

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,
Kopf- und Hals-Chirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Stefan Plontke

der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Untersuchungen zum vestibulo-okulären Reflex
bei vestibulären Störungen**

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Dr. med. Alexander Blödown

geboren am 05.11.1971 in Dresden

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Wollenberg

2. Prof. Dr. med. Ch. Matthias

Vorlesung: 23.04.2018

Verteidigung: 17.07.2018

meiner Frau Julia Blödw
und meinen Kindern
Clemens Jakob, Sophie Charlotte, Felix Alexander

Referat

Störungen der Gleichgewichtsfunktion haben eine hohe Lebenszeitprävalenz in der Bevölkerung. Die primäre Störung der peripher-vestibulären Organfunktion mit dem Symptom Schwindel und die sekundären Auswirkungen mit Angst, Vermeidungsverhalten und gehäuften Stürzen führen zu einer vermehrten Inanspruchnahme ärztlicher Konsultationen und verlängerten Zeiten privater und beruflicher Einschränkungen.

Die Diagnostik der peripheren Gleichgewichtsfunktion stützt sich auf die video-okulographische Analyse des vestibulo-okulären Reflexes (VOR). In den vorliegenden Untersuchungen wurde der VOR mittels des Video-Kopfimpulstests (vKIT) bei Gesunden und Patienten mit verschiedenen peripher-vestibulären Erkrankungen charakterisiert. Gesunde generieren zur Zielfixation bei Kopfdrotation eine Augenrotation von gleichmäßiger Geschwindigkeit (Gain=1) und gegenläufiger Richtung (Phase -180°). Bei peripher-vestibulär Erkrankten kann ein Zielfixationsverlust durch verminderte Augenrotation (Gain<0,8) auftreten, konsekutiv werden zur Zielfixation offene und verdeckte Refixationssakkaden generiert. In 14 % finden sich nur verdeckte Sakkaden, die in der nicht-videobasierten, klinischen Untersuchung zur Fehlinterpretation als normaler Test führen. Im Vergleich zur kalorischen Prüfung (Tieffrequenz-VOR) hat der vKIT (Hochfrequenz-VOR) eine geringere Testsensitivität und -spezifität bei chronisch peripher-vestibulärer Störungen, dies weist auf eine intakte Funktion des VOR im Hochfrequenzbereich hin (frequenz-dynamische Diagnostik). Die beiden Tests sind als komplementär zu betrachten, der vKIT ersetzt die kalorischen Prüfung nicht. Durch Testung aller Bogengänge oder in Kombination mit weiteren otoneurologischen Testverfahren (VEMP) kann der vKIT zwischen Störungen des unteren und oberen Vestibularnerven bzw. Rezeptorschäden unterscheiden (topologische Diagnostik/„Fünf-Rezeptordiagnostik“).

Dr.med. Blödown, Alexander: Untersuchungen zum vestibulo-okulären Reflex bei vestibulären Störungen, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Habilitation, 96 Seiten, 2017

I.	Inhaltsverzeichnis	4
II.	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	5
1.	Einleitung	6
1.1.	Schwindel: Individuelle und sozioökonomische Probleme	6
1.2.	Aspekte von Kopf-Augen-Bewegungen	8
1.3.	Anatomische und physiologische Grundlagen der Bogengangsfunktion	11
1.4.	Blickstabilisierung: Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR)	14
1.5.	Stand der Forschung	17
2.	Zielstellung	21
3.	Material und Methodik	22
3.1.	Der Video-Kopfimpulstest	22
3.2.	Die kalorische Prüfung	23
3.3.	Vestibulär evozierte myogene Potenziale	24
3.4.	Statistische Auswertung	26
4.	Ergebnisse	27
4.1.	Normdaten des vKIT in der klinischen Routine	27
4.2.	Der vKIT in der Diagnostik vestibulärer Erkrankungen	29
4.3.	Die Bedeutung des vKIT im Vergleich zur kalorischen Prüfung	32
5.	Diskussion	33
5.1.	Normdaten des vKIT in der klinischen Routine	33
5.2.	Der vKIT in der Diagnostik vestibulärer Erkrankungen	34
5.3.	Die Bedeutung des vKIT im Vergleich zur kalorischen Prüfung	38
6.	Zusammenfassung	40
7.	Literaturverzeichnis	43
8.	Thesen	56
9.	Originalpublikationen als Anlage	58
III.	Selbständigkeitserklärung	92
IV.	Erklärung über frühere Habilitationsversuche	93
V.	Lebenslauf	94
VI.	Danksagung	96

II. Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery
AC	air conducted (luftleitungsinduziert)
AR	Asymmetrieverhältnis (asymmetry ratio)
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
cVEMP	zervikale vestibulär evozierte myogene Potenziale
dB	Dezibel
Gain	Verstärkungsfaktor
GLP	Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase
HINTS	Head impulse Nystagmus Test of skew
HL	hearing level
hVOR	horizontaler vestibulo-okulärer Reflex
LARP	Links anterior, Rechts posterior
oVEMP	okuläre vestibulär evozierte myogene Potenziale
RALP	Rechts anterior, Links posterior
cKIT	klinischer Kopfimpulstest
sKIT	scleral search coil-Kopfimpulstest
vKIT	Video-Kopfimpulstest
VOG	Video-Okulographie
VOR	vestibulo-okulärer Reflex

1. Einleitung

1.1. Schwindel: Individuelle und sozioökonomische Probleme

Voraussetzung für eine natürliche Fortbewegung und ungestörte Orientierung im Raum ist die Integrität und regelrechte Interaktion der vestibulären, visuellen und sensomotorischen Rezeptoren und ihrer Reflexwege. Eine Beeinträchtigung dieser Sinnessysteme führt zum Symptom „Schwindel“, dessen subjektive Wahrnehmung von Betroffenen sehr unterschiedlich interpretiert werden kann. Diese reicht von Dreh- oder Schwankschwindel, Gangunsicherheit und Benommenheitsgefühl bis hin zu Schwäche oder Störungen des Sehens [von Stuckrad-Barre, 2002].

„Schwindel“ gehört zu den häufigsten Symptomen in der Medizin. Etwa 2 % der Bevölkerung suchen pro Jahr wegen Schwindelbeschwerden einen Arzt auf [Neuhauser 2005]. Umfragen in Großbritannien und Deutschland ergaben eine Lebenszeitprävalenz für Schwindel zwischen 17 % und 39 %, für Störungen vestibulären Ursprungs liegt sie bei ca. 7 %. Im höheren Alter ist Schwindel das am häufigsten beklagte Symptom [Davis und Moorjani 2003, Neuhauser 2005]. In einer für die USA repräsentativen Untersuchung wurde die Inzidenz für Schwindel mit 11 % angegeben, die schwindelassoziierte Mortalität lag mit 9 % an fünfter Stelle der häufigsten Todesursachen und unterschied sich nur geringfügig von der Mortalität kardiovaskulären Erkrankungen (11 %) [Corrales 2016].

Schwindelpatienten geben häufig eine deutliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität an. Primäre psychischen Komorbiditäten wie Angst, Depression oder sich entwickelnde sekundäre somatoforme Störungen mit Vermeidungsverhalten komplizieren vor allem vestibuläre Erkrankungen. Schwindel kann zu langfristiger Arbeitsunfähigkeit, Einschränkungen im Beruf und Störungen im sozialen Leben führen. Darüber hinaus kann es bei Schwindel zu Gangstörungen und assoziierten Stürzen mit Verletzungsfolge kommen. Stürze und Sturzfolgen stellen einen erheblichen gesundheitsökonomischen Faktor dar, der bei über 50-jährigen landesabhängig zwischen 0,9 % und 1,5 % der nationalen Gesundheitsausgaben ausmacht [Heinrich 2010]. Bedingt durch den demographischen Wandel werden Stürze und Sturzfolgen künftig eine noch höhere Bedeutung in der Medizin einnehmen.

Trotz modernster Untersuchungsmethoden erhält eine Vielzahl der Patienten keine spezifische Diagnose und damit verbunden auch keine ursachenspezifische Therapie [Neuhauser 2009]. Aus individueller Sicht und unter sozioökonomischen Gesichtspunkten ist es daher notwendig, vereinfachte Diagnoseinstrumente und verbesserte Diagnosestrategien zu finden, die das Symptom „Schwindel“ bezüglich seiner Ursachen eingrenzen und mit deren Hilfe eine zügige Therapie eingeleitet werden kann. Im interdisziplinären Zusammenwirken ist vor allem die Differenzierung von peripher-vestibulären Störungen und zentral-vestibulären Störungen (z.B. Schlaganfall mit dem Primärsymptom „Schwindel“) von Bedeutung.

Die Gleichgewichtsregulation durch das vestibuläre System stellt sich als komplexer Vorgang dar. Es existieren zahlreiche objektive und subjektive Untersuchungsmethoden mit denen versucht wird, die Komplexität der Funktion der fünf peripher-vestibulären Sensoren und ihrer Reflexwege global oder rezeptorspezifisch, quantitativ oder qualitativ und bezogen auf ihren Arbeitsbereich zu erfassen [Walther 2017].

Die Erkenntnis physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge bei der Gleichgewichtsregulation hat durch die verbesserte Untersuchung von Kopf-Augen-Bewegungen in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht. Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift konzentriert sich auf neue Aspekte in der Diagnostik von Kopf-Augen-Bewegungen bei vestibulär Gesunden und Erkrankten. Die hier vorgestellten Originalarbeiten beschäftigen sich vorwiegend mit der Diagnostik des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) durch den Video-Kopfimpulstest.

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass es zu einem Paradigmenwechsel in der Untersuchung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) gekommen ist. Die bisherigen Untersuchungsmethoden müssen unter zeitlich-dynamischen, frequenz-spezifischen und topologische Aspekten betrachtet, durch die moderne Diagnostik des VOR ergänzt und die bisherigen Standards neu definiert werden.

1.2. Aspekte von Kopf-Augen-Bewegungen

Die Hauptaufgaben des Gleichgewichtssystems sind die weitgehend unbewusste Kontrolle der räumlichen Orientierung, die Haltungsregulation, die Registrierung von einwirkenden Beschleunigungskräften und die Blickfeldstabilisierung.

Die stete Koordination von aktiven und passiven Kopf-Körper-Bewegungen und die Fixation von bewegten und unbewegten Zielobjekten sind bei der Dominanz komplexer Bewegungsabläufen im Alltag von besonderer Bedeutung. Diese Prozesse können zusätzlich von motorischen Willkürhandlungen im Rahmen von intendierten Aktionsmustern begleitet sein. Dabei muss stets ein scharfes Abbild der Umwelt auf der Retina gewährleistet werden, da Abbildungsunschärfen zur subjektiven Wahrnehmung des Symptoms „Schwindel“ führen. Dies wird u.a. durch einen intakten Visus und einen intakten vestibulo-okulären Reflex garantiert.

Der vestibulo-okuläre Reflex stellt ein Subsystem innerhalb des okulomotorischen Systems dar, zu dem auch das Sakkadensystem, das Blickfolgesystem (langsamen Blickfolge), das Vergenzsystem und das optokinetische System zählen (5 Systeme der Augenbewegung). Alle genannten Systeme sind strukturell und funktionell eng miteinander verknüpft. Die einzelnen Systeme werden individuell auf supranukleärer und prämotorischer Ebene initiiert bzw. moduliert und sind in ihrer funktionellen Endstrecke alle auf die okulomotorischen Neurone bzw. die extraokulären Augenmuskeln verschaltet. Die okulomotorischen Systeme dienen dazu, das Auge bei Zielfixation bzw. Zielwechsel korrekt zu positionieren. Dem vestibulo-okulären Reflex kommt dabei die Aufgabe zu, v.a. bei schnellen Kopf-Körper-Bewegungen durch eine beiderseitige, harmonisch abgestimmte Augenbewegung ein Zielobjekt fixiert zu halten, um entsprechende Abbildungsunschärfen zu vermeiden [Büttner-Ennever 2005].

Beim Betrachten von entfernten Objekten stellt sich eine Blickbewegung als Summe aus veränderter Augenposition und Kopfposition dar, während bei Nahobjektbetrachtung zusätzlich eine Korrektur durch Vergenzbewegung der Augen eintritt. Bewegen sich Zielobjekte langsam, wird das Blickfolgesystem initiiert, sind schnelle Blickwechsel nötig, tritt das Sakkadensystem in Aktion. Blicksakkaden

umfassen eine Amplitude von <15 Grad, die okulomotorische Breite einer isolierten Augenbewegung umfasst ca. ± 50 Grad. Blickziele darüber hinaus können nur durch kombinierte Kopf-Augen-Bewegungen erreicht werden, um ein weiteres Scharfstellen, Fokussieren und Verfolgen von Zielobjekten störungsfrei zu realisieren. Sind sehr schnellen Kopfbewegungen notwendig, tritt vorwiegend der vestibulo-okuläre Reflex in Kraft, da er mit einer Latenz von nur 7 ms einsetzt, während langsame Kopfbewegungen durch das Sakkaden- und Blickfolgesystem mit Latenzen von >80 ms kompensiert werden können. Abhängig von der Amplitude der Kopf-Augen-Bewegung tritt entweder eine Summation von Sakkadensignal und VOR-Signal (kleine Kopf-Augenamplitude) oder eine Suppression des VOR-Signals (große Kopf-Augenamplitude) auf. Die Suppression des VOR-Signals wird durch eine Verminderung des VOR-Verstärkungsfaktors (VOR-Gain) oder durch die Deaktivierung des VOR-Signals durch Signalinformationen aus dem Blickfolgesystem (langsame Blickfolge) erreicht. Gesunde können bei abruptem Stopp einer kombinierten Kopf-Augen-Bewegung die langsamen Blickfolgebewegung ungestört fortsetzen (durch intaktes VOR-System aktiviertes Blickfolgesystem), während bei VOR-Gestörten die langsamen Blickfolgebewegung abgebrochen wird und Blicksakkaden mit einer Latenz von 200 ms zu einer Zielobjektfixation führen [Huebner 1992, Huebner 1993]. Diese Effekte weisen auf eine nicht-lineare Arbeitsweise in der Interaktion von Sakkaden- bzw. Blickfolgesystem und der durch vestibuläre Reflexe generierten Augenbewegungen bei Kopfbewegungen hin [Laurutis 1986]. Bei einem stationären Blickziel kann bei Kopfbewegungen der VOR visuell verstärkt werden, ein Effekt, der ebenfalls nicht nur durch einfache Summation vestibulärer und visueller Informationen (nicht-lineare Arbeitsweise) erreicht werden kann [Das 1998].

Sind Kopf-Augen-Bewegungen von Körperbewegungen und manipulativen Willkürbewegungen begleitet, spielen sich Handlungsabläufe in einem komplexen Zusammenhang ab und müssen sequentiell organisiert werden. Bei solchen Handlungsabläufen können die Augen bereits ein Zielobjekt (Blicksakkade, Vergenz) erreichen, bevor eine entsprechend manipulative Aktion ausgelöst wird. Während der Aktion fixieren die Augen das Zielobjekt mehrfach (Blicksakkaden), um dabei bereits das nächste Zielobjekt innerhalb des sequentiellen Musters zu erreichen. Dies weist

darauf hin, dass Augenbewegungen innerhalb motorischer Muster integriert sind und diesen voraus geplant werden können [Land 2001]. Die während der manipulativen Aktionen ausgeführten Kopf-Körper-Bewegungen stellen die größte Gefahr für die Gewährleistung der notwendigen scharfen Abbildung von Zielobjekten dar. Bei Bewegungen wie Gehen treten typischerweise Kopfgeschwindigkeiten zwischen $20^\circ/\text{s}$ und $100^\circ/\text{s}$ auf, die ein scharfes retinales Abbild verwischen können und somit Schwindel erzeugen. Verschiedene Mechanismen verhindern eine überschießende Akzeleration des Kopfes bei Alltagsbewegungen. Hierzu zählen neben der inerten Masse des Kopfes und der Willkürsteuerung der Halsmuskulatur auch der cerviko-collische Reflex und die vestibulären Reflexe [Grossman 1988, Das 1995]. Ein Verlust der vestibulären Funktion führt in der Regel zu Störungen der Kopfhalteregulation und der Blickstabilisierung. Vor allem beim Laufen und Fahren berichten Betroffene über ein gestörtes Sehen und Oszillopsien (illusionäres Bewegen der visuellen Umwelt). Dies korrespondiert zu Kopfbewegungen von mehr als $200^\circ/\text{s}$. Der vestibulo-okuläre Reflex kann Kopffrotationen bis zu einer Geschwindigkeit von $350^\circ/\text{s}$ gut kompensieren, eine Leistung, die durch die anderen o.g. okulomotorischen Subsysteme (Blickfolge, Blicksakkaden, Vergenz) nicht erreicht wird [Pulaski 1981, Weber 2008]. Bei defektem VOR führen verschiedene adaptive Strategien, wie u.a. die Verstärkung des cerviko-okulären Reflexes, das Auslösen vorprogrammierter langsamer Augenbewegung bei Antizipation der Kopfbewegung, das Vermeiden überschießender sakkadischer Blickbewegungen zu einer Stabilisierung der Kopf-Augen-Bewegung.

Das vestibuläre System, insbesondere die vestibulären Bogengangsrezeptoren, garantieren daher mit dem vestibulo-okulären Reflex (VOR) die ungestörte Fixation eines Zielobjektes bei Eigenbewegungen unter den hohen dynamischen Anforderungen des Alltags, dessen Störungen mit dem Symptom „Schwindel“ interpretiert werden. Der VOR kann bei peripher-vestibulären Störungen aber auch bei zentralen Affektionen beeinträchtigt sein. Funktionsdefizite der peripher-vestibulären Rezeptoren lassen sich bis dato nur indirekt über eine Störung des VOR darstellen. Da Augenbewegungen heute gut messbar sind, fokussiert sich die moderne Diagnostik peripher-vestibulärer Rezeptoren auf diesen Reflexbogen [Halmagyi 2001].

1.3. Anatomische und physiologische Grundlagen der Bogengangsfunktion

Die drei Bogengänge des Gleichgewichtsorgans sind paarig und spiegelbildlich angeordnet und zusammen mit den Otolithenorganen und der Cochlea Bestandteil des Innenohres. Sie liegen im Felsenbein jeweils ca. 2,5 cm lateral von der Medianachse des Schädels entfernt. Das knöcherne Labyrinth besteht aus einem festen enchondralen Knochen und einem im knöchernen Bogengang einliegenden und mit Endolymphe gefüllten häutigen Labyrinth Schlauch. Dieser wird von Perilymphe umgeben. Der horizontale und die beiden vertikalen (vorderer und hinterer) Bogengänge münden mit fünf Öffnungen in das Vestibulum, in welchem auch die Otolithenorgane enthalten sind. Der hintere Bogengang reicht mit seinem Schenkel am weitesten nach kaudal, es folgen nach kranial der horizontale Bogengang und der vordere Bogengang [Thorn 1994]. Der Durchmesser der Bogengänge beträgt ca. 7-8 mm, an ihren Enden weisen sie jeweils eine kolbenartige Auftreibung, die sogenannte Ampulle auf. In dieser findet sich eine quergestellte Leiste (Crista ampullaris), an der die Cupula (lat. kleine Tonne) und die vestibulären Sinneszellen lokalisiert sind. Die Cupula ist eine aus Glykoproteinen aufgebaute Gelmasse, die am Dach der Ampulle angeheftet ist und an ihrer Basis den vestibulären Sinneszellen (Haarzellen) aufsitzt.

Bei den vestibulären Sinneszellen werden zwei Typen unterschieden, die das sensorische Epithel an der Crista ampullaris bilden, die flaschenförmigen Typ 1-Zellen und die zylinderförmigen Typ 2-Zellen. An die Typ 1-Zellen lagern sich kelchförmige afferente Nervenendigungen an, deren große Nervenfasern ein irreguläres Entladungsmuster aufweisen. An den Typ 2-Zellen finden sich einfache afferente Nervenendigungen, deren kleineren Nervenfasern ein reguläres Entladungsmuster aufweisen. Die modulierenden Efferenzen setzen an den Typ 1-Zellen am afferenten Axon und an den Typ 2-Zellen am Soma an [Raphan 2002, Goldberg und Fernández 1971]. Am apikalen Ende der vestibulären Sinneszellen findet sich jeweils 1 Kinozilium und bis zu 200 Stereozilien, letztere sind mit zunehmender Größe zum Kinozilium hin ausgerichtet und durch „tip-links“ miteinander verbunden [Assad 1991].

Die vestibulären Sinneszellen in den Bogengangsampullen sind auch in Ruhe ständig aktiv und weisen eine Feuerrate von ca. 80-90 Hz auf [Goldberg und Fernández 1971]. Auf Grund der Richtungspolarisation bewirkt eine Stereozilienbewegung zum

Kinozilium hin eine Depolarisation und eine Bewegung vom Kinozilium weg eine Hyperpolarisation. Depolarisation erzeugt eine Erhöhung, Hyperpolarisation dagegen eine Verminderung der Feuerrate der vestibulären Neurone. Bereits eine Deflexion um 3 Grad bewirkt eine maximale Antwort der vestibulären Sinneszellen.

Der adäquate Reiz für die Erregung der Bogengangsrezeptoren ist ein Beschleunigungsreiz: Kopfbewegungen führen aufgrund der Trägheit der Endolymphe zu einer Flüssigkeitsbewegung in den Bogengängen. Dadurch kommt es in der Ampulle des jeweiligen Bogengangs zu einer Ausbuchtung der Cupula. Die Endolymphströmung bzw. die Cupulaausbuchtung wird je nach Richtung als ampullofugal (von der Ampulle weggerichtet) oder ampullopetal (zur Ampulle gerichtet) bezeichnet. Sie führt zu einer Abscherung der Haarfortsätze der vestibulären Sinneszellen, die zu einer Änderung des Membranpotenzials und einer entsprechenden exzitatorischen bzw. inhibitorischen Änderung der Feuerrate der Zellen führt. Im horizontalen Bogengang ist das Kinozilium zum Vestibulum und in den vertikalen Bogengängen kanalwärts gerichtet. Ein ampullopetalen Endolymphstrom bedingt am horizontalen Bogengang eine Exzitation, an den vertikalen Bogengängen dagegen eine Inhibition. Die Cupula stellt somit das wichtigste Bindeglied der Reizübertragung von der Endolymphbewegung (mechanische Reizung) zu den Haarzellen (elektromechanische Transformation des Reizes) dar [Dohlman 1969, McLaren 1979, Dohlman 1981]. Für die Cupula besteht im Gegensatz zu den Otolithenorganen keine gravitationsbedingte Abhängigkeit. Aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften kommt es nach Beschleunigung innerhalb von 6-7 s zu einer weitgehenden Rückstellbewegung in die Ausgangsposition (Zeitkonstante der Cupula) [Fernández und Goldberg 1971].

Die Innervation der Bogengangs- und Otolithenorgane ist von Bedeutung für das Verständnis kompletter und partieller peripher-vestibulärer Läsionen bzw. Rezeptorfunktionsstörungen: Die Afferenzen der Rezeptoren des horizontalen und vorderen Bogengangs sowie des Utrikulus münden in den Nervus vestibularis superior, die des hinteren Bogengangs und des Sakkulus in den Nervus vestibularis inferior. Der obere Sakkulusanteil gibt ebenfalls einen kleinen Ast zum N. vestibularis superior (Ramus sacculi, „Voits nerve“) ab [Voit 1907]. Die Afferenzen des N. vestibularis terminieren im Hirnstamm in den vier Vestibulariskernen. Dabei erhalten vornehmlich

der superiore (Bechterew's) und der mediale (Schwalbe's) Vestibulariskern die Afferenzen aus den Bogengängen, deren Efferenzen zu den Abduzenzkernen und über den Faszikulus longitudinalis medialis zu den okulomotorischen Kerngebieten ziehen. Diese Umschaltstationen stellen einen wichtigen Anteil des vestibulo-okulären Reflexes (kanal-okulärer Anteil des VOR) dar [Highstein und Crea 1988]. Daneben bestehen Efferenzen zum vestibulospinalen Trakt für die Aufrechterhaltung des Muskeltonus im Rahmen der posturalen Reflexkontrolle. Desweiteren existieren primäre vestibuläre Projektionen von den Bogengängen zum Vestibulocerebellum, i. B. zum Flocculus, Nodulus und zur Uvula [Purcell und Perachio 2001]. Der inferiore (Roller's) und der laterale (Deiter's) Vestibulariskern erhalten Afferenzen aus den Otolithenorganen sowie vom Vestibulocerebellum, die ausgedehnten efferenten Verbindungen zu den anderen Vestibulariskernen, zum Rückenmark und zum Cerebellum garantieren eine integrative Verarbeitung vestibulärer Informationen. Die kortikale Repräsentation vestibulärer Signale führt zur Wahrnehmung von Geschwindigkeit, Lage und Vertikalität. Dem parieto-insulären vestibulären Cortex wird eine besondere Bedeutung als vestibulär assoziiertem Cortexareal zugeschrieben. PET-CT und fMRT-Studien zeigen, dass in diesem Gebiet die Neurone auf visuelle, vestibuläre, propriozeptive (zervikal) und somatosensorische Reizungen reagieren [Brandt und Dieterich 1999]. Efferente Innervationen vestibulärer Rezeptoren konnten anatomisch nachgewiesen werden. Inwieweit sie eine modulierende Funktion auf die afferenten Fasern haben, ist bislang nicht hinreichend gesichert [Hartmann und Klinke 1980].

Die räumliche Anordnung der Bogengänge gewährleistet in funktioneller Hinsicht die Detektion von Drehbewegungsreize in jeder beliebigen Ebene bei Kopfbewegungen: die horizontalen Bogengänge werden bei einer Kopfbewegung in der horizontalen Ebene und die vertikalen Bogengänge bei einer Kopfbewegung in der vertikalen Ebene stimuliert. Die vertikalen Bogengänge sind so angeordnet, dass der linke vordere und der rechte hintere Bogengang in einer Ebene gelegen sind. Diese optimalen Stimulationsebenen werden entsprechend der Lage der Bogengänge als RALP-Ebene (Right-Anterior, Left-Posterior) und LARP-Ebene (Left-Anterior, Right-Posterior) bezeichnet. Die optimalen Arbeitsebenen der drei Bogengänge unterscheiden sich

dabei von den Ebenen des dreidimensionalen Raumes (pitch-, roll- und yaw-Ebene). Zwischen dem horizontalen Bogengang und der Horizontalebene besteht ein nach vorn offener Winkel von etwa 30 Grad, eine optimale Stimulation des horizontalen Bogengangs wird damit bei um 30 Grad anteflektiertem Kopf erreicht. In der Horizontalebene schneiden sich die Achsen der hinteren Bogengänge im vorderen Kopfbereich und bilden einen nach vorn offenen Winkel von etwa 90 Grad. Die Achsen der vorderen Bogengänge schneiden sich in der Horizontalebene im hinteren Kopfbereich und bilden einen nach hinten offenen Winkel von 90 Grad. [Aw 1995, Cremer 1998].

1.4. Blickstabilisierung: Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR)

Vestibuläre Reflexe garantieren, dass auf die von Rezeptoren (den Bogengängen) gemessenen Änderungen (Kopfbeschleunigungen bei Kopfbewegungen) eine umgehende motorische Reaktion (Stabilisierung des Abbildes auf der Netzhaut durch Augenbewegung) erfolgt. Durch diese reflektorischen Verbindungen ist das Auge in der Lage, allen Kopfbewegungen ohne wesentliche Zeitverzögerung (Latenzzeit ca. 7-10 ms) zu folgen und damit die Blickstabilisierung zu garantieren. Aus funktioneller Sicht werden der anguläre VOR (aVOR) und der lineare VOR (IVOR) unterschieden. Der aVOR generiert reflektorisch kompensatorische Augenbewegungen, die bei Kopfbeschleunigungen durch die Bogengänge (kanal-okuläre Reflexbogen) registriert werden. Der IVOR setzt lineare Beschleunigungen in Bezug zur Gravitation um, die von den Otolithenorganen (otolith-okulärer Reflexbogen) gemessen werden. Beide Systeme interagieren miteinander und garantieren mit dem intakten Visus neben der Blickstabilisierung auch die stabile Körperhaltung [Highstein 2002]. Im Weiteren wird der aVOR als „VOR“ bezeichnet.

Die extrem schnelle Reizleitung des VOR wird durch drei Hauptkomponenten („Drei-Neuronen-Reflexbogen“) realisiert. Die Reizaufnahme des VOR erfolgt dabei in den vestibulären Sinneszellen (Haarzellen) der Bogengänge, die Reizweiterleitung wird über die pseudobipolaren afferenten Neurone im Ganglion Scarpaee vermittelt, welche im superioren bzw. medialen Vestibulariskern terminieren (Adjustieren von Richtung

und Amplitude). Durch die ipsi- bzw. kontralaterale Umschaltung auf die Augenmuskelkerne wird in den Effektorneuronen der jeweiligen Augenmuskeln als adäquate Reaktion auf den Reiz eine motorische, reflektorische Reaktion mit entsprechender Stellbewegung der Augen bewirkt [Fetter 2007]. Auf neuraler Ebene stellt dies eine Kombination aus einem Positions- und einem Haltesignal dar. Das Auge muss eine neue Position einnehmen und wird dann dauerhaft gegen die elastischen Rückstellkräfte des Orbitainhaltes gehalten werden („pulse-step“-Prinzip, non leaky-Integrator). Die in diesem Reflexbogen erfolgte Umwandlung des Kopfbeschleunigungsreizes in ein Positionssignal stellt eine zweifache neurale Integration dar. Die erste Integration (Beschleunigungsinformation-Geschwindigkeitssignal) wird durch die mechanischen Eigenschaften der Bogengangsrezeptoren, die zweite Integration (Geschwindigkeitssignal-Positionssignal) durch zentrale Prozessierung auf Hirnstammebene bewirkt [Robinson 1975, Raphan und Cohen 2002]. Bei letzterer wird als morphologisches Substrat für horizontale Augenbewegungen der Nucleus prepositus hypoglossi der Formatio reticularis pontis paramedianus und für vertikale Augenbewegungen der Nucleus interstitialis Cajal bzw. der Nucleus interstitialis rostralis fasciculi longitudinalis medialis angenommen [Cannon und Robinson 1987, Crawford Vilis 1989, 1991]. Bei der neuralen Integration von Geschwindigkeitssignalen zu Positionssignalen können Reflexantworten der Augen in der zeitlichen Dimension den Stimulus überdauern. Für diesen Mechanismus („velocity storage“) sind u.a. ipsilaterale Interneurone verantwortlich, die durch positive Feedbackschleifen die Erregung der okulomotorischen Motorneurone verlängern. Auch das Cerebellum (Nodulus) ist an diesem Mechanismus beteiligt [Waespe 1985].

Die Stimulation eines Bogengangs bewirkt als Reflexantwort eine spezifische Augenbewegung a) um die Achse der optimalen Arbeitsebene und b) in Richtung der Endolymphströmung. Bei Neutralstellung des Auges führen horizontale Kopfbewegungen entsprechend zu horizontalen Augenbewegungen, die Stimulation der vertikalen Bogengänge zu torsionalen Augenbewegungen (1. Ewald'sches Gesetz). Bei Reizung der horizontalen Bogengangspaare werden die ipsilateralen medialen Vestibulariskerne aktiviert, von dort kommt es zu einer Ansteuerung der

Augenmuskelkerne (kontralateraler Nucleus abducens und ipsilaterale Okulomotoriuskerne) über den Fasciculus longitudinalis medialis und über den aufsteigenden Deiters-Trakt. Dies führt zu einer Aktivierung der für horizontale Augenbewegungen erforderlichen horizontalen Augenmuskeln (ipsilateraler M. rectus medialis und kontralateraler M. rectus lateralis) zur entgegengesetzten Seite. Die vertikalen Bogengangspaare in der RALP- und LARP-Ebene realisieren die Innervation der für vertikale und rotierende Augenbewegungen zuständigen Augenmuskeln. Aus den vorderen Bogengängen erfolgt nach Stimulation des superioren Vestibulariskerns eine Ansteuerung der kontralateralen Okulomotoriuskerne über den kontralateralen Fasciculus longitudinalis medialis. Dies führt zur Aktivierung des ipsilateralen M. rectus superior und des kontralateralen M. obliquus inferior mit einer Aufwärtsbewegung und kontradirektionalen Torsion des Auges. Die hinteren Bogengänge stimulieren den medialen Vestibulariskern und projizieren über den kontralateralen Fasciculus longitudinalis medialis auf den Nucleus trochlearis zur Aktivierung des ipsilateralen M. obliquus superior und des kontralateralen Okulomotoriuskern zur Aktivierung des M. rectus inferior. Dies führt zu einer Abwärtsbewegung und kontradirektionalen Torsion des Auges.

Entsprechend der Hauptarbeitsebenen der Bogengangspaare können der horizontale (hVOR), der vertikale (vVOR) und der torsionale VOR (tVOR) unterschieden werden. Prinzipiell führen Kopfbewegungen bei alltäglichen Bewegungen immer zur Reizung mehrerer Bogengangspaare. Die spiegelbildliche Anordnung der Kanäle bedingt eine antagonistische Antwort („push-pull“-Prinzip). Der physiologische Mechanismus der gleichzeitigen Inhibition („pull“) und Exzitation („push“) der vestibulären Neurone der Bogengangspaare gewährleistet, dass die Bewegungen beider Augen abgestimmt erfolgen. Ausgehend von der Ruheaktivität der vestibulären Neurone wird eine bei Kopfbewegungen induzierte Beschleunigung auf der einen Seite in eine erhöhte und auf der anderen Seite in eine erniedrigte Aktivität transformiert. Aufgrund linearer und nichtlinearer neuronaler Aktivität regulärer und irreguläre Neurone des N. vestibularis stellt die Stimulation („push“) eines Bogengangs einen wirksameren Reiz dar als die Hemmung („pull“) dar (2. Ewald'sches Gesetz).

1.5. Stand der Forschung

Die klinischen Untersuchungen zur Bewertung der Bogengangsfunktion (VOR) können nur indirekt durch die Messung von Augenbewegungen erfolgen. Die in der klinischen Praxis am häufigsten eingesetzte Methode ist die thermische Vestibularisprüfung. Sie ist seit den Grundlagenarbeiten von Robert Bárány (1906) und den Modifikationen von Fitzgerald und Hallpike (1942) in der Praxis etabliert, gilt aber aufgrund ihrer Durchführung mit temperiertem Wasser als unphysiologischer Test [Barany 1906, Eggers und Zee 2010]. Durch Aufbau eines Temperaturgradienten bewirkt sie eine thermische Reizung der Endolymphe vornehmlich des horizontalen Bogengangs, wobei die durch den Reiz ausgelösten Mechanismen (thermische Endolymphkonvektion, lokale Endolymphausdehnung, thermischer Einfluss auf die Feuerrate vestibulärer Neurone) nicht abschließend geklärt sind [Clarke 1993, Aw 1998]. Gemessen wird die reflektorisch ausgelöste Nystagmusreaktion mittels Video-Okulographie (Schlagzahl, Schlagrichtung, Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase). Anatomische Gegebenheiten, die die thermische Konduktivität beeinflussen, müssen bei der Bewertung der Nystagmusreaktion beachtet werden. Die lokale Durchblutung der Gehörgangshaut, Ergussbildungen im Mittelohr oder Mastoid bzw. Distanzverminderungen zwischen Gehörgang und Bogengang im Rahmen von Gehörgangs- und Mastoidchirurgie können eine asymmetrische Antwort hervorrufen [Baertschi 1975, Zangenmeister 1979]. Daneben kann die Interaktion von Bogengangs- und Otolitheninformationen und deren Bewertung auf Hirnstammebene („velocity storage“-Mechanismen) das Prüfungsergebnis beeinflussen [Paige 1985, Arai 2002]. Das 95 % Konfidenzintervall der zur Bewertung genutzten Geschwindigkeit der langsamen Phase hat eine hohe Streubreite (5 Grad/s bis 75 Grad/s), erst eine hohe Seitenasymmetrie (>25 %) kann nach der von Jongkees angegebenen Formel als pathologisch bewertet werden [Jongkees 1950, Baloh und Hornrubia 1990]. Weitere Nachteile sind der zeitintensive Untersuchungsablauf und die bei manchen Patienten auftretenden vegetativen Reaktionen mit Übelkeit und Erbrechen. Der Vorteil der thermischen Vestibularisprüfung liegt in der einfachen Applikation des Stimulus und in der seitengetrenten, quantitativen Bewertung der Bogengangsfunktion.

Da das vestibuläre System sensitiv auf Bewegungsreize des Kopfes reagiert, ist es sinnvoll, den vestibulo-okulären Reflex (VOR) unter physiologischen Testbedingungen zu untersuchen. Bisher galt der klinische Kopfpulstest (cKIT) nach Halmagyi und Curthoys (1988) als obligater Bestandteil in der Diagnostik von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen [Halmagyi und Curthoys 1988]. Hierbei wird die koordinierte Kopf-Augen-Bewegung bei kurzen, passiven Kopfdrehungen um wenige Winkelgrad unter Fixation eines Zieles getestet, die im Normalfall zeitlich und in der Amplitude kongruent ist, aber gegenläufig erfolgt. Eine Störung des vestibulo-okulären Reflexes wird durch den Fixationsverlust des Zieles und das kompensatorische Generieren einer Einstellsakkade angezeigt, welches durch den Untersucher beurteilt werden muss. Der Vorteil des cKIT liegt in der einfachen Untersuchungsanwendung, die im Gegensatz zur kalorischen Prüfung auch eine Aussage über die Funktion der vertikalen Bogengänge zulässt. Der Test ist bettseitig und schnell durchführbar. In Kombination mit der Nystagmusanalyse und der Testung auf Achsabweichung des Auges ist die Methode geeigneter als das cMRT, bei akuten vestibulären Störungen zeitnah zwischen peripheren oder zentral bedingten Schwindelursachen zu unterscheiden [Newmann-Toker 2008, Kattah 2009]. Der Nachteil liegt in der subjektiven Bewertung durch den Untersucher, gerade erfahrene Untersucher neigen dazu, grenzwertige Befunde im cKIT als falsch-negativ zu bewerten [Jorns-Häderli 2007]. Eine Quantifizierung der Bogengangsstörung ist mit dem cKIT nicht möglich. Die Methode erscheint sicher, bis dato ist nur eine Komplikationen publiziert [Ulmer 2010].

Objektivierbare Untersuchungen zur Kopf-Augen-Bewegung waren bisher nur mit der „magnetic scleral search coil“-Technik möglich. Damit konnte eine kombinierte Aufzeichnung unter physiologischen Kopfbewegungen bei sehr hoher zeitlicher bzw. örtlicher Auflösung erreicht werden (sKIT) [Aw 1996, Collewijn 2000, Selhamer 2010]. Dies führt zu einer geringeren Anzahl an falsch-negativen Ergebnissen im Vergleich zum cKIT [Jorns-Häderli 2007]. Im Gegensatz zum cKIT kann mit dieser Technik die Quantifizierung der VOR-Störung durch Bestimmung des sogenannten Verstärkungsfaktors (Gain) als Verhältnis der Augen- zur Kopfbewegung am geprüften Bogengang erfolgen. Die Gainwertreduktion wird ipsilateral zum Krankheitsgeschehen registriert, das Ausmaß der Gainwertreduktion ist dabei abhängig von der applizierten

Kopfbeschleunigung [Weber 2008]. Auch der Abstand zum Fixationsziel ist für die Bestimmung des VOR-Gainwertes von Bedeutung. Bei ausreichend entfernten Blickzielen ($>1,2$ m) wird der Gain ausschließlich durch die Kanalinformation der Bogengänge generiert und ist nahezu 1. Nahe Blickziele führen aufgrund der exzentrischen Augenlage im Kopf zu einer Konvergenzstellung der Augen. Um das Blickziel bei Kopfbewegung stabil zu halten, ist neben der rotatorischen Augenbewegung auch eine Translationsbewegung notwendig. Diese wird durch die Otolithenorgane vermittelt (kanal-otolithäre Interaktion) und führt zu einer der Gainwerterhöhung über 1 [Viirre 1986]. Das objektive Korrelat des gestörten VOR, die kompensatorische Rückstellsakkade (Refixationsakkade), tritt in Form sogenannter verdeckter Rückstellsakkaden (engl. catch-up covert saccades, während der Kopfbewegung) und offener Rückstellsakkaden (engl. catch-up overt saccades, nach der Kopfbewegung) auf. Offene Rückstellsakkaden sind für den Untersucher beim cKIT sichtbar, die verdeckten Rückstellsakkaden entziehen sich der visuellen Beurteilung, da sie in der Kopfbewegung „verborgen“ sind [Weber 2008]. Verdeckte Rückstellsakkaden werden bei aktiven Kopfbewegung bzw. bei hohen Kopfgeschwindigkeiten häufiger generiert [Black 2005, Weber 2008]. Auch eine Verstärkung des VOR wird bei aktiven Kopfbewegungen beobachtet, ein Effekt, der vermutlich durch zentrale Vorprogrammierungsmechanismen eintritt [Della Santina 2002]. Aufgrund des hohen technischen Aufwands, des begrenzten Untersuchungskomforts und der teilweisen Invasivität waren Aussagen zum VOR hinsichtlich verschiedener Krankheitsbilder und aussagekräftiger Patientenzahlen mit dieser Technik limitiert (in der Regel $n \leq 15$) bzw. in der bettseitigen Anwendung nicht möglich [Schmidt-Priscoveanu 2001]. Folgende Aussagen ergaben sich aus der aktuellen Literatur: Unter Annahme des sKIT als Goldstandard zeigten sich im cKIT eine Sensitivität von 44 % und eine Spezifität von 94 % [Melvin 2009]. Bei durch Gentamicin erzeugter bilateraler Schädigung treten verdeckte Rückstellsakkaden im Vergleich zu unilateral geschädigten Patienten nur halb so oft auf, können aber auch bei totalem Gainwertverlust präsent sein. Bei Cochlea Implantat-Kandidaten konnte ein präoperativ verminderte VOR-Funktion der Bogengänge nachgewiesen werden, die sich nach Implantation nicht signifikant veränderte [Migliaccio 2005]. Bei Patienten mit einem down-beat Nystagmus, typischerweise liegt eine Schädigung des Vestibulocerebellums vor, konnte ein

zentrales Ungleichgewicht der vertikalen VOR-Reflexwege nicht nachgewiesen werden [Glasauer 2004]. Bei Patienten mit einem Vestibularisschwannom bestand bei 71 % eine ipsilaterale Störung des VOR [Hirvonen 2008]. Bei einer akuten Neuritis vestibularis konnte in allen Fällen mit der kalorischen Prüfung und mit dem sKIT eine Störung des hVOR nachgewiesen werden, während dies bei chronischem Fällen nur noch mit dem sKIT gelang. In 64 % war die kalorische Prüfung als niederfrequenter Test für den hVOR bereits nicht mehr pathologisch [Schmidt-Priscoveanu 2001]. Die differenzierte Betrachtung der Nervenbeteiligung bei der Neuritis vestibularis konnte eine unterschiedlich häufige Beteiligung des superioren bzw. inferioren Nervenanteils nachweisen [Fetter 1996, Aw 2001, Halmagyi 2002]. Die dreidimensionale Vektoranalyse des Spontannystagmus mittels der „search coil“ Technik bei Neuritis vestibularis-Patienten und bei selektiver bzw. kompletter Resektionen des VIII. Hirnnerven zeigte, dass der Rotationsvektor des Nystagmus bei kompletten wie isolierten superioren Läsionen nur in der Arbeitsebene des horizontalen Bogengangs liegt. Abweichungen davon traten nur bei isolierter inferiorer Störung auf, so dass aus der dreidimensionalen Analyse des Spontannystagmus nicht auf den Läsionsort der peripher-vestibulären Störung geschlossen werden kann [Böhmer 1997]. Ein torsional schlagender down-beat-Nystagmus in Kombination mit einer VOR-Störung des posterioren Bogengangs und Sakkulusausfall weist auf eine isolierte Neuritis vestibularis inferior hin [Kim 2012].

Mit der Miniaturisierung elektronischer Komponenten konnten VOG-Brillen entwickelt werden, die sowohl Augenbewegung als auch Kopfbewegungen messen (Video-Kopfpulstest/vKIT, siehe hierzu Material und Methoden). Damit eröffnet sich die Möglichkeit, den VOR wie beim sKIT zu visualisieren und Störungen zu quantifizieren, alltagsrelevante Kopfkonzelerationen können unter physiologischen Bedingungen und bei einer hohen Patientenzahl bittseitig mit statistischer Relevanz getestet werden. Durch Simultanmessung von „search coil“ und VOG-Brille beim Kopfpulstest konnte die Korrelation und Vergleichbarkeit der Messergebnisse demonstriert werden [McDougal 2009, Weber 2009a, Agrawal 2014]. Dabei sind mögliche Artefakte zu beachten, ein Verrutschen der Video-Kamera und der den Inertialsensor tragenden Brille führt zu VOR-Gainwerten über 1. Dies kann durch ein entsprechend feststehendes

Brillendesign verhindert werden [Weber 2009, Versino 2014]. Auch eine Messung der vertikalen Bogengänge ist mit der vKIT-Methode möglich [MacDougall 2013 a/b].

2. Zielstellung

Im Schrifttum gibt es bisher nur wenige Mitteilungen über die Anwendung des vKIT in Normkollektiven und bei definierten peripher-vestibulären Krankheitsbildern. Wie beim sKIT sind die Patientenzahlen limitiert [Bartl 2009, Weber 2009a, Olszewski 2010]. Mit dem vKIT ergibt sich die Möglichkeit, statistisch relevante Untersuchungszahlen bei Normgesunden und akuten bzw. chronischen vestibulären Erkrankungen zu generieren. Damit werden eine differenzierte Betrachtung der vestibulären Krankheitsbilder, ein besseres Verständnis der Pathophysiologie des vestibulären Systems und die Entwicklung wirksamerer Therapien möglich. Die stetige Auseinandersetzung mit neuen neurootologischen Testmethoden soll dabei zu einem besseren Verständnis der neuen diagnostischen Tests führen, neue Nuancen in bereits etablierte Verfahren aufzeigen und bewerten, ob bewährte Testmethoden durch neue Verfahren ersetzt werden können.

Die in dieser Habilitationsarbeit vorgestellten Originalarbeiten beschäftigen sich mit dem vKIT im klinischen Routineeinsatz zur Diagnostik des VOR bei Gesunden und vestibulär Erkrankten. Folgende Aufgabenstellungen sollen mit den Ergebnissen dieser Habilitationsschrift geklärt werden:

1. Etablieren von Normdaten des vKIT in der klinischen Routine
2. Interpretation von vKIT-Ergebnisse in der Diagnostik vestibulärer Erkrankungen
3. Evaluieren der Bedeutung des vKIT im Vergleich zur kalorischen Prüfung

3. Material und Methodik

3.1. Der Video-Kopfimpulstest

Für die Video-Kopfimpulstest-Messungen (vKIT) wurde das EyeSeeCam Video-Okulografie-System (Klinische Neurophysiologie, LMU München, Fa. Autronic) verwendet. Dieses besteht aus einer leichten (Gewicht ca. 100 g), fest sitzenden und rutschsicheren Video-Okulographie-Brille zur Aufzeichnung der Augenbewegung. Die Videokamera (Abtastrate von 220 Hz) kann durch Schnappaufsatz monokulär zur Aufzeichnung entweder des rechten oder des linken Auges verwendet werden. In die Brille integriert ist eine intertiale Messeinheit aus Minigyroskopen und Miniaccelerometern, die die Messung der Kopfbewegung in 9 Freiheitsgraden ermöglicht. Die Video-Okulographie-Brille ermöglicht eine 3 dimensionale Aufzeichnung/Untersuchung, d.h. der horizontalen, vertikalen und torsionalen Augenbewegungen. Über eine Schnittstelle ist die Brille mit einem Laptop verbunden und kann daher mobil verwendet werden. Die Datenanalyse erfolgt in Echtzeit mit 4 ms Latenz. Die räumliche Auflösung beträgt bis zu 0,01 Grad. Die Kalibration erfolgt über einen integrierten Laserprojektor. Hierzu wird ein Laser-Gitternetz projiziert. Fünf Laserpunkte werden abwechselnd in der Horizontalen und Vertikalen fixiert, die Kalibrationsgenauigkeit wird in einer Auswertdatei dargestellt.

Beim Video-Kopfimpulstest wird die Winkelgeschwindigkeit des Auges (monokuläre Ableitung links oder rechts) als Antwort auf die impulsartige Bewegung des Kopfs in der Horizontalebene bzw. in der Vertikalebene gemessen, beide Winkelgeschwindigkeiten werden PC-gestützt aufgezeichnet. Das Auge und die automatische Pupillenerkennung der VOG-Brille können über ein Videofenster auf dem Bildschirm kontrolliert werden. Die Winkelgeschwindigkeit der Augen- und Kopfbewegung [$^{\circ}/s$] wird zu den Zeitpunkten 40 ms, 60 ms und 80 ms nach Start des Kopfimpulses ermittelt. Das dimensionslose mathematische Verhältnis (Verstärkungsfaktor/ Gain) der Winkelgeschwindigkeiten (Ω) von Auge zu Kopf ermöglicht eine Quantifizierungen des VOR nach folgender Formel:

$$\text{Gain}_{\text{vKIT}} = \Omega_{\text{Auge}} / \Omega_{\text{Kopf}}$$

Der durchschnittliche Verstärkungsfaktor (Gain) des VOR jeder Seite entspricht dem Mittelwert der Gainwerte zu den drei Zeitpunkten 40/60/80 ms.

Die Asymmetrierate des vKIT wird nach folgender Formel bestimmt:

$$AR_{vKIT} [\%] = [(Gain L_{hoch} - Gain L_{niedrig}) / (Gain R_{hoch} - Gain R_{niedrig})] \times 100$$

Nach der Kalibration des Messsystems wird der Patient aufgefordert, als stationäres Blickziel einen ca. 3 cm durchmessenden Markierungspunkt in ca. 1,2 m Entfernung zu fixieren. Für die Messung des horizontalen VOR wird der Kopf durch den Untersucher aus der Mittelposition heraus nach links bzw. nach rechts in der Arbeitsachse der horizontalen Bogengänge bewegt. Für die Messung der vertikalen Bogengänge wird der Kopf ca. 45° zur Seite rotiert und nach vorne und hinten entsprechend der Arbeitsachsen der vertikalen Bogengänge (RALP und LARP) bewegt. Die impulsartigen Kopfbewegungen erfolgten ohne für den Probanden ersichtliche Prädiktion bezüglich Seite und Zeitpunkt und mindestens 10 Mal. Die maximale horizontale und vertikale Bewegungsamplitude beträgt zwischen 10-20 Grad mit einer Winkelgeschwindigkeit von 150-200°/s, entsprechend einer Kopfimpulsdauer von 150-200 ms. Auftretende Sakkaden sind durch den raschen Geschwindigkeitsanstieg/abfall innerhalb eines 20 ms dauernden Zeitintervalls sicher zu identifizieren.

3.2. Die kalorische Prüfung

Vor Beginn der Untersuchung wird dem Patienten eine video-okulographische Brille mit zwei integrierten Kameras aufgesetzt, die mittels einer Wechselblende vollständig abzudunkeln ist. Die Spülung des Gehörgangs erfolgt mit 75 ml warmem (44°C) und kaltem (30°C) Wasser im Wechsel für jeweils 30 Sekunden in der Reihenfolge rechts warm, links warm, links kalt, rechts kalt. Zwischen jeder Spülung wird eine Pause von mindestens fünf Minuten eingehalten, um ein Abklingen des Temperaturgradienten zu gewährleisten. Für die kalorische Prüfung wird das Variotherm-Gerät (Fa. Atmos, Deutschland) verwendet. Das Wasser wird über einen kleinen Gummischlauch in den

äusseren Gehörgang appliziert. Die Untersuchung erfolgt in liegender Position mit einem um 30° angehobenen Kopfteil (Hallpike-Optimumsposition) [Hallpike 1955]. Beginnend mit der Applikation des Reizes erfolgt die Aufzeichnung der thermisch induzierten Nystagmusantwort mittels 2D-Video-Okulographie (2D-VOG) in einem Auswertintervall von 240 Sekunden in Dunkelheit unter Ausschaltung jedweder Fixation. Die VOG-Messungen wird mit dem VN415-System (Fa. Interacoustics, Deutschland) durchgeführt. In der Kulminationsphase der Nystagmusantworten erfolgt die Bestimmung der durchschnittlichen Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase [GLP (°/s)] über 30 s durch die in das System integrierte Software zur Nystagmusanalyse. Anhand der von Jongkees [Jongkees 1962] angegebenen Formel wird die Seitenasymmetrie (AR_{Kalorik}) der thermischen Labyrinthreaktion berechnet:

$$AR_{\text{Kalorik}} = [(R30^\circ + R44^\circ) - (L30^\circ + L44^\circ)] / (R30^\circ + R44^\circ + L30^\circ + L44^\circ) \times 100$$

Bei beidseitig sichtbarer Kulminationsphase wird eine Seitendifferenz von >25 % als pathologisch gewertet.

3.3. Vestibulär evozierte myogene Potenziale

Die Aufzeichnung der vestibular evozierten myogenen Potenziale erfolgt bei den Probanden in Rückenlage mit um 30° nach oben gelagertem Kopf. Mit dem Eclipse-System (Fa. Interacoustis, Dänemark) wird über Einsteckkopfhörer ein akustischer Stimulus von 500 Hz appliziert.

Für die Ableitung von luftleitungsinduzierten cVEMP vom M. sternocleidomastoideus wird eine Einzelelektrode bds. im oberen Drittel des M. sternocleidomastoideus als Ableitelektrode, eine Neutralelektrode über der Stirnmitte und eine Referenzelektrode über dem Sternum (Ambu® Neuroline 720 Blue sensor (N00-S), Dänemark) angebracht. Eine tonische Muskelspannung des M. sternocleidomastoideus wird durch Anheben des Kopfes erreicht. Das Muskel-EMG wird während der Messungen als visuelles Biofeedback-Signal durch eine Ampellichtleiste kontrolliert konstant gehalten. Der

Stimulus zur Ableitung von luftleitungsinduzierten cVEMP ist ein 500 Hz tone burst von 100 dB nHL, über 7 ms mit einem 2-2-2 Stimulus-Zyklus. Stimulation und Ableitung der cVEMP erfolgen ipsilateral.

Die Ableitung von luftleitungsinduzierten oVEMP erfolgt als exzitatorisches EMG-Signal vom M. rectus inferior des kontralateralen Auges. Die ableitenden Oberflächenelektroden werden zentral in der Region der Margo infraorbitalis bds. unterhalb des Auges parallel platziert. Die Referenzelektroden werden direkt unterhalb der Ableitelektroden und die Neutralelektrode im Bereich der Stirnmittel angebracht. Die Aufzeichnung von luftleitungsinduzierte oVEMP erfolgt mit geöffneten Augen und 30° nach oben gerichtetem Blick. Es werden tone bursts mit einer Frequenz von 500 Hz (4/s) mit 100 dB nHL appliziert.

Alle EMG-Signale werden verstärkt und gefiltert (Softwarefilterung von 5 Hz-800 Hz, Hardwarefilterung 10 Hz/6 oct). Die VEMP Aufzeichnungen erfolgen mit einer Reproduzierbarkeit von >90 % nach 100-200 Stimuli. Während der VEMP Aufzeichnungen beträgt der Elektrodenwiderstand < 5kΩ. Bestimmt werden die Latenzen und Amplituden (peak-to-peak) der Welle p13 und n23 (cVEMP) sowie n10 und p15 (oVEMP). Die Bestimmung der absoluten Latenzdifferenz erfolgt nach der Formel:

$$LD [ms] = ACS-VEMP_{hohe Latenz} - ACS-VEMP_{niedrige Latenz}$$

Die Bestimmung der VEMP-Amplitudenasymmetrie erfolgt nach der Formel:

$$AR_{VEMP} [\%] = (Ampl. L_{hoch} - Ampl. L_{niedrig}) / (Ampl. R_{hoch} - Ampl. R_{niedrig}) \times 100$$

3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit SPSS für Windows 20.0.0. Gruppenunterschiede wurden mit dem student's t-Test untersucht. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte nach Kolmogorov und Smirnow bzw. die Prüfung auf Homogenität der Varianzen nach Levene. Da sich Normalverteilungen ergaben, wurden hauptsächlich nicht-parametrische Tests angewandt: χ^2 -Quadrat Test, Mann-Whitney U-Test für zwei unabhängige Stichproben sowie der Kruskal-Wallis H-Test für > 2 unabhängige Stichproben sowie bivariate Korrelationen nach Spearman. Für den Vergleich unterschiedlicher Kollektive wurde der χ^2 -Quadrat Test nach Pearson und bei kleiner Feldbelegung Fisher's-Exact-Test benutzt. Ein Wert von $p \leq 0.05$ wurde als Schwelle für das Signifikanzniveau bei beidseitiger Testung gewählt.

4. Ergebnisse

4.1. Normdaten des vKIT in der klinischen Routine

Blödown A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013) Der Video-Kopfimpulstest: erste klinische Erfahrungen. HNO. 61(4):327-34.

Blödown A, Pannasch S, Walther LE. (2013) Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. Auris Nasus Larynx. 40(4):348-51.

In zwei prospektiven Untersuchungen wurden 40 gesunde Probanden mit dem vKIT untersucht. Es konnte für den hVOR ein durchschnittlicher Verstärkungsfaktor (Gain) von nahezu 1 ($0,96 \pm 0,08$) ermittelt werden. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied für Kopfimpulse nach links bzw. nach rechts. In der Regel waren in einem Zeitintervall bis 700 ms nach Kopfimpuls keine Rückstellsakkaden zu verzeichnen, vereinzelt traten als physiologisch zu wertende overt-Rückstellsakkaden um 215 ms nach Start des Kopfimpulses auf, die eine maximale Geschwindigkeitsamplitude bis zu $60^\circ/\text{s}$ aufwiesen. Anhand dieser Daten konnten Grenzwerte ($MW_{\text{Normal}} - 2SD$) für den Gain des VOR und die Amplitude der Rückstellsakkaden für das Normkollektiv festgelegt werden. Ein pathologischer hVOR beim vKIT ist danach durch eine Gainwertreduktion von $< 0,79$ und reproduzierbare Rückstellsakkaden von $\geq 80^\circ/\text{s}$ gekennzeichnet. Um bei der hVOR-Testung eine Gainwertreduktion sicher zu detektieren und entsprechende Rückstellsakkaden zu generieren, waren regelhaft Kopfimpulse $\geq 150^\circ/\text{s}$ notwendig.

Die klinischen Untersuchungen umfassten insgesamt 173 Patienten, die Schwindel akut bzw. chronisch als Primärsymptom angegeben hatten. Diese wiesen als Ursachen eine peripher-vestibuläre Störung (Neuritis vestibularis, Morbus Menière, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, Vestibularisschwannom, bilaterale Vestibulopathie) bzw. eine zentral-vestibuläre Schwindelsymptomatik oder eine ätiologisch nicht eingrenzende Störung auf. Bei den Patienten zeigte sich für den hVOR in 48 % ein normaler und in 52 % ein pathologischer vKIT. Die Verteilung von normalem zu pathologischem vKIT war bei den einzelnen Krankheitsbildern unterschiedlich: Neuritis

vestibularis (6 %/94 %), Morbus Menière (45 %/56 %), BPLS (89 %/11 %), Vestibularisschwannom (39 %/61 %), bilaterale Vestibulopathie (0 %/100 %), zentrale Störung (80 %/20 %), unklare Ätiologie (94 %/6 %). Der durchschnittliche Gain beim hVOR betrug 0,51, die Grenzwerte für die durchschnittlichen Latenzen und Amplituden von Rückstellsakkaden lagen bei 146 ms und 249°/s (covert-Sakkaden) bzw. 245 ms und 148°/s (overt-Sakkaden). Bei den peripher-vestibulären Störungen traten overt-Rückstellsakkaden isoliert (34 %) oder mit covert-Rückstellsakkaden (52 %) kombiniert auf. Es fanden sich ebenso isolierte covert-Rückstellsakkaden (14 %). Das Ausmaß der Gainwertreduktion hatte keinen Einfluss auf das isolierte oder kombinierte Auftreten von covert- oder overt-Rückstellsakkaden. Zusätzlich zur Gainwertreduktion der betroffenen Seite trat bei einigen Patienten mit Neuritis vestibularis bzw. Morbus Menière ein grenzwertig erniedrigter Gain der nicht betroffenen Seite auf, Refixationssakkaden fanden sich auf dieser Seite nicht. Eine solche kontralaterale Gainwertreduktion war assoziiert mit einem signifikant erniedrigten ipsilateralen Gain (0,36).

4.2. Der vKIT in der Diagnostik vestibulärer Erkrankungen

Walther LE, Blödow A. (2013) Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 34(6):1084-9.

Blödow A, Helbig R, Wichmann N, Wenzel A, Walther LE, Bloching MB. (2013) Video-Kopfimpulstest oder kalorische Prüfung? Zeitgemäße Diagnostik von Vestibularisschwannomen *HNO.* 61(9):781-5.

Blödow A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. (2014) Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. *Acta Otolaryngol.* 134(12):1239-44.

Topologische Diagnostik der Neuritis vestibularis

Bei dieser retrospektiven Untersuchung wurden 20 Patienten mit einer akuten unilateralen Neuritis vestibularis mittels vHIT in allen drei Bogengangsebenen und luftleitungsstimulierten oVEMP bzw. cVEMP getestet. Entsprechend der anatomischen Zuordnung des inferioren Vestibularnerven zum Sakkulus und zum posterioren Bogengang sowie des anterioren Bogengangs, des horizontalen Bogengangs und des Utrikulus zum superioren Vestibularnerven war mittels des Ausfallsmusters der Funktionsuntersuchungen eine Betroffenheit der beiden Kompartimente eingrenzbar. Es konnten folgende Konditionen festgestellt werden: Neuritis vestibularis des oberen und unteren Vestibularnerven (30 %) superiore Neuritis vestibularis (30 %), inferiore Neuritis (15 %). Interessanterweise konnte auch ein isolierter Funktionsverlust in der Ampulle (25 %) detektiert werden. Diese Störungen konnten als kompletter (66 %) oder als partieller (33 %) Funktionsverlust in Erscheinung treten.

Diagnostik von Vestibularisschwannomen

In dieser retrospektiven Studie wurden 46 Patienten mit einem im cMRT gesicherten unilateralen Vestibularisschwannom eingeschlossen. Die Bestimmung der Tumorgröße und der Hörklassen erfolgte nach den aktuellen Guidelines der AAO-HNS (1995), die

Einteilung nach Tumorstadien entsprechend der Hannover-Klassifikation [Rosahl 2004]. Bei allen Patienten wurden eine Ton- und Sprachaudiometrie sowie ein vKIT und eine kalorische Prüfung durchgeführt. Der mittlere Hörverlust bzw. Diskrimination in der Ton- und Sprachaudiometrie betrug auf der betroffenen Seite 45 dB bzw. 42 % und auf der gesunden Seite 21,5 dB und 92 % ($p < 0,001$). Ein seitensymmetrisches Hörvermögen fand sich in 30 % aller Fälle. Bei den Hörklassen bestand kein signifikanter Unterschied für das Tumorstadium ($p = 0,09$), das Alter ($p = 0,45$) und das Geschlecht ($p = 0,51$). Für den hVOR war der mittlere Gain im vKIT der betroffenen Seite (0,76) signifikant gegenüber der gesunden Seite (0,98) erniedrigt ($p < 0,001$). Die mittlere Seitenasymmetrie in der kalorischen Prüfung (AR_{Kalorik}) betrug 44 %, hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) zwischen den kleineren Tumoren (Stadium T1/T2, $AR_{\text{Kalorik}} = 35$ %) und den großen Tumoren (Stadium T3/T4, $AR_{\text{Kalorik}} = 61$ %) sowie ein signifikanter Unterschied ($p = 0,01$) zwischen den Hörklassen A/B ($AR_{\text{Kalorik}} = 37$ %) und C/D ($AR_{\text{Kalorik}} = 56$ %). Für den hVOR im vKIT konnte bezüglich des Gainwertes kein signifikanter Unterschied in den einzelnen Tumorstadien ($p = 0,63$) und in den einzelnen Hörklassen ($p = 0,17$) nachgewiesen werden. Bei einem pathologischen hVOR fanden sich kombinierte overt-/covert-Sakkaden (53 %), isolierte overt-Sakkaden (37 %) und isolierte covert-Sakkaden (10 %). Der jeweiligen Sakkadentyp war nicht abhängig vom Ausmaß der Gainwertreduktion, von der Hörklasse oder dem Tumorstadium.

Bedeutung der VOR-Diagnostik bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne

Untersucht wurden in dieser prospektiven Studie der hVOR bei 30 Morbus Menière-Patienten und 24 Patienten mit vestibulärer Migräne, diagnostiziert nach den Kriterien der AAO-HNS und dem 2012 Konsensdokument der Bárány-Gesellschaft mittels vKIT und kalorischer Prüfung. Menière Patienten wiesen signifikant häufiger (37 %) einen pathologischen vKIT auf als Patienten mit vestibulärer Migräne (9 %) ($p = 0,025$), bei pathologischen Fällen betrug der durchschnittliche Gainwert 0,60 (Menière) bzw. 0,73 (vestibuläre Migräne) ($p = 0,006$). Bei Menière-Patienten war der durchschnittliche Gain signifikant niedriger auf der betroffenen Seite (0,83) als auf der unbetroffenen Seite (0,95) ($p = 0,03$). In der kalorischen Prüfung wiesen ebenfalls Menière-Patienten signifikant häufiger einen pathologischen hVOR auf (67 %) als Patienten mit

vestibulärer Migräne (22 %) ($p=0,002$). Die mittlere Seitenasymmetrie in der kalorischen Prüfung (AR_{Kalorik}) wies ebenfalls einen signifikanten Unterschied bei Menière-Patienten (38 %) im Vergleich zu vestibulärer Migräne-Patienten (16 %) auf ($p=0,005$). Weder die Erkrankungsdauer noch das Alter der Erkrankten hatte bei beiden Diagnosegruppen einen Einfluss auf das hVOR-Ergebnis im vKIT bzw. in der kalorischen Prüfung. Für die gesamte Studienpopulation wies die kalorische Prüfung signifikant häufiger (47 %) einen pathologischen hVOR auf als der vKIT (25 %) ($p=0,024$). Beide Teste waren normal in 47 % der Fälle und pathologisch in 19 % der Fälle. Bei pathologischer kalorischer Prüfung fand sich in 60 % der Fälle ein unbeeinträchtigter hVOR im vKIT, während bei normaler kalorischer Prüfung nur in 11 % der hVOR im vKIT beeinträchtigt war. Die Sensitivität des vKIT wurde für die gesamte Studienpopulation mit 52 % (55 % Menière, 40 % vestibuläre Migräne) ermittelt. Insgesamt wiesen die Ergebnisse der hVOR-Diagnostik mittels kalorischer Prüfung und vKIT eine signifikante, aber nur moderate Korrelation auf ($r=0,40$, $p=0,03$).

4.3. Die Bedeutung des vKIT im Vergleich zur kalorischen Prüfung

Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. (2015) Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(9):2143-8.

In dieser retrospektiven Studie wurde an 69 Patienten mit einem im cMRT gesicherten unilateralen Vestibularisschwannom die Testsensitivität für den vKIT und für die kalorische Prüfung ermittelt. Zielparameter waren der Gainwert, die Gainwertasymmetrie (AR_{vKIT}) und die kalorische Seitenasymmetrie ($AR_{Kalorik}$). Die Testsensitivität betrug für den durchschnittlichen Gain 36 %, AR_{vKIT} 44 % und $AR_{Kalorik}$ 72 %. Weder Alter noch Geschlecht hatten einen Einfluss auf die Ergebnisse im vKIT und in der kalorischen Prüfung. Es bestand eine signifikante aber nur moderate Korrelation zwischen kalorischer Seitenasymmetrie und Gainwertasymmetrie, der lineare Zusammenhang zwischen kalorischer Seitenasymmetrie und Gainwert war noch geringer ausgeprägt. Ein normaler vKIT bei regelrechter kalorischer Prüfung fand sich in 25 % (Gainwert) bzw. 22 % (Gainwertasymmetrie). Bei normaler kalorischer Erregbarkeit war ein pathologisches vKIT-Ergebnis in 3 % (Gainwert) bzw. in 6 % (Gainwertasymmetrie) zu finden. Zur Bestimmung der höchsten Testsensitivität und Testspezifität wurde die kalorische Prüfung als unabhängige Variable genutzt und anhand von ROC-Kurven der beste cut-off-Wert bestimmt. Bei einem cut-off-Wert von 50 % Seitenasymmetrie in der kalorischen Prüfung betrug die Testsensitivität für den vKIT 0,45 und die Spezifität 0,9. Der positive prädiktive Wert des vKIT betrug 0,94 und der negative prädiktive Wert 0,42. Patienten mit einer kalorischen Seitenasymmetrie von < 50 % hatten einen Gainwert und eine Gainwertasymmetrie von 0,89 und 9 %, welches signifikant (0,05) höher war als bei Patienten mit einer kalorischen Seitenasymmetrie > 50 % (Gainwert 0,67, Gainwertasymmetrie 24 %).

5. Diskussion

5.1. Normdaten des vKIT in der klinischen Routine

Die in der klinischen Routineuntersuchung am Normkollektiv erhobenen Daten im vKIT belegen eine stabile Arbeitsweise des hVOR unter physiologischen Bedingungen (Gain=1). Der in den Arbeiten für das verwendete System (EyeSeeCam) definierte Grenzwert (Gain<0,79) ist vergleichbar mit „search coil“-Studien [Cremer 1998, Schmidt 2001, Lehnen 2004], unterscheidet sich jedoch von den bis dahin publizierten Daten anderer vKIT Systeme (z.B. Fa. GN Otometrics, Gain<0,68) [Weber 2009]. Für die Interpretation der Messergebnisse ist wichtig, dass auch Gesunde mit normalem Gain kleinamplitudige Refixationssakkaden (<80°/s) nach Ende der Kopfbewegung generieren können. Umgekehrt konnte durch die Studien bestätigt werden, dass bei einseitigen peripher-vestibulären Erkrankungen die unbetreffene Seite eine Gainwertreduktion ohne Refixationssakkaden aufweisen kann [Weber 2009]. Diese Konstellationen von Gain und Refixationssakkaden sind noch nicht hinreichend bewertet. Es ist offen, ob es sich dabei um echte Veränderungen des VOR, um zentrale Veränderungen oder um Artefaktüberlagerungen handelt. In der Literatur wurde bisher nur die Gainwertreduktion als Kennzeichen für eine VOR-Pathologie beschrieben. Die Ergebnisse zeigen, dass konsequenterweise die Kombination aus Gainwertreduktion und hochamplitudigen Refixationssakkaden als VOR-Pathologie interpretiert werden sollte.

Wie in den vorliegenden Arbeiten dargestellt, ist das Generieren einer Refixationssakkade als kompensatorische okulomotorische Leistung bei defektem VOR nicht krankheitsspezifisch. Alle peripher-vestibulären Krankheitsbilder wiesen covert- und overt-Refixationssakkaden isoliert oder in Kombination auf. Die Parameter Gainwertreduktion und Refixationssakkadentyp sind damit ein Instrument zur Interpretation eines Funktionsstatus, nicht einer Diagnosestellung. Dass in 14 % covert-Sakkaden als alleiniges Sakkadenmuster auftreten, verdeutlicht die Bedeutung der videobasierten Technik beim vKIT. Die Überlegenheit des vKIT gegenüber dem cKIT resultiert aus der Tatsache, dass mit dem vKIT grenzwertige Pathologien der Gainwertreduktion und verdeckte Refixationssakkaden objektiviert werden können [Jorns-Häderli 2007, Weber 2008]. Dies erhöht die Testsensitivität und Testspezifität

des vKIT im Vergleich zum cKIT [Yip 2016]. Die Vergleichbarkeit von „search-coil“- und vKIT- Messungen [MacDougall 2009] erhebt den vKIT zur Methode der Wahl bei der quantitativen und seitenspezifischen Diagnostik des VOR. Die Ergebnisse der Arbeiten zeigen, dass der vKIT für die Diagnostik des hVOR im Rahmen der täglichen Abklärung von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen eingesetzt werden kann. Die Methode ist einfach und unabhängig von der Beschaffenheit des Ohres auch bettseitig anwendbar.

Die Ergebnisse zeigen ferner, dass vorwiegend peripher-vestibuläre Störungen zu einem pathologischen hVOR führen, dies aber auch in einigen Fällen bei zentralen Störungen vorkommen kann. Um eine Affektion zentraler Regionen bei Fällen unklarer Ätiologie sicher einzugrenzen, ist die in der Literatur beschriebene Akutdiagnostik (HINTS) zu empfehlen [Newmann-Toker 2008]. Die Kombination des cKIT mit weiteren Testuntersuchungen (Abdecktest, Spontannystagmusanalyse) ist in den ersten 48 Stunden dem cMRT in der Diagnose eines Infarktes der hinteren Schädelgrube überlegen [Kattah 2009, Saber Therani 2014]. Trotz zunehmender Evidenz scheint der Einsatz des vKIT in der klinischen Praxis, v.a. in Notfallambulanzen bei der Abklärung von akuten Schwindelsyndromen noch unterrepräsentiert [McDowell 2016].

5.2. Der vKIT in der Diagnostik vestibulärer Erkrankungen

Topologische Diagnostik der Neuritis vestibularis

In der otoneurologischen Diagnostik ist die Verwendung verschiedener Testverfahren geeignet, komplementär den Funktionszustand der vestibulären Rezeptoren und ihrer Reflexwege zu erfassen. Hieraus sollen ein umfassendes Bild von der individuellen Betroffenheit erstellt und diagnostische Details erarbeitet werden, die für Therapie und Prognose relevant sind.

Bei der Neuritis vestibularis als einer der häufigsten peripher-vestibulären Erkrankungen wird eine Virusinfektion im Sinne einer Reaktivierung von Herpes simplex Virus Typ I angenommen [Arbusow 1999]. Dabei können klinisch beide Partitionen des Vestibularnerven kombiniert oder isoliert befallen sein [Halmagyi 2002, Lesmas 2009, Viciano 2010, Zhang 2010]. Unsere Vorstudien hatten gezeigt [Blödown 2013b, Blödown 2013c], dass bei der Neuritis vestibularis ein hVOR-Defizit häufig in

Erscheinung tritt. Anhand der Komplementärdiagnostik von vKIT und VEMP konnte dargestellt werden, dass die isolierte Beteiligung des superiores Vestibularnerven bzw. die kombinierte Betroffenheit beider Partitionen gleichhäufig verteilt war. Der isolierte Befall des unteren Vestibularnerven war bisher nur in Einzelfallstudien beschrieben worden [Halmagyi 2002, Zhang 2010], wir konnten erstmals eine Beteiligung in 15 % nachweisen. Noch häufiger als die Beteiligung des inferioren Astes trat ein isolierter Schaden des horizontalen Bogengangsrezeptors auf (25 %). Wie bereits in einer Einzelfallbeschreibung dargestellt [Blöadow 2013a], ist dieser gekennzeichnet durch einen Ausfall der hVOR-Funktion in vKIT und kalorischer Prüfung bei intakter Funktion des superiores Vestibularnerven in den oVEMP. Der Nachweis des cupulären Rezeptorausfalls kann nur durch die otoneurologische Komplementärdiagnostik gelingen und verdeutlicht die Bedeutung der Kombination einzelner Testverfahren. Eine Ursacheninterpretation ist derzeit mit dieser Diagnostik noch nicht abschließend möglich. Neben den viralen Veränderungen bei Neuritis vestibularis mit isoliertem Befall der ampullären Nervenfasern [Govender 2011] wären definierte Perfusionsstörungen der Ampulle [Iimura 2010] oder strukturelle Schäden der Cupula und ihrer Anheftung am Ampullendach [Helling 2002, Scherer 2010, Dervedde 2014] bzw. die schnellere Restitution von Otolithenschäden bei Neuritis vestibularis möglich [Kim 2008]. Eine andere Interpretationsmöglichkeit sind die frequenzspezifischen Störungen von vestibulären Typ I- und Typ II-Zellen bzw. regulären und irregulären Neuronen [Lue 2009, Curthoys 2017]. Diese Ursachenvielfalt zeigt, dass der auf die entzündliche Störung abstellende Terminus „Neuritis“ kritisch zu sehen ist.

Derzeit gilt die Zuordnung der cVEMP zum inferioren und der oVEMP zum superiores Vestibularnerven als gesichert, die Zuordnung des Utrikulus zu den oVEMP wird als überwiegend wahrscheinlich angenommen [Curthoys 2015]. Da über die Hook-Region (Voits Nerv) eine nervale Verbindung des Sakkulus zum superiores Vestibularnerven besteht [Voit 1907], bleibt eine superiore Nervenantwort durch Sakkulusreizung theoretisch möglich. Eine definitive Festlegung des Ursprungs und Trennung von nervalem bzw. strukturellem Otolithenrezeptorschaden ist mit der verwendeten Kombinationsdiagnostik daher noch nicht in letzter Konsequenz möglich.

Für Aussagen zum therapeutischen Nutzen der Komplementärdiagnostik sind prospektive Studien notwendig die nachweisen, inwieweit verschiedene strukturelle Schädigungen unterschiedliche Kompensationsverläufe aufweisen. So sollen Bogengangsschädigungen in Kombination mit Otolithenschäden langsamer kompensieren als isolierte Bogengangsschäden [Kim 2008]. Hier ließen sich spezifische Behandlungsverfahren entwickeln, die gezielt einzelne Rezeptoren und deren Reflexwege beüben.

Diagnostik von Vestibularisschwannomen

Obwohl Schwindel bei Vestibularisschwannompatienten den stärksten Prädiktor für eine reduzierte Lebensqualität darstellt, ist die routinemäßige vestibuläre Komplementärdiagnostik bei dieser Tumorentität noch unterrepräsentiert [Myrseth 2006, Grauvogel 2010]. Für den hVOR konnten verschiedene Studien nachweisen, dass eine Beeinträchtigung des niederfrequenten Arbeitsbereichs (kalorische Prüfung) mit der Tumorgröße korreliert [Day 2008, Tringali 2010, Wagner 2011]. In unserer Arbeit konnten wir bestätigen, dass kleine Tumoren signifikant geringere Seitenasymmetrien in der kalorischen Prüfung aufweisen als größere Tumore. Auch korrelieren die Ergebnisse von Hörprüfung und kalorischer Prüfung, je schlechter das Hörvermögen in Ton- und Sprachaudiogramm, umso höher das kalorische Defizit. Diese Zusammenhänge ließen sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit für den vKIT und damit dem hochfrequenten Arbeitsbereich des hVOR nicht bestätigen. Weder Hörverlust noch Tumorgröße lassen eine Vorhersage zum vKIT-Ergebnis zu bzw. kann aus dem vKIT-Ergebnis ein Rückschluss auf die Größe des Vestibularisschwannoms oder das Hörvermögen des Patienten erfolgen. Bei normalem Hörvermögen kann in der weiteren vestibulären Funktionsdiagnostik ein isoliert vorhandener pathologischer Befund zur klinischen Diagnose eines Vestibularisschwannoms führen. Dies verdeutlicht auch bei Vestibularisschwannomen die Bedeutung der Kombination mehrerer otoneurologischer Testverfahren.

In unserer Studie war die kalorische Prüfung deutlich häufiger pathologisch als der vKIT. Als Ursache für eine derart frequenzspezifische Schädigung des hVOR käme z.B.

eine unterschiedliche tumordruck- oder perfusionsbedingte Schädigung von regulären und irregulären vestibulären Afferenzen in Frage. Die regulären Afferenzen der Bogengänge weisen einen geringeren axonalen Durchmesser auf und sind dadurch anfälliger für druckbedingte Einwirkungen [Baird 1988, Mahringer 2013]. Diese Frequenzspezifität kann in der vestibulären Diagnostik als Entscheidungshilfe für präoperative Maßnahmen dienen. Bei intaktem hVOR im vKIT wäre eine präoperative intratympanale Gentamicinapplikation („vestibular REHAB“) zur Reduktion eines postoperativen Schwindels bei Vestibularisschwannomoperation zu empfehlen [Tjernström 2009].

Wie auch bei anderen peripher-vestibulären Störungen finden sich bei Vestibularisschwannomen bei hVOR-Pathologie im vKIT alle Typen von Refixationssakkaden und bestätigt die Erkenntnis, dass der Typ der Sakkade keine Entitätsrückschlüsse zulässt.

Bedeutung der VOR-Diagnostik bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne

Cochleo-vestibuläre Symptome und Kopfschmerzen können das klinische Bild sowohl beim Morbus Menière als auch der vestibulärer Migräne prägen, in etwa 25 % kann es intraindividuell zu einer Koexistenz beider Erkrankungen kommen [Neff 2012]. Während beim Morbus Menière eine peripher-vestibuläre Störung vorliegt, wird bei der vestibulären Migräne eine zentrale Ursache mit Aktivierung im trigeminovaskulären System angenommen [Koo 2006]. Zwischen beiden Erkrankungen sind daher Unterschiede in der VOR-Diagnostik zu erwarten.

Die Häufigkeit pathologischer Befunde in der kalorischen Prüfung bei Morbus Menière (67 %) und vestibulärer Migräne (22 %) in unserer Studie war vergleichbar mit Literaturdaten (42-76 % Menière, 7-25 % vestibuläre Migräne) [Perez 2003, Park 2005, Wang 2012, Shin 2013, Boldingh 2013].

Für den vKIT gab es für beide Erkrankungen nur Einzelfallberichte, in kleineren Patientenkohorten als cKIT oder als sKIT [Carey 2002, Mahringer 2013,]. Unsere Untersuchungen zeigten beim Morbus Menière in 37 % einen pathologischen vKIT. Alle interiktalen Fälle wiesen eine Gainerniedrigung mit Refixationssakkade auf, wie

kürzlich auch intraiktal dargestellt [Yakovino 2016]. Eine Gainerhöhung in Interpretation eines Hydrops [Manzari 2013] fand sich in unserem Patientengut nicht. Bei vestibulärer Migräne zeigte sich der vKIT deutlich seltener pathologisch (9 %). Geringere Häufungen in cKIT-Studien (0-3 %) verdeutlichen die höhere Wertigkeit der objektivierbaren Messung beim vKIT [Neff 2012].

Bei beiden Krankheitsbildern zeigte sich häufiger eine VOR-Pathologie in der kalorischen Prüfung als im vKIT. Dabei zeigte sich jedoch keine Abhängigkeit der VOR-Diagnostik von der Erkrankungsdauer, auch nach langem Erkrankungsverlauf kann eine normale VOR-Funktion in kalorischer Prüfung und vKIT noch vorhanden sein kann. Dies weist nochmals auf die Notwendigkeit des kombinierten Vorgehens von kalorischer Prüfung und vKIT hin. Da bei Morbus Menière der Hochfrequenzanteil des VOR häufig noch intakt ist, erklärt sich bei pathologischer kalorischer Prüfung die klinisch noch vehement auftretenden Drehschwindelanfälle. Für die Indikationsstellung zur ablativen Therapie mit Gentamicin und deren Monitoring eignet sich der vKIT ausgezeichnet [Walther 2013]. Mit den Ergebnissen der Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit einer vestibulären Migräne die peripher-vestibuläre Funktion häufiger intakt ist als bei Menière-Patienten. Bei unsicherer symptomorientierter klinischer Differentialdiagnose ist daher bei regelrechtem peripher-vestibulärem Befund eher eine vestibuläre Migräne anzunehmen.

5.3. Die Bedeutung des vKIT im Vergleich zur kalorischen Prüfung

In unseren Studien zur Neuritis vestibularis, zu Vestibularisschwannomen, Morbus Menière und vestibulärer Migräne hatte sich beim Vergleich der VOR-Diagnostik in kalorischer Prüfung und vKIT gezeigt, dass die Testsensitivität des vKIT dem der kalorischen Prüfung unterlegen war. Aus dieser „Dissoziation“ der Testergebnisse war zu schlussfolgern, dass VOR-Defizite frequenzselektiv auftreten können. Der fehlende Zusammenhang der niedrig- und hochfrequenten hVOR-Ergebnisse ist in der Literatur bei Untersuchung mittels kalorischer Prüfung und sKIT (Morbus Menière) bzw. kalorischer Prüfung und motorisiertem KIT (Vestibularisschwannome) dargestellt worden [Park 2005, Hirvonen 2008, Nguyen 2009]. Für den cKIT war bei verschiedenen peripher-vestibulären Erkrankungen gezeigt worden, dass im Vergleich zur kalorischen

Prüfung eine geringe Sensitivität und hohe Spezifität besteht [Perez 2003]. Für die Neuritis vestibularis war eine geringe Korrelation beider Testverfahren beschrieben [Zellhuber 2013].

Im Gegensatz zu bisherigen Studien wurden in unserer Studie die Parameter Sensitivität und Spezifität von kalorischer Prüfung und vKIT nicht im direkten Vergleich, sondern gegen den Goldstandard cMRT bei definierter peripher-vestibulärer Erkrankung des Vestibularnerven (Vestibularisschwannom) ermittelt. Die hVOR-Pathologie entsteht beim Vestibularisschwannom durch tumorbedingte Kompression der Nervenfasern bzw. verminderte Durchblutung der Labyrintharterie. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die kalorische Prüfung eine höhere Testsensitivität (72 %) als der vKIT (36 %) für ein VOR-Defizit aufweist. Ein isoliert pathologischer Befund in der kalorischen Prüfung stellt sich als Regelfall dar, während ein isoliert pathologischer Befund im vKIT eine Seltenheit ist. Dies wird auch durch die Korrelation beider Testverfahren verdeutlicht, die, wenn auch signifikant, nur moderat ist. Obwohl beide Testverfahren den hVOR untersuchen, sind die Ergebnisse damit nicht vergleichbar. Der Vergleich verschiedener Regressionskurvenparameter (Anstieg, γ -Schnittpunkt) mit der Literatur weist darauf hin, dass die Unterschiede von kalorischer Prüfung und vKIT nicht durch die verschiedenen Entitäten bedingt werden, sondern eher auf den Zustand akut/chronisch zurückzuführen sind [Schmidt-Priscoveanu 2001, Park 2005]. Da Vestibularisschwannome langsam wachsende Tumore sind, liegt eine chronische periphere Vestibulopathie vor. Wie für die Neuritis vestibularis beschrieben, wären unterschiedliche periphere Restitutionsprozesse (bessere Erholung des hochfrequenten VOR im Vergleich zu tieffrequenten VOR) auch bei Vestibularisschwannomen möglich [Bartolomeo 2013]. Darüber hinaus ist bekannt, dass verschiedene Anteile des Vestibulocerebellums (Nodus/Flocculus) in der Lage sind, sowohl die langsame Komponente des VOR als auch den VOR Gain unterschiedlich zu beeinflussen [Cohen 1992, Kilian 2002]. Zudem stellt die kalorische Prüfung im Gegensatz zum vKIT einen unspezifischen Test dar, der durch einen nicht-natürlichen Reiz neben den Sensoren des horizontalen Bogengangs auch andere vestibuläre Rezeptoren stimuliert. Möglicherweise ist dadurch auch die erhöhte Sensitivität für den Nachweis einer inhomogenen Nervenläsion erklärbar. Hypothetisch bleibt ein Unterschied in der

zentralen Informationsverarbeitung der gestörten peripher-vestibulären Afferenzen. Da sich die zentralen Reflexwege beim vKIT (3-Neuronen-Reflexbogen) und bei der kalorischen Prüfung (velocity storage) unterscheiden, wäre eine unterschiedliche zentrale Bewertung (zentrale Zeitkonstanten) gestörter peripherer Erregungsmuster denkbar.

Bisherige Studien haben nur den Gain des vKIT zur Bewertung eines pathologischen VOR herangezogen. Wie für verschiedenen unilaterale peripheren Vestibulopathien mit dem vKIT gezeigt, können sowohl der ipsilaterale als auch kontralaterale Gain pathologisch sein [Blödown 2013]. Die Testsensitivität des vKIT unter Bewertung der Gainwertasymmetrie ist höher (44 %), zeigt trotzdem nur eine moderate Korrelation zur kalorischen Prüfung. Der in der ROC-Analyse bestimmte optimale Wert für die kalorische Seitenasymmetrie (>50 %) zur Unterscheidung von pathologischem/normalem vKIT lag in dem aus der Literatur bekannten Bereich (cKIT/vHIT-Studien bei anderen peripheren Vestibulopathien) [Harvey 1997, Beynon 1998, Perez 2003, Hamid 2005, Bartolomeo 2013].

Die in der Literatur beschriebenen Testsensitivitäten, Testspezifitäten sowie positive und negative Vorhersagewerte bezogen sich auf den cKIT unter der Annahme der kalorischen Prüfung als Goldstandard. Um diese Werte zu erreichen, wären neue Grenzwerte für den Gain (<0,9) als pathologisch zu definieren, die im klinischen Alltag zu einer unzulässig hohen Anzahl an falsch-positiven Aussage im vKIT führen würden. Somit bleibt die kalorische Prüfung eine wesentliche Untersuchungsmethode von hoher klinischer Relevanz.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden Untersuchungen zum vestibulo-okulären Reflex bei vestibulären Störungen dargestellt.

Es konnte gezeigt werden, dass mit dem Video-Kopfimpulstest ein Testverfahren zur Verfügung steht, welches den VOR schnell und bettseitig in seinem physiologischen Arbeitsbereich erfasst und daher der bisher genutzten Magnetspulentechnik („search coil“) in der praktischen Handhabung überlegen ist.

Die Beeinträchtigung der vestibulo-okulären Reflexbahnen führt zu einer Störung der Blickstabilisierung bei impulsartiger horizontaler Kopfbewegung unter Fixation eines Zielobjekts. Mit dem Video-Kopfimpulstest lässt sich dies anhand eines verminderten Gain und kompensatorischer Rückstellsakkaden objektiv darstellen. Daher ist der vKIT für die Abklärung vestibulärer Syndrome Mittel der ersten Wahl und kann vor allem in der Akutdiagnostik bei der Differenzierung peripher-vestibulärer Erkrankungen und zentral-nervöser Pathologien mit Notfallcharakter zur Einordnung des Symptoms „Schwindel“ beitragen.

Obwohl sich die hier vorgestellten Untersuchungen vorwiegend mit der Testung des hVOR befassen, detektiert der vKIT damit die Mehrzahl der Störungen bei peripher-vestibulären Läsionen und liefert quantifizierbare Ergebnisse, die im Frequenzbereich täglicher körperlicher Beanspruchung liegen. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer Beeinträchtigung des VOR im Rahmen peripher-vestibulärer Erkrankungen offene und verdeckte Rückstellsakkaden auftreten, deren Verteilungsmuster keiner Entität zugeordnet werden können. Besondere Bedeutung erlangt der vKIT durch den objektiven Nachweis von isoliert auftretenden verdeckten Sakkaden in jedem 8. Fall einer peripher-vestibulären Störung.

In Kombination mit anderen neuen vestibulären Testverfahren wie den okulär- und zervikal vestibulär evozierten, myogenen Potenzialen stellt der vKIT für die Diagnostik von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen eine Bereicherung dar. Mit diesen Testverfahren und ergänzender herkömmlicher Diagnostik (kalorische Prüfung) lassen sich rezeptorspezifische Beeinträchtigungen bei peripheren Vestibulopathien diagnostizieren.

Darüber hinaus lassen sich frequenzspezifische Analysen des hVOR durchführen, im Rahmen einer dynamischen Rezeptorfunktionsanalyse können Befunde in der Synopsis besser eingeordnet und bewertet werden. Für die Erfassung einer Störung des hVOR in einem breiten Frequenzspektrum konnte gezeigt werden, dass der vKIT und die kalorische Prüfung als Kombinationstestung anzuwenden sind und der vKIT keinen Ersatz für die kalorische Prüfung darstellt. Entsprechend ihrer unterschiedlichen Testsensitivitäten konnte belegt werden, dass bei chronisch-vestibulären Erkrankungen unabhängig von der Ätiologie der tieffrequente Anteil des hVOR (kalorische Prüfung) häufiger bzw. länger einer Störung unterliegt, während der hochfrequente Anteil des hVOR (vKIT) in vielen Fällen noch eine ungestörte Funktion aufweist. Dies ist für die klinische Bewertung der vestibulo-okulären Reflexwege von Bedeutung und u.a. wichtig im Hinblick auf die Objektivierung der Wirkung therapeutischer Maßnahmen. In der hno-ärztlichen Bewertung von Schwindelsyndromen darf sich die Feststellung eines Funktionsverlustes nicht mehr nur auf die Bewertung des VOR in der kalorischen Prüfung beschränken, sondern muss mit dem Video-Kopfimpulstest als frequenz-dynamische Analyse erfolgen.

7. Literaturverzeichnis

1. Agrawal Y, Schubert MC, Migliaccio AA, Zee DS, Schneider E, Lehnen N, Carey JP. (2014) Evaluation of quantitative head impulse testing using search coils versus video-oculography in older individuals. *Otol Neurotol.* 35(2):283-288
2. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (1995) Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 113(3):179-180
3. Arai Y, Yakushin SB, Cohen B, Suzuki J, Raphan T. (2002) Spatial orientation of caloric nystagmus in semicircular canal-plugged monkeys. *J Neurophysiol.* 88:914–928
4. Arbusow V, Schulz P, Strupp M, Dieterich M, von Reinhardstoettner A, Rauch E, Brandt T. (1999) Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann Neurol.* 46(3):416-419
5. Assad, JA, Shepherd, GM and Corey, DP. (1991) Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells. *Neuron.* 7(6): 985–994
6. Aust, G. (1991) The effect of age on vestibulo-ocular reactions. *Laryngorhinootologie.* 70(3):132–137
7. Aw ST, Halmagyi GM, Pohl DV, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. (1995) The effect of unilateral posterior semicircular canal inactivation on the human vestibulo-ocular reflex. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 520 Pt 2:260-262
8. Aw ST, Halmagyi GM, Haslwanter T, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. (1996) Three-dimensional vector analysis of the human vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration head rotations. II. Responses in subjects with unilateral vestibular loss and selective semicircular canal occlusion. *J Neurophysiol.* 76(6):4021– 4030
9. Aw ST, Haslwanter T, Fetter M, Heimberger J, Todd MJ. (1998) Contribution of the vertical semicircular canals to the caloric nystagmus. *Acta Otolaryngol.* 118(5):618–627

10. Aw ST, Fetter M, Cremer PD, Karlberg M, Halmagyi GM. (2001) Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology*. 57(5):768–774
11. Baertschi AJ, Johnson RN and Hanna GR. (1975) A theoretical and experimental determination of vestibular dynamics in caloric stimulation. *Biol Cybern*. 20(3-4):175–186
12. Baloh RW, Sills AW and Honrubia V. (1977) Caloric testing. III. Patients with peripheral and central vestibular lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 86(Suppl. 43):24–30
13. Baird RA, Desmadryl G, Fernandez C, Goldberg JM. (1988) The vestibular nerve of the chinchilla. II. Relation between afferent response properties and peripheral innervation patterns in the semicircular canals. *J Neurophysiol*. 60(1):182–203
14. Bárány R. (1906) Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. *Mtschr Ohrenheilk*. 40:193-297
15. Batuecas-Caletrio A, Montes-Jovellar L, Boleas-Aguirre MS, Perez-Fernandez N. (2009) The ice-water caloric test. *Acta Otolaryngol*. 129(12):1414-1419
16. Bartl K, Lehnen N, Kohlbecher S, Schneider E. (2009) Head impulse testing using video-oculography. *Ann N Y Acad Sci*. 1164:331-333
17. Bartolomeo M, Biboulet R, Pierre G, Mondain M, Uziel A, Venail F. (2013) Value of the video head impulse test in assessing vestibular deficits following vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 271(4):681-688
18. Beynon GJ, Jani P, Baguley DM. (1998) A clinical evaluation of head impulse testing. *Clin Otolaryngol*. 23(2):117–122
19. Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS. (2005) The active head-impulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Arch Neurol*. 62(2):290-293
20. Blödown A, Helbig R, Bloching M, Walther LE. (2013a) Isolated functional loss of the lateral semicircular canal in vestibular neuritis. *HNO*. 61(1):46-51

21. Blödown A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013b) Der Video-Kopfimpulstest: Erste klinische Erfahrungen. *HNO* 61(4):327-334
22. Blödown A, Pannasch S, Walther LE. (2013c) Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. *Auris Nasus Larynx* 40(4):348–351
23. Boldingh MI, Ljøstad U, Mygland Å, Monstad P. (2013) Comparison of interictal vestibular function in vestibular migraine vs migraine without vertigo. *Headache*. 53(7):1123-1133
24. Böhmer A, Straumann D, Fetter M. (1997) Three-dimensional analysis of spontaneous nystagmus in peripheral vestibular lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 106(1):61-68
25. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Brüning R, Markowitsch HJ, Kalla R, Darlington C, Smith P, Strupp M. (2005) Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain* 128(Pt 11):2732–2741
26. Brandt, T and Dieterich, M. (1999) The vestibular cortex: its locations, functions, and disorders. *Ann NY Acad Sci*. 871:293–312
27. Brzenzy R, Glasauer S, Bayer O, Siebold C, Buttner U. (2003) Head impulses in three orthogonal planes, influence of age. *Ann NY Acad Sci*. 1004:473–477
28. Büttner-Ennever, JA, Konakci, KZ and Blumer, R. (2005) Sensory control of extraocular muscles. *Prog Brain Res*. 151:81–93
29. Cannon, SC and Robinson, DA. (1987) Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J. Neurophysiol*. 57(5):1383–1409
30. Carey JP, Minor LB, Peng GC, Della Santina CC, Cremer PD, Haslwanter T. (2002) Changes in the three-dimensional angular vestibulo-ocular reflex following intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *J Assoc Res Otolaryngol*. 3(4):430-443
31. Clarke AH, Teiwes W and Scherer H. (1993) Vestibulooculomotor testing during the course of a space flight mission. *Clin Invest*. 71(9): 740–748
32. Clarke AH. (1995) Neuere Aspekte des vestibulo-okulären Reflexes. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*. (Suppl.) 117-153

33. Cohen H, Cohen B, Raphan T, Waespe W. (1992) Habituation and adaptation of the vestibulo-ocular reflex: a model of differential control by the vestibulocerebellum. *Exp Brain Res.* 90(3):526–538
34. Collewijn H, Smeets JBJ. (2000) Early components of the human vestibulo-ocular response to head rotation: latency and gain. *J Neurophysiol.* 84(1):376–389
35. Corrales CE, Bhattacharyya N. (2016) Dizziness and death: An imbalance in mortality. *Laryngoscope.* 126(9):2134-2136
36. Cnyrim CD, Newman-Toker D, Karch C, Brandt T, Strupp M. (2008) Bedside differentiation of vestibular neuritis from central "vestibular pseudoneuritis". *NeurolNeurosurg Psychiatry.* 79(4):458-460
37. Crawford, JD, Cadera, W and Vilis, T. (1991) Generation of torsional and vertical eye position signals by the interstitial nucleus of Cajal. *Science.* 252(5012):1551–1553
38. Cremer PD, Halmagyi GM, Aw ST, Curthoys IS, McGarvie LA, Todd MJ, Black RA, Hannigan IP. (1998) Semicircular canal plane head impulses detect absent function of individual semicircular canals. *Brain* 121(4):699-716
39. Curthoys IS, Manzari L. (2015) 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
40. Curthoys IS, MacDougall HG, Vidal PP, de Waele C. (2017) Sustained and Transient Vestibular Systems: A Physiological Basis for Interpreting Vestibular Function. *Front Neurol.* 8:117. eCollection 2017
41. Das VE, Zivotofsky AZ, DiScenna AO, Leigh RJ. (1995) Head perturbations during walking while viewing a head-fixed target. *Aviat Space Environ Med.* 66(8):728-732
42. Das VE1, DiScenna AO, Feltz A, Yaniglos S, Leigh RJ. (1998) Tests of a linear model of visual-vestibular interaction using the technique of parameter estimation. *Biol Cybern.* 78(3):183-195
43. Day AS, Wang CT, Chen CN, Young YH (2008) Correlating the cochleovestibular deficits with tumor size of acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol* 128(7):756-760

44. Della Santina CC, Cremer PD, Carey JP, Minor LB. (2002) Comparison of head thrust test with head autorotation test reveals that the vestibulo-ocular reflex is enhanced during voluntary head movements. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 128(9):1044–1054
45. Dervede J, Weise C, Müller EC, Hagiwara A, Bachmann S, Suzuki M, Reutter W, Tauber R, Scherer H. (2014) Cupulin is a zona pellucida-like domain protein and major component of the cupula from the inner ear. *PLoS One.* 9(11):e111917.
46. Dohlman GF. (1969) The shape and function of the cupula. *J Laryngol Otol.* 83(1):43-53
47. Dohlman GF. (1981) Critical review of the concept of cupula function (1981) *Acta Otolaryngol. Suppl* 376:1-30
48. Fernandez C, Goldberg JM. (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semi-circular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *J Neurophysiol.* 34(4):661–675
49. Fetter M. (2007) Vestibulo-ocular reflex. *Dev Ophthalmol* 40:35-51
50. Fetter M, Dichgans J. (1996) Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain.* 119 (Pt 3):755-763
51. Fitzgerald G, Hallpike CS. (1942) Studies in human vestibular function: I. Observations on the directional preponderance of caloric nystagmus resulting from cerebral lesions. *Brain* 65(2):115–137
52. Frings S, Müller F. (2009) Vestibuläres System In: Behrends J, Bischofsberger J, Deutzmann R et al, Autoren. *Duale Reihe: Physiologie*, 1. Auflage Stuttgart: Thieme Verlag, 699-700
53. Glasauer S, von Lindeiner H, Siebold C, Büttner U. (2004) Vertical vestibular responses to head impulses are symmetric in downbeat nystagmus. *Neurology.* 63(4):621-625
54. Goldberg JM, Fernandez C. (1971) Physiology of the peripheral neurons innervating semi-circular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *J Neurophysiol.* 34(4):635–660

55. Grauvogel J, Kaminsky J, Rosahl SK. (2010) The impact of tinnitus and vertigo on patient-perceived quality of life after cerebellopontine angle surgery. *Neurosurgery*. 67(3):601-9
56. Grossman GE, Leigh RJ, Bruce EN, Huebner WP, Lanska DJ. (1989) Performance of the human vestibuloocular reflex during locomotion. *J Neurophysiol*. 62(1):264-272
57. Hartmann R, Klinke R. (1980) Efferent activity in the goldfish vestibular nerve and its influence on afferent activity. *Pflügers Arch*. 388(2):123-128
58. Halmagyi GM, Curthoys IS. (1988) A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 45(7):737–739
59. Halmagyi GM, Aw ST, Karlberg M, Curthoys IS, Todd MJ. (2002) Inferior vestibular neuritis. *Ann NY Acad Sci*. 956:306–313
60. Halmagyi GM, Curthoys IS, Cremer PD, Henderson CJ, Todd MJ, Staples MJ, D’Cruz DM. (1990) The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res*. 81(3):479–490
61. Halmagyi GM, Aw ST, Cremer PD, Curthoys IS, Todd MJ. (2001) Impulsive testing of individual semicircular canal function. *Ann NY Acad Sci* . 942:192-200
62. Hamid M. (2005) More than 50 % canal paresis is needed for the head impulse test to be positive. *Otol Neurotol*. 26(2):318–319
63. Haarmeier T. (2010) Sakkadische Augenbewegungen in der neurologischen Diagnostik. *Neurophysiol Lab*.32:146-152
64. Harvey SA, Wood DJ, Feroah TR. (1997) Relationship of the head impulse test and head-shake nystagmus in reference to caloric testing. *Am J Otol*. 18(2):207–213
65. Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, Becker C, König HH. (2010) Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporos Int*. 21(6):891-90
66. Helling K, Watanabe N, Jijiwa H, Mizuno Y, Watanabe S, Scherer H. (2002) Altered cupular mechanics: a cause of peripheral vestibular disorders? *Acta Otolaryngol* 122(4): 386-391

67. Highstein SM, McCrea RA. (1988) The anatomy of the vestibular nuclei. In: JA Büttner-Ennever (Ed.), *Neuroanatomy of the Oculomotor System*. Elsevier, Amsterdam, pp. 177–202
68. Highstein SM, Fay RR, Popper AN. (2004) *The Vestibular System*. Springer, New York
69. Hirvonen M, Aalto H, Petteri Hirvonen T. (2008) Motorized head impulse rotator in patients with vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol.* 128(11):1215–1220
70. Huebner WP, Leigh RJ, Seidman SH, Thomas CW, Billian C, DiScenna AO, Dell'Osso LF. (1992) Experimental tests of a superposition hypothesis to explain the relationship between the vestibuloocular reflex and smooth pursuit during horizontal combined eye-head tracking in humans. *J Neurophysiol.* 68(5):1775-1792
71. Huebner WP, Leigh RJ, Seidman SH, Billian C. (1993) An investigation of horizontal combined eye-head tracking in patients with abnormal vestibular and smooth pursuit eye movements. *J Neurol Sci.* 116(2):152-164
72. Govender S, Rosengren SM, Colebatch JG. (2011) Vestibular neuritis has selective effects on air- and bone-conducted cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials. *Clin Neurophysiol.* 122(6):1246-1255
73. Iimura Y, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Konomi U, Shimizu S. (2010) Effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity. *Acta Otolaryngol.* 130(10):1092-1096
74. Jongkees LB. (1950) Caloric test; general considerations. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 4(2-4): 376–382
75. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. (2009) HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke.* 40(11): 3504–3510
76. Karlsen EA, Hassanein RM, Goetzinger CP. (1981) The effects of age, sex, hearing loss and water temperature on caloric nystagmus. *Laryngoscope.* 91(4):620–627

77. Killian JE, Baker JF. (2002) Horizontal vestibulo-ocular reflex (VOR) head velocity estimation in Purkinje cell degeneration (pcd/pcd) mutant mice. *J Neurophysiol.* 87(2):1159–1164
78. Kim HA, Hong JH, Lee H, Yi HA, Lee SR, Lee SY, Jang BC, Ahn BH, Baloh RW. (2008) Otolith dysfunction in vestibular neuritis: recovery pattern and a predictor of symptom recovery. *Neurology.* 70(6):449-53
79. Kim HA, Lee H. (2010) Isolated vestibular nucleus infarction mimicking acute peripheral vestibulopathy. *Stroke.* 41(7):1558-1560
80. Kim JS, Kim HJ. (2012) Inferior vestibular neuritis. *J Neurol.* 259(8):1553-1560
81. Koo JW, Balaban CD. (2006) Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear: possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction. *Cephalalgia.* 26(11):1310-1319
82. Land MF, Hayhoe M. (2001) In what ways do eye movements contribute to everyday activities? *Vision Res.* 41(25-26):3559-3565
83. Laurutis VP, Robinson DA. (1986) The vestibulo-ocular reflex during human saccadic eye movements. *J Physiol.* 373:209-233.
84. Lehnen N, Aw ST, Todd MJ, Halmagyi GM. (2004) Head impulse test reveals residual semicircular canal function after vestibular neurectomy. *Neurology.* 62(12):2294-2296
85. Lesmas Navarro MJ, Pérez Garrigues H, Morera Pérez C, Piqueras A. (2009) Contribution of the vestibular evoked myogenic potentials to the study of the vestibular neuritis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 60(1):49-53
86. Liu B, Kong WJ. (2011) Evaluation of the vestibular ocular reflex in patients with unilateral peripheral vestibular disorder by the head impulse test. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 46(1):40–43
87. Lue JH, Day AS, Cheng PW, Young YH. (2009) Vestibular evoked myogenic potentials are heavily dependent on type I hair cell activity of the saccular macula in guinea pigs. *Audiol Neurotol.* 14(1): 59–66
88. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. (2009) The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology.* 73(14):1134 –1141

89. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. (2013a) Application of the video head impulse test to detect vertical semicircular canal dysfunction. *Otol Neurotol.* 34(6):974-979
90. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. (2013b) The video Head Impulse Test (vHIT) detects vertical semicircular canal dysfunction. *PLoS One.* 8(4): e61488
91. McDowell T, Moore F. (2016) The Under-Utilization of the Head Impulse Test in the Emergency Department. *Can J Neurol Sci.* 43(3):398-401
92. Mahringer A, Rambold HA. (2013) Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 271(3):463-472
93. Manzari L, MacDougall HG, Burgess AM, Curthoys IS. (2013) New, fast, clinical vestibular tests identify whether a vertigo attack is due to early Ménière's disease or vestibular neuritis. *Laryngoscope.*123(2):507-511
94. McLaren JW, Hillman DE. (1979) Displacement of the semicircular canal cupula during sinusoidal rotation. *Neuroscience.* 4(12): 2001-2008
95. Melvin TA, Della Santina CC, Carey JP, Migliaccio AA. (2009) The effects of cochlear implantation on vestibular function. *Otol Neurotol.* 30(1):87-94
96. Migliaccio AA, Della Santina CC, Carey JP, Niparko JK, Minor LB. (2005) The vestibulo-ocular reflex response to head impulses rarely decreases after cochlear implantation. *Otol Neurotol.* 26(4):655-660
97. Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. (2006) Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life. *Neurosurgery.* 59(1):67-76
98. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, Carlson ML, Schmitt WR, Van Abel KM, Worthington DK, Beatty CW, Driscoll CL, Shepard NT. (2012) Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol.* 33(7):1235-1244

99. Neugebauer H, Adrion C, Glaser M, Strupp M. (2013) Long-term changes of central ocular motor signs in patients with vestibular migraine. *Eur Neurol* 69(2):102-107
100. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. (2008) Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med.* 168(19):2118–2124
101. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T. (2005) Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology.* 65(6):898–904
102. Neuhauser HK. (2009) Epidemiologie von Schwindelerkrankungen. *Nervenarzt* 80:887–94
103. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. (2008) Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology.* 70(24 Pt 2):2378-2385
104. Nguyen KD, Minor LB, Della Santina CC, Carey JP. (2009) Vestibular function and vertigo control after intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Audiol Neurootol.* 14(6):361–372
105. Olszewski J, Pietkiewicz P, Miłośki J, Bielińska M. (2010) The use of VHIT (videonystagmography head impulse test) in the diagnostics of semicircular canal injuries. *Otolaryngol Pol.* 64(7):32-35
106. Paige GD. (1985) Caloric responses after horizontal canal inactivation. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 100:321–327
107. Park HJ, Migliaccio AA, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. (2005) Search-coil head-thrust and caloric tests in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 125(8):852-857
108. Perez N, Rama-Lopez J. (2003) Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol.* 24(6):913-917
109. Pulaski PD, Zee DS, Robinson DA. (1981) The behavior of the vestibulo-ocular reflex at high velocities of head rotation. *Brain Res.* 222(1):159-165
110. Purcell IM, Perachio AA. (2001) Peripheral patterns of terminal innervation of vestibular primary afferent neurons projecting to the vestibulocerebellum in the gerbil. *J Comp Neurol.* 433(1):48–61

111. Raphan T, Cohen B. (2002) The vestibulo-ocular reflex in three dimensions. *Exp Brain Res.* 145(1):1-27
112. Robinson T. (1975) Oculomotor control signals. In: Lennerstrand, G., Bach-Y-Rita, P. (eds.) *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical Implications.* Oxford, Pergamon Press, 337-374
113. Rosahl S., Samii M. (2004) Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels. In: Moskopp, D.; Wassmann, H. (Hg.): *Neurochirurgie.* Stuttgart: Schattauer:461–472
114. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Mantokoudis G, Pula JH, Nair D, Blitz A, Ying S, Hanley DF, Zee DS, Newman-Toker DE. (2014) Small strokes causing severe vertigo: frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. *Neurology.* 83(2):169-173
115. Scherer H, Clarke AH. (1985) The caloric vestibular reaction in space. Physiological considerations. *Acta Otolaryngol.* 100(5-6):328–336
116. Scherer H. (1997) *Das Gleichgewicht.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Aufl.
117. Scherer H. (2010] *Ungelöste Probleme bei der Untersuchung und Bewertung vestibulärer Störungen.* In *Hören und Gleichgewicht. Im Blick des gesellschaftlichen Wandels,* Plinkert P, Klingmann C. (Hrsg.) Springer, Wien, 79-94
118. Schmäl F, Lübben B, Weiberg K, Stoll W. (2005) The minimal ice water caloric test compared with established vestibular caloric test procedures. *J Vestib Res.* 15(4):215-224
119. Schmid-Priscoveanu A, Bohmer A, Obzina H, Straumann D. (2001) Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *J Assoc Res Otolaryngol* 2(1):72 –78
120. Schneider E, Villgrattner T, Vockeroth J, Bartl K, Kohlbecher S, Bardins S, Ulbrich H, Brandt T. (2009) EyeSeeCam: an eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Ann NY Acad Sci.* 1164:461-7
121. Selhamer, M, Roberts D. (2010) Magnetic scleral search coil. in: *Handbook of Clinical Neurophysiology, Volume 9, Clinical Neurophysiology of the Vestibular System,* 80-87

122. Shin JE, Kim CH, Park HJ. (2013) Vestibular abnormality in patients with Menière's disease and migrainous vertigo. *Acta Otolaryngol.* 133(2):154-158
123. Straumann D. Vestibuläres System: Physiologie und Pathophysiologie.
124. Thorn L. (1994) Topografische Anatomie des Ohres. In: Naumann HH, Helms J. Herberhold C, Kastenbauer E. *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis.* Hrsg. Helms J. Thieme: Stuttgart, New York, Band 1 Ohr
125. Tringali S, Charpiot A, Ould MB, Dubreuil C, Ferber-Viart C. (2010) Characteristics of 629 vestibular schwannomas according to preoperative caloric responses. *Otol Neurotol* 31(3):467–472
126. Tjernström F, Fransson PA, Kahlon B, Karlberg M, Lindberg S, Siesjö P, Magnusson M. (2009) Vestibular PREHAB and gentamicin before schwannoma surgery may improve long-term postural function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 80(11):1254-60
127. Ullman E, Edlow JA. (2010) Complete heart block complicating the head impulse test. *Arch Neurol.* 67(10):1272-1274
128. Versino M, Colagiorgio P, Sacco S, Colnaghi S, Ramat S. (2014) Artifact avoidance for head impulse testing. *Clin Neurophysiol.* 125(5):1071–1073
129. Viciano D, Lopez-Escamez JA. (2010) Vestibular evoked myogenic potentials and health-related quality of life in patients with vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 31(6):954-958
130. Vilis T, Hepp K, Schwarz U, Henn V. (1989) On the generation of vertical and torsional rapid eye movements in the monkey. *Exp. Brain Res.* 77(1):1-11
131. Viirre E, Tweed D, Milner K, Vilis T. (1986) A reexamination of the Gain of the vestibuloocular reflex. *J Neurophysiol.* 56(2):439–450
132. Voit M. (1907) Zur Frage der Verästelung des Nervus acusticus bei den Säugetieren. *Anat Anz* 31: 635–640
133. Waespe W, Cohen B, Raphan T. (1985) Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science.* 228(4696):199-202
134. Wang HM, Tsai SM, Chien CY, Ho KY. (2012) Analysis of auditory and vestibular function in patients with unilateral Menière's disease. *Acta Otolaryngol.* 132(12):1246-1251

135. Walther LE, Huelse R, Blättner K, Bloching MB, Blödown A. (2013) Dynamic Change of VOR and Otolith Function in Intratympanic Gentamicin Treatment for Ménière's Disease: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Otolaryngol.* 2013:168391. doi: 10.1155/2013/168391. Epub 2013 Feb 26.
136. Walther LE. (2005) Wiederherstellende Verfahren bei gestörtem Gleichgewicht. *Laryngo Rhino Otol.* 84 (Suppl 1):70-91
137. Walther LE. (2017) Current Diagnostic Procedures for Diagnosing Vertigo and Dizziness. *Laryngorhinootologie.* 96(S 01):S183-S208
138. Wagner JN, Glaser M, Wowra B, Muacevic A, Goldbrunner R, Cnyrim C, Tonn JC, Strupp M. (2011) Vestibular function and quality of life in vestibular schwannoma: does size matter? *Front Neuro* 2:55
139. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McFarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. (2008) Head impulse test in unilateral vestibular loss, vestibulo-ocular reflex and catch up saccades. *Neurology.* 70(6):454–463
140. Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. (2009a) Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. *Ann NY Acad Sci.* 1164:486-491
141. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM (2009b) Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. *Neurology.* 72(16):1417-24
142. Yacovino DA, Finlay JB. (2016) Intra-Attack Vestibuloocular Reflex Changes in Ménière's Disease. *Case Rep Otolaryngol.* 2016:2427983.
143. Yip CW, Glaser M, Frenzel C, Bayer O, Strupp M. (2016) Comparison of the Bedside Head-Impulse Test with the Video Head-Impulse Test in a Clinical Practice Setting: A Prospective Study of 500 Outpatients. *Front Neurol.* 7:58
144. Zangemeister WH, Bock O. (1979) The influence of pneumatization of mastoid bone on caloric nystagmus response. A clinical study and a mathematical model. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 88:105–109
145. Zhang D, Fan Z, Han Y, Yu G, Wang H. (2010) Inferior vestibular neuritis: a novel subtype of vestibular neuritis. *J Laryngol Otol.* 124(5):477-481

8. Thesen

1. Der Video-Kopfimpulstest (vKIT) ist ein obligates diagnostisches Instrument in der Diagnostik von Beschwerden mit dem Symptom „Schwindel“. Er ist schnell, einfach und bettseitig durchführbar und im klinischen Einsatz dem bisherigen Goldstandard „search coil“ überlegen.
2. Der vKIT für den hVOR liefert wichtige differenzialdiagnostische Informationen im Rahmen der Diagnostik des akuten und chronischen vestibulären Syndroms: Der Nachweis eines verminderten Gainwertes und kompensatorischer Rückstellsakkaden spricht für eine Beeinträchtigung des hVOR, meistens für eine periphere Störung, selten für eine zentrale Störung des Reflexbogens.
3. Der vKIT testet den VOR im physiologischen hochfrequenten Arbeitsbereich und erlaubt eine objektive, qualitative und quantitative Aussage über den VOR.
4. Ein pathologischer hVOR im vKIT liegt bei einer Gainwertreduktion $<0,79$ und dem kompensatorischen Auftreten von Refixationsakkaden $>80^\circ/s$ vor. Bei kompensatorischen Refixationsakkaden werden covert- und overt-Sakkaden unterschieden, diese treten sowohl isoliert als auch kombiniert auf.
5. Der vKIT ist dem klinischen Kopfimpulstest überlegen: In etwa jedem 8. Fall mit akuten oder chronischen peripher-vestibulären Schwindelbeschwerden liegt bei Prüfung des hVOR eine verdeckte Rückstellsakkade vor, die mit dem klinischen Kopfimpulstest nicht nachweisbar ist.
6. Der vKIT kann in der Komplementärdiagnostik mit VEMP zur Differenzierung von nervalen Störungen der beiden Kompartimente des Vestibularnerven und isolierten Störungen der Bogengangszellrezeptoren eingesetzt werden. Mit diesen modernen Untersuchungstechniken ist eine seitengetrennte, rezeptorspezifische Diagnostik möglich („Fünf Rezeptordiagnostik“).
7. Eine zeitgemäße Diagnostik bei Vestibularisschwannomen beinhaltet heute eine frequenzspezifische Analyse des hVOR mit kalorischer Prüfung und vKIT. Hörverlust und Tumorgröße korrelieren mit den Ergebnissen der kalorischen Prüfung, nicht mit den Ergebnissen des vKIT. Die Sensitivität der kalorischen Prüfung (71 %) ist unabhängig vom Tumorstadium beim Vestibularisschwannom größer als die Sensitivität des vKIT (41 %).

8. Bei Morbus Menière treten deutlich häufiger als bei der vestibulären Migräne Schädigungen des hVOR in der kalorischen Prüfung und im vKIT auf. Bei beiden Entitäten ist dies unabhängig von der Erkrankungsdauer.
9. Die kalorische Prüfung hat bei vergleichbarer Spezifität eine höhere Testsensitivität als der vKIT in der Erfassung peripherer Vestibulopathien. Das Vorkommen eines pathologischen vKIT bei normaler kalorischer Prüfung ist selten. Die Ergebnisse der kalorischen Prüfung korrelieren nur moderat mit den vKIT-Ergebnissen. Die beiden Testverfahren erfassen den hVOR in unterschiedlichen Frequenzbereichen und sind in der Diagnostik des hVOR komplementär zu betrachten. Der vKIT kann die kalorische Prüfung nicht ersetzen.

III. Originalpublikationen als Anlage

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013) Der Video-Kopfimpulstest: erste klinische Erfahrungen. HNO. 61(4):327-34.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013) Der Video-Kopfimpulstest: erste klinische Erfahrungen. HNO. 61(4):327-34.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013) Der Video-Kopfimpulstest: erste klinische Erfahrungen. HNO. 61(4):327-34.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013) Der Video-Kopfimpulstest: erste klinische Erfahrungen. HNO. 61(4):327-34.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013) Der Video-Kopfimpulstest: erste klinische Erfahrungen. HNO. 61(4):327-34.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013) Der Video-Kopfimpulstest: erste klinische Erfahrungen. HNO. 61(4):327-34.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE. (2013) Der Video-Kopfimpulstest: erste klinische Erfahrungen. HNO. 61(4):327-34.

Blödw A, Pannasch S, Walther LE. (2013) Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. Auris Nasus Larynx. 40(4):348-51.

Blödw A, Pannasch S, Walther LE. (2013) Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. Auris Nasus Larynx. 40(4):348-51.

Blödw A, Pannasch S, Walther LE. (2013) Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. Auris Nasus Larynx. 40(4):348-51.

Blödw A, Pannasch S, Walther LE. (2013) Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. Auris Nasus Larynx. 40(4):348-51.

Walther LE, Blödow A. (2013) Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 34(6):1084-9.

Walther LE, Blödow A. (2013) Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 34(6):1084-9.

Walther LE, Blödow A. (2013) Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 34(6):1084-9.

Walther LE, Blödow A. (2013) Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 34(6):1084-9.

Walther LE, Blödow A. (2013) Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 34(6):1084-9.

Walther LE, Blödow A. (2013) Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 34(6):1084-9.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Wenzel A, Walther LE, Bloching MB. (2013) Video-Kopfimpulstest oder kalorische Prüfung? Zeitgemäße Diagnostik von Vestibularisschwannomen HNO. 61(9):781-5.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Wenzel A, Walther LE, Bloching MB. (2013) Video-Kopfimpulstest oder kalorische Prüfung? Zeitgemäße Diagnostik von Vestibularisschwannomen HNO. 61(9):781-5.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Wenzel A, Walther LE, Bloching MB. (2013) Video-Kopfimpulstest oder kalorische Prüfung? Zeitgemäße Diagnostik von Vestibularisschwannomen HNO. 61(9):781-5.

Blödw A, Helbig R, Wichmann N, Wenzel A, Walther LE, Bloching MB. (2013) Video-Kopfimpulstest oder kalorische Prüfung? Zeitgemäße Diagnostik von Vestibularisschwannomen HNO. 61(9):781-5.

Blödown A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. (2014) Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. Acta Otolaryngol. 134(12):1239-44.

Blödown A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. (2014) Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. Acta Otolaryngol. 134(12):1239-44.

Blödown A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. (2014) Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. Acta Otolaryngol. 134(12):1239-44.

Blödow A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. (2014) Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. Acta Otolaryngol. 134(12):1239-44.

Blödown A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. (2014) Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. Acta Otolaryngol. 134(12):1239-44.

Blödown A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. (2014) Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. Acta Otolaryngol. 134(12):1239-44.

Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. (2015) Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(9):2143-8.

Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. (2015) Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(9):2143-8.

Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. (2015) Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(9):2143-8.

Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. (2015) Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(9):2143-8.

Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. (2015) Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(9):2143-8.

Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. (2015) Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(9):2143-8.

IV Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die Habilitationsschrift selbst verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden.

Dr. med. Alexander Blödw

IV Erklärung über frühere Habilitationsversuche

Ich erkläre, dass frühere Habilitationsversuche nicht stattfanden, und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren im Gange ist.

Dr. med. Alexander Blödown

V Lebenslauf

Dr. med. Alexander Blödw

VI Danksagung

Mein Dank gilt meinen akademischen Lehrern, die mir Freude an der klinischen Arbeit und Begeisterung für wissenschaftliche Betätigung vermittelt haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Plontke danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit und die Unterstützung zur externen Habilitation an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Herrn Prof. Dr. med. Marc Boris Bloching möchte ich besonders danken für die Unterstützung beim Etablieren des Vestibularislabor am HELIOS Klinikum Berlin-Buch und die gewährten Freiheiten bei der Durchführung von Forschungsprojekten. Mit seiner positiven Art, seinem Humor und seiner Großzügigkeit stand er mir stets motivierend zur Seite.

Herrn Prof. Dr. med. Leif Erik Walther gilt mein besonderer Dank für seine unermüdliche Unterstützung und Kooperation bei allen Forschungsprojekten. Seine freundschaftliche Zuwendung, sein Enthusiasmus und seine konstruktive Kritik bei der gemeinsamen Arbeit haben mich immer wieder in meinem Interesse an der Neurootologie bestärkt.

Herrn Ralf Helbig danke ich insbesondere für seine tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung sämtlicher Vestibularisuntersuchungen, welche stets mit größter Sorgfalt erfolgten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihr immerwährendes, liebevolles Verständnis, für den oft notwendigen Verzicht auf gemeinsame Zeit und ihre uneingeschränkten Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.