze wurde das 95%-Konfidenzintervall herangezogen, welches bei der Betrachtung der AR im Normkollektiv ($n = 31$) zwischen 0,042 - 0,085 lag. Der Wert 0,085 wurde als Normgrenze für eine unauffällige Asymmetrie ratio definiert. In Abbildung 19 sind die Ergebnisse nochmals als eine Altersfunktion dargestellt. Eine Altersabhängigkeit ergab sich nicht.

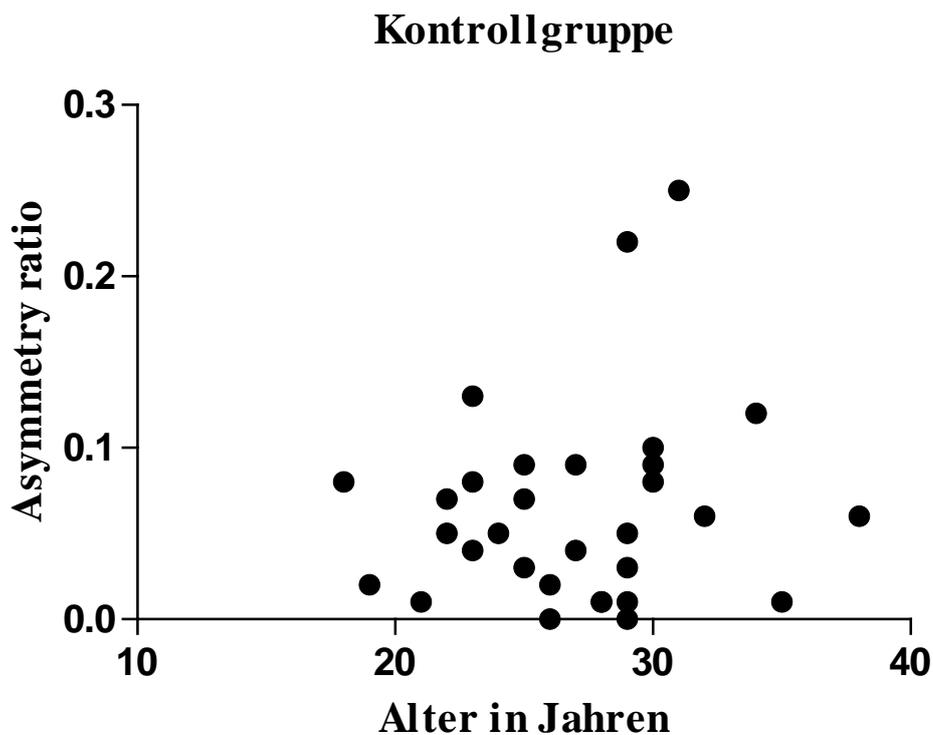


Abb. 19: Dargestellt ist die Asymmetrie ratio der Kontrollgruppe als eine Altersfunktion. Der Mittelwert der AR liegt bei $0,063 \pm 0,058$. Es ergab sich kein Altersabhängigkeit.

Bei der Betrachtung der Asymmetrie ratio als Häufigkeitsverteilung mit eingetragener Verteilungskurve zeigt sich eine rechtsschiefe Verteilung ($v = 1,697$).

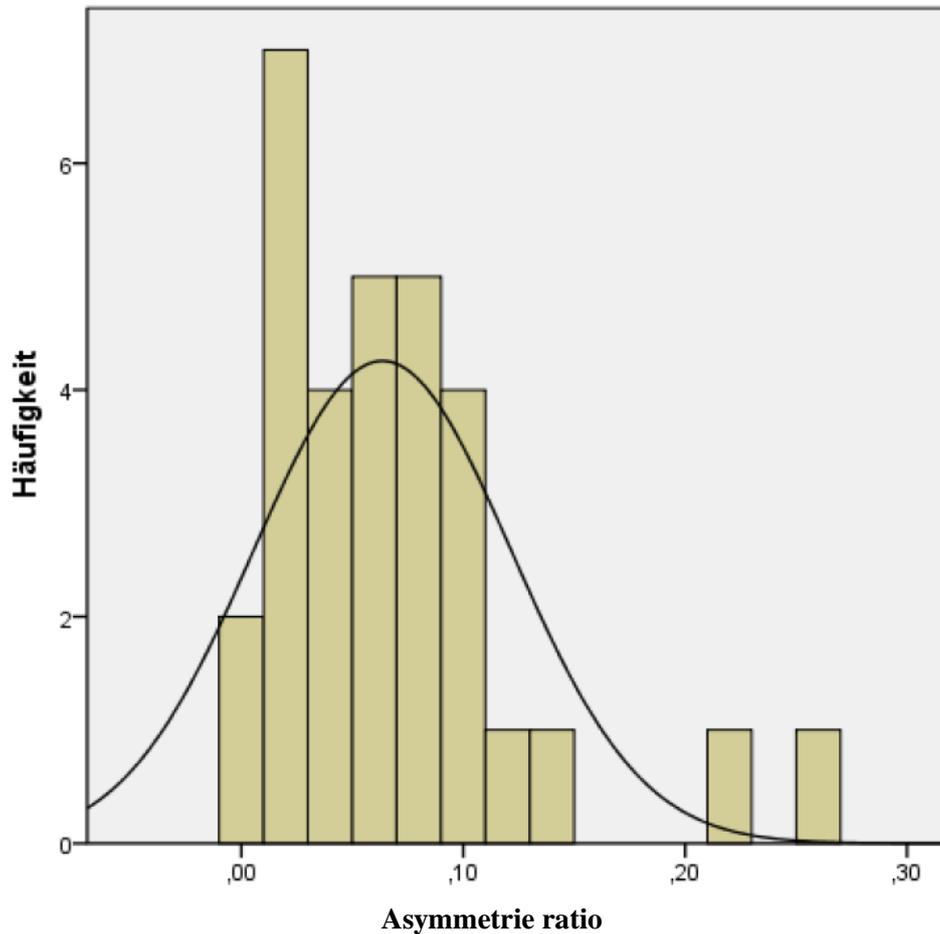


Abb.20: Häufigkeitsverteilung der Asymmetrie ratio für die Kontrollgruppe (n = 31): das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,042 - 0,085. Mit $v = 1,697$ liegt eine rechtschiefe Verteilung vor.

4.1.5 Phasen-Synchronitäts-Vektor

Der Vektor der Phasen-Synchronität ist ein Maß für die Reproduzierbarkeit eines einzelnen VEMP-Signals in einer Einzelsignalableitung (Singlesweepanalyse). Je höher dieser Wert ist, umso besser repräsentiert die gemessene Funktion die Idealfunktion eines VEMP Potentials. Dabei ist die Phasen-Synchronität nicht von der Amplitude des Signals abhängig, sondern hängt von einer Phasenverschiebung bzw. vom Rauschen im Signal ab. Bei der Auswertung der Einzelsignale wurde in der Kontrollgruppe für die rechte Seite der dimensionslose Phasen-Synchronitäts-Vektor von $22,10 \pm 4,60$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) sowie für die linke Seite ein Vektor von $21,72 \pm 4,52$ berechnet. Der t-Test beider Merkmale ergab $p = 0,774$ mit $F(1,60) = 0,253$. Entsprechend sind beide Merkmale nicht signifikant

unterschiedlich. Der zuvor ausgeführte Levene-Test zur Prüfung der Varianzgleichheit ergab einen p Wert von 0,935.

Zur Beurteilung der Gesamtpopulation wurde auch beim Phasen-Synchronitäts-Vektor die rechte und linke Messseite als Gesamtkollektiv (n = 62) betrachtet: Es wurde ein Mittelwert +/- Standardabweichung von $21,91 \pm 4,53$ mit einem Median von 23,23 bestimmt. Mit einer 95% Wahrscheinlichkeit liegt der berechnete Wert zwischen 20,76 und 23,63.

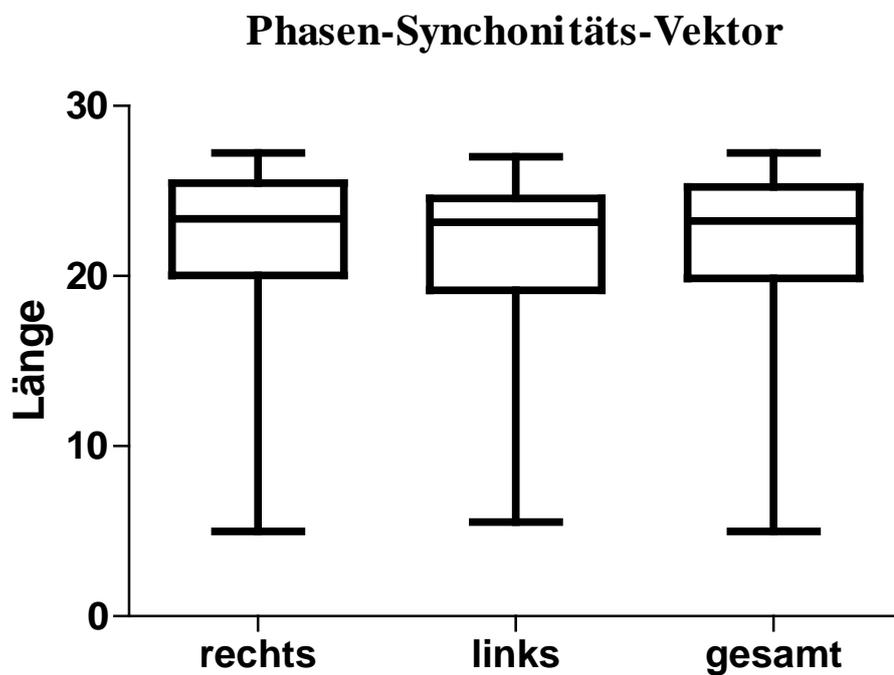


Abb.21: Darstellung des Phasen-Synchronitäts-Vektors des Kontrollkollektives als Boxplot. Es zeigt die Ergebnisse der rechten und linken Messseite sowie die Zusammenfassung (gesamt). Der t-Test beider Merkmale ergab $p = 0,774$.

Bei der Betrachtung der Asymmetrie ratio als Häufigkeitsverteilung mit eingetragener Verteilungskurve zeigt sich eine Linksausrichtung der Verteilung. Der dabei ermittelte Wert der Schiefe beträgt $v = - 1,813$.

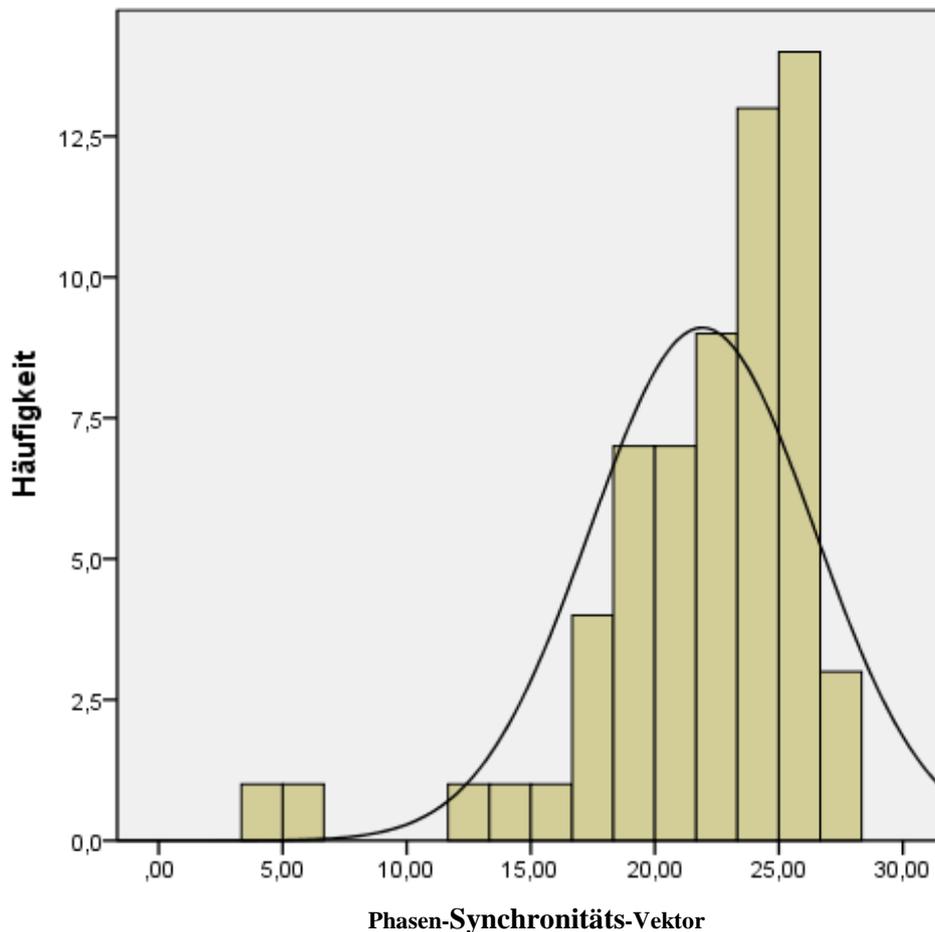


Abb.22: Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung mit eingetragener Verteilungskurve des Phasen-Synchronitäts-Vektors für die Kontrollgruppe (n = 62). Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 20,76 und 23,63. Mit $v = -1,823$ liegt eine schiefe Verteilung vor.

4.1.6 Phasen-Verschiebungs-Vektor

Der Phasen-Verschiebung-Vektor beschreibt als Differenzvektor den Unterschied der Phasen-Synchronitäts-Vektoren der linken und der rechten Seite, ähnlich wie die Asymmetrie ratio für die n10-Amplituden. Je kleiner der Differenzvektor, desto ähnlicher sind sich die Einzelsignale untereinander. Der Phasen-Differenz-Vektor betrug bei der Kontrollgruppe $4,25 \pm 3,39$ (Mittelwert +/- Standardabweichung) mit einem Median von 3,76.

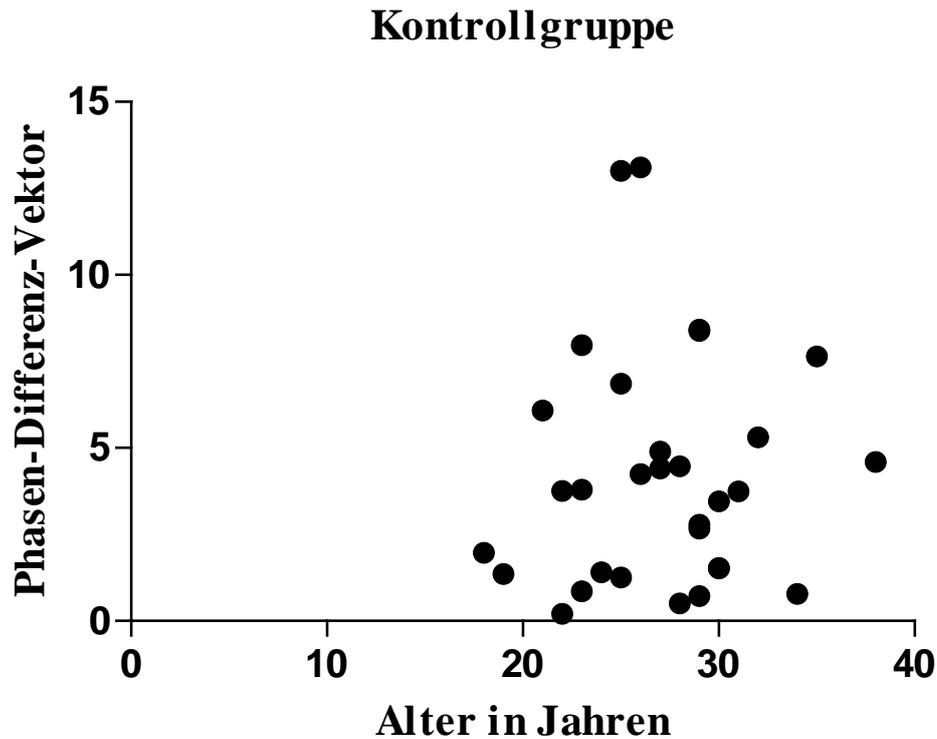


Abb. 23: Dargestellt ist der Phasen-Differenz-Vektor der Kontrollgruppe als eine Altersfunktion. Der Mittelwert \pm Standardabweichung liegt bei $4,25 \pm 3,39$. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 3,00 und 5,49.

Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 3,00 und 5,49. Weiterhin erkennt man in nachfolgender Abbildung, dass die Häufigkeitsverteilung mit eingetragener Verteilungskurve eine rechtsschiefe Verteilung mit $v = 1,142$ darstellt.

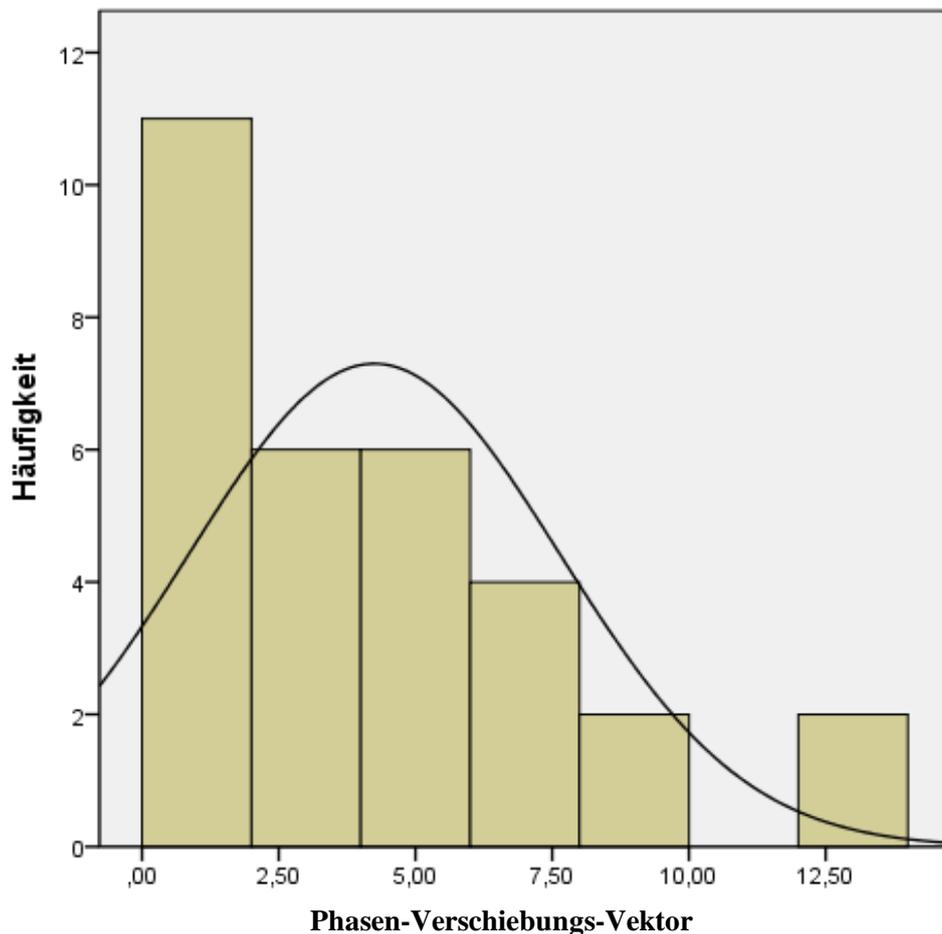


Abb.24: Häufigkeitsverteilung mit rechtsschiefer Verteilungskurve des Phasen-Verschiebungs-Vektors für die Kontrollgruppe (n = 31). Das 95%- Konfidenzintervall liegt zwischen 3,05 und 5,44.

4.2 Patientenkollektiv: Neuropathia vestibularis

4.2.1 n10-Amplitude

Bei Patienten mit der Diagnose einer Neuropathia vestibularis wird ein entsprechender, seitenkorrelierter Unterschied in der n10-Amplitude erwartet. In der hier untersuchten Patientengruppe (n = 28) mit dieser Diagnose ergaben sich folgende Seitendifferenzen: Es wurde eine Amplitude von $15,17 \pm 8,49\mu\text{V}$ (Mittelwert +/- Standardabweichung) auf der ipsilateralen Seite des vestibulären Defizits - im Folgetext als nicht-betroffene Seite betitelt -

sowie von $7,00 \pm 4,10\mu\text{V}$ auf der kontralateralen Seite - im Folgetext als betroffene Seite benannt – abgeleitet. Bei der Analyse der Ergebnisse ist an den gekreuzten Reflexbogen zu denken (vgl. auch Kapitel 2.3.1). Da der Levene-Test zur Prüfung der Varianzgleichheit einen hoch signifikanten Unterschied zwischen der betroffenen und nicht betroffenen Seite zeigte ($p = 0,001$), musste die Anzahl der Freiheitsgrade df zur Prüfung der Signifikanz reduziert werden. Es ergab sich entsprechend ein p -Wert im zweiseitigen t -Test mit $F(38,95)$ von $0,0001$. Auch mit reduziert Anzahl der Freiheitsgrade df wurde ein hochsignifikanter Unterschied in den Amplituden festgestellt. Die ermittelten Ergebnisse sind dabei in der Abbildung 25 als Boxplot dargestellt.

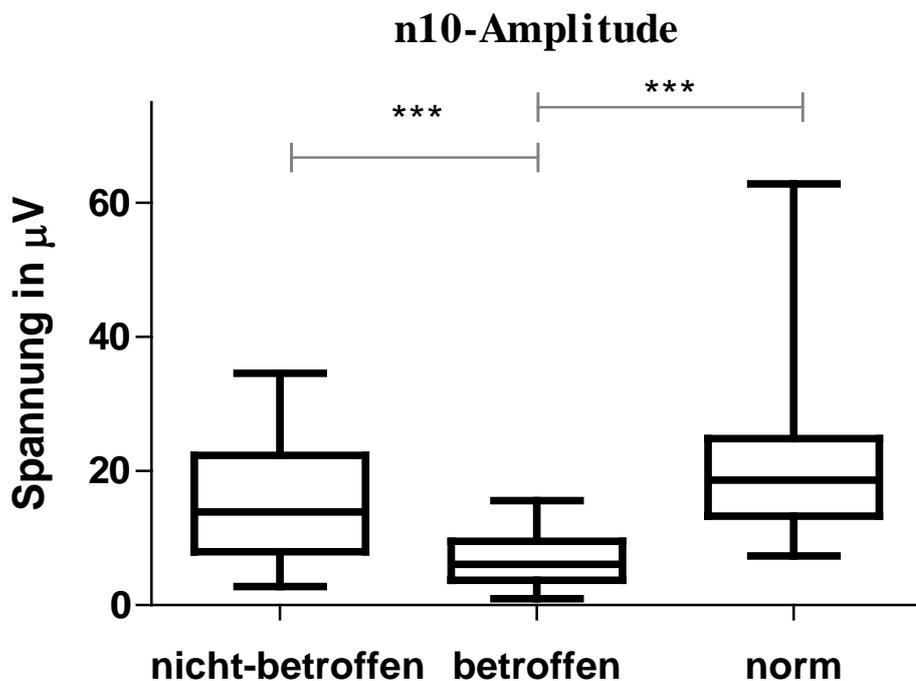


Abb.25: Boxplot der n10-Amplituden der Patientengruppe mit Neuropathia vestibularis (links und mittig) sowie des Normkollektives (rechts). Der Unterschied sowohl zwischen den Seiten als auch zur Normgruppe waren im t -Test hochsignifikant ($p < 0,0009$) (***) .

Im Vergleich des Patientenkollektives mit dem Normkollektiv ergab sich für die betroffene Seite ein hoch signifikanter Unterschied mit $p < 0,0009$ (mit reduzierter Anzahl der Freiheitsgrade, $df=87,249$).

Kein Unterschied wurde mit $p = 0,181$ im zweiseitigem t -Test bei dem Vergleich der nicht-betroffenen Seite und dem Normkollektiv festgelegt ($F(1,88)$). Der Levene-Test lieferte

hierfür eine Varianzgleichheit mit einem p-Wert von 0,546. Entsprechend konnte die maximale Anzahl von Freiheitsgrade angesetzt werden.

In nachfolgender Tabelle sind die Einzelergebnisse des Patientenkollektives dargestellt. Auf der nicht-betroffenen Seite konnten n10-Amplituden zwischen 34,57 – 2,75µV, auf der betroffenen Seite zwischen 15,62 – 0,96µV gemessen werden. An dieser Stelle sei der Hinweis gegeben, dass eine Aussage über die Funktion des Utriculus nicht über die Höhe der einzelnen n10-Amplituden möglich, sondern über den Seitenvergleich erfolgen muss(vgl. dazu 4.2.3 Asymmetrie ratio).

Tabelle I: Auflistung der ermittelten n10-Amplituden der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Seitengetrennte Darstellung: Die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
nicht-betroffene Seite	27,7	12,4	23,4	30,5	9,13	4,42	13,6	7,88	3,75	2,75	5,25	24,3	20,3	16,5
betroffen Seite	15,6	8,44	8,12	7,02	7,65	4,24	4,99	3,46	3,4	0,96	3,95	3,59	13,4	4,99

Patient	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
nicht-betroffene Seite	16,1	21,8	34,6	13,4	22,5	6,16	8,32	14,3	11,8	14,2	24,2	12,4	16,6	6,82
betroffen Seite	9,08	13,7	9,7	13,4	12,5	1,77	7,75	3,88	5,14	1,96	11,8	4,17	7,8	3,63

4.2.2 n10-Latenz

Die n10-Latenzen wurden für die vestibulär nicht-betroffene Seite mit $10,87 \pm 1,59$ ms und für die betroffene Seite mit $11,33 \pm 2,4$ 6ms berechnet (Mittelwert +/- Standardabweichung). Der p-Wert für die n10-Latenzen in dieser Gruppe betrug dabei 0,411 (F(1,54)) und beschreibt somit einen statistisch nicht signifikanten Seitenunterschied (vgl. Boxplot links und mittig in Abb. 26). Zuvor ergab sich in den Berechnungen ein nicht signifikanter Levene-Test mit $p = 0,244$. Entsprechend konnte die maximale Anzahl von Freiheitsgrade angesetzt werden.

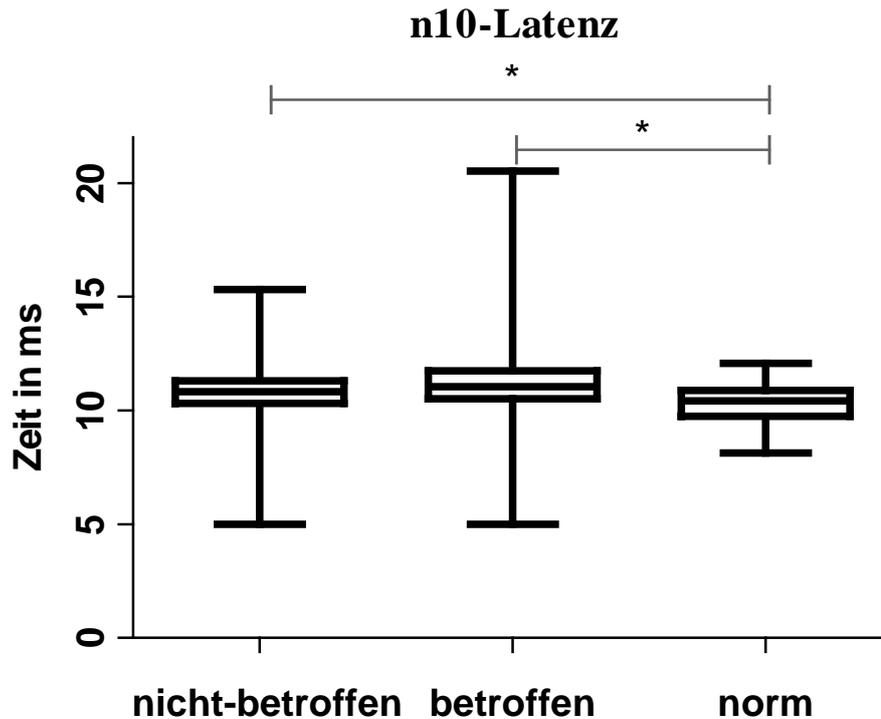


Abb.26: n10-Latenz der Patientengruppe mit Neuropathia vestibularis (links und mittig) sowie des Normkollektives (rechts). Es wurde im Vergleich des Kontrollkollektiv mit dem Normkollektiv ein signifikanter Unterschied festgestellt (*).

Im Vergleich der n10-Latenzen des Patientenkollektives mit dem Kontrollkollektiv (n10-Latenz $10,32 \pm 0,84\text{ms}$) ergab sich sowohl für die betroffene Seite als auch für die nicht-betroffene Seite ein signifikanter Unterschied: Bei der Analyse der betroffenen Seite versus Kontrollgruppe konnte ein p-Wert mit 0,042 mit F (29,884) ermittelt werden, die Varianzen waren dabei mit $p = 0,007$ (Levene-Test) signifikant unterschiedlich, sodass die Anzahl der Freiheitsgrade für den t-Test reduziert wurden.

Im Vergleich der Ergebnisse der nicht-betroffene Seite versus Gesamtpopulation ergab sich ein p-Wert von 0,033 (F (1,88)) bei einer Varianzgleichheit im Levene-Test von $p = 0,261$.

In nachfolgender Tabelle II sind die Einzelergebnisse der n10-Latenzen aufgelistet.

Tabelle II: Auflistung der ermittelten n10-Latenzen der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Seitengetrennte Darstellung: Die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
betroffene Seite	8,44	10,1	10,5	11,2	4,95	11,1	20,5	11,7	11,5	11,3	10,9	14,7	10,9	10,5
nicht-betroffene Seite	9,58	10,6	10	11	5,03	11	15,3	10,8	12,6	11,9	10,1	10,7	10,2	10,3

Patient	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
betroffene Seite	10,9	10,5	11,4	10,8	10,9	12,7	10,2	11,5	10,8	12,1	10,8	10,3	11,2	10,9
nicht-betroffene Seite	11,2	11	12,7	10,5	10,9	12,7	9,9	11	10,4	13	10,5	10,2	11,8	13

4.2.3 Asymmetrie ratio

Die Asymmetrie ratio beträgt bei der Patientengruppe im Mittel $0,35 \pm 0,21$ (MW +/- SD). Bei der Annahme einer Normgrenze mittels 95%-Konfidenzintervall von 0,085 (aus 4.1.4) liegen 24 der 28 Patienten mit einer Neuropathia vestibularis oberhalb des Normwertes (85,7%) und weisen damit eine als auffällig zu wertende Asymmetrie auf. Bei den 4 als normwertig zu wertenden Patienten handelt es sich um 2 Männer und 2 Frauen zwischen dem 51. und 71. Lebensjahr, welches einem Prozentsatz von 14,3% vom Gesamtkollektiv entspricht.

Neuropathia vestibularis

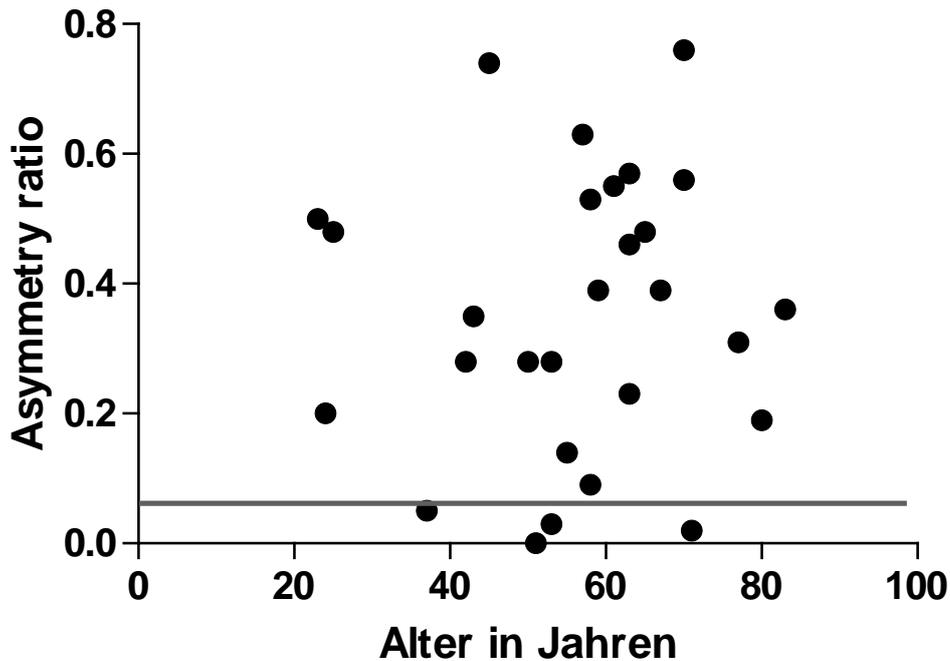


Abb. 27: Dargestellt ist die Asymmetrie ratio der Patienten mit einer Neuropathia vestibularis in Abhängigkeit des Alters. Die Altersspanne lag zwischen 24 und 83 Jahren, die AR zwischen 0,00 und 0,76. Die Markierung (AR 0,085) teilt das Patientenkollektiv in einen Populationsanteil mit einer als pathologisch zu wertenden AR (oberhalb der Markierung) und einer im Normbereich liegenden AR (unterhalb der Markierung).

Die Tabelle III beinhaltet die Einzelwerte der n10-Amplituden der betroffenen und nicht-betroffenen Seite sowie die daraus berechnete AR für die 28 Patienten mit einer Neuropathia vestibularis. Mit Blau sind die Werte unterhalb der festgelegten Normgrenze von 0,28 unterlegt.

Tabelle III: Auflistung der ermittelten Asymmetrie ratio der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Blau unterlegt sind die Patienten mit einer AR innerhalb der Normgrenze d.h. die Patienten 6,9,18 und 21 haben trotz eines einseitigen akuten vestibulären Ausfalls beidseits etwa gleiche Amplitudenverhältnisse.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
AR	0,28	0,19	0,48	0,63	0,09	0,02	0,46	0,39	0,05	0,48	0,14	0,74	0,20	0,53
Ampl. nicht-betroffene Seite	27,65	12,41	23,40	30,46	9,13	4,42	13,63	7,88	3,75	2,75	5,25	24,26	20,25	16,45
Ampl. betroffene Seite	15,62	8,44	8,12	7,02	7,65	4,24	4,99	3,46	3,40	0,96	3,95	3,59	13,41	4,99

Patient	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
AR	0,28	0,23	0,56	0,00	0,28	0,55	0,03	0,57	0,39	0,76	0,35	0,50	0,36	0,31
Ampl. nicht-betroffene Seite	16,13	21,81	34,57	13,41	22,48	6,16	8,32	14,25	11,75	14,21	24,19	12,41	16,57	6,82
Ampl. betroffene Seite	9,08	13,66	9,70	13,37	12,54	1,77	7,75	3,88	5,14	1,96	11,75	4,17	7,80	3,63

4.2.4 Phasen-Synchronitäts-Vektor

Bei den Patienten mit Neuropathia vestibularis wurde ein Phasen-Synchronitäts-Vektor für die nicht-betroffene Seite mit $17,91 \pm 8,67$ (MW +/- SD) sowie für die betroffene Seite mit $14,94 \pm 7,11$ (MW +/- SD) berechnet (vgl. Boxplot links und mittig in Abb. 28). Ein signifikanter Unterschied im zweiseitigen t-Test wurde in dieser Gruppe mit einem p-Wert von 0,305 (F(1,54)) nicht festgestellt. Der Levene-Test ergab bei der Überprüfung der Varianzgleichheit einen p-Wert von 0,409, damit resultiert ein df von 54.

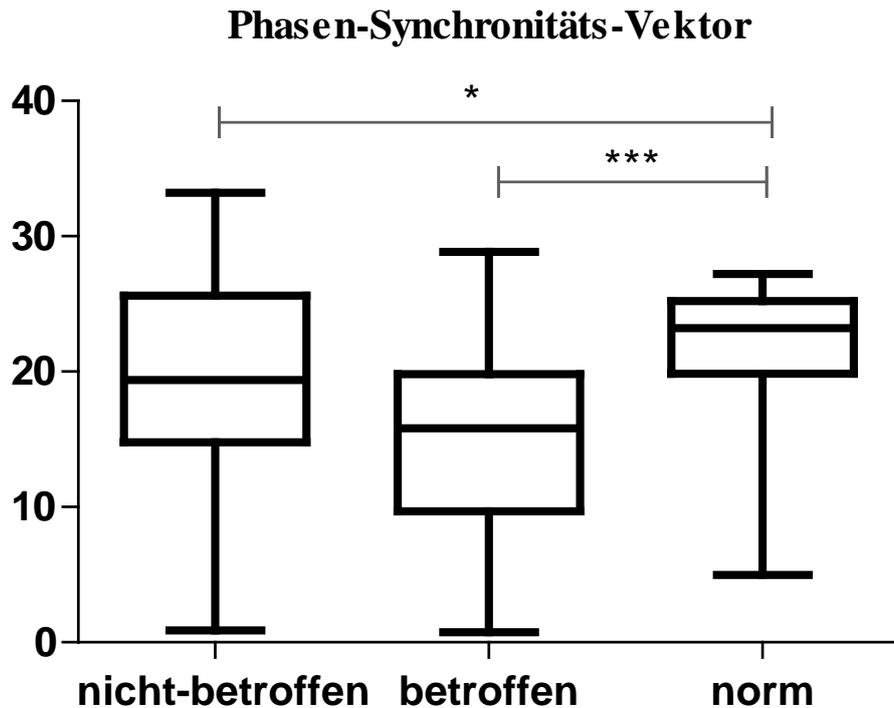


Abb.28: Boxplot des Phasen-Synchronitäts-Vektors für die Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Der linke Boxplot zeigt die nicht-betroffene Seite, der mittig Boxplot die betroffene Seite sowie der rechte Boxplot die 62 Werte der Gesamtpopulation. Im Vergleich beider Messseiten des Patientenkollektives mit der Gesamtpopulation ergaben sich Messunterschiede (***) (*).

Bei der Gegenüberstellung der nicht-betroffenen Seite des Patientenkollektives und dem Normkollektiv (n = 62; Phasen-Synchronitäts-Vektor MW +/- SD: 21,91 ± 4,53) ergab sich ein statistisch-signifikanter Unterschied im zweiseitigen t-Test mit $p = 0,027$ (F (34,136)). Der zuvor durchgeführte Levene-Test bestätigte ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied in den Varianzverteilungen. Die Anpassung der Freiheitsgrade erfolgte analog mit $df = 34,136$.

Im Vergleich der betroffenen Seite mit dem Normkollektiv ergab sich demgegenüber eine hoch signifikante Differenz mit $p < 0,0009$ (F (37.217) bei positiv signifikanten Levene-Test. In Tabelle IV. sind die Einzelvektoren der Phasen-Synchronität seitengetrennt dargestellt. Es konnten bei der Analyse der nicht-betroffenen Seite Werte zwischen 3,15 – 27,65, bei der betroffenen Seite Werte zwischen 0,76 – 27,04 (MW +/- SD) ermittelt werden.

Tabelle IV: Auflistung der ermittelten Phasen-Synchronitäts-Vektoren der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Seitengetrennte Darstellung: die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
nicht-betroffene Seite	5,10	26,66	19,92	25,60	0,88	21,46	14,77	26,03	3,28	9,68	16,35	33,21	27,65	18,06
betroffene Seite	3,80	22,47	17,05	9,69	12,08	18,91	0,76	22,85	12,65	18,79	14,58	18,79	27,04	17,67

Patient	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
nicht-betroffene Seite	23,23	24,38	22,51	6,10	22,95	28,82	25,88	9,99	18,11	17,33	19,40	15,00	15,85	3,15
betroffene Seite	20,43	24,14	20,11	8,48	10,07	9,69	28,86	3,70	17,99	12,30	17,79	8,16	10,38	9,15

4.2.5 Phasen-Verschiebungs-Vektor

Der Phasen-Verschiebungs-Vektor wurde mit $10,82 \pm 8,9$ für die Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis berechnet. Die maximale Obergrenze des Phasen-Verschiebungs-Vektors wurde gemäß des 95%-Konfidenzintervalls der Normprobandengruppe mit 5,49 festgelegt, sodass 9 (= 32,1%) der 28 Patienten unterhalb des Wertes und 19 (= 67,9%) oberhalb des Wertes liegen. Bei den 9 als unauffällig gewerteten Patienten handelt es sich um 3 Männer und 6 Frauen zwischen dem 25. und 80. Lebensjahr, sodass nicht von einer Altersabhängigkeit ausgegangen werden kann.

Neuropathia vestibularis

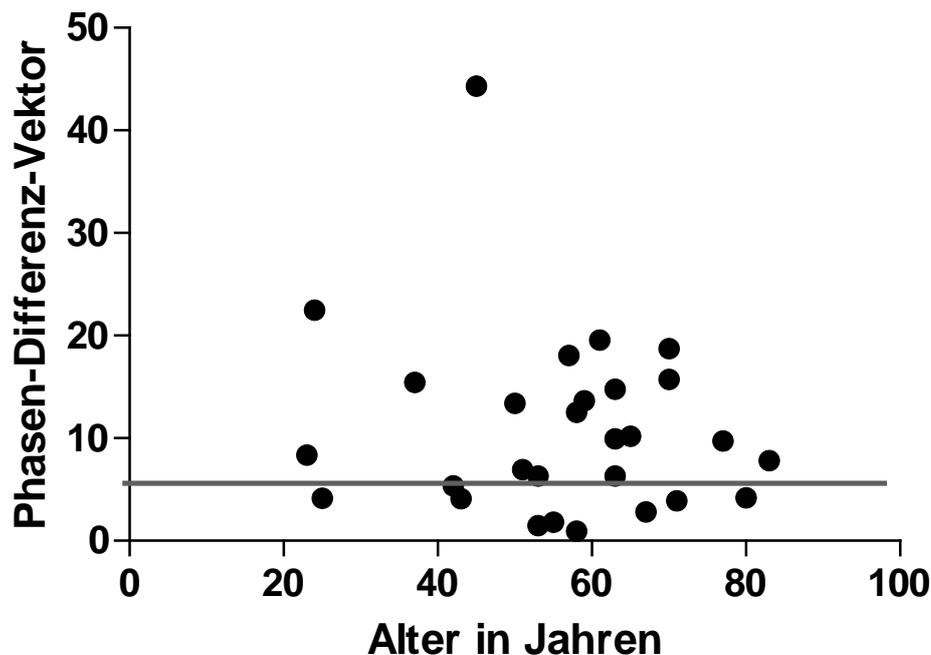


Abb. 29: Dargestellt ist der Phasen-Differenz-Vektor der Patienten mit einer Neuropathia vestibularis in Abhängigkeit des Alters. Der Mittelwert mit Standardabweichung liegt bei $10,82 \pm 8,9$. 9 Patienten liegen unterhalb der Normgrenze von 5,49 und 19 Patienten oberhalb der Grenze.

Die Tabelle V beinhaltet die Einzelwerte des Differenzvektors der 28 Patienten mit einer Neuropathia vestibularis. Blau sind die Werte unterhalb der festgelegten Normgrenze von 5,49 unterlegt.

Tabelle V: Auflistung der berechneten Phasen-Verschiebungs-Vektoren der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Blau unterlegt sind die Patienten mit einem Vektor unterhalb der Normgrenze von 5,44.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
P-V-Vektor	1,48	4,20	4,15	18,07	12,53	3,91	14,78	13,64	15,42	10,18	1,83	44,30	22,46	0,95

Patient	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
P-V-Vektor	5,36	9,94	18,74	6,95	13,39	19,56	6,32	6,32	2,82	15,71	4,10	8,35	7,83	9,71

4.3 Patientenkollektiv: Morbus Menière

4.3.1 n10-Amplitude

Bei den Patienten mit einem M. Menière (n = 11) ergab sich eine n10-Amplitude von $16,45 \pm 9,13\mu\text{V}$ (MW +/- SD) auf der vestibulär nicht-betroffenen Seite und von $9,07 \pm 5,62\mu\text{V}$ (MW +/- SD) auf der vestibulär betroffenen Seite. Ein signifikanter Seitenunterschied wurde mit einem p-Wert von 0,034 mittels zweiseitigen t-Test berechnet. Zuvor war die Überprüfung der Varianzgleichheit mit dem Levene-Test als positiv beschieden worden ($p = 0,059$). Somit konnte auch mit der maximalen Anzahl der Freiheitsgrade der t-Test durchgeführt werden ($df = 20$). Wäre die Varianzgleichheit nicht gegeben, so bräuchte der t-Test auch mit reduziertem df einen signifikanten Unterschied (vgl. Boxplot links und mittig in Abb. 30)

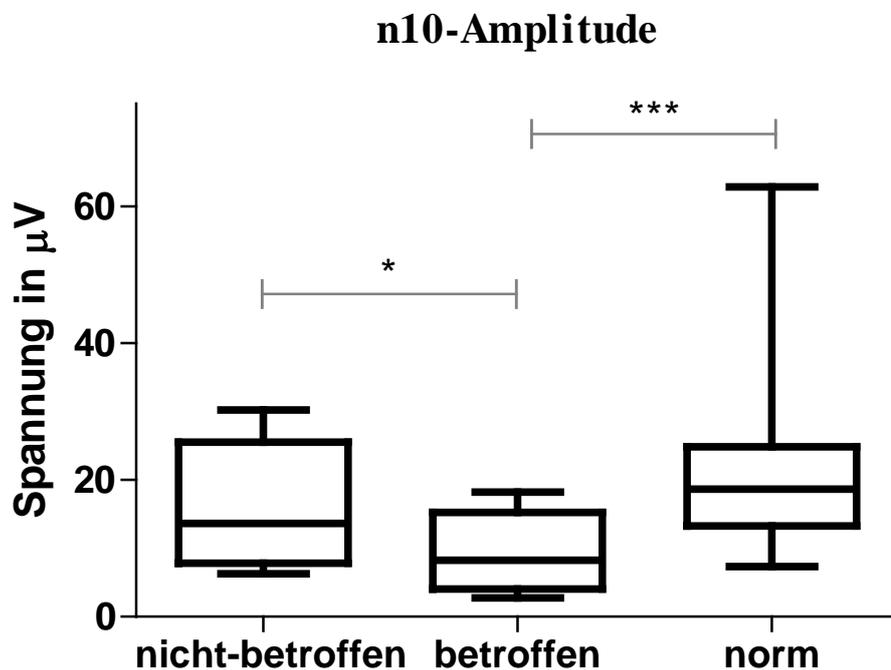


Abb.30: Dargelegt sind die n10-Amplituden für Patientengruppe mit einem M. Menière (links und mittig) und dem Normkollektiv (rechts) als Boxplot. Es liegt ein signifikanter Seitenunterschied zwischen der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite im Patientenkollektiv vor (*) sowie ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich der betroffenen Seite der M. Menière Patienten versus Normkollektiv (***).

Bei der Betrachtung des Patientenkollektives versus dem Normkollektiv ergibt sich auf der betroffenen Seite ein p-Wert aus dem zweiseitigen t-Test von 0,005 mit $df = 71$ (vorhandene Varianzgleichheit bestätigt). Dem gegenüber brachte der statische Test keinen signifikanten Unterschied zwischen der nicht-betroffenen Seite versus dem Normkollektiv ($p = 0,606$ mit $df = 71$).

In nachfolgender Tabelle VI sind die Einzelergebnisse dargestellt. Auch innerhalb der Gruppe der M. Menière Patienten zeigt sich, dass eine Aussage über die Funktion des Utriculus nicht über die Höhe der einzelnen n10-Amplituden getroffen werden kann. Dies wird durch die hohe Streuung der Werte der Amplitudenhöhen von min. $6,25\mu\text{V}$ bis max. $30,22\mu\text{V}$ für die nicht-betroffene Seite deutlich, sowie mit einer Höhe von min. $2,78\mu\text{V}$ bis max. $17,52\mu\text{V}$ für die betroffene Seite sichtbar (vgl. 4.3.3).

Tabelle VI: Auflistung der ermittelten n10-Amplituden der Patientengruppe mit einer M. Menière. seitengetrennte Darstellung: Die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
nicht-betroffene Seite	17,35	6,25	6,70	8,46	13,65	7,83	21,42	25,54	30,22	13,56	29,96
betroffene Seite	9,65	6,13	2,78	4,29	8,28	4,08	9,57	15,23	18,23	4,07	17,52

4.3.2 n10-Latenz

Bei der Betrachtung der n10-Latenz ergaben sich Messwerte von $10,63 \pm 0,51\text{ms}$ (MW +/- SD) für die nicht-betroffene Seite und $10,90 \pm 0,73\text{ms}$ (MW +/- SD) für die betroffene Seite. Der statistisch ermittelte p-Wert wurde mit $p = 0,335$ bestimmt, entsprechend ist kein signifikanter Seitenunterschied zwischen den Messseiten feststellbar. Bei festgestellter Varianzhomogenität ($p = 0,250$) konnte die maximale Anzahl der Freiheitsgrade ($df = 20$) belassen werden (vgl. Boxplot links und mittig in Abb. 31).

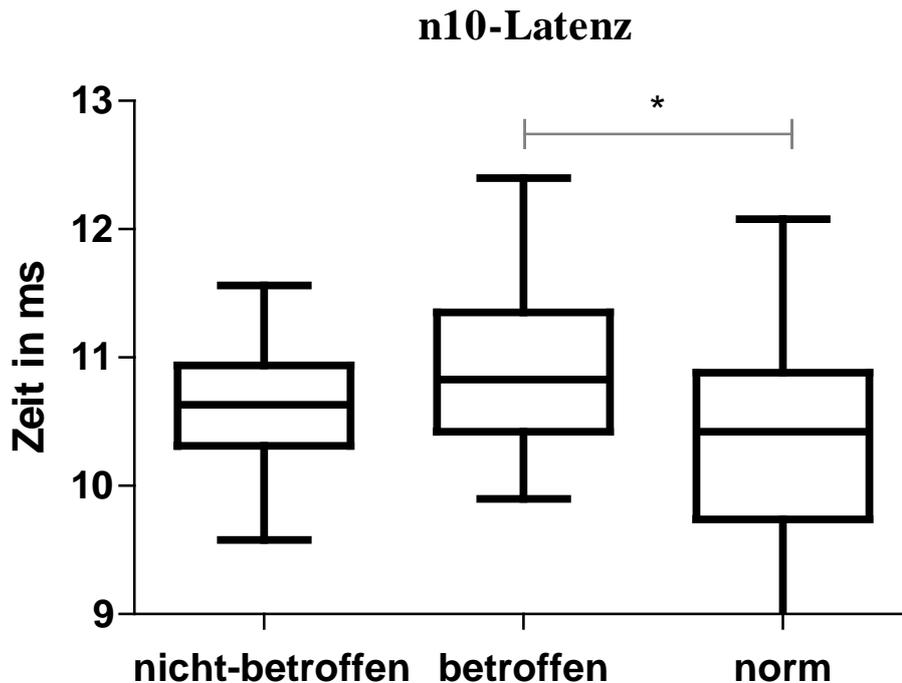


Abb.31: Dargestellt ist das Boxplot der n10-Latenz der Patientengruppe mit einem M. Menière (n = 11) und zum Vergleich des Normkollektives (norm; n = 62). Der linke Boxplot zeichnet jeweils die nicht-betroffene Seite, der mittige Boxplot zeigt die Ergebnisse der betroffenen Seite des Patientenkollektives.

Bei der Gegenüberstellung der betroffenen Seite des Patientenkollektives zum Normkollektiv ergab sich ein p-Wert von 0,042 bei reduzierter Anzahl der Freiheitsgrade $df = 29,88$ (signifikanter Varianzunterschied im Levene-Test). Im Vergleich der nicht-betroffenen Seite versus Normkollektiv konnte über den statistischen Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,228$, bei max. $df = 71$).

In nachfolgender Tabelle VII sind die Einzelergebnisse der n10-Latenzen für die Patientengruppe aufgelistet.

Tabelle VII: Auflistung der ermittelten n10-Latenzen der Patientengruppe mit einem M. Menière. Seitengetrennte Darstellung: Die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
nicht-betroffene Seite	10,63	11,04	10,31	9,58	11,56	10,52	10,73	10,31	10,94	10,42	10,94
betroffene Seite	9,65	6,13	2,78	4,29	8,28	4,08	9,57	15,23	18,23	4,07	17,52

4.3.3 Asymmetrie ratio

Die Asymmetrie ratio der Patienten mit einem M. Menière beträgt $0,30 \pm 0,13$. Bei der Betrachtung des Normkollektives wurde eine AR $> 0,085$ als pathologisch festgelegt. In dem Patientenkollektiv lag ein Patient unterhalb dieser Grenze. Dies entspricht einem Prozentsatz von 9% bei einem kleinen Untersuchungskollektiv von 11 Patienten.

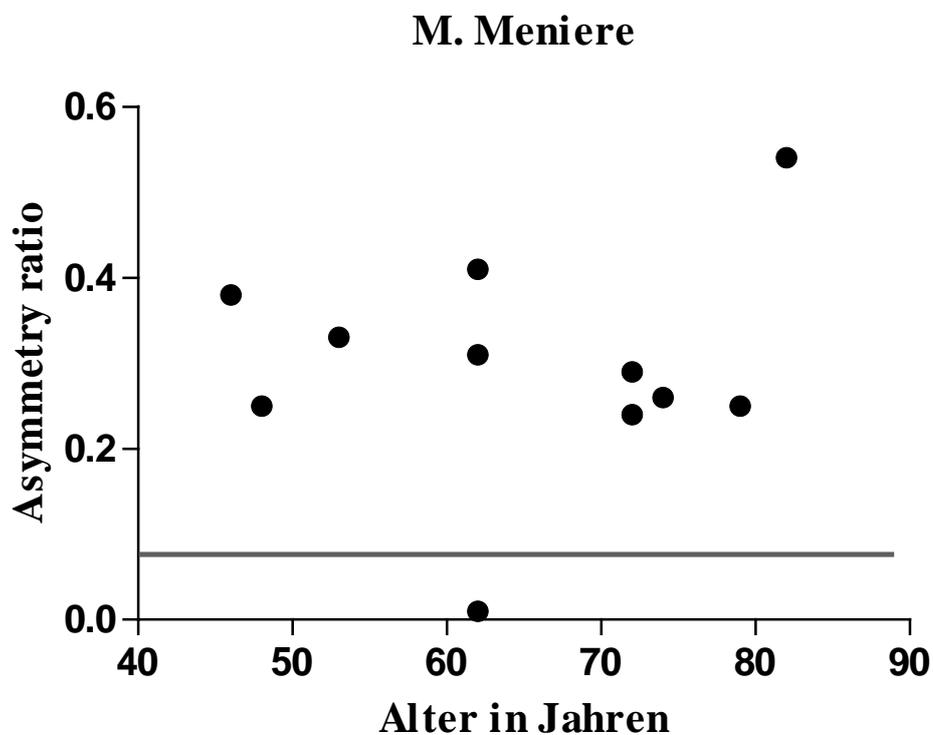


Abb. 32: Dargestellt ist die Asymmetrie ratio der Patienten mit einem M. Menière in Altersabhängigkeit. Die Altersspanne lag zwischen 46 und 82 Jahren, die AR zwischen 0,01 und 0,54. Die Markierung (AR = 0,085) teilt das Patientenkollektiv in einen Populationsanteil mit einer als pathologisch zu wertenden AR (oberhalb der Markierung) und einer im Normbereich liegenden AR (unterhalb der Markierung).

Die Einzelwerte der n10-Amplituden der betroffenen und nicht-betroffenen Seite sowie die daraus berechnete AR für die 28 Patienten mit einem M. Menière sind in der folgenden Tabelle VIII aufgelistet. Blau sind die Werte unterhalb der festgelegten Normgrenze von 0,085 unterlegt. Dieser Patient hatte keine ausreichend hohe Seitendifferenz, sodass kein vestibuläres Defizit angegeben werden kann.

Tabelle VIII: Auflistung der ermittelten Asymmetrie ratio (obere Zeile) sowie der n10-Amplituden der nicht-betroffenen und der betroffenen Seite, der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Blau unterlegt ist der Patient mit einer AR unterhalb der Normgrenze.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
AR	0,29	0,01	0,41	0,33	0,24	0,31	0,38	0,25	0,25	0,54	0,26
Ampl. nicht-betroffene Seite	17,35	6,25	6,70	8,46	13,65	7,83	21,42	25,54	30,22	13,56	29,96
Ampl. betroffene Seite	9,65	6,13	2,78	4,29	8,28	4,08	9,57	15,23	18,23	4,07	17,52

4.3.4 Phasen-Synchronitäts-Vektor

Bei der Betrachtung der Einzelsignale wurde für die nicht-betroffene Seite ein Phasen-Synchronitäts-Vektor mit $19,50 \pm 6,33$ (MW +/- SD) und für die betroffene Seite ein Phasen-Synchronitäts-Vektor mit $16,65 \pm 9,13$ berechnet (vgl. Boxplot links und mittig in Abb. 33). Der ermittelte p-Wert betrug 0,305 (df = 20) und ist statistisch nicht signifikant. Mittels Levene-Test ergab sich für die Gleichheit der Varianzen ein p-Wert von 0,97.

Phasen-Synchronitäts-Vektor

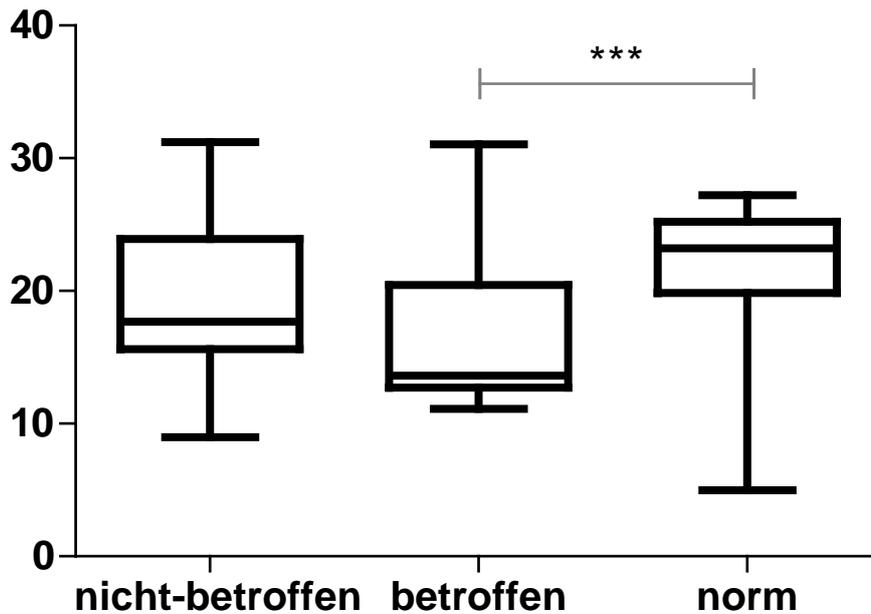


Abb.33: Boxplot des Phasen-Synchronitäts-Vektors für die Patientengruppe mit M. Menière. Die nicht-betroffene Seite ist links dargestellt, die betroffene Seite mittig und das Normkollektiv (n = 62; norm) rechts dargestellt. Zwischen der betroffenen Seite versus Normkollektiv wurde ein signifikanter Unterschied berechnet (***) .

Im Vergleich der betroffenen Seite des Patientenkollektives mit dem Normkollektiv (n = 62; Phasen-Synchronitäts-Vektor = $21,91 \pm 4,53$) ergab sich ein hoch statistisch-signifikanter Unterschied mit $p = 0,001$ (df = 71) bei gegebener Varianzgleichheit ($p = 0,13$).

Im Vergleich der nicht-betroffenen Seite des Patientenkollektives versus dem Normkollektiv wurde ein p-Wert von 0,13 bei df = 71 berechnet.

In der nachfolgenden Tabelle IX sind die Einzelvektoren der Phasen-Synchronität seitengetrennt dargestellt.

Tabelle IX: Auflistung der ermittelten Phasen-Synchronitäts-Vektoren der Patientengruppe mit einem M. Menière. Seitengetrennte Darstellung: die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
nicht-betroffene Seite	18,79	8,99	27,59	23,91	15,63	22,51	17,69	17,57	31,21	16,14	14,45
betroffene Seite	16,82	11,74	25,18	13,25	13,11	20,44	12,73	14,08	31,05	11,10	13,62

4.3.5 Phasen-Verschiebungs-Vektor

Phasen-Verschiebungs-Vektor, also das Pendant zur Asymmetrie ratio, wurde mit $6,54 \pm 5,40$ für die Patienten mit einem M. Menière analysiert. Die Normgrenze des Phasen-Verschiebungs-Vektors wurde bei 5,49 definiert, sodass 4 der 11 Patienten (36,4%) oberhalb des Wertes und 7 (63,6%) unterhalb liegen. Bei den 7 als unauffällig gewerteten Patienten handelt es sich um 3 Männer und 4 Frauen zwischen dem 48. und 82. Lebensjahr. Es konnte keine Altersabhängigkeit gefunden werden

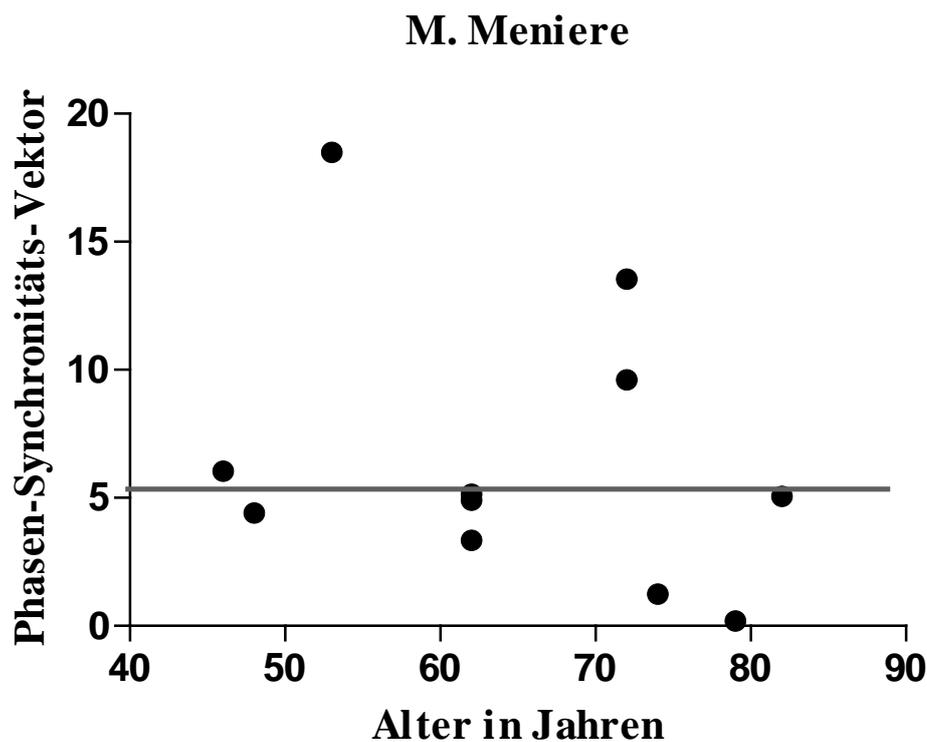


Abb. 34: Dargestellt ist der Phasen-Differenz-Vektor der Patienten mit einem M. Menière als eine Altersfunktion. Der Mittelwert liegt bei $6,54 \pm 5,40$. 4 Patienten liegen oberhalb der berechneten Normgrenze von 11,03 und 7 Patienten unterhalb der Grenze. Eine Altersabhängigkeit liegt nicht vor.

Die Tabelle X listet die Einzelwerte des Differenzvektors der 11 Patienten auf. Blau sind die Werte unterhalb der festgelegten Normgrenze von 5,49 unterlegt. Diese Patienten haben keine statistisch signifikante Seitendifferenz, damit einen kleinen Differenzvektor trotz eines einseitigen vestibulären Defizits durch eine akute Entzündungsreaktion.

Tabelle X: Auflistung der berechneten Phasen-Verschiebungs-Vektoren der Patientengruppe mit einem M. Menière. Blau unterlegt sind die Patienten mit einem Vektor unterhalb der Normgrenze von 5,49 d.h. die Patienten 2,3, 6, 8-11 weisen keinen pathologischen Phasen-Verschiebungs-Vektor auf.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
P-V-Vektor	9,60	4,90	5,14	18,49	13,54	3,35	6,04	4,41	0,19	5,05	1,24

4.4 Klassifikation

4.4.1 ROC-Kurve der n10-Amplitude

Für die Bewertung der n10-Amplitude wurde die ROC-Kurve für das Gesamtkollektiv der Probanden ($n = 62$) gegen die des Gesamtkollektives der Patienten mit einem peripher vestibulären Defizites aufgetragen ($n = 28 + 11$). Es ergibt sich zunächst ein fast senkrechter Anstieg der ROC-Kurve, sodass diese deutlich oberhalb der Diagonalen bleibt und sich damit als ein guter Klassifikator erweist (vgl. Abbildung 35).

Die AUC (Area under the curve) ist eine wichtige Kennzahl der ROC-Kurve. Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve entspricht der Wahrscheinlichkeit zwischen einem zufällig ausgewählten Patienten mit peripher vestibulären Defizit und zufällig ausgewähltem Gesunden, korrekt den Patienten zu identifizieren (58). Mit dem Flächenwert von AUC 0,8507 besitzt das Testverfahren einen guten Trennungscharakter mit einer Sensitivität von 85,1%.

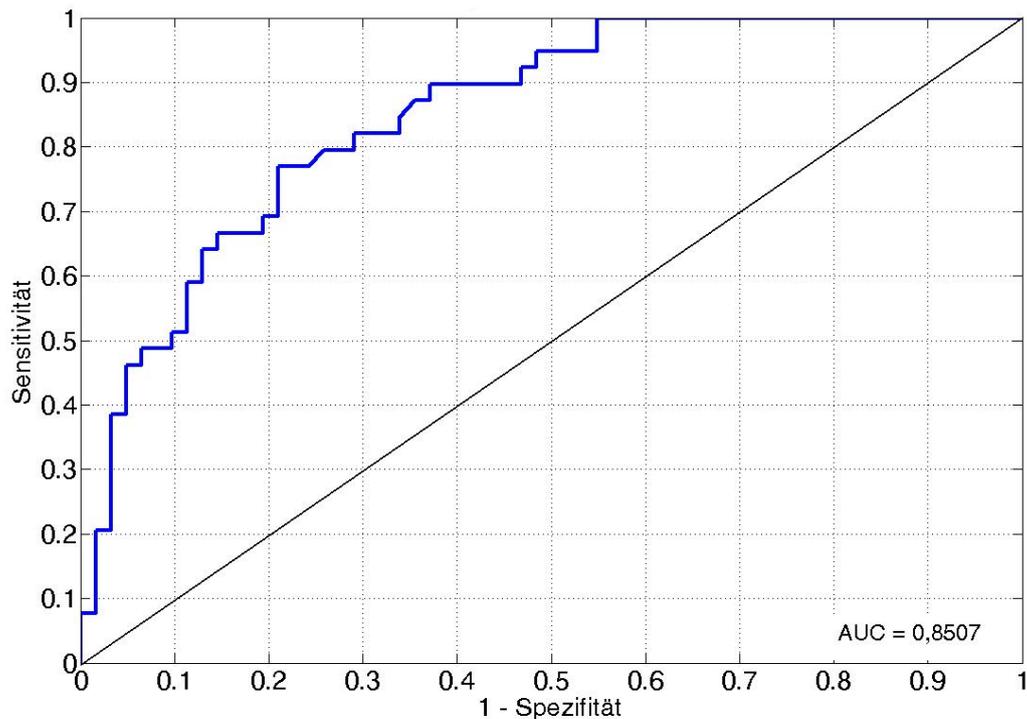


Abb. 35: In Blau eingezeichnet ist die ROC-Kurve der n10-Amplituden für das Gesamtkollektiv der Probanden ($n = 62$) versus des Gesamtkollektivs der Patienten mit einem peripher vestibulären Defizit ($n = 28 + 11$). Die in dieser Studie berechnete AUC beträgt 0,8507.

4.4.2 Vier-Felder-Tafel der Asymmetrie ratio

Die Vier-Felder-Tafel findet Anwendung in der Evaluation diagnostischer Tests, durch die Darstellung von absoluten Häufigkeiten, die sich bei der Betrachtung von zwei binären Merkmalen ergeben (10). Die nachfolgende Vier-Felder-Tafel wurde für die Berechnung der Sensitivität und 1-Spezifität für die Asymmetrie ratio eingesetzt. Hierfür wurden das 95%-Konfidenzintervall der AR-Werte herangezogen, welches zwischen 0,042 und 0,085 lag. Mit einer Sensitivität von 87,2% kann bei der AR zwischen Norm- und Patientenkollektiv unterschieden werden. Die 1-Spezifität liegt bei 76,4%.

Tabelle XI: Dargestellt ist die Asymmetrie ratio des Normkollektives (n = 62) sowie des Patientenkollektives (n = 28 + 11) innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls. Eine pathologische Asymmetrie ratio wurde für einen Wert > 0,085 definiert.

	Vestibulär unauffällig	Vestibulär defizitär	
Normkollektiv	26	5	31
Patientenkollektiv	5	34	39
	34	36	

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der an dem Universitätsklinikum des Saarlandes entwickelte elektromotorische Triggermechanismus sowie das Einzelsignalauswerteprogramm zur Verbesserung der Bestimmung von oVEMP's geeignet ist, bei einem akuten peripher-vestibulärem Defizit eine Mitbeteiligung des Utriculus und seiner Nervenbahnen zu beurteilen. Darüber hinaus ist es möglich, zusätzliche Informationen zum bis dato in der wissenschaftlichen Literatur verwendeten gemittelten VEMP-Signal zu erhalten. Bei dem Anspruch alle Teile des Vestibularorgans evaluieren zu können, steht hiermit ein Untersuchungstool für die Utriculusfunktion zur Verfügung, welches die bisher deutlich eingeschränkten Untersuchungsmöglichkeiten der oVEMP-Messungen erheblich verbessert. Ein wesentlicher Aspekt der Arbeit ist darin begründet, dass im Rahmen der vorgestellten Studie die zwischen 03/2011 und 07/2013 erfolgten Messungen und Auswertungen der Probanden- und Patientengruppen die Ableitung von verwertbaren oVEMP's möglich war.

Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass mit der vorgestellten Untersuchungsmethode alleine, wie bei anderen Funktionsprüfungen des vestibulären Systems auch, keine Diagnosestellung möglich ist. Die Ergebnisse müssen in Zusammenhang mit den klinischen sowie den anderen vestibulären und audiologischen Befunden interpretiert werden.

5.1 Triggermechanismus

Bis dato sind in der Literatur ausschließlich Amplituden geringer Höhe (5-10 μ V) bei oVEMP's beschrieben (36, 56, 66, 94). Ein Hauptgrund hierfür sind unterschiedliche Störsignale und elektrische Interferenzen (35, 32). Der Mittelwert der n10-Amplituden bei unserer Kontrollgruppe in der vorgelegten Studie betrug 20,27 μ V \pm 10,20 μ V. Amplituden eines solchen Ausmaßes zu erreichen, ist das Ergebnis der neuen Ableitmethode. Durch die einstellbare Hysterese (in der aktuellen Studie zwischen 50 und 80 μ V) wird das Rauschen im EMG-Signal reduziert. Der kontaktfreie Trigger reproduziert die gemessenen Signale mit einer sehr hohen Synchronität. Durch beide Effekte entsteht eine hohe Messqualität, welche die Höhe der gemessenen n10-Amplitude erklärt (57).

In der Literatur werden seit Entdeckung der vibrationsinduzierten VEMP unterschiedliche Reizmechanismen genutzt. Bis dato wurde die Applikation mittels eines Mini-Shaker durch

die Möglichkeit einer Einstellung der Schlagkraft und einer damit vom Untersucher unabhängigen Auswertung favorisiert (68). Der universelle Einsatz des Mini-Shakers ist jedoch aus Gründen der Zulassung nach MPG nicht möglich. Als weiteres Instrument wurde eine Verbindung von Reflexhammer und Mikroschalter favorisiert. Durch die Kabelverbindung wird die komplizierte Handhabung des Triggers beeinflusst sowie die Ergebnisse durch Interferenzen gestört. Durch die Weiterentwicklung des Reflexhammers und Detektion ist eine kostengünstige und einfache Alternative an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde geschaffen worden. Es konnte belegt werden, dass eine Applikation von maximal 6 Schlägen mit dem Reflexhammer, anstatt 30-60 Schläge ausreicht, um eine Stabilität von 95% zu erreichen (57). In der vorgelegten Studie wurde eine Applikation des Stimulus an der Stirn-Haar-Grenze (Fz) gewählt, sodass eine zeitsparende bilaterale Messung erfolgen konnte. Eine bisher nicht ausgeführte Ableitung am Mastoid kann diskutiert werden, um eine erneute Kontrolle des Triggers und Evaluation des Amplitudenausmaßes zu vervollständigen. Die Kombination der hier angewandten Technik mit den Vorzügen eines Mini-Shakers verspricht zukünftig des Weiteren eine weitere Verbesserung der oVEMP-Messungen. Eine einfache und sichere Methode ist für den klinischen Alltag bei den bisher sehr schwierigen oVEMP-Messungen von großer Bedeutung. Bereits die vorgestellten Ergebnisse belegen, dass das neue Ableitsystem und deren Auswertung geeignet ist Utriculuspathologien zu detektieren. Insofern sind die diskutierten technischen Weiterentwicklungen der Messungen hinsichtlich Ihrer klinischen Relevanz bei deren Evaluation zu erörtern.

5.2 Kontrollkollektiv

5.2.1 n10-Amplitude und Asymmetrie ratio, n10-Latenz

Bei der Ableitung der n10-Amplituden wurden innerhalb des Normkollektives Messwerte mit enormer Spannweite der Amplitudenhöhe zwischen den einzelnen Probenaden abgeleitet, der Median betrug $18,7\mu\text{V}$. Bei Proband 10 wurde die kleinste gemessene Amplitudenhöhe von $8,79\mu\text{V}$ rechts und $7,35\mu\text{V}$ links bestimmt. Die größte Amplitude wurde bei Proband 20 mit $49,45\mu\text{V}$ rechts sowie $62,85\mu\text{V}$ links gemessen. Auch die niedrigste innerhalb dieser Studie gemessene Amplitude liegt im wissenschaftlichen Vergleich noch im Normbereich (78,110).

Jedoch befindet sich dieser Wert außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls von 17,66–22,87 μ V.

Die Spannweite der erhobenen Werte demonstrierend jedoch eindrücklich, dass eine Aussage über die Funktion des Utriculus nur im Seitenvergleich möglich ist und deshalb über die Analyse der Asymmetrie ratio erfolgen sollte.

Bei der Beurteilung der Asymmetrie ratio gilt im Idealfall eine AR von 0 als symmetrische Utriculusfunktion und eine AR von 1 als einseitiger vollständiger Utriculusausfall (67, 68). In der Realität müssen hingegen geringe Seitendifferenzen in den Messungen auch bei Gesunden erwartet werden. Der Mittelwert \pm Standardabweichung der Asymmetrie ratio in unserer der Kontrollgruppe betrug $0,063 \pm 0,058$ wobei der Median einen Wert von 0,05 besitzt. Für die Berechnung einer Normgrenze wurde das 95%-Konfidenzintervall herangezogen, welches bei der Betrachtung der AR im Gesamtkollektiv zwischen 0,042 - 0,085 lag. Damit wurde ein Wert $< 0,042$ als nicht verwertbar durch Rauschen und ein Wert $> 0,085$ als einseitiger peripher vestibulärer Ausfall gewertet.

Bei der Erhebung der Normgrenze muss berücksichtigt werden, dass sich diese auf eine Altersgruppe von 18-38 Jahren bezieht. Für die Wertung von Normwerten ist es grundsätzlich wichtig, den Altersbezug der Messungen zu beachten. Das sich ein zunehmendes Alter Effekte auf oVEMP-Potenziale hat, ist durch diverse Studien belegt: In allen wurde eine Minderung der n10-Amplitude ab dem 50 Lebensjahr gefunden (84, 89, 93). Die oVEMP-Analyse in Abhängigkeit vom Lebensalter ist gegenwärtig Gegenstand einer weiteren Promotionsarbeit an der Klinik für Hals-Nasen- Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes. Des Weiteren sollte diskutiert werden, in wie weit eine Erhebung von Grenzwerten über den Mittelwert \pm Standardabweichung aussagekräftig ist. Wie aus den in dieser Studie vorgelegten Histogrammen hervorgeht, sind die erhobenen Daten überwiegend nicht normverteilt, sondern besitzen eine sogenannte Schiefe. In solchen Fällen ist die Angabe eines 95%-Konfidenzintervalls besser für das Erheben von Normwerten geeignet, als dies über eine Definition mittels Mittelwert \pm Standardabweichung zu treffen.

Vergleicht man die erhobenen Mittelwerte und Standardabweichungen der Asymmetrie ratio des Normkollektives mit dem der Patientenkollektive innerhalb dieser Studie, zeigt sich, dass diese sich nicht überschneiden. Für das Normkollektiv ergibt sich ein Mittelwert \pm Standardabweichung von maximal 0,121, für das Patientenkollektiv Neuropathia vestibularis ein Wert von 0,14 (MW – SD) sowie für die Patientengruppe M. Menière ein Wert von 0,17

(MW-SD). Anhand dieser Gegenüberstellung zeigt sich, wie zuverlässig die neue Ableittechnik ist.

In der aktuellen wissenschaftlichen Literatur haben unter anderen Iwasaki und Mitarbeiter einen erheblichen Beitrag für die Einordnung der oVEMP's geleistet. Sie analysierten beispielsweise 2008 oVEMP-Potenziale bei 67 gesunden Probanden sowie 11 Patienten mit einem einseitigen Vestibularisausfall nach Resektion eines Vestibularisschwannoms. Für die Probandengruppe wurde eine AR von $0,117 \pm 0,883$ und für die Patientengruppe eine AR von $0,788 \pm 0,13$ berechnet. Das 95%-Konfidenzintervall lag hierbei zwischen $0,0971 - 0,0138$. Bei den Probanden ergab sich eine Asymmetrie ratio < 40 , sodass eine AR $> 0,4$ als Hinweis auf ein einseitiges Utriculusdefizit vorgeschlagen wurde (67, 68). Unter dieser Annahme liegen in unserer Studie alle gemessenen gesunden Probanden innerhalb der Norm.

Bei der Interpretation der n10-Amplitude und AR sollte abgesehen von dem zuvor erwähnten Altersintervall berücksichtigt werden, dass asymmetrische Befunde auch durch eine anatomische Variante des Muskels (bsp. Augenmuskelparese, Mitochondropathien) oder der perioculären Haut (bsp. Narbenbildung, dicke Augenlider) hervorgerufen werden können (93).

Bei den n10-Latenzen wurde für das Gesamtkollektiv ein Mittelwert +/- Standardabweichung von $10,32 \pm 0,84$ ms bzw. der Median mit $10,42$ ms berechnet. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen $10,10 - 10,53$ ms. Die geringe Streuung der n10-Latenz bestätigt eine stabile Ableitung der Potenziale.

Bei einem akuten peripher vestibulären Defizit kommt es zu keiner Veränderung der n10-Latenz (30, 95). Die n10-Latenz wurde in Rahmen dieser Studie allein evaluiert, um die korrekte Messung unseres Triggers zu verifizieren. Eine veränderte n10-Amplitude ist bei zentralen Defiziten wie einem Stroke oder auch einem Tumor zu erwarten (110). Des Weiteren kann die nervale Innervation gestört sein: beispielsweise ein Defizit des Fasciculus longitudinalis im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS) oder einer zentralwirksamen Medikamenteneinnahme (48, 87, 93).

5.2.2 Phasen-Vektoren

Die VEMP-Analyse erfolgte bis dato durch die Bestimmung der Amplituden und Latenzen des n10-Potenzials sowie der Berechnung der AR. Während dieses Prozesses geht durch die Mittelungstechnik die Informationen der Einzelsignale verloren. Diese können jedoch wichtige Informationen über die Pathophysiologie enthalten. Die gemittelte n10-Amplitude der oVEMP's entsteht durch die synchrone Entladung der vestibulären Nervenfasern (36). Diese Annahme basiert u.a. auf Studien über Neurotransmitter des auditorischen Nervensystems von Ruel und Mitarbeitern aus dem Jahre 2001 (99). Ausgehend von dieser Hypothese entsteht eine Verminderung der n10-Amplitude durch einen Verlust von neuronalen Strukturen d.h. Sinnesrezeptoren des Endorgans und/ oder durch einen Verlust der zeitgleichen Entladung der vestibulären Nervenfasern. Durch die Betrachtung der Phasenvektoren kann die Frage nach derartigen Veränderungen beantwortet werden: Sind die abgeleiteten Einzelsignale innerhalb einer Messung synchron, liegt ein Hinweis auf eine reine Endorganpathologie d.h. eine Schädigung des Utriculus vor. Hierbei zeigt sich in der Analyse eine ähnliche Länge der Vektoren, sodass die Kurven der Vektoren sich beinahe überlappend darstellen und dadurch der Differenz-Vektor klein ist. Sind die Einzelsignale hingegen asynchron, kann die Hypothese einer nervalen Beteiligung gestellt werden. Hier sind die Vektoren in Länge und Lage unterschiedlich, die Kurven liegen entsprechend weit auseinander und der Phasen-Differenz-Vektor ist groß.

Bei der Auswertung der Einzelsignale wurde in der Kontrollgruppe für die rechte Seite der dimensionslose Phasen-Synchronitäts-Vektor von $22,10 \pm 4,60$ sowie für die linke Seite ein Vektor von $21,72 \pm 4,52$ berechnet. Durch beide Vektoren wurde ein Phasen-Differenz-Vektor mit $4,25 \pm 3,39$ bestimmt und mittels 95%- Konfidenzintervall ein Normwert $> 5,49$ für die Auswertung der Patientengruppen definiert. Bei einem Differenz-Vektor $>5,49$ ist auf dem Boden der hier vorgelegten Studie von einer asynchronen Entladung der vestibulären Nervenleitung auszugehen.

5.3 Patientenkollektiv: Neuropathia vestibularis

Da die Ableitung der oVEMP's eine Funktionseinschätzung des kontralateralen Utriculus und seiner nervalen Versorgung ermöglicht, kann über die Ergebnisse eine Aussage über die Beteiligung des Utriculus und/ oder des N. vestibularis superior im Rahmen eines peripher-

vestibulären Krankheitsgeschehens getroffen werden. Die Beteiligung ist durch eine verminderte oder fehlende n10-Amplitude der betroffenen Seite gekennzeichnet und wird über eine hohe Asymmetrie ratio definiert.

Bei dem heterogenen Krankheitsbild der Neuropathia vestibularis kann mittels der oVEMP-Befunde, in der Zusammenschau mit den weiteren Untersuchungsbefunden, zwischen einer entzündlichen Beteiligung des N. vestibularis superior bzw. N. vestibularis inferior oder einer Beteiligung von beiden Nerven unterschieden werden. Entsprechend des Versorgungsgebietes des N. vestibularis superior ist hier ein Defizit des anterioren und lateralen Bogenganges sowie des Utriculus zu verzeichnen. Bei einer Affektion des N. vestibularis inferior ist eine selektive Funktionsminderung des posterioren Bogenganges und Sacculus zu bestimmen. Dies bedeutet, dass mit Hilfe der n10-Amplitude und der daraus berechneten Asymmetrie ratio ein Funktionsverlust des Utriculus bestimmt werden kann, der Ausdruck einer Funktionseinschränkung des N. vestibularis superior ist. Für eine korrekte Diagnosestellung ist nun noch die Überprüfung der N. vestibularis inferior notwendig. Hier kann eine Ableitung von cervicalen VEMP`s helfen. Die Zuordnung von Pathologien des Gleichgewichtsorgans zu den beiden Gleichgewichtsnerven erklärt, dass nur in einer Subgruppe der Patienten mit einer Neuropathia vestibularis eine Pathologie des Utriculus durch die oVEMP-Messungen detektiert wurde. In der Wertung der Befunde ist neben der anatomischen Zuordnung der Läsion zu beachten, dass die Pathogenese der Neuropathia vestibularis bis dato nicht eindeutig belegt werden konnte (5, 44, 95, 101). Hieraus erklärt sich, dass dem klinischen Befund einer Neuropathia vestibularis die oVEMP-Messungen mit der notwendigen Differenzierung der vestibulären Strukturen des Innenohres zu interpretieren sind. Die hier vorgestellte verbesserte oVEMP-Messungen bei Patienten mit einer Neuropathia vestibularis werden in der Zukunft zeigen müssen, ob zwischen Schädigung des N. vestibularis superior und des N. vestibularis inferior im Einzelfall besser unterschieden werden kann (31).

In der hier untersuchten Patientengruppe (n = 28) wurde eine Amplitude von $15,17 \pm 8,49\mu\text{V}$ auf der ipsilateralen Seite des vestibulären Defizits sowie von $7,00 \pm 4,10\mu\text{V}$ auf der kontralateralen Seite abgeleitet und ein hoch signifikanter Seitenunterschied berechnet. Diese Signifikanz wurde auch im Vergleich der betroffenen Seite der Patientengruppe im Vergleich zum Normkollektiv erhoben. Bei der näheren Betrachtung zeigt sich jedoch, dass die Höhe der Amplituden sowohl auf der betroffenen Seite als auch auf der nicht betroffenen Seite stark schwankten. Es wurden Werte von min. $2,75\mu\text{V}$ bis max. $27,65\mu\text{V}$ für die nicht-betroffene

Seite, sowie mit einer Höhe von min. $0,96\mu\text{V}$ bis max. $15,62\mu\text{V}$ für die betroffene Seite gemessen. Die Asymmetrie ratio beträgt bei der Patientengruppe im Mittel $0,35 \pm 0,21$. Bei der Annahme einer Normgrenze von $0,085$, festgelegt durch das 95%-Konfidenzintervall innerhalb der in dieser Studie gemessenen 31 gesunden Probanden, liegen 24 der 28 Patienten oberhalb des berechneten Wertes. Dies entspricht einem Prozentsatz von 85,7% vom Gesamtkollektiv.

Eine Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle wissenschaftliche Literatur kann bei bisher nur wenigen Studien zu der Bestimmung von oVEMP's und den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (Lagerung des Patienten, Anbringen der Elektroden) bzw. verschiedenen gewählten Untersuchungsparametern (Stimulus und Stimulationsort) nur mit der notwendigen Zurückhaltung erfolgen. Iwasaki und Mitarbeiter publizierten 2009 eine Studie in welcher oVEMP's bei 11 Patienten mit einer Neuropathia vestibularis über Knochenleitungsreize an der Stirn-Haar-Grenze (Fz) abgeleitet wurden: Es wurde eine AR von $0,667 \pm 0,167$ bestimmt (65).

Nagai und Mitarbeiter veröffentlichten 2014 eine Studie über oVEMP's bei Patienten mit einer Neuropathia vestibularis. Die oVEMP-Potenziale wurden mittels eines Vibrationsstimulus durch einen Minishaker an der Stirn-Haar-Grenze (Fz) evoziert. Die Asymmetrie ratio betrug $0,65 \pm 0,295$ bei der Patientengruppe und $0,217 \pm 0,14$ bei der Kontrollgruppe (82).

Oh und Mitarbeiter publizierten 2013 eine Studie, in welcher oVEMP's bei 30 Patienten mit einer Neuropathia vestibularis evoziert wurden u.a. durch einen Vibrationsreiz am Mastoid sowie an der Stirn-Haar-Grenze (Fz). Es ergab sich, dass 73,3% der bilateral evozierten Potenziale und 76,7% der unilateralen Potenziale auffällig waren (86).

Eine AR von $0,669 \pm 0,167$ wurde 2010 bei 133 Patienten mit einer Neuropathia vestibularis durch Manzari und Mitarbeiter bestimmt. Auch hier wurde ein Knochenleitungsstimulus angewandt.

Bei der Betrachtung der n10-Latenzen in dieser Gruppe wurde ein p-Wert von $0,411$ ($F(1,54)$) für den Vergleich der betroffenen mit der nicht-betroffenen Seite berechnet, sodass kein statistisch signifikanter Seitenunterschied besteht. Dies war, wie zuvor erwähnt auch nicht zu erwarten.

Mit Hilfe der Einzelsignalauswertungen können die gemittelten Ergebnisse (n10-Amplitude und AR) detaillierter analysiert werden: Es wurde ein Phasen-Synchronitäts-Vektor für die von der Neuropathia vestibularis nicht-betroffene Seite mit $17,91 \pm 8,67$ sowie für die betroffene Seite mit $14,94 \pm 7,11$ berechnet und der Phasen-Verschiebungs-Vektor mit $10,82 \pm 8,9$ bestimmt. Die Norm des Phasen-Verschiebungs-Vektors wurde gemäß des gesunden Kontrollkollektives mit 5,49 festgelegt, sodass 9 (= 32,1%) der 28 Patienten unterhalb des Wertes und 19 (= 67,9%) oberhalb der Grenze liegen. Bei 67,9% der gemessenen Patienten war dementsprechend die Synchronität der Entladung entlang der Nerven verändert. Bis dato ist eine Auswertung der Einzelsignale in der Literatur noch nicht beschrieben worden (34). Die Auswertung der Einzelsignale sollte mit unterschiedlichen Stimuli (galvanisch, akustisch und mit Vibration) kontrolliert werden. Für die Erhebung von Normwerten ist eine Analyse unterschiedlicher Altersgruppen notwendig. Für die Beurteilung von Krankheitsbildern sollten Einzelsignale bei Erkrankungen mit einem homogenen Ausfallsmuster (Labyrinthektomie, Myasthenia gravis, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel) zukünftig erhoben werden, um das Verständnis weiter vertiefen zu können.

Schlussfolgernd kann für die Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis folgendes festgehalten werden: Das in der vorliegenden Studie evaluierte Patientenkollektiv kann in 4 Gruppen untergliedert werden. 28,6% (n = 8) der 28 Patienten haben eine auffällige Asymmetrie ratio und damit ein Defizit des N. vestibularis superior, 10,7% (n = 3) haben einen auffälligen Phasen-Differenz-Vektor und damit eine asynchrone Entladung der nervalen Weiterleitung, 57,1% (n = 16) haben sowohl eine auffällige AR als auch einen auffälligen Differenz-Vektor und 3,5% (n = 1) haben normwertige oVEMP's bei dem Befund einer Neuropathia vestibularis. Bei der zuletzt genannten Person handelt es sich um eine 71 jährige Frau. Bei dieser Patientin wurde auf der nicht-betroffenen Seite eine n10-Amplitude von $4,42\mu\text{V}$ sowie $4,24\mu\text{V}$ auf der betroffenen Seite gemessen. Die erhobenen Potenziale sind auf Grund ihrer geringen Stärke nicht von einem Hintergrundrauschen zu unterscheiden und sollten deshalb als nicht gewertet werden. Hier wäre eine erneute Ableitung von oVEMP's notwendig gewesen.

5.4 Patientenkollektiv: Morbus Menière

Der Morbus Menière ist ein heterogenes Krankheitsbild, dessen pathologisch- anatomisches Korrelat eine Störung im Endolymphkreislauf bildet. Die wechselnde Symptomatik des Morbus Menière deutet daraufhin, dass der Endolymphhydrops unterschiedlich lokalisiert sein kann und damit auch den Utriculus betreffen kann. Durch die Ableitung der oVEMP`s ist eine Einschätzung einer Mitbeteiligung des Utriculus im akuten Geschehen möglich.

Das in der vorliegenden Studie evaluierte Patientenkollektiv mit einer akuten Exazerbation eines M. Menière kann in 4 Untergruppen gegliedert werden: 54,5% (n = 6) der 11 Patienten haben eine auffällige Asymmetrie ratio, kein Patient hatte ausschließlich einen auffälligen Phasen-Differenz-Vektor, 36,4% (n = 4) haben sowohl eine auffällige AR als auch einen auffälligen Differenz-Vektor und ein Patient, welches statistisch damit 9,1% (n = 4) entspricht, hatte normwertige oVEMP`s.

Bei den 11 evaluierten Patienten ergab sich eine n10-Amplitude von $16,45 \pm 9,13\mu\text{V}$ (MW +/- SD) auf der vestibulär nicht-betroffenen Seite und $9,07 \pm 5,62\mu\text{V}$ auf der vestibulär betroffenen Seite, sodass ein signifikanter Seitenunterschied festgestellt wurde. Ähnlich der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis konnten auch innerhalb dieser Gruppe große Amplitudenspannweiten gemessen werden: Auf der nicht-betroffenen Seite wurden n10-Amplituden zwischen $6,25 - 30,22\mu\text{V}$ auf der betroffenen Seite zwischen $2,78 - 18,23\mu\text{V}$ bestimmt. Die Analyse der Asymmetrie ratio liefert ein Mittelwert \pm Standardabweichung von $0,30 \pm 0,13$, sodass ein Patient unterhalb des zuvor bestimmten Normwertes von 0,085 lag. Bei diesem Patienten handelte es sich um eine 62 jährige Frau, welche sich in einem Anfangsstadium der Erkrankung (Zweitereignis einer Menière-Pathologie) vorstellte. Bei einer n10Amplitude von $6,25\mu\text{V}$ auf der nicht-betroffenen Seite sowie $6,13\mu\text{V}$ auf der betroffenen Seite, wurden beidseits weder auffällige noch erhöhte n10-Amplituden abgeleitet. Die n10-Latenzen waren mit 11,56ms und 11,04ms, im Vergleich zum Normkollektiv der Studie, oberhalb der 95%-Konfidenzintervalls. Manzari und Mitarbeiter veröffentlichten 2010 eine Studie über oVEMP-Ableitungen zum Zeitpunkt akuter Attacken eines M. Menière, als auch in Intervallen zwischen Attacken. Hierbei wurden erhöhte n10-Amplituden bei reduzierten n10-Latenzen gemessen. Zu diesen Ergebnissen kam es im frühen Stadium einer Menière-Erkrankung. In den späteren Stadien kam es zu einer Reduktion der oVEMP-

Potenziale (77, 132). Da bei dieser Patientin auch die Phasenvektoren regelhaft waren, scheint eine Beteiligung des Utriculus am Krankheitsgeschehen ausgeschlossen zu sein.

Insgesamt ist die Einordnung der wenigen, heterogenen Ergebnisse in die aktuelle wissenschaftliche Literatur wie das Krankheitsbild selbst schwierig. In den meisten Publikationen ist die Patientenzahl sehr gering und damit statistisch nicht aussagekräftig. Die 2014 von Nagai und Mitarbeiter veröffentlichte Studie (vgl. 5.1.2) über oVEMP's bei Patienten mit einem vestibulären Defizit, beinhaltete auch eine Gruppe von 22 Patienten mit einem M. Menière. Hier wird dargelegt, dass bei Menière-Patienten mit einer akuten Exazerbation 9% veränderte oVEMP's, und 90,9% normale oVEMP's zeigten. Die Asymmetrie ratio lag bei $0,19 \pm 0,146$ die AR der gesunden Probanden war mit $0,217 \pm 0,14$ angegeben worden (82).

Generell sind wissenschaftliche Studien über oVEMP's, welche mit einem Knochenleitungsreiz evoziert wurden, rar. Einige Studien vergleichen unter anderem die Resultate von knochenvermittelten- und luftvermittelten Stimuli: Huang und Mitarbeiter evaluierten mittels unterschiedlicher vestibulärer Diagnostik die Lokalisation des Endolyphhydrops bei einem Patientenkollektiv ($n = 20$). Unter anderen wurden oVEMP's durch Schall sowie durch Vibration abgeleitet. In 65% der untersuchten Patienten ergaben sich Auffälligkeiten durch Schall und nur bei 25% der Patienten durch Vibration. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass eine sehr umfangreiche Innenohrdiagnostik notwendig ist, um zukünftig einen weiteren Einblick in das Krankheitsbild zu bekommen. Dabei spiegelten die uneinheitlichen vestibulären Beteiligungen der Cochlea, der Otolithenorgane sowie der Bogengänge, aus Sicht der Arbeitsgruppe möglicherweise die unterschiedlichen Hydrops-Lokalisationen wieder, die in anatomischen Studien beschrieben wurden (61).

Andere Studien beschäftigten sich bei der Ableitung und Analyse von oVEMP's in Zusammenhang mit einem einseitigen M. Menière mit der Betrachtung der nicht-betroffenen Seite. Die Arbeitsgruppe um Huang fand durch Schallreize evoziert bei 40% ihrer Patienten ($n = 50$) auffällige oVEMP's. Ein knochenvermittelter Reiz wurde leider nicht evaluiert. Zu einem ähnlichen Ergebnis, unter Nutzung des gleichen Stimulus, kommen Winter und Mitarbeiter im gleichen Jahr bei einem Patientenkollektiv von $n = 37$ (62, 135). Es wurde spekuliert, ob es zu einem asymptomatischen Hydrops auf der unauffälligen Seite gekommen war. In der vorgelegten Studie konnte im Vergleich der nicht-betroffenen Seite des Menière-Kollektiv versus dem Normkollektiv über den statistischen Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,228$).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich bei der Ableitung von oVEMP's veränderte Potenziale zeigen. Diese sind zum einen durch die unterschiedlichen Stadien der Erkrankung, den Zeitpunkt der Messungen und eine unterschiedliche Affektion der einzelnen vestibulären Strukturen im Rahmen der Erkrankung zu erklären.

Für eine kurze Beurteilung der n10-Latenz dieser Patientengruppe sei erwähnt, dass der statistisch ermittelte p-Wert mit 0,335 bestimmt wurde und entsprechend kein signifikanter Seitenunterschied zwischen den Messseiten feststellbar war.

Bei der Betrachtung der Phasenvektoren ergab sich für die Phasen-Synchronitäts-Vektoren der betroffenen und nicht-betroffenen Seite kein signifikanter Seitenunterschied. Der Phasen-Verschiebungs-Vektor, also das Pendant zur Asymmetrie ratio, wurde mit $6,54 \pm 5,40$ definiert. Damit lagen 4 Patienten oberhalb der Normgrenze von 5,49. Diese 4 Patienten hatten gleichzeitig eine auffällige AR. Es wurde innerhalb der Patientengruppe kein Patient gefunden, welcher ausschließlich einen auffälligen Phasen-Differenz-Vektor hat. Hier könnte die Hypothese erhoben werden, dass bei der Menière-Erkrankung primär eine Schädigung des Endorgans vorliegt. Wenn eine Endorganschädigung vorliegt kann auch der betreffende Nerv in seiner synchronen Weiterleitung gestört sein.

5.5 Interpretation der ROC-Kurve und Vier-Felder-Tafel

Für die Bewertung der n10-Amplitude wurde die ROC-Kurve für das Gesamtkollektiv der Probanden ($n = 62$) gegen die des Gesamtkollektives der Patienten mit einem peripher vestibulären Defizit, d.h. der Summe aus Patienten mit einer Neuropathia vestibularis sowie eines M. Menière ($n = 28 + 11$) aufgetragen. Bei der Betrachtung der Kurve zeigt sich zunächst ein fast senkrechter Anstieg der ROC-Kurve, sodass die Trefferquote nahe bei 100% liegt und die Fehlerquote nahe 0 bleibt. Die berechnete AUC beträgt 0,8507. Die Sensitivität von 85.1% gibt wieder, dass die Chance zwischen einem zufällig ausgewählten Patienten mit peripher vestibulären Defizit und einem zufällig ausgewähltem Gesunden, mittels Betrachtung der n10-Amplitude, korrekt den Patienten identifizieren sehr hoch ist.

Ähnlich sind die Ergebnisse aus der Berechnung mittels Vier-Felder-Tafel für die Asymmetrie ratio: Mit einer Sensitivität von 87,2% und 1-Spezifität von 76,4% besitzt das verwendete Messverfahren eine gute diagnostische Güte.

6. Literaturverzeichnis

1. Akin, F. W.; Murnane, O. D.; Proffitt, T. M.: The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J. Am. Acad. Audiol.* 14(9):500-509 (2003).
2. Angelaki, D. E.: Eyes on target: what neurons must do for the vestibuloocular reflex during linear motion. *J. Neurophysiol.* 92(1):20-35 (2004).
3. Angelaki, D. E.; Newlands, S. D.; Dickman, J. D.: Primate translational vestibuloocular reflexes. IV. Changes after unilateral labyrinthectomy. *J. Neurophysiol.* 83(5):3005-3018 (2000).
4. Arbusow, V.; Schulz, P.; Strupp, M.; Dieterich, M.; von, R. A.; Rauch, E.; Brandt, T.: Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann. Neurol.* 46(3):416-419 (1999).
5. Aw, S. T.; Fetter, M.; Cremer, P. D.; Karlberg, M.; Halmagyi, G. M.: Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology* 57(5):768-774 (2001).
6. Bai, R.; Meng, H.; Sato, H.; Imagawa, M.; Sasaki, M.; Uchino, Y.: Properties of utricular-activated vestibular neurons that project to the contralateral vestibular nuclei in the cat. *Exp. Brain Res.* 147(4):419-425 (2002).
7. Baloh, W. R. & Honrubia, V. *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, Third Edition. Oxford, University Press, (2001).
8. Barlow, H. B. & Mollon, J. D. *The Senses*. University Press, Cambridge, Chapter 16: The vestibular sensory system, (1982).
9. Basta, D.; Todt, I.; Ernst, A.: Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts. *Clin. Neurophysiol.* 116(9):2216-2219 (2005).
10. Bender, R.; Lange, S.: [The 2 by 2 table]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 132 Suppl 1:e12-e14 (2007).
11. Bergstrom, B.: Morphology of the vestibular nerve. I. Anatomical studies of the vestibular nerve in man. *Acta Otolaryngol.* 76(2):162-172 (1973).
12. Bergstrom, B.: Morphology of the vestibular nerve. II. The number of myelinated vestibular nerve fibers in man at various ages. *Acta Otolaryngol.* 76(2):173-179 (1973).
13. Bickford, R.G.; Jacobson, J.L.; Cody, D.T.: Nature of averaged evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 112:204-223 (1964).
14. Bohmer, A.: Evaluating otolith function with subjective visual vertical discrimination. *HNO* 45(7):533-537 (1997).

15. Brantberg, K.; Bergenius, J.; Mendel, L.; Witt, H.; Tribukait, A.; Ygge, J.: Symptoms, findings and treatment in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. *Acta Otolaryngol.* 121(1):68-75 (2001).
16. Bronstein, A. M.; Gresty, M. A.: Short latency compensatory eye movement responses to transient linear head acceleration: a specific function of the otolith-ocular reflex. *Exp. Brain Res.* 71(2):406-410 (1988).
17. Bumm, P.; Schlimok, G.: T-lymphocyte subpopulations and HLA-DR antigens in patients with Bell's palsy, hearing loss, neuronitis vestibularis, and Meniere's disease. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* S447-S448 (1994).
18. Carleton, S. C.; Carpenter, M. B.: Distribution of primary vestibular fibers in the brainstem and cerebellum of the monkey. *Brain Res.* 294(2):281-298 (1984).
19. Carpenter, M. B.; Stein, B. M.; Peter, P.: Primary vestibulocerebellar fibers in the monkey: distribution of fibers arising from distinctive cell groups of the vestibular ganglia. *Am. J. Anat.* 135(2):221-249 (1972).
20. Chen, L.; Todd, M.; Halmagyi, G. M.; Aw, S.: Head impulse gain and saccade analysis in pontine-cerebellar stroke and vestibular neuritis. *Neurology* 83(17):1513-1522 (2014).
21. Chihara, Y.; Iwasaki, S.; Fujimoto, C.; Ushio, M.; Yamasoba, T.; Murofushi, T.: Frequency tuning properties of ocular vestibular evoked myogenic potentials. *Neuroreport* 20(16):1491-1495 (2009).
22. Chihara, Y.; Iwasaki, S.; Ushio, M.; Murofushi, T.: Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: another clinical test for vestibular function. *Clin. Neurophysiol.* 118(12):2745-2751 (2007).
23. Clarke, A. H.; Schonfeld, U.; Hamann, C.; Scherer, H.: Measuring unilateral otolith function via the otolith-ocular response and the subjective visual vertical. *Acta Otolaryngol. Suppl* 545:84-87 (2001).
24. Cohen, B.; Highstein, S. M.: Cerebellar control of the vestibular pathways to oculomotor neurons. *Prog. Brain Res.* 37:411-425 (1972).
25. Cohen, B.; Komatsuzaki, A.: Eye movements induced by stimulation of the pontine reticular formation: evidence for integration in oculomotor pathways. *Exp. Neurol.* 36(1):101-117 (1972).
26. Colebatch, J. G.; Halmagyi, G. M.: Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 42(8):1635-1636 (1992).
27. Cooper, S.: The isometric responses of mammalian muscles. *J. Physiol* 69(4):377-385 (1930).
28. Corey, D. P.; Hudspeth, A. J.: Kinetics of the receptor current in bullfrog saccular hair cells. *J. Neurosci.* 3(5):962-976 (1983).

29. Curthoys, I. S.: Eye movements produced by utricular and saccular stimulation. *Aviat. Space Environ. Med.* 58(9 Pt 2):A192-A197 (1987).
30. Curthoys, I. S.: A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clin. Neurophysiol.* 121(2):132-144 (2010).
31. Curthoys, I. S.: The interpretation of clinical tests of peripheral vestibular function. *Laryngoscope* 122(6):1342-1352 (2012).
32. Curthoys, I. S.; Burgess, A. M.; MacDougall, H. G.; McGarvie, L. A.; Halmagyi, G. M.; Smulders, Y. E.; Iwasaki, S.: Testing human otolith function using bone-conducted vibration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1164:344-346 (2009).
33. Curthoys, I. S.; Iwasaki, S.; Chihara, Y.; Ushio, M.; McGarvie, L. A.; Burgess, A. M.: The ocular vestibular-evoked myogenic potential to air-conducted sound; probable superior vestibular nerve origin. *Clin. Neurophysiol.* 122(3):611-616 (2011).
34. Curthoys, I. S.; Manzari, L.: The oVEMP 10 years old - the neural evidence. A reply to Todd "the 'double dissociation' is based on a circular logic". *Clin. Neurophysiol.* 126(3):645-646 (2015).
35. Curthoys, I. S.; Manzari, L.; Smulders, Y. E.; Burgess, A. M.: A review of the scientific basis and practical application of a new test of utricular function--ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone-conducted vibration. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 29(4):179-186 (2009).
36. Curthoys, I. S.; Vulovic, V.; Burgess, A. M.; Cornell, E. D.; Mezey, L. E.; MacDougall, H. G.; Manzari, L.; McGarvie, L. A.: The basis for using bone-conducted vibration or air-conducted sound to test otolithic function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1233:231-241 (2011).
37. Dai, M. J.; Curthoys, I. S.; Halmagyi, G. M.: A model of otolith stimulation. *Biol. Cybern.* 60(3):185-194 (1989).
38. de, W. C.: VEMP induced by high level clicks. A new test of saccular otolith function. *Adv. Otorhinolaryngol.* 58:98-109 (2001).
39. Di, L., V; Quartarone, A.; Higuchi, K.; Rothwell, J. C.: Short-latency trigemino-cervical reflexes in man. *Exp. Brain Res.* 102(3):474-482 (1995).
40. Diamond, S. G.; Markham, C. H.: Ocular counterrolling as an indicator of vestibular otolith function. *Neurology* 33(11):1460-1469 (1983).
41. Erlich, M. A.; Lawson, W.: The incidence and significance of the Tullio phenomenon in man. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* (1979.) 88(5):630-635 (1980).
42. Ernst, A.: [Galvanic labyrinth stimulation--medical history aspects]. *Laryngorhinootologie* 73(6):324-325 (1994).
43. Ferber-Viart, C.; Duclaux, R.; Colleaux, B.; Dubreuil, C.: Myogenic vestibular-evoked potentials in normal subjects: a comparison between responses obtained from sternomastoid and trapezius muscles. *Acta Otolaryngol.* 117(4):472-481 (1997).

44. Fetter, M.; Dichgans, J.: Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain* 119 (Pt 3):755-763 (1996).
45. Fluor, E.; Mellstrom, A.: Saccular stimulation and oculomotor reactions. *Laryngoscope* 80(11):1713-1721 (1970).
46. Friedemann, I. & Ballantyne, J. C. *Ultrastructural Atlas of the Inner Ear*. Butterworths Verlag, University of Michigan, Kapitel 16: Vestibule: Sensory epithelia, (1984).
47. Gacek, R. R.: The course and central termination of first order neurons supplying vestibular endorgans in the cat. *Acta Otolaryngol. Suppl* 254:1-66 (1969).
48. Gazioglu, S.; Boz, C.: Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin. Neurophysiol.* 123(9):1872-1879 (2012).
49. Geisler, C.D.; Frishkopf, L.S.; Rosenblith, W. A.: Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science* 128(3333):1210-1211 (1958).
50. Gibbs, F. A.: Electroencephalography. *Am. J. Psychiatry* 103(4):519-522 (1947).
51. Goldberg, J. M.; Highstein, S. M.; Moschovakis, A. K.; Fernandez, C.: Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in the vestibular nuclei of the squirrel monkey. I. An electrophysiological analysis. *J. Neurophysiol.* 58(4):700-718 (1987).
52. Hais, I. M.; Nobilis, M.; Kvasnickova, E.: Evaluation of photometric high-performance liquid chromatographic data for the determination of benflurone metabolites in biological materials with and without concomitant use of a standard. *J. Chromatogr.* 500:643-653 (1990).
53. Halmagyi, G. M.: Diagnosis and management of vertigo. *Clin. Med.* 5(2):159-165 (2005).
54. Halmagyi, G. M.; Aw, S. T.; Cremer, P. D.; Curthoys, I. S.; Todd, M. J.: Impulsive testing of individual semicircular canal function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 942:192-200 (2001).
55. Halmagyi, G. M.; Curthoys, I. S.: A clinical sign of canal paresis. *Arch. Neurol.* 45(7):737-739 (1988).
56. Halmagyi, G. M.; Yavor, R. A.; Colebatch, J. G.: Tapping the head activates the vestibular system: a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology* 45(10):1927-1929 (1995).
57. Hecker, D.; Lohscheller, J.; Schorn, B.; Koch, K.; Schick, B.; Długaiczek, J.: Electromotive triggering and single sweep analysis of vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs). *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng* (2013).
58. Henking, A., Bluhm, C. & Farhmeir, L. *Kreditrisikomessung. Statistische Grundlagen und Modellierung*. Springer, Berlin, (2006).
59. Highstein, S. M.; Goldberg, J. M.; Moschovakis, A. K.; Fernandez, C.: Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons

- in the vestibular nuclei of the squirrel monkey. II. Correlation with output pathways of secondary neurons. *J. Neurophysiol.* 58(4):719-738 (1987).
60. Hiyoshi, Y.; Fujimoto, T.; Kuriya, N.; Otani, Y.; Mibu, K.; Yanai, M.; Ito, M.; Sasaki, K.; Shingaki, Y.; Yokoyama, T.; Kawai, S.; Kadoya, S.: [Prognostic factors in children with acute lymphocytic leukemia]. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi* 45(6):1039-1047 (1982).
 61. Huang, C. H.; Wang, S. J.; Young, Y. H.: Localization and prevalence of hydrops formation in Meniere's disease using a test battery. *Audiol. Neurootol.* 16(1):41-48 (2011).
 62. Huang, C. H.; Wang, S. J.; Young, Y. H.: Correlation between caloric and ocular vestibular evoked myogenic potential test results. *Acta Otolaryngol.* 132(2):160-166 (2012).
 63. Huizinga, E.: On the sound reaction of Tullio in the pigeon and the fenestration operation in man. *Acta Otolaryngol. Suppl* 100:174-180 (1952).
 64. Imagawa, M.; Isu, N.; Sasaki, M.; Endo, K.; Ikegami, H.; Uchino, Y.: Axonal projections of utricular afferents to the vestibular nuclei and the abducens nucleus in cats. *Neurosci. Lett.* 186(2-3):87-90 (1995).
 65. Iwasaki, S.; Chihara, Y.; Smulders, Y. E.; Burgess, A. M.; Halmagyi, G. M.; Curthoys, I. S.; Murofushi, T.: The role of the superior vestibular nerve in generating ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration at Fz. *Clin. Neurophysiol.* 120(3):588-593 (2009).
 66. Iwasaki, S.; McGarvie, L. A.; Halmagyi, G. M.; Burgess, A. M.; Kim, J.; Colebatch, J. G.; Curthoys, I. S.: Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology* 68(15):1227-1229 (2007).
 67. Iwasaki, S.; Smulders, Y. E.; Burgess, A. M.; McGarvie, L. A.; MacDougall, H. G.; Halmagyi, G. M.; Curthoys, I. S.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration of the midline forehead at Fz. A new indicator of unilateral otolithic loss. *Audiol. Neurootol.* 13(6):396-404 (2008).
 68. Iwasaki, S.; Smulders, Y. E.; Burgess, A. M.; McGarvie, L. A.; MacDougall, H. G.; Halmagyi, G. M.; Curthoys, I. S.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration of the midline forehead at Fz in healthy subjects. *Clin. Neurophysiol.* 119(9):2135-2147 (2008).
 69. Jahn, K.; Naessl, A.; Strupp, M.; Schneider, E.; Brandt, T.; Dieterich, M.: Torsional eye movement responses to monaural and binaural galvanic vestibular stimulation: side-to-side asymmetries. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1004:485-489 (2003).
 70. Jewett, D. L.; Romano, M. N.: Neonatal development of auditory system potentials averaged from the scalp of rat and cat. *Brain Res.* 36(1):101-115 (1972).
 71. Kantner, C.; Gurkov, R.: Characteristics and clinical applications of ocular vestibular evoked myogenic potentials. *Hear. Res.* 294(1-2):55-63 (2012).

72. Kitahara, T.; Kondoh, K.; Morihana, T.; Okumura, S.; Horii, A.; Takeda, N.; Kubo, T.: Steroid effects on vestibular compensation in human. *Neurol. Res.* 25(3):287-291 (2003).
73. Koehler, P. J.: Eduard Hitzig's experiences in the Franco-Prussian War (1870-1871): the case of Joseph Masseur. *J. Hist Neurosci.* 21(3):250-262 (2012).
74. Lempert, T.; Gianna, C.; Brookes, G.; Bronstein, A.; Gresty, M.: Horizontal otolith-ocular responses in humans after unilateral vestibular deafferentation. *Exp. Brain Res.* 118(4):533-540 (1998).
75. Lindeman, H. H.: Anatomy of the otolith organs. *Adv. Otorhinolaryngol.* 20:405-433 (1973).
76. Lowenstein O; Wersäll J: A functional interpretation of the electron-microscopic structure of the sensory hairs in the cristae of the elasmobranch *Raja clavata* in terms of directional sensitivity. *Nature* 184:1807-1808 (1959).
77. Manzari, L.; Tedesco, A. R.; Burgess, A. M.; Curthoys, I. S.: Ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration in Meniere's disease during quiescence vs during acute attacks. *Clin. Neurophysiol.* 121(7):1092-1101 (2010).
78. McMasters, R. E.; Weiss, A. H.; Carpenter, M. B.: Vestibular projections to the nuclei of the extraocular muscles. Degeneration resulting from discrete partial lesions of the vestibular nuclei in the monkey. *Am. J. Anat.* 118(1):163-194 (1966).
79. Minor, L. B.; Solomon, D.; Zinreich, J. S.; Zee, D. S.: Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 124(3):249-258 (1998).
80. Murofushi, T.; Curthoys, I. S.: Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. *Acta Otolaryngol.* 117(1):66-72 (1997).
81. Murofushi, T.; Matsuzaki, M.; Wu, C. H.: Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: are these potentials also of vestibular origin? *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 125(6):660-664 (1999).
82. Nagai, N.; Ogawa, Y.; Hagiwara, A.; Otsuka, K.; Inagaki, T.; Shimizu, S.; Suzuki, M.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials induced by bone-conducted vibration in patients with unilateral inner ear disease. *Acta Otolaryngol.* 134(2):151-158 (2014).
83. Naito, Y.; Newman, A.; Lee, W. S.; Beykirch, K.; Honrubia, V.: Projections of the individual vestibular end-organs in the brain stem of the squirrel monkey. *Hear. Res.* 87(1-2):141-155 (1995).
84. Nguyen, K. D.; Welgampola, M. S.; Carey, J. P.: Test-retest reliability and age-related characteristics of the ocular and cervical vestibular evoked myogenic potential tests. *Otol. Neurotol.* 31(5):793-802 (2010).
85. Ochi, K.; Ohashi, T.; Nishino, H.: Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. *Laryngoscope* 111(3):522-527 (2001).

86. Oh, S. Y.; Kim, J. S.; Yang, T. H.; Shin, B. S.; Jeong, S. K.: Cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular neuritis: comparison between air- and bone-conducted stimulation. *J. Neurol.* 260(8):2102-2109 (2013).
87. Parsa, M. S.; Mohammadkhani, G.; Hajabolhassani, F.; Jalaee, S.; Zakeri, H.: Cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis participants. *Med. J. Islam Repub. Iran* 29:164 (2015).
88. Pickles, J. O.; Comis, S. D.; Osborne, M. P.: Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction. *Hear. Res.* 15(2):103-112 (1984).
89. Piker, E. G.; Jacobson, G. P.; McCaslin, D. L.; Hood, L. J.: Normal characteristics of the ocular vestibular evoked myogenic potential. *J. Am. Acad. Audiol.* 22(4):222-230 (2011).
90. Pikovsky, A.; Zaks, M.; Rosenblum, M.; Osipov, G.; Kurths, J.: Phase synchronization of chaotic oscillations in terms of periodic orbits. *Chaos.* 7(4):680-687 (1997).
91. Rapoport, S.; Susswein, A.; Uchino, Y.; Wilson, V. J.: Properties of vestibular neurones projecting to neck segments of the cat spinal cord. *J. Physiol* 268(2):493-510 (1977).
92. Rosenblum, M. G.; Pikovsky, A. S.; Kurths, J.: Phase synchronization of chaotic oscillators. *Phys. Rev. Lett.* 76(11):1804-1807 (1996).
93. Rosengren, S. M.; Colebatch, J. G.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials are abnormal in internuclear ophthalmoplegia. *Clin. Neurophysiol.* 122(6):1264-1267 (2011).
94. Rosengren, S. M.; McAngus Todd, N. P.; Colebatch, J. G.: Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clin. Neurophysiol.* 116(8):1938-1948 (2005).
95. Rosengren, S. M.; Welgampola, M. S.; Colebatch, J. G.: Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin. Neurophysiol.* 121(5):636-651 (2010).
96. Rosenhall, U.: Vestibular macular mapping in man. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 81(3):339-351 (1972).
97. Rosenhall, U.; Engstrom, B.: Surface structures of the human vestibular sensory regions. *Acta Otolaryngol. Suppl* 319:3-18 (1974).
98. Ruel, J.; Nouvian, R.; Gervais, d. C.; Pujol, R.; Eybalin, M.; Puel, J. L.: Dopamine inhibition of auditory nerve activity in the adult mammalian cochlea. *Eur. J. Neurosci.* 14(6):977-986 (2001).
99. Ruel, J.; Nouvian, R.; Gervais, d. C.; Pujol, R.; Eybalin, M.; Puel, J. L.: Dopamine inhibition of auditory nerve activity in the adult mammalian cochlea. *Eur. J. Neurosci.* 14(6):977-986 (2001).

100. Sato, H.; Endo, K.; Ikegami, H.; Imagawa, M.; Sasaki, M.; Uchino, Y.: Properties of utricular nerve-activated vestibulospinal neurons in cats. *Exp. Brain Res.* 112(2):197-202 (1996).
101. Schuknecht, H. F.; Kitamura, K.: Second Louis H. Clerf Lecture. Vestibular neuritis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl* 90(1 Pt 2):1-19 (1981).
102. Sekitani, T.; Imate, Y.; Noguchi, T.; Inokuma, T.: Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan. *Acta Otolaryngol. Suppl* 503:9-12 (1993).
103. Sheykhleslami, K.; Murofushi, T.; Kermany, M. H.; Kaga, K.: Bone-conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol.* 120(6):731-734 (2000).
104. Sohmer, H.; Elidan, J.; Plotnik, M.; Freeman, S.; Sockalingam, R.; Berkowitz, Z.; Mager, M.: Effect of noise on the vestibular system - Vestibular evoked potential studies in rats. *Noise. Health* 2(5):41-52 (1999).
105. Stapleton, E.; Mills, R.: Clinical diagnosis of Meniere's disease: how useful are the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Committee on Hearing and Equilibrium guidelines? *J. Laryngol. Otol.* 122(8):773-779 (2008).
106. Stoll, W., Most, E. & Tegenthoff, M. Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Georg Thieme Verlag, Kapitel 2: Gleichgewichtserhaltende Regulationssysteme, (2014).
107. Storm, H.: The development of a software program for analyzing skin conductance changes in preterm infants. *Clin. Neurophysiol.* 112(8):1562-1568 (2001).
108. Strupp, M.; Brandt, T.: Vestibular neuritis. *Adv. Otorhinolaryngol.* 55:111-136 (1999).
109. Strupp, M.; Zingler, V. C.; Arbusow, V.; Niklas, D.; Maag, K. P.; Dieterich, M.; Bense, S.; Theil, D.; Jahn, K.; Brandt, T.: Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N. Engl. J. Med.* 351(4):354-361 (2004).
110. Su, C. H.; Young, Y. H.: Differentiating cerebellar and brainstem lesions with ocular vestibular-evoked myogenic potential test. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 268(6):923-930 (2011).
111. Suzuki, J. I.; Tokumasu, K.; Goto, K.: Eye movements from single utricular nerve stimulation in the cat. *Acta Otolaryngol.* 68(4):350-362 (1969).
112. Todd, N. P.; Cody, F. W.; Banks, J. R.: A saccular origin of frequency tuning in myogenic vestibular evoked potentials?: implications for human responses to loud sounds. *Hear. Res.* 141(1-2):180-188 (2000).
113. Todd, N. P.; Paillard, A. C.; Kluk, K.; Whittle, E.; Colebatch, J. G.: Source analysis of short and long latency vestibular-evoked potentials (VsEPs) produced by left vs. right ear air-conducted 500 Hz tone pips. *Hear. Res.* 312:91-102 (2014).

114. Todd, N. P.; Rosengren, S. M.; Colebatch, J. G.: A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *J. Acoust. Soc. Am.* 114(6 Pt 1):3264-3272 (2003).
115. Todd, N. P.; Rosengren, S. M.; Govender, S.; Colebatch, J. G.: Low-frequency tuning in the human vestibular-ocular projection is determined by both peripheral and central mechanisms. *Neurosci. Lett.* 458(1):43-47 (2009).
116. Tokumasu, K.; Suzuki, J. I.; Goto, K.: A study of the current spread on electric stimulation of the individual utricular and ampullary nerves. *Acta Otolaryngol.* 71(4):313-318 (1971).
117. TONNDORF, J.: Eine akustisch ausgelöste Vestibularis- Reaktion. *Klin. Wochenschr.* 26(9-10):149-153 (1948).
118. Tribukait, A.; Rosenhall, U.: Directional sensitivity of the human macula utriculi based on morphological characteristics. *Audiol. Neurootol.* 6(2):98-107 (2001).
119. Tullio, P. *Das Ohr und die Entstehung der Sprache und Schrift.* Urban & Schwarzenbach Verlag, Original von University of Michigan, (1929).
120. Uchino, Y.; Kushiro, K.: Differences between otolith- and semicircular canal-activated neural circuitry in the vestibular system. *Neurosci. Res.* 71(4):315-327 (2011).
121. Uchino, Y.; Sasaki, M.; Sato, H.; Bai, R.; Kawamoto, E.: Otolith and canal integration on single vestibular neurons in cats. *Exp. Brain Res.* 164(3):271-285 (2005).
122. Uchino, Y.; Sato, H.; Zakir, M.; Kushiro, K.; Imagawa, M.; Ogawa, Y.; Ono, S.; Meng, H.; Zhang, X.; Katsuta, M.; Isu, N.; Wilson, V. J.: Commissural effects in the otolith system. *Exp. Brain Res.* 136(4):421-430 (2001).
123. Uzun-Coruhlu, H.; Curthoys, I. S.; Jones, A. S.: Attachment of the utricular and saccular maculae to the temporal bone. *Hear. Res.* 233(1-2):77-85 (2007).
124. Vollrath, M. A.; Kwan, K. Y.; Corey, D. P.: The micromachinery of mechanotransduction in hair cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 30:339-365 (2007).
125. von Goldberg, J. *The Vestibular System: A Sixth Sense.* University Press 2011, Oxford, Kapitel 2: Peripheral Vestibular System, Kapitel 4: Vestibuloocular and Vestibulospinal Mechanism, (1892).
126. Wagner, J. H.; Basta, D.; Ernst, A.: [Diagnosis of otolith disorders in routine otolaryngology]. *HNO* 61(9):738-742 (2013).
127. Welgampola, M. S.; Colebatch, J. G.: Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clin. Neurophysiol.* 112(11):1971-1979 (2001).
128. Welgampola, M. S.; Colebatch, J. G.: Vestibulospinal reflexes: quantitative effects of sensory feedback and postural task. *Exp. Brain Res.* 139(3):345-353 (2001).

129. Welgampola, M. S.; Migliaccio, A. A.; Myrie, O. A.; Minor, L. B.; Carey, J. P.: The human sound-evoked vestibulo-ocular reflex and its electromyographic correlate. *Clin. Neurophysiol.* 120(1):158-166 (2009).
130. Welgampola, M. S.; Myrie, O. A.; Minor, L. B.; Carey, J. P.: Vestibular-evoked myogenic potential thresholds normalize on plugging superior canal dehiscence. *Neurology* 70(6):464-472 (2008).
131. Welgampola, M. S.; Rosengren, S. M.; Halmagyi, G. M.; Colebatch, J. G.: Vestibular activation by bone conducted sound. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74(6):771-778 (2003).
132. Wen, M. H.; Cheng, P. W.; Young, Y. H.: Augmentation of ocular vestibular-evoked myogenic potentials via bone-conducted vibration stimuli in Meniere disease. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 146(5):797-803 (2012).
133. Wersall, J.: Studies on the structure and innervation of the sensory epithelium of the cristae ampullares in the guinea pig; a light and electron microscopic investigation. *Acta Otolaryngol. Suppl* 126:1-85 (1956).
134. Wever, E. G.: The mechanics of hair-cell stimulation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 80(6):786-804 (1971).
135. Winters, S. M.; Berg, I. T.; Grolman, W.; Klis, S. F.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials: frequency tuning to air-conducted acoustic stimuli in healthy subjects and Meniere's disease. *Audiol. Neurootol.* 17(1):12-19 (2012).
136. Zweig, M. H.: ROC plots display test accuracy, but are still limited by the study design. *Clin. Chem.* 39(6):1345-1346 (1993).
137. Zweig, M. H.; Campbell, G.: Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chem.* 39(4):561-577 (1993).
138. Zwergal, A.; Rettinger, N.; Frenzel, C.; Dieterich, M.; Brandt, T.; Strupp, M.: A bucket of static vestibular function. *Neurology* 72(19):1689-1692 (2009).

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACS	engl. air-conducted sound
AR	engl. asymmetrie ratio; Assoziationsmaß
AUC	engl. area under the curve; Fläche unterhalb der ROC-Kurve
BCV	engl. bone-conducted sound
bsp.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
cVEMP`s	cervical-vestibulär evozierte myogene Potenziale
CWT	engl. complex-wavelet-transformation; komplexwertige Wavelet-Transformation
EEG	Elektroencephalographie
EMG	Elektromyographie
M.	lat. Musculus
M.M.	M. Menière/ Morbus Menière
N.V.	Neuropathia vestibularis
Ncl.	lat. Nucleus; Kern
N./ Nn.	lat. Nervus/ Nervuus; Nerv/ Nerven
ROC-Kurve	engl. Receiver Operating Characteristic; Grenzwertoptimierungskurve
o. g.	oben genannt
oVEMP`s	oculär-vestibulär evozierte myogene Potenziale
SNR	engl. Signal-to-noise-ratio/ Signal-Rausch-Abstand
VEMPs	vestibulär-evozierte myogene Potentiale
VOR	vestibulooculärer Reflex

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: aus Baloh, R.W., Honrubia, V., 2001: Clinical neurophysiology of the vestibular system: innervations of the labyrinth. 3rd Edition. Oxford; University Press, New York, 2001:264–276.276: Querschnitt durch die Cochlea und das Labyrinth, Seitansicht der Bogengänge und Otholitheorgane sowie deren nervliche Innervation.

Abbildung 2: aus Arbusow et al., 2001 in Anlehnung an Gacek; Audiologie Neurootologie; (6) 260; Schema der nervalen Versorgung: der N. vestibularis inferior enthält die Nervenfasern des posterioren Bogenganges sowie des Sacculus, der V. vestibularis superior enthält die Nervenfasern des lateralen und anterioren Bogenganges sowie des Sacculus und Utriculus.

Abbildung 3: aus Curthoys, I. S., 2010: A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. Clinical Neurophysiologie, 121(2):132-144: zusammenfassendes Diagramm der vestibulären Projektionen zum M. sternocleidomastoideus. Die Afferenzen der Bogengänge und des Sacculus sowie des Utriculus projizieren in das vestibuläre Kerngebiet. Hierdurch kann der ipsilaterale M. sternocleidomastoideus inhibiert werden. Die Aktivierung des kontralateralen M. sternocleidomastoideus erfolgt durch die Bogengänge sowie den Utriculus, ohne die Beteiligung des Sacculus. Dies ist die gängige Arbeitshypothese zur Ableitung von cVEMP's.

Abbildung 4: aus Rosengen et al., 2010: vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future; Clinical Neurophysiologie 121 (2010) 636-65: links dargestellt der Reflexbogen der akustisch evozierten cVEMP; rechts oben: das über den M. sternocleidomastoideus abgeleitete gemittelte EMG zeigt eine typische ipsilaterale p13 Amplitude, rechts unten: der kontralateral abgeleitete Ausschlag mit umgekehrter Polarität.

Abbildung 5: aus Rosengen et al., 2010: vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future; Clinical Neurophysiologie 121 (2010) 636-65: links dargestellt der Reflexbogen

der vibrations evozierten oVEMP's (Ableitung über das rechten Mastoid); rechts oben: das über den M. obliquus inferior (nur links dargestellt) abgeleitete gemittelte EMG zeigt eine typische kontralaterale n10 Amplitude, die Höhe wird in μV sowie die Latenz in ms angegeben.

Abbildung 6: aus Rosengen et al., 2010: vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future; Clinical Neurophysiologie 121 (2010) 636-65: oculäre VEMP's evoziert durch akustische Stimulation (AC Sound), knochenvermittelte Vibration (BC Vibration) und Hammerschläge (Forehead taps) sowie galvanische Stimulation (GVS pulses). Die Stimuli wurden am linken Ohr oder der Stirn appliziert. Die Höhe der n10 Amplitude wurde in μV mit ihrer Latenz in ms aufgetragen. Die durch Hammerschläge evozierten Potenziale sind weitaus am größten.

Abbildung 7: Dargestellt ist die Auswirkung der Mittelungstechnik (mean; grüne Kurve) zweier Signale (rote und blaue Kurve). Diese Abbildung wurde über eine Computeranimation erstellt.

Abbildung 8: Darstellung der Oberfläche zur VEMP-Registrierung. Vor einer Messung müssen unterschiedliche Parameter festgelegt werden (vgl. Text). Anschließend sind die gemittelten Werte (n10-Amplitude und n10-Latenz) sowie die Einzelsignale (Sweeps-Darstellung) für den Betrachter farbig aufgearbeitet sichtbar.

Abbildung 9: Messaufbau für die Erfassung von vibrationsinduzierten oVEMP's. Zu sehen ist die Lagerung des Patienten mit leicht erhöhtem Oberkörper, die Platzierung der Oberflächenelektroden unterhalb der Augen und am Sternum sowie die Platzierung der Spule an der Stirn-Haar-Grenze (Fz). Um eine Vorspannung des M. obliquus inferior zu erhalten, war eine Blickfixation der Decke, während der Applikation von Vibrationsreizen mit dem Hammer notwendig.

Abbildung 10: (a) Kliniküblicher Troemner-Reflexhammer; (b) Modifikation des Hammerkopfes mit einem Magnet; (c) selbsthergestellte Drahtspule; (d) Ein Ausschnitt des Versuchsaufbaus, welcher die Elektrodenlage unterhalb der Augen im Verhältnis zu dem Applikationsort des Vibrationsreizes bei Fz darlegt.

Abbildung 11: Dargestellt ist in der Abbildung der Verlauf der Induktionsspannung in der Spule (violett) und das Triggersignal (schwarz). Die anderen Signale sind Beschleunigungskomponenten eines am Hinterkopf befestigten Beschleunigungssensors (rot, blau, grün) und waren für die Referenzmessung zur Bestimmung der Hysterese des Hammerschlages notwendig.

Abbildung 12: In Grün hervorgehoben sind im oberen Teilbild die Darstellung des Triggermechanismus sowie im unteren Teilbild die gemessenen Potentiale des oculären Muskels.

Abbildung 13: aus Hecker et al., 2013 zeigt eine Computersimulation von gemittelten n10-Amplituden (30 Einzelmessungen in jeder Matrix) im oberen Teilbild (a) sowie deren Phasen-Synchronisations-Vektor im unteren Teilbild (b), welche durch die Bearbeitung mit der Wavelet-Transformation geliefert wurde. Das rote Signal bildet ein reines VEMP-Signal, das Blaue ein durch Rauschen verändertes VEMP-Signal, das Schwarze ein durch Phasenrauschen verändertes Signal ab. Das grüne Signal ist sowohl durch ein Hintergrundrauschen als auch durch eine Laufzeitveränderung beeinflusst.

Abbildung 14: Dargestellt ist anhand dreier Vektoren die Bildung des Phasen-Verschiebungs-Vektors (grün). Dieser bildet den Differenzvektor zwischen dem roten Vektor und dem blauen Vektor. Je kleiner der Phasen-Verschiebungs-Vektor ist, desto ähnlicher sind sich die Einzelsignale beider Messseiten.

Abbildung 15: Darstellung der n10-Amplitude des Kontrollkollektives als Boxplot. Die Abbildung zeigte die Ergebnisse der rechten und linken Messseite sowie beider Seiten

zusammen (gesamt). In der statistischen Auswertung fand sich keine signifikante Differenz zwischen der linken und rechten Messseite ($p = 0,75$).

Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der n10-Amplitude mit eingezeichneter Verteilungskurve für die komplette Kontrollgruppe. Es besteht eine rechtsschiefe Verteilung ($v = 1,732$).

Abbildung 17: Darstellung der n10-Latenz des Kontrollkollektives als Boxplot. Es zeigt die Ergebnisse der rechten und linken Messseite sowie des Normkollektives (gesamt). Mit $p = 0,91$ wurde kein signifikanter Seitenunterschied zwischen der rechten und linken Messseite berechnet.

Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der n10-Latenz mit eingezeichneter Verteilungskurve für die komplette Kontrollgruppe. Es besteht mit $v = -0,343$ keine nennenswerte Schiefe.

Abbildung 19: Messergebnisse von Proband 8: oben links die erste erfolgte Messung 04/12, oben rechts die Messwiederholung 05/12 4 Wochen später. Unten links der Vergleich zwischen der rechten Messseite von beiden Datensätzen, unten rechts der Vergleich der linken Messseiten. Die Abweichungen der n10-Amplituden und n10-Latenzen waren nicht statistisch signifikant.

Abbildung 19: Dargestellt ist die Asymmetrie ratio der Kontrollgruppe als eine Altersfunktion. Der Mittelwert der AR liegt bei $0,063 \pm 0,058$. Es ergab sich kein Altersabhängigkeit.

Abbildung 20: Abb.20: Häufigkeitsverteilung der Asymmetrie ratio für die Kontrollgruppe ($n=31$): das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen $0,042 - 0,085$. Mit $v = 1,697$ liegt eine rechtsschiefe Verteilung vor

Abbildung 21: Darstellung des Phasen-Synchronitäts-Vektors des Kontrollkollektives als Boxplot. Es zeigt die Ergebnisse der rechten und linken Messseite sowie die Zusammenfassung (gesamt). Der t-Test beider Merkmale ergab $p = 0,774$.

Abbildung 22: Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung mit eingetragener Verteilungskurve des Phasen-Synchronitäts-Vektors für die Kontrollgruppe ($n = 62$). Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 20,76 und 23,63. Mit $v = -1,823$ liegt eine schiefe Verteilung vor.

Abbildung 23: Dargestellt ist der Phasen-Differenz-Vektor der Kontrollgruppe als eine Altersfunktion. Der Mittelwert \pm Standardabweichung liegt bei $4,25 \pm 3,39$. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 3,05 und 5,44.

Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung mit rechtsschiefer Verteilungskurve des Phasen-Verschiebungs-Vektors für die Kontrollgruppe ($n = 31$). Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 3,05 und 5,44.

Abbildung 25: Boxplot der n10-Amplituden der Patientengruppe mit Neuropathia vestibularis (links und mittig) sowie des Normkollektives (rechts). Der Unterschied sowohl zwischen den Seiten als auch zur Normgruppe waren im t-Test hochsignifikant ($p < 0,0009$) (***)).

Abbildung 26: n10-Latenz der Patientengruppe mit Neuropathia vestibularis (links und mittig) sowie des Normkollektives (rechts). Es wurde im Vergleich des Kontrollkollektiv mit dem Normkollektiv ein signifikanter Unterschied festgestellt (*).

Abbildung 27: Dargestellt ist die Asymmetrie ratio der Patienten mit einer Neuropathia vestibularis in Abhängigkeit des Alters. Die Altersspanne lag zwischen 24 und 83 Jahren, die AR zwischen 0,00 und 0,76. Die Markierung (AR 0,28) teilt das Patientenkollektiv in einen

Populationsanteil mit einer als pathologisch zu wertenden AR (oberhalb der Markierung) und einer im Normbereich liegenden AR (unterhalb der Markierung).

Abbildung 28: Boxplot des Phasen-Synchronitäts-Vektors für die Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Der linke Boxplot zeigt die nicht-betroffene Seite, der mittig Boxplot die betroffene Seite sowie der rechte Boxplot die 62 Werte der Gesamtpopulation. Im Vergleich beider Messseiten des Patientenkollektives mit der Gesamtpopulation ergaben sich Messunterschiede (***) (*).

Abbildung. 29: Dargestellt ist der Phasen-Differenz-Vektor der Patienten mit einer Neuropathia vestibularis in Abhängigkeit des Alters. Der Mittelwert mit Standardabweichung liegt bei $10,82 \pm 8,9$. 9 Patienten liegen unterhalb der Normgrenze von 5,44 und 19 Patienten oberhalb der Grenze.

Abbildung 30: Dargelegt sind die n10-Amplituden für Patientengruppe mit einem M. Menière (links und mittig) und dem Normkollektiv (rechts) als Boxplot. Es liegt ein signifikanter Seitenunterschied zwischen der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite im Patientenkollektiv vor (*) sowie ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich der betroffenen Seite der M. Menière Patienten versus Normkollektiv (***)).

Abbildung 31: Dargestellt ist das Boxplot der n10-Latenz der Patientengruppe mit einem M. Menière (n = 11) und zum Vergleich des Normkollektives (norm; n = 62). Der linke Boxplot zeichnet jeweils die nicht-betroffene Seite, der mittige Boxplot zeigt die Ergebnisse der betroffenen Seite des Patientenkollektives.

Abbildung 32: Dargestellt ist die Asymmetrie ratio der Patienten mit einem M. Menière in Altersabhängigkeit. Die Altersspanne lag zwischen 46 und 82 Jahren, die AR zwischen 0,01 und 0,54. Die Markierung (AR = 0,28) teilt das Patientenkollektiv in einen Populationsanteil mit einer als pathologisch zu wertenden AR (oberhalb der Markierung) und einer im Normbereich liegenden AR (unterhalb der Markierung).

Abbildung 33: Boxplot des Phasen-Synchronitäts-Vektors für die Patientengruppe mit M. Menière. Die nicht-betroffene Seite ist links dargestellt, die betroffene Seite mittig und das Normkollektiv (n=62; norm) rechts dargestellt. Zwischen der betroffenen Seite versus Normkollektiv wurde ein signifikanter Unterschied berechnet (***).

Abbildung 34: Dargestellt ist der Phasen-Differenz-Vektor der Patienten mit einem M. Menière als eine Altersfunktion. Der Mittelwert liegt bei $6,54 \pm 5,40$. 4 Patienten liegen oberhalb der berechneten Normgrenze von 11,03 und 7 Patienten unterhalb der Grenze. Eine Altersabhängigkeit liegt nicht vor.

Abbildung 35: In Blau eingezeichnet ist die ROC-Kurve der n10-Amplituden für das Gesamtkollektiv der Probanden (n = 62) versus des Gesamtkollektives der Patienten mit einem peripher vestibulären Defizit (n = 28 + 11). Die in dieser Studie berechnete AUC beträgt 0,8507.

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle I: Auflistung der ermittelten n10-Amplituden der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Seitengetrennte Darstellung: Die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Tabelle II: Auflistung der ermittelten n10-Latenzen der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Seitengetrennte Darstellung: Die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Tabelle III: Auflistung der ermittelten Asymmetrie ratio der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Blau unterlegt sind die Patienten mit einer AR innerhalb der Normgrenze d.h. die Patienten 6,9,18 und 21 haben trotz eines einseitigen akuten vestibulären Ausfalls beidseits etwa gleiche Amplitudenverhältnisse.

Tabelle IV: Auflistung der ermittelten Phasen-Synchronitäts-Vektoren der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Seitengetrennte Darstellung: die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Tabelle V: Auflistung der berechneten Phasen-Verschiebungs-Vektoren der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Blau unterlegt sind die Patienten mit einem Vektor unterhalb der Normgrenze von 5,44.

Tabelle VI: Auflistung der ermittelten n10-Amplituden der Patientengruppe mit einer M. Menière. seitengetrennte Darstellung: Die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Tabelle VII: Auflistung der ermittelten n10-Latenzen der Patientengruppe mit einer M. Menière. Seitengetrennte Darstellung: Die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Tabelle VIII: Auflistung der ermittelten Asymmetrie ratio (obere Zeile) sowie der n10-Amplituden der nicht-betroffenen und der betroffenen Seite, der Patientengruppe mit einer Neuropathia vestibularis. Blau unterlegt ist der Patient mit einer AR unterhalb der Normgrenze.

Tabelle IX: Auflistung der ermittelten Phasen-Synchronitäts-Vektoren der Patientengruppe mit einem M. Menière. Seitengetrennte Darstellung: die nicht-betroffene Seite ist farbig unterlegt, die betroffene Seite weiß belassen.

Tabelle X: Auflistung der berechneten Phasen-Verschiebungs-Vektoren der Patientengruppe mit einem M. Menière. Blau unterlegt sind die Patienten mit einem Vektor unterhalb der Normgrenze von 5,49 d.h. die Patienten 2,3, 6, 8-11 weisen keinen pathologischen Phasen-Verschiebungs-Vektor auf.

Tabelle XI: Dargestellt ist die Asymmetrie ratio des Normkollektives ($n = 62$) sowie des Patientenkollektives ($n = 28 + 11$) innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls. Dieses wurde mit einem Wert $> 0,085$ definiert.

7. Publikationen und Vorträge

Hecker, D.; Lohscheller, J.; Schorn, B.; Koch, K.; Schick, B.; Długaiczek, J.: Electromotive triggering and single sweep analysis of vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs). IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng (2013).

Schorn, B.; Schick, B; Curthoys, I; Hecker, D; Długaiczek, J: A novel signal-processing algorithm for the assessment of vestibular function by oVEMPs; 27th Bárány Society Meeting, Uppsala, June 10th – 13th, 2012

Schorn, B.; Schick, B; Curthoys, I; Hecker, D; Długaiczek, J: Auf den Kopf getroffen: neuer Triggermechanismus zur Auslösung stabiler oVEMPs; 84. Jahreshauptversammlung der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 8.-12. Mai 2013

8. Danksagung

Auf dieser Seite möchte ich mich bei allen Personen, die mich auf unterschiedlichste Art und Weise unterstützt haben, bedanken.

Für seine Geduld, seine konstruktive Kritik mit ausgiebigen Diskussionen über den Tellerrand hinaus und sein Engagement, möchte ich mich vor allen bei meinem Doktorvater und Chefarzt der Hals-Nasen-Ohrenklinik in Homburg, Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Schick bedanken. Er stand mir unermüdlich mit seinem Fachwissen beiseite und hat so mache Stunde für den Fortschritt meiner Arbeit geopfert. Dabei hat er nie aufgegeben, mich in schwierigen Situationen neu zu motivieren und unentwegt hinter mir zu stehen.

Ein großer Dank gilt auch Frau PD Dr. med. Julia Długaiczek, die mich erstmals für das Thema Gleichgewicht begeisterte und der ich mein Wissen über das in der Klinik teils geliebte, teils stiefmütterlich behandelte Gleichgewichtsorgan verdanke. Durch Ihr Interesse war es möglich, die VEMP`s zu uns nach Homburg zu holen und das Thema meiner Dissertation zu gestalten.

Für anregende Diskussionen und stetigen Austausch möchte ich mich auch bei meinen „Schwindelkollegen“ Herrn Christian Neubert und Herrn Michael Thiemer bedanken.

Herr Dipl. Ing. Dietmar Hecker danke ich vor allem für seine Beratung in allen technischen und physikalischen Fragen. Ohne seine geduldigen Erklärungen, seine kreativen Ideen und Vorschläge sowie seine lehrreiche Kritik wäre die Arbeit nicht gelungen. Des Weiteren ist es erst durch seine Weiterentwicklung der Ableittechnik möglich geworden, eine VEMP-Analyse, so wie wir sie nun täglich in der Klinik nutzen, möglich zu machen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, die nicht aufgehört haben daran zu glauben, dass diese Arbeit gelingen wird.