

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Alessandro Bozzato

Veränderte neuronale Verarbeitung von vestibulär evozierten myogenen Potenzialen (VEMPs) bei Patienten mit Multipler Sklerose

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: Lisa Schulte-Goebel
geb. am: 18.02.1995 in Düsseldorf

Tag der Promotion: 30.01.2026

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Maximilian Linxweiler

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Sergiu Groppa

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	5
2. Einleitung	9
2.1 Die physiologischen und anatomischen Grundlagen des Ohres	11
2.2 Das vestibuläre System	12
2.3 Der vestibulookuläre Reflex	20
2.4 Vestibuläre Diagnoseverfahren in der HNO	24
2.5 Schwächen der vestibulären Diagnostik	26
2.6 Multiple Sklerose	27
2.6.1 Ätiologie und Pathophysiologie	27
2.6.2 Klinische Gesichtspunkte der Multiplen Sklerose	32
2.7 Zielsetzung der Arbeit	37
3. Material und Methoden	38
3.1 Patienten- und Kontrollkollektiv	38
3.2 Untersuchungsaufbau der VEMPs Messung	39
3.3 Datenerhebung und statistische Analyse	41
3.4 VEMPs Parameter – aktueller klinischer Standard	43
3.5 Verwendete Fragebögen	50
3.5.1 EDSS – Expanded disability status scale	50
3.5.2 HAQUAMS – Hamburg quality of life questionnaire in multiple sclerosis	51
3.5.3 DHI – dizziness handicap inventory	51
4. Ergebnisse	52
4.1 Beispielhafte Einzelergebnisse	52
4.2 Komplette Patientengruppe	53
4.2.1 Ergebnisse der oVEMP Messung	54
n10 Amplitude	54
n10 Latenzen	55
Ergebnisse aus der single sweep Analyse	55
4.2.2 Ergebnisse der cVEMP Messung	56
p13 Amplituden und Latenzen	57
n23 Amplituden und Latenzen	58
Ergebnisse aus der single sweep Analyse	60
4.3 Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs	61
4.4 Die Fragebögen	64
4.5 MRT Befunde	67
4.6 Korrelationsanalysen	67

5. Diskussion	69
5.1 Einzelergebnisse	69
5.2 Gruppenergebnis	70
5.2.1 oVEMPs Gruppenergebnis	70
5.2.2 cVEMPs Gruppenergebnis	72
5.3 Vergleich oVEMPs mit Normprobanden	73
5.4 Die Fragebögen	74
5.5 MRT Befunde	75
6. Schlussfolgerung	77
7. Literaturverzeichnis	78
7.1 Abbildungsverzeichnis	85
7.2 Tabellenverzeichnis	88
7.3 Abkürzungsverzeichnis	89
7.4 Muster der verwendeten Fragebögen	91
8. Publikationen/Danksagung	95
8.1 Originalarbeiten	95
8.2 Vorträge und Poster	95
8.3 Danksagung	96
9. Lebenslauf	97

1. Zusammenfassung

Einleitung:

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche sich in einer gestörten Reizweiterleitung durch Schädigung der Myelinschicht widerspiegelt. Die genaue Genese der Erkrankung ist bislang ungeklärt, jedoch wird eine autoimmune Genese durch eine fehlgeleitete Immunantwort vermutet. Weitere Faktoren, wie der Vitamin D-Haushalt, Umweltfaktoren und Infektionen scheinen auch eine Rolle zu spielen. Die Erkrankung selbst zeichnet sich durch viele und teilweise auch unspezifische Symptome aus und ist somit schwer zu detektieren.

Zur Diagnostik von MS gehören neben MRT, Liquor- bzw. Blutanalysen auch die Auswertung von somatosensiblen, visuellen sowie magnetisch evozierten Potenzialen. Ergänzend zu den vorgenannten evozierten Potenzialen gewinnen die vestibulär evozierten myogenen Potenziale (VEMPs) dabei immer mehr an Bedeutung. Über den vestibulären Reflexbogen vom Sacculus zu dem ipsilateralen M. sternocleidomastoideus werden die cervicale VEMPs (cVEMPs) als inhibitorisches Potenzial gemessen. Demgegenüber lassen sich okuläre VEMPs (oVEMPs) über den gekreuzten Reflexbogen vom Utriculus zu dem kontralateralen M. obliquus inferior als exzitatorisches Potenzial direkt unterhalb des Auges ableiten. Die Messung der cVEMPs werden bisher allerdings wegen schlechter Reproduzierbarkeit bzw. schlechtem Signalausgang im klinischen Alltag nur eingeschränkt angewandt. Des Weiteren wird zur visuellen Auswertung von evozierten Potenzialen die Mittelwerttechnik angewandt. Diese Technik ist insbesondere für Amplitudenfluktuation und Latenzjitter in den Einzelableitungen nicht sensitiv.

Material und Methoden:

Mittels eines am Universitätsklinikum des Saarlandes entwickelten induktiven Triggermechanismus für taktil ausgelöste VEMPs sind gut abgrenzbare Amplituden sowohl in den c- als auch in den oVEMPs darstellbar. Zusammen mit einem neuartigen Algorithmus zur Einzelableitung können weiterhin Merkmale sichtbar gemacht werden, die bis dato nicht erfassbar waren. In dieser Studie wurden insgesamt 27 MS Patienten im Alter zwischen 18 und 67 Jahren eingeschlossen. Neben der Messung von c- und oVEMPs wurden noch zwei unterschiedliche Fragebögen - I.) HAQUAMS – Hamburg quality of life questionnaire in multiple sclerosis und II.) DHI – dizziness handicap inventory von den Patienten ausgefüllt. Aus der Patientengruppe wurde weiterhin eine Subgruppe von 16 Patienten im Alter von 18 bis 36 Jahre extrahiert, um diese mit einer gleichaltrigen Probandengruppe (N = 92, 18 bis 42 Jahre) ohne neurologische Vorerkrankung zu vergleichen.

Ergebnisse:

Sowohl die Amplitude als auch Latenz konnten in den c- und oVEMPs gemessen werden. Dabei waren die oVEMPs deutlich besser reproduzierbar als die cVEMPs, deren Amplituden von der Muskelvoranspannung abhängig sind. Einige Patienten mit MS hatten Probleme mit der Aufrechterhaltung der Muskelvoranspannung während der Messung. In der Korrelationsanalyse der oVEMP Parameter mit dem DHI Fragebogen konnten keine Signifikanzen festgestellt werden. Demgegenüber konnten aber in dem HAQUAMS Fragebogen einige Signifikanzen aufgezeigt werden. Insbesondere der neue Parameter Phasen-Synchronisationsvektor rechts und die n10 Amplitude rechts waren oft negativ korreliert mit den Subskalen des Fragebogens.

Im Vergleich zu den Normprobanden zeigten sich signifikante Unterschiede in der n10 Amplitude links (grenzwertig) und in allen Latenzen. Sämtliche neue Parameter aus der Analyse der Einzelreizantworten waren ebenfalls signifikant unterschiedlich.

Diskussion:

Als Diagnoseparameter zeigen sich die oVEMPs deutlich stabiler als die cVEMPs. Dabei scheint interessanterweise initial erst die rechte Seite betroffen zu sein (oVEMPs sind gekreuzt), bevor die linke Seite beeinflusst wird. Besonders sensitiv sind dabei die neuen Merkmale aus der Analyse der Einzelreizableitung.

Im Gegensatz zum DHI Fragebogen scheint der HAQUAMS Fragebogen deutlich besser die Symptomlast der Patienten widerzuspiegeln und viele Subskalen korrelieren dabei mit den gemessenen Parametern aus der oVEMP Ableitung.

Schlussfolgerung:

Die oVEMP Messung hat das Potenzial die Standarddiagnostik für Multiple Sklerose gut zu ergänzen und insbesondere die Merkmale aus der neuen Analysemethode könnten neue Parameter für die Prognose werden, insbesondere durch die signifikante Korrelation mit dem HAQUAMS Fragebogen.

Abstract:

Introduction:

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, which is reflected in an impaired stimulus transmission due to damage to the myelin layer. The exact etiology of the disease is still unknown, but an autoimmune etiology due to a misdirected immune response is suspected. Other factors such as the vitamin D balance, environmental factors and infections also appear to play a role. The disease itself is characterized by many and sometimes unspecific symptoms and is therefore difficult to detect.

In addition to MRI, cerebrospinal fluid and blood analysis, the diagnosis of MS also includes the evaluation of somatosensory, visual and magnetic evoked potentials. In addition to the mentioned evoked potentials, vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) are becoming increasingly important. The cervical VEMPs (cVEMPs) are measured as inhibitory potentials via the vestibular reflex arc from the sacculus to the ipsilateral sternocleidomastoid muscle. In contrast, ocular VEMPs (oVEMPs) can be derived via the crossed reflex arc from the utricle to the contralateral inferior oblique muscle as an excitatory potential directly below the eye. However, the measurement of cVEMPs has so far only been used to a limited extent in everyday clinical practice due to poor reproducibility and poor signal-to-noise ratio. Furthermore, the mean value technique is used for the visual evaluation of evoked potentials. This technique is not sensitive to amplitude fluctuations and latency jitter in the individual recordings.

Material and methods:

Using an inductive trigger mechanism for tactilely triggered VEMPs developed at Saarland University Hospital, well-defined amplitudes can be visualized in both the c- and oVEMPs. Together with a novel algorithm for individual derivation, features can be visualized that were previously undetectable. A total of 27 MS patients between the ages of 18 and 67 were included in this study. In addition to the measurement of c- and oVEMPs, two different questionnaires - I.) HAQUAMS - Hamburg quality of life questionnaire in multiple sclerosis and II.) DHI - dizziness handicap inventory were completed by the patients. A subgroup of 16 patients aged 18 to 36 years was also extracted from the patient group in order to compare them with a group of subjects of the same age (N = 92, 18 to 42 years) without previous neurological disease.

Results:

Both amplitude and latency could be measured in the c- and oVEMPs. The oVEMPs were significantly more reproducible than the cVEMPs, whose amplitudes are dependent on muscle preload. Some patients with MS had problems maintaining muscle pretension during the measurement. No significance was found in the correlation analysis of the oVEMP parameters with the DHI questionnaire. In contrast, however, the HAQUAMS questionnaire revealed some significance. In particular, the new parameter phase synchronization vector right and the n10 amplitude right were often negatively correlated with the subscales of the questionnaire.

Compared to the norm subjects, there were significant differences in the n10 amplitude on the left (borderline) and in all latencies. All new parameters from the analysis of the individual stimulus responses were also significantly different.

Discussion:

As diagnostic parameters, the oVEMPs are significantly more stable than the cVEMPs. Interestingly, the right side appears to be affected first (oVEMPs are crossed) before the left side is affected. The new characteristics from the analysis of the individual re-readings are particularly sensitive.

In contrast to the DHI questionnaire, the HAQUAMS questionnaire seems to reflect the symptom burden of the patients much better and many subscales correlate with the measured parameters from the oVEMP derivation.

Conclusion:

The oVEMP measurement has the potential to complement the standard diagnostics for multiple sclerosis well and in particular the characteristics from the new analysis method could become new parameters for prognosis, especially due to the significant correlation with the HAQUAMS questionnaire.

2. Einleitung

In den frühen 1900er Jahren wurde von vereinzelt Fällen der Multiplen Sklerose (MS) berichtet [27]. Heute gehört die Erkrankung MS mit über mehr als 2,5 Millionen Betroffenen weltweit zu den häufigsten Erkrankungen in der Neurologie [112]. Die Erkrankung wird vor allem zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert und betrifft vorrangig Frauen [31]. Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist bislang unklar, unterschiedliche Faktoren, wie die Genetik, Umweltfaktoren, Infektionen, aber auch der Vitamin D-Haushalt spielen eine wichtige Rolle in der fehlgeleiteten Immunantwort [31,64,85,116]. Über die Blut-Hirn-Schranke können Lymphozyten ins zentrale Nervensystem (ZNS) übertreten und aktivieren unter anderem die Sekretion von Zytokinen, die eine Entzündungsreaktion auslösen [77].

Die chronisch degenerative Erkrankung resultiert aus einem Abbau des Myelins der Nervenscheiden und beeinflusst die Nervenweiterleitung [103].

Über die zurückliegenden Jahrzehnte konnte ein Anstieg der Prävalenz beobachtet werden. In einer norwegischen Kohorte zeigte sich von dem Jahr 1961 bis 2014 ein Anstieg der Prävalenz von 20 zu 203/100.000/Jahr und ein Anstieg der Inzidenz von 1,9 zu 8/100.000/Jahr [47].

Der Anstieg lässt sich neben verbesserten Diagnosekriterien und Untersuchungsmöglichkeiten auch durch „Lifestyle“ Änderungen erklären. So wurden zum Beispiel in Norwegen ab 1986 diagnostische Untersuchungen wie Liquorpunktionen, Messungen von evozierten Potenzialen und Bildgebung mittels MRT für alle Bewohner ermöglicht und eine Diagnosestellung wurde durch überarbeitete Kriterien vereinfacht [47]. Jedoch ist die Weiterentwicklung der Medizin nicht alleinig verantwortlich für den Anstieg der Prävalenz. Mehrere Studien zeigten [5,67,75], dass ein Vitamin D-Mangel mit einem erhöhten Risiko an MS zu erkranken, einhergeht. Auch der zum Thema „Lifestyle“ gehörende Nikotinkonsum ist von Relevanz. So aktivieren die Noxen des Tabakrauchens das Immunsystems und wirken sich negativ auf den Krankheitsverlauf aus [54,85,116].

Durch die bisher fehlende Zielantigenstruktur und die nicht geklärte, komplexe Pathogenese gibt es momentan keinen definitiven „Marker“, mit dem die Erkrankung MS diagnostiziert werden könnte. Goldstandard sind die 2017 überarbeiteten McDonald-Kriterien [118], die anhand der Magnetresonanztomographie (MRT) Befunde eine Diagnosestellung ermöglichen. Neben den MRT Befunden, fließen auch die klinische Präsentation der Patienten, sowie auffällige Befunde einer Liquorpunktion in die Beurteilung mit ein.

Auf Grundlage der chronisch entzündlichen Degeneration bieten auch Messungen von evozierten Potenzialen eine Möglichkeit, die aus der Erkrankung resultierenden Nervenweiterleitungsstörungen zu detektieren.

Vestibulär evozierte myogene Potenziale (VEMPs) finden bisher vorrangig in der HNO Anwendung zur Beurteilung der vestibulären Bahnen [8,29]. Aufgrund ihrer Sensibilität, können bereits kleine neurodegenerative Läsionen erkannt werden [28].

Trotz vermehrter Anwendung evozierter Potenziale in der neurologischen Diagnostik, ist der bisherige Publikationsstand zu VEMPs und Multipler Sklerose unzureichend. Güven et al. 2013 [48] zeigte, dass trotz einer Probandenanzahl von 50 Patienten keine signifikanten Unterschiede bei cVEMPs Messungen weder in der Latenz noch bei den Amplituden durch akustische Stimulation gemessen werden konnten. Gazioglu und Boz 2012 [42] untersuchten c- und oVEMPs bei Patienten mit MS. Vor allem die Messungen der oVEMPs mit einer Abnormalität von 45% der Patienten waren im Vergleich zu den cVEMPs mit einer Abnormalität von nur 17% auffällig. In der Studie von Rosengren und Colebatch 2011 [92] wurden Patienten mit internukleärer Ophthalmoplegie, eine durch eine Läsion des Fasciculus medialis longitudinalis bedingte Ophthalmoplegie, untersucht. Die meisten Probanden der Studie waren an MS erkrankt und wiesen eine hohe Abnormalitätsrate in den oVEMPs auf. Die cVEMPs mit einer Abnormalitätsrate von 8% im Gegensatz zu der Abnormalitätsrate der oVEMPs mit 69% wurde durch die Lokalisation der Läsionen erklärt [15,92].

Läsionen, die im oberen Hirnstamm liegen und den medialen Fasciculus longitudinalis betreffen, worüber die Verschaltung der oVEMPs läuft, lassen so höhere Abnormalitätsraten der oVEMPs im Vergleich zu den cVEMPs erklären [15].

In weiteren Publikationen [40–42,58] konnten bereits vergrößerte Latenzen bei oVEMPs und teilweise cVEMPs bei MS dargestellt werden, jedoch auch korrelierend mit höheren EDSS Scores (Expanded disability status scale), in denen veränderte Latenzen sowie gleichbleibende Asymmetrie ratios zur Beurteilung der VEMPs im Seitenvergleich auch zu erwarten wären.

Die Klinik der Erkrankung MS ist sehr variabel, Schwindel gehört auch zu den möglichen Symptomen der Erkrankung. In einer systematischen Literaturrecherche von 2018 [28] litten fast 37% der 817 Probanden mit MS an Vertigo. 71% wiesen pathologisch veränderte VEMPs auf und 35,4% von ihnen hatten unauffällige MRT Befunde. Dieser Artikel verdeutlicht die Sensibilität der VEMPs für die Detektion bei bereits kleinen neurodegenerativen Läsionen [28]. So könnten Ergebnisse dieser nicht-invasiven Messung weitere Informationen zu den Erregungsweiterleitungen im vestibulären System geben, bereits vor pathologisch auffälligen MRT Befunden und vor der Diagnosestellung der Erkrankung selbst.

Hecker et al. 2022 [53] untersuchten neue neuronale Mechanismen anhand der Messungen von oVEMPs mittels single sweep Analyse. Bisher beruhen die Messungen auf Mittelungen

der Signale, auf die in den folgenden Kapiteln weiter eingegangen wird. Durch die hier angewandte single sweep Analyse wird der mögliche Verlust von wichtigen Informationen der Messungen umgangen. Nach 6-maligem Beklopfen der Stirn konnte eine suffiziente Signalstabilität von >95% in den oVEMPs erzielt werden. 64 Probanden (Alter 18-40 Jahre, Durchschnittsalter 28 +/-6,1 Jahre), davon 38 Frauen und 26 Männer wurden für die Suche nach neuen neuronalen Mechanismen in der single sweep Analyse und der Berechnung der Test-Retest Reliabilität verwendet. Die in den beiden Messungen signifikant unterschiedlichen Amplitudengrößen werden auf neuronale Verarbeitungsunterschiede zurückgeführt. Vermutet wird ein Reflexmechanismus der Haarzellen, um Schäden am Kopf zu verhindern. Die Latenzverschiebungsdifferenz (gemessene n10 Latenz rechts - gemessene n10 Latenz links) kann ein retrolabyrinth Defizit des Utriculus aufweisen und wurde als Parameter 0,01 +/- 0,39ms als potenzieller neuer Indikator für neurologische Erkrankungen benannt. Die in der Studie verwendeten neuartige Triggerung sowie die Analyse einzelner Sweeps mit hohen n10 Amplituden, geringer n10 Latenzverschiebung und guter Test-Retest-Reliabilität verdeutlicht das Potenzial dieser neu etablierten Technik, die ebenfalls in dieser Dissertation Anwendung fand und erstmals bei MS-Patienten angewendet wurde.

2.1 Die physiologischen und anatomischen Grundlagen des Ohres

Im Innenohr des Menschen befindet sich eine Einheit, die gleich zwei Sinneswahrnehmungen ermöglicht, die auditive und die vestibuläre Wahrnehmung.

Das Ohr unterteilt sich mit der Ohrmuschel und dem äußeren Gehörgang in das Außenohr, das Mittelohr mit der Paukenhöhle und den kleinsten Knochen des menschlichen Körpers, den Gehörknöchelchen, und das Innenohr mit der Cochlea und dem Vestibularorgan [34]. Das Außen- und Mittelohr werden durch das Trommelfell voneinander getrennt, das ovale Fenster stellt die Begrenzung vom Mittelohr zum Innenohr dar.

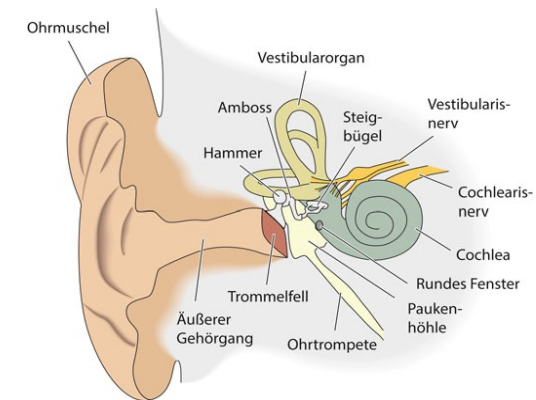


Abbildung 1: Der Aufbau des menschlichen Ohrs mit der Cochlea und dem vestibulären Labyrinth im Innenohr [34].

Während in der Cochlea die Umwandlung von Schallenergie in elektrische Signale, die wir zum Hören benötigen, erfolgt, verarbeiten die Bogengänge und die Makulaorgane als Beschleunigungssensoren Informationen über die Lage und Bewegung des Körpers im Raum [34]. Durch eine komplexe Innervierung und multimodale Informationsebenen über Verbindungen aus dem visuellen System, dem Kleinhirn und kortikalen Regionen, ermöglicht das vestibuläre System die stabile Körperhaltung und Blickstabilisierung [34]. Auf der Grundlage dieser komplexen Verschaltung bauen die Messungen der VEMPs auf, die eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Erregungsweiterleitung darstellen.

In den folgenden Kapiteln wird auf Grundlage der VEMPs auf das vestibuläre System, seine Verschaltung, sowie die Messmethode selbst und auf das Krankheitsbild MS und die bisher angewendeten diagnostischen Methoden eingegangen.

2.2 Das vestibuläre System

Das vestibuläre System erfasst Kopfbewegungen, die zur Orientierung und Regulation der Blickmotorik, Körperhaltung und Körperbewegung dienen. Es gehört zum Innenohr und liegt im Felsenbein [78]. Die Vestibularorgane sind paarig angelegt und spiegelbildlich zueinander angeordnet [8].

Durch den komplexen Aufbau aus einem Bogengangssystem und Makulaorganen, wird es auch als Labyrinth bezeichnet und setzt sich aus einem membranösen und knöchernen Anteil zusammen, wobei das knöcherne Labyrinth den membranösen Anteil umgibt [49].

Im Innenohr befinden sich zwei unterschiedliche Flüssigkeiten, die chemisch der extra- und intrazellulären Flüssigkeit ähnlich sind [49].

Zwischen den beiden knöchernen Anteilen befindet sich die Perilymphe, eine wässrige Lösung, die über den Ductus perilymphaticus mit dem Subarachnoidalraum kommuniziert. Die Perilymphe ist sehr natriumreich, jedoch kaliumarm. In dem membranösen Labyrinth befindet sich dagegen die Endolymphe, die sehr kaliumreich und etwas natriumärmer als die Perilymphe ist [49]. Sie wird neben der Stria vascularis in der Cochlea, auch von den sekretorischen Zellen der Ampulle der Maculaorgane produziert [49].

Die Elektrolytkonzentration der Perilymphe und Endolymphe spielt eine wichtige Rolle für die Funktion der Sinneszellen [49].

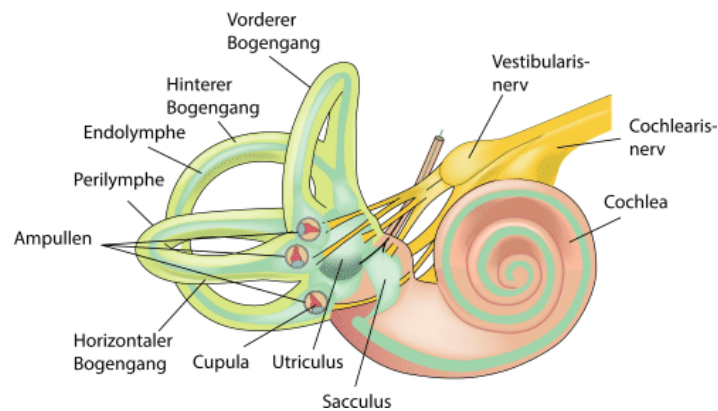


Abbildung 2: Darstellung des Vestibularorgans des Menschen mit den drei Bogengängen und den Ampullen, sowie den zwei Maculaorganen [34].

Während die Makulaorgane lineare Beschleunigungen und Kopfeignungen wahrnehmen, reagieren die Bogengangsorgane auf Kopfdrehungen beziehungsweise Drehbeschleunigungen [8,78].

Die von den beiden Strukturtypen wahrgenommenen Bewegungsänderungen werden über mechanische Energie in neuronale Signale umgesetzt und an das zentrale Nervensystem weitergeleitet und verarbeitet, um physiologische Funktionen umsetzen zu können [78].

So wird die Körperhaltung über den vestibulo-spinalen Reflex reguliert [87], Augenbewegungen über den vestibulookulären Reflex [10], [50], neuronale

Sympathikusaktivität über den vestibulo-sympathischen Reflex [44,86,117] und der Blutdruck über den vestibulo-kardiovaskulären Reflex [44].

Nach Wersall (1956) [115] kann man zwei Haarzelltypen im vestibulären Anteil des Innenohrs unterscheiden. Die häufig vorkommende Typ I Haarzelle ist eher flaschenförmig und besitzt eine Afferenz, während die Typ II Haarzelle eher zylindrisch ist und mehrere Afferenzen und Efferenzen besitzt [6, 115]. Sie sind von Stützzellen umgeben und ihre Nervenfasern sammeln sich im Ganglion vestibulare. Vom Ganglion vestibulare als 1. Neuron verlaufen sie weiter zum Vestibulariskerngebiet [49].

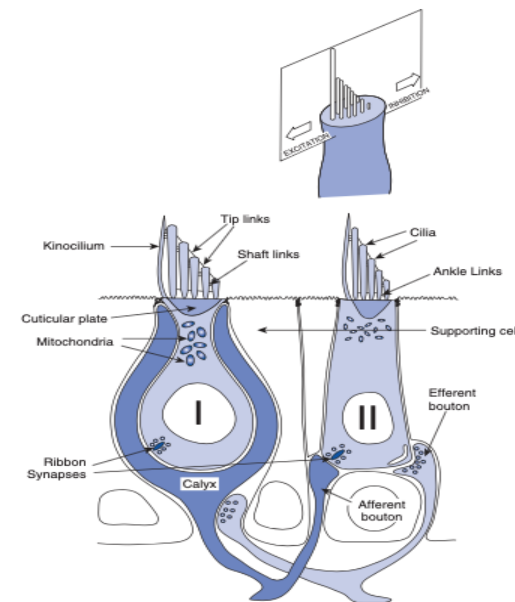


Abbildung 3: Darstellung und Aufbau der zwei Haarzelltypen nach Wersall. Typ I Haarzellen besitzen eine Afferenz, Typ II Haarzellen besitzen mehrere Afferenzen und Efferenzen [6].

Jede Haarzelle besitzt ca. 50-80 Stereozilien und ein exzentrisch gelegenes Kinocilium [49]. Die feinen Stereozilien besitzen kontraktile Eigenschaften, die der einer Muskelfaser ähneln [38] und sind ihrer Länge nach aufsteigend angeordnet. Sie sind über tip links mit dem Kinocilium verbunden [6] und generieren das Rezeptorpotenzial, welches bereits im Ruhezustand eine Spontanaktivität aufweist.

Durch Abscherung der Stereozilien in Richtung des Kinociliums kommt es zur Erregung durch Depolarisation und Neurotransmitter-Freisetzung [56]. Bei einer Ablenkung in die

Gegenrichtung kommt es zur Hyperpolarisation und somit Erniedrigung der Impulsfrequenz [6]. Da die Vestibularisaxone bereits in Ruhe mit einer konstanten Frequenz neuronale Signale aussenden, wird je nach Rotationsrichtung ihre Aktivität geändert. So kann die Aktivität zu- oder abnehmen und führt auf der einen Seite zur Erregung, während die andere Seite gehemmt wird [8]. Daraus resultiert eine verbesserte Fähigkeit des Gehirns, Rotationsbewegungen wahrzunehmen [8].

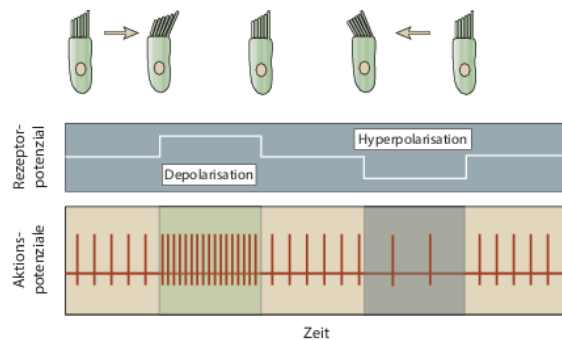


Abbildung 4: Darstellung der Reaktionen und Abhängigkeit der Haarzellen auf Bewegungen in verschiedene Richtungen. Bei konstanter Spontanaktivität besteht eine mittlere Frequenz. Eine Depolarisation resultiert in einer hohen Frequenz, während eine Hyperpolarisation mit einer Abnahme der Spontanaktivität und somit einer niedrigeren Frequenz reagiert [34].

Das Vestibularorgan besteht aus einem vorderen, hinteren und horizontalen Bogengang. Die Bogengänge sind gebogene Kanäle des Labyrinths, die annähernd orthogonal zueinander stehen [8,49]. Am Ende jedes Bogengangs befindet sich eine Ausbuchtung, die Ampulle. In einer bogenförmigen Erhöhung, der Crista ampullaris, befindet sich das Sinnesepithel der Bogengänge [8]. Die Haarzellen sind sekundäre Sinneszellen, die auf der Crista aufgereiht sind und mit ihrer Spitze in der gallertigen Cupula stecken [49]. Die Cupula reicht bis zum Dach der Ampulle und ist dort befestigt. Zwischen Crista und Cupula befindet sich ein schmaler Spalt, der so eine Bewegung zwischen den beiden ermöglicht.

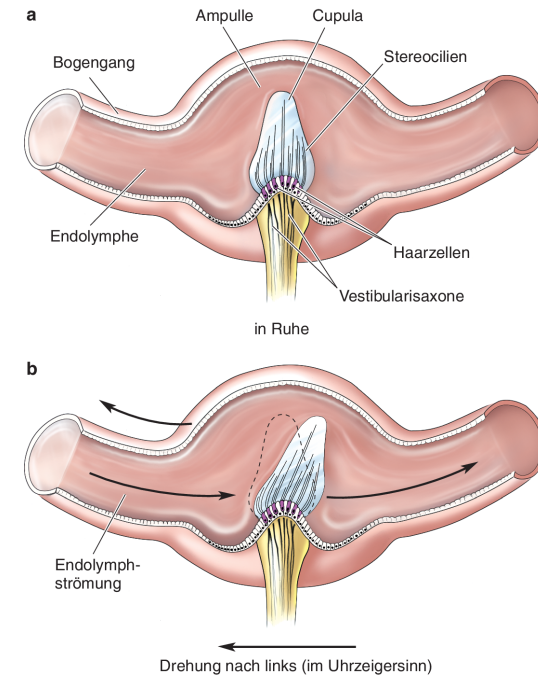


Abbildung 5: Die Auslenkung der Bogengänge bei einer Drehbewegung [8].

Durch den korrelierenden Aufbau auf der Gegenseite, können die drei Bogengänge alle möglichen Rotationswinkel wahrnehmen [8]. Die Bogengänge liegen alle in derselben Orientierungsebene wie ihre Partner und reagieren auf Drehungen um dieselbe Achse [8]. Durch eine Drehbewegung kommt es zur Auslenkung der Cupula und somit Abscherung der Haarzellen [6]. Beginnen die Wand und Cupula sich zu drehen, bleibt die Endolymphe zunächst durch ihre Masseträgheit zurück [8]. Sie übt Kraft auf die Cupula aus, was ein Auslenken der Stereozilien auslöst [8].

Bleibt die Kopfdrehung bei konstanter Geschwindigkeit, führt die Viskosität der Endolymphe dazu, dass sich die beiden Bewegungen anpassen, sodass nach 15-30 Sekunden die Cupula in ihre Ausgangsstellung zurückkehrt [8]. Die Trägheit der Endolymphe trägt dazu bei, dass die Cupula in die andere Richtung gebogen wird und ruft in den Haarzellen eine entgegengesetzte Reaktion hervor. Das löst kurzzeitig das Gefühl aus, dass die Umwelt sich in die Gegenrichtung dreht, obwohl die Drehung schon aufgehört hat [8].

In der Crista ampullaris der Bogengänge sind die Haarzellen alle in dieselbe Richtung orientiert. Somit sind alle Haarzellen entweder durch die Bewegung der Endolymphe erregt oder inhibiert. Jedoch sind die Orientierungen in den jeweiligen Bogengängen unterschiedlich und resultiert somit in einer unterschiedlichen Sensitivität der Richtungen [6].

Zu den zwei Maculaorganen gehört der Sacculus und der Utriculus, die im Vestibulum des knöchernen Labyrinths lokalisiert sind. Diese Vorhofsäckchen sind durch Bänder und Trabekel befestigt und liegen im Zentrum des Labyrinths [8].

Sie nehmen Veränderungen des Neigungswinkels, wie auch Linearbeschleunigungen des Kopfes wahr.

Die vestibulären Maculae enthalten eine gelatinöse Grundsatz, die aus Calcium Kristallen, den Otokonien oder Otolithen, besteht [8]. Deswegen wird sie auch Otolithenmembran genannt. Durch die Otokonien erhöht sich die Dichte der Membran gegenüber der Dichte der Endolymphe [8]. Diese wirkt permanent auf Gravitationen, wodurch die Kopf Lage im Raum wahrgenommen werden kann. In die Otolithenmembran ragen die Stereozilien von Haarzellen, die zwischen Stützzellen eingebettet sind [6].

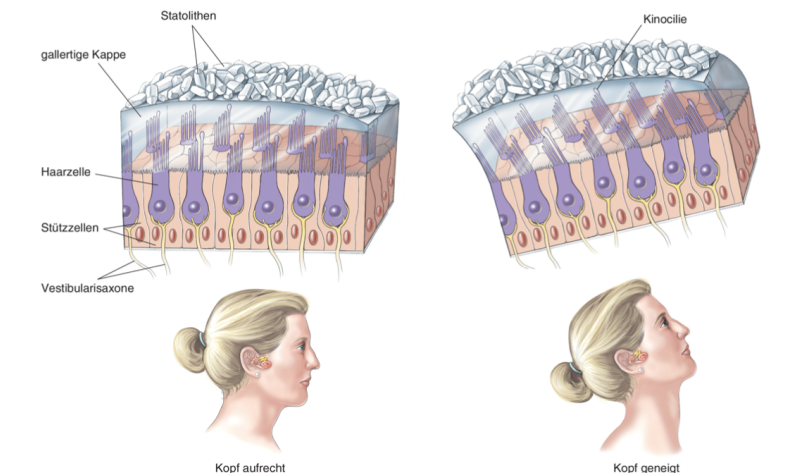


Abbildung 6: Darstellung der Haarzellen der Macula, die auf Neigung reagieren. Durch die Schwerkraft verformen die Otokonien (Otolithen) bei Neigung die Otolithenmembran. Durch die Verformung werden die Haarzellen ausgelenkt [8].

Jedes Maculaorgan besitzt ein Sinnesepithel, die Macula [57]. Während die Macula von dem Sacculus an der medialen Wand in der sagittalen Ebene liegt, ist die Macula des Utriculus in der horizontalen Ebene an der Öffnung des horizontalen Bogengangs lokalisiert [6,8]. Somit liegen die beiden Maculaorgane annähernd senkrecht zueinander [8] und ermöglichen eine Orientierung der Schwerkraft sowohl in der horizontalen als auch in der vertikalen Ebene [49].

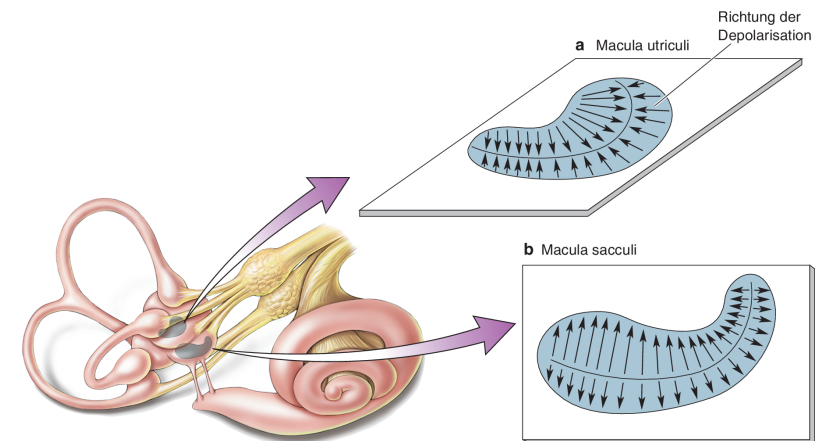


Abbildung 7: Darstellung der Macula (Sinnesepithel) der Maculaorgane und jeweilige Richtung der Depolarisation [8].

Durch bipolares Reagieren besitzt jeder vestibuläre Rezeptor die Fähigkeit, zwei Richtungen zu erkennen. Die Maculae werden durch eine gebogene Trennlinie, die Striola, unterteilt [6]. In den Maculaorganen sind die jeweiligen Kinozilien entweder zu oder gegen die Striola orientiert [102].

Während im Utriculus die Haarzellen in Richtung Striola polarisiert werden, werden die Haarzellen im Sacculus entgegen der Striola polarisiert [6]. Durch die höhere Dichte der Otolithenmembran gegenüber der umgebenden Endolymphe entstehen bei Translationsbeschleunigungen Scherkräfte, die die Stereozilien der Haarzellen auslenken [34]. Diese Beschleunigungen treten zum Beispiel beim Abbremsen oder Beschleunigungen eines Autos auf. Die Linearbeschleunigung erzeugt eine Kraft, die proportional zur Masse des

beschleunigten Objekts ist [8]. Deswegen ist bei konstanter Geschwindigkeit die Beschleunigung = 0 und kann somit nicht als solche wahrgenommen werden [8]. Wenn eine bestimmte Kopfbewegung die Haarzellen der einen Seite erregt, werden auf der spiegelbildlichen Seite die Haarzellen der anderen Seite gehemmt [8]. Somit können bestimmte Bewegungen von dem zentralen Nervensystem genauso interpretiert werden [8].

Der Nervus vestibularis gehört zum 8. Hirnnerv, dem Nervus vestibulocochlearis. Auf beiden Seiten des Kopfes gibt es rund 20.000 Vestibularisaxone, deren Zellkörper im Vestibularisganglion liegen [8]. Jede Haarzelle bildet mit dem Ende eines sensorischen Axons des Nervus vestibularis eine exzitatorische Synapse aus [8].

Während der Utriculus, der vordere und horizontale Bogengang im Wesentlichen von dem N. vestibularis superior innerviert werden, werden der Sacculus und hintere Bogengang von dem N. vestibularis inferior innerviert [6]. Beide vereinigen sich zum N. vestibularis und ziehen mit dem N. cochlearis als 8. Hirnnerv zum Hirnstamm. In der Medulla oblongata liegen die vier Vestibulariskerne, die sich in einen superioren, inferioren, medialen und lateralen Kern unterteilen [104]. Über kommissurale Fasern kommunizieren die Vestibulariskerne untereinander [6]. Neben den vestibulären Informationen, erhalten die Vestibulariskerne Afferenzen aus dem Cerebellum, sowie dem visuellen und somatsensorischen System [8]. Afferenzen und Efferenzen ziehen von und zu dem Vestibulocerebellum des Kleinhirns. Die Efferenzen des lateralen Vestibulariskerns ziehen über den Tractus vestibulospinalis lateralis und spielen eine wichtige Rolle bei Halte- und Stellreflexen [8]. Über den Fasciculus longitudinalis medialis projizieren die vier Vestibulariskerne ipsi- und kontralaterale Informationen zu den motorischen Augenmuskelnkernen.

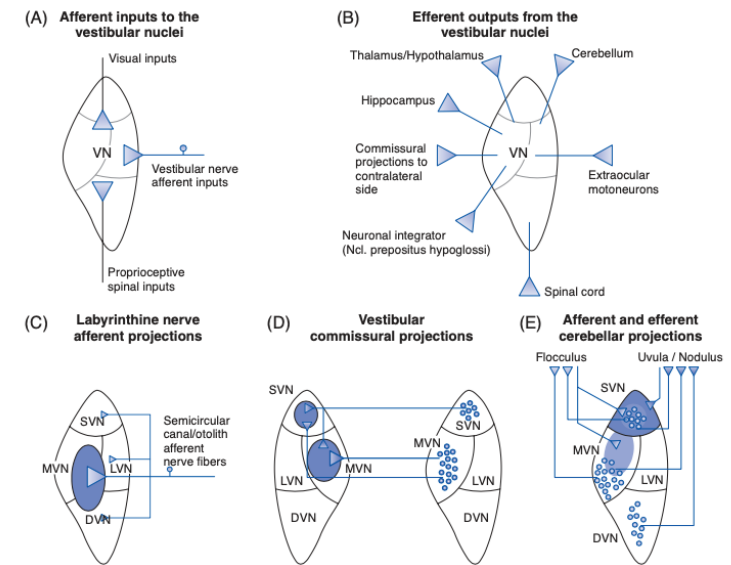


Abbildung 8: Darstellung der Afferenzen und Efferenzen der Vestibulariskerne. In Abbildung (C)-(E) detaillierte Unterteilung in superioren (SVN), inferioren (DVN), medialen (MVN) und lateralen (LVN) vestibulären Nucleus. Aus [6], modifiziert nach [104].

Dieses Innervationsmuster zeigt noch einmal deutlich, wie multimodal das Vestibularorgan Informationen aufnimmt, verarbeitet und an die unterschiedlichen Einheiten weitergibt. Die komplexe Verschaltung der Informationen ermöglicht die Koordination der Augen, des Kopfes und des Körpers, die Grundlage des vestibulookulären Reflexes und den darauf aufbauenden Messungen sind.

2.3 Der vestibulookuläre Reflex

Gerichtetes Sehen trotz Kopfbewegung erfordert, dass das Bild auf der Netzhaut konstant gehalten wird [8]. Dafür sorgt der vestibulookuläre Reflex (VOR). Die Augen werden von jeweils sechs Augenmuskeln bewegt [8]. Wird eine Kopfbewegung registriert, kann über den VOR eine kompensatorische Augenbewegung ausgelöst werden. Durch diese Gegenbewegung kann der Blick auf ein visuelles Ziel stabilisiert werden. Da der VOR vestibulärer Herkunft ist, kann er selbst im Dunklen oder mit geschlossenen Augen ausgelöst werden [8].

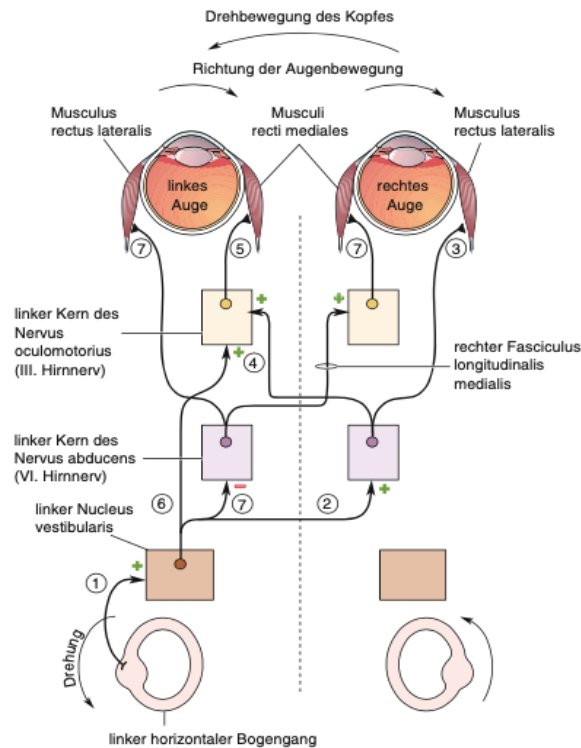


Abbildung 9: Die Verlaufsbahnen des vestibulookulären Reflexes. Bei Drehung des linken Bogengangs und Kopfdrehung links, resultiert eine kompensatorische Bewegung über den VOR der Augen nach rechts [8].

Die Effizienz des VOR basiert auf dem komplexen Aufbau der Innervation [8]. Wenn der Kopf nach links gedreht wird, können die Augen sich kompensatorisch über den VOR nach rechts drehen. Die Axone des linken horizontalen Bogengangs innervieren den linken, ipsilateralen Vestibulariskern [8]. Die exzitatorischen Axone verlaufen zur kontralateralen Seite zum Abducenskern des 6. Hirnnervs. Die Motoaxone des Abducenskerns erregen den M. rectus lateralis des rechten Auges und erregen gleichzeitig den Oculomotoriuskern auf der anderen Seite. Indem die Projektion vom Nucleus abducens über die Mittellinie zurückkreuzt und über den oberen Hirnstamm durch den Fasciculus longitudinalis medialis aufsteigt, wird der Nucleus oculomotorius erreicht und kann so erregt werden [91]. Das resultiert in einer Erregung des M.

rectus medialis des linken Auges und somit darin, dass beide Augen nach rechts blicken. Um jedoch eine schnellere Reaktion zu ermöglichen, projiziert eine Bahn direkt von dem Nucleus vestibularis zum linken Nucleus oculomotorius, der den M. rectus medialis erregt. Unterstützend wirken die Augenmuskeln, die für die Bewegung nicht benötigt werden. Durch die Hemmung dieser, kann die Geschwindigkeit der Reaktion gesteigert werden [8]. Auf Grundlage des VORs funktionieren die in der Studie verwendeten oVEMPs.

Bei den cVEMPs verlaufen die Afferenzen über den Tractus vestibulospinalis und Tractus vestibuloreticularis nach ipsi- und kontralateral zu den Motoneuronen der Muskeln. Nach Umschaltung im 1. Neuron wird der Reiz über den Tractus vestibulospinalis medialis, Nucleus nervii accessorii und den N. accessorius zum ipsilateralen M. sternocleidomastoideus weitergeleitet und löst dort den vestibulocollicischen Reflex aus.

Auch wenn oVEMPs vorrangig spezifische Indikatoren für die Utriculusfunktion sind und die cVEMPs vorrangig die Sacculusfunktion widerspiegeln, kann man diagnostisch keine klare Trennung vornehmen [29]. 10% der sakkulären Afferenzen ziehen gemeinsam mit den utriculären Afferenzen in den N. vestibularis superior [29]. Läsionen zeigten jedoch, dass eine überwiegende Projektion der Afferenzen in die jeweiligen Muskulaturen in der klinischen Praxis zur Differenzierung des betroffenen Maculaorgans ausreichend waren [14,20].

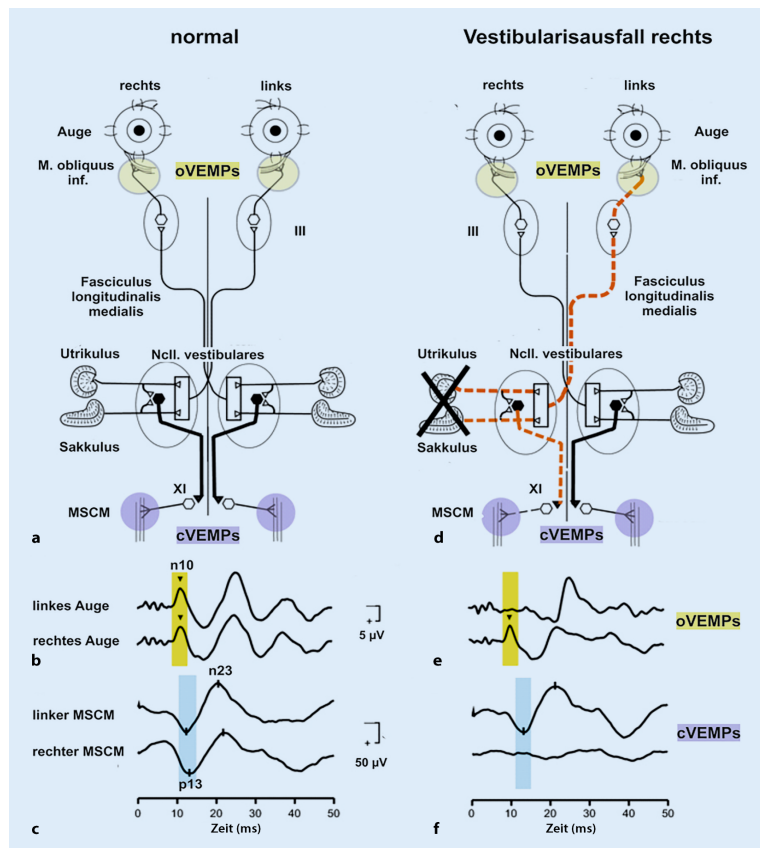


Abbildung 10: Darstellung der Reflexbögen sowie Befunde der oVEMPs und cVEMPs bei normaler Funktion und Vestibularisausfall. Bei dem Vestibularisausfall sind kontralateral die oVEMPs und ipsilateral die cVEMPs gestört [29].

2.4 Vestibuläre Diagnoseverfahren in der HNO

Die folgenden Vestibularisuntersuchungen bauen auf den zuvor beschriebenen Reflexbögen des VORs auf und ermöglichen eine seitengetrennte Untersuchung der Vestibularisorgane. Während die Kalorik und der Kopf-Impulstest neben weiteren Untersuchungsmöglichkeiten bereits etablierte Verfahren in der Praxis sind, setzen sich VEMPs Messungen vermehrt in dem diagnostischen Bereich durch. In dem folgenden Kapitel wird kurz auf die etablierten Messmethoden, so wie der neueren, in der Studie angewandten VEMPs Messung eingegangen.

Bei der thermischen Prüfung oder auch Kalorik wird mittels Abkühlung oder Erwärmung die Funktion des horizontalen Bogengangs überprüft. Der Patient liegt auf einer Liege mit 30° angehobenem Oberkörper zur Senkrecht-Stellung des horizontalen Bogengangs. Durch Änderung des spezifischen Gewichts in Folge der Warm-/Kaltspülung wird eine Bewegung der Endolymphe ausgelöst und führt bei Erwärmung zu einer ampullopetalen (zur Ampulle hin) und bei Abkühlung zu einer ampullofugalen (von der Ampulle weg) Endolymphbewegung [9]. Die warme Spülung löst eine Depolarisierung der Sinneszellen und Steigerung der Frequenz der Nervenimpulse aus und resultiert in einem Nystagmus zur gleichen Seite. Eine Kaltspülung löst durch Hyperpolarisation und Verminderung der Ruhefrequenz einen Nystagmus zur Gegenseite aus [9]. Die Augenbewegungen werden durch Elektronystagographie oder mittels der Frenzel-Brille beurteilt und detektiert.

Bei dem Kopf-Impuls-Test (head impulse test, HIT) fixiert der Patient einen Punkt, während der Untersucher durch kurze, schnelle, jedoch passive Bewegungen des Kopfes die jeweiligen Bogengänge aktiviert. Bei dieser Untersuchung können alle Bogengänge untersucht werden. Auf Grundlage des VORs kommt es beim gesunden Patienten trotz ruckartiger Kopfbewegung in die andere Richtung zu einer entgegengesetzten Augenbewegung, um so den zu Beginn fixierten Punkt beizubehalten [106]. Diese Rückstellungsakkaden können mittels einer Videobrille (vHIT) gekoppelt an eine Hochgeschwindigkeitskamera gemessen und ausgewertet werden. Bei dem vHIT (Video-HIT) werden vor allem die Reaktionen der schnellen Fasern, die eine hohe spontane Aktivität aufweisen, gemessen, während bei der Kalorik die Aktivität der langsamen Fasern gemessen wird, sodass sich die beiden Methoden diagnostisch ergänzen [7,73,98].

Die in der Studie verwendeten vestibulär evozierten myogenen Potenziale (VEMPs) wurden erstmals 1992 von Colebatch und Halmagyi [11] beschrieben. Es sind Manifestationen des vestibulookulären (oVEMPs) und vestibulocollicischen (cVEMPs) Reflexes mit kurzer Latenzzeit

[82] . Die Ableitung erfolgt bei den cVEMPs über die Mm. sternocleidomastoidei (cVEMPs) oder die inferioren Mm. obliqui bei den oVEMPs.

Sie zeichnen sich durch eine selektive Messung der Otolithenorgane des Vestibularapparats aus [81]. So können bei der Messung die Funktion des Sacculus und Utriculus getrennt ausgewertet und interpretiert werden. Dabei handelt es sich um evozierte myogene Potenziale, die durch akustische Reize mittels Schall (air-conducted sound/ACS) oder Stimulation mittels Vibration (bone-conducted vibration/BCV), sowie galvanischer Stimulation taktil ausgelöst werden können [29].

In der klinischen Praxis werden Schall- und Vibrationsreize mit einer Frequenz von 500 Hz und mehr verwendet [29]. Bei Frequenzen kleiner 500 Hz werden zusätzliche Afferenzen aus Makulaorganen und Bogengängen aktiviert, wodurch eine Spezifität der Messungen nicht mehr sicher gegeben ist [25]. Außerdem sind die meisten neurophysiologischen Daten mit einer Frequenz von 500 Hz erhoben und eignen sich somit besser für klinische Fragestellungen [26,29,94].

Luftstimuli mittels Click- oder Burst-Reizen werden über Kopfhörer appliziert. Diese Stimuli können nur bei Probanden aufgrund der Schallübertragung mit intakter Mittelohrfunktion verwendet werden [29]. Bei der ACS ist darauf zu achten, ein Lärmtrauma für den Probanden mit einer sorgfältigen Kalibration der Schallquelle zu vermeiden [29].

Stabile cVEMPs bei 500 Hz mit ACS werden bei 95 dB ausgelöst, im Vergleich dazu liegt die Schwelle für oVEMPs ca. 5-10 dB höher. Dieser Unterschied lässt sich durch eine höhere Aktionspotenzialschwelle der utriculären Afferenzen erklären [24,93,94].

Bei der Stimulation mit Vibration erfolgt dies anhand von Knochenleitungsapplikatoren mittels sogenannter Minishaker oder auch einem modifizierten Reflexhammer. Der Stimulator kann entweder an dem Haaransatz (Fz) oder am Mastoid appliziert werden. Durch Applikation der BCV Reize an Fz können sich die Vibrationswellen mit annähernd gleicher Intensität ausbreiten [21]. So ist es möglich, VEMPs an beiden Seiten zeitsparend simultan abzuleiten [60] und eine bilaterale Stimulation der cVEMPs und oVEMPs zu erreichen. Bei der BCV wird für die Otolithenneurone eine deutlich niedrigere Schwelle benötigt, sodass stärkere Antworten als bei der ACS erzielt werden können [114].

Schallwellen durch ACS oder BCV lösen eine Bewegung der Endolymphe aus. Das Sinnesepithel der Maculaorgane bewegt sich hochfrequent mit der wechselnden Beschleunigung und die Otolithen bleiben aufgrund ihrer Trägheit unbeweglich [46].

Daraus resultiert eine relative Bewegung zwischen Sinnesepithel und Otolithenmembran, die wiederum eine Auslenkung der Stereozilien und folglich eine Depolarisation hervorruft [26].

In den Bogengängen kommt es bei gleicher Stimulusintensität zu keiner Steigerung der Ruheaktivität [29]. Diskutiert wird eine zu schwache Endolymphbewegung in den Bogengängen, die keine ausreichende Abscherung der Stereozilien hervorruft [96] und somit die selektive Messung der Makulaorgane ermöglicht.

Die VEMPs werden in exzitatorische und inhibitorische Reize mit kurzer Latenzzeit klassifiziert [60]. Während die cVEMPs zu den inhibitorischen Reizen zählen, zeichnen sich die oVEMPs durch einen exzitatorischen Reiz aus [59–62,108].

Der positive Ausschlag entspricht dabei im Allgemeinen einer Inhibition, während ein negativer Ausschlag eine Exzitation darstellt [91].

cVEMPs wurden erstmals von Colebatch et al. 1992 und 1994 beschrieben [11,12]. So konnte ein über Klick-Reize ausgelöster Muskelreflex im ipsilateralen M. sternocleidomastoideus, der abhängig von der Funktion des vestibulären Systems ist, nachgewiesen werden. Durch intramuskuläre Aufnahmen konnte 2004 von Colebatch und Rothwell [13] eine alleinige Reaktion des M. sternocleidomastoideus nachgewiesen werden. Nach Blockade durch Lokalanästhetika des M. sternocleidomastoideus kam es bei Applikation der Stimuli zu einer Inhibition des ipsilateralen Muskels [13].

Nach Stimulusbeginn lässt sich nach circa 13 ms (Millisekunden) ein frühes inhibitorisches Potenzial (p13) und nach circa 23 ms ein exzitatorisches, negatives Potenzial (n23) nachweisen, welche die ipsilaterale Sakkulusfunktion widerspiegeln [23].

Die bei den cVEMPs benötigte tonische Muskelvorspannung zur Ableitung der Potenziale ist abhängig von der Muskelaktivität. Die Höhe der Muskelaktivität durch Anheben des Kopfes verändert die Amplitude der cVEMPs [80,101]. Folglich ist eine gleichmäßige Reproduzierbarkeit bei den cVEMPs schwierig.

oVEMPs wurden erst später beschrieben [59,90,107]. Durch gleiche Stimuli kann ein exzitatorischer Reflex der kontralateralen extraokulären Muskeln ausgelöst werden.

Circa 10 ms nach der Stimulusapplikation lässt sich ein exzitatorisches Potenzial (n10) mit den Oberflächen Elektroden ableiten, während der Patient nach oben blickt [23]. Dieser n10-Peak spiegelt die kontralaterale Utriculusfunktion wider [29].

2.5 Schwächen der vestibulären Diagnostik

In dem klinischen Alltag werden vor allem die Kalorik und der Kopf-Impuls-Test für die vestibuläre Diagnostik angewandt. In der Kalorik oder auch thermischen Prüfung kann nur der horizontale Bogengang überprüft werden.

Ein möglicher Ausfall des Sacculus oder Utriculus könnte so undetektiert bleiben. Mithilfe der VEMPs besteht jedoch die Möglichkeit selektiv die Funktion der Makulaorgane zu beurteilen, die nicht nur in der vestibulären Diagnostik, sondern auch auf Grundlage des Reflexbogens ebenfalls in der neurologischen Diagnostik relevant sind. Evozierte Potenziale sind durch Beurteilung der Erregungsweiterleitung etablierte Verfahren in der Diagnostik neurodegenerativer und entzündlicher Erkrankungen des Nervensystems. So sind diese nicht beweisend, ermöglichen jedoch so eine weitere Beurteilungsmöglichkeit der Erkrankung [32].

Zu den bisherigen Schwächen der VEMPs Messungen gehören Störsignale, wie zum Beispiel das Rauschen. Diese werden auch in dem Kapitel „VEMPs Parameter – aktueller klinischer Standard“ weiter erläutert. Dabei stellt der Signalrauschabstand (SNR) das Verhältnis zwischen der Amplitude und dem Rauschsignal dar. Um auswertbare Signale zu erhalten, müssen deswegen mehrere Stimuli ausgelöst und gemittelt werden (100-200 bei ACS [82], 30-60 bei BCV [91]), wobei jedoch wichtige Merkmale wie veränderte Latenzen oder Amplituden darin untergehen können.

Diese Problematik wurde durch eine in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes neu entwickelte Analysemethode kompensiert. So können Einzelmessungen genauestens analysiert und bereits kleinste Auffälligkeiten detektiert werden [51].

2.6 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems [37].

Weltweit sind etwa 2,5 Millionen Menschen betroffen, in Deutschland liegt die Prävalenz für MS bei etwa 200.000 Patienten [31]. Frauen erkranken im Verhältnis von ca. 3:1 häufiger als Männer, wobei das Hauptmanifestationsalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt [31]. Die Ursache zur Entstehung der Erkrankung ist bis jetzt noch ungeklärt, jedoch spielt unter anderem das Immunsystem eine wichtige Rolle.

So sind genetische Faktoren, die die Immunfunktion und Aktivierung des Immunsystems betreffen [45], aber auch andere Umweltfaktoren wie Epstein-Barr Virus (EBV) Infektionen [4] von Relevanz.

2.6.1 Ätiologie und Pathophysiologie

In epidemiologischen Untersuchungen zeigt sich ein Nord-Süd Gefälle mit polwärts in den mittleren Breitengraden zunehmender Häufigkeit. In Äquatornähe zeigt sich eine nahezu fehlende Prävalenz der Erkrankung [74].

Migrationsstudien gaben Hinweise auf eine mögliche infektiöse Genese. So ist bei verschiedenen neurotrophen Viren eine lange Latenz-Persistenzperiode bekannt, auf die eine langsam progrediente, chronische Erkrankung folgt [31]. Faiss 2020 [31] nannte als Beispiele das Theiler Virus und das Coronavirus, die nach initialer Infektion der Oligodendrozyten, je nach experimentellen Bedingungen, zu chronisch rezidivierenden Formen einer demyelinisierenden Enzephalomyelitis mit zellvermittelter Autoimmunreaktion führe. Diskutiert wurde auch der Zusammenhang mit Retroviren, Masern sowie Hundestaupeviren, die jedoch bei Versuchen, diese im Hirngewebe verstorbene Patienten mit MS nachzuweisen, nur unspezifische Befunde erbrachten [31]. Ein Zusammenhang mit dem Epstein-Barr-Virus konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden [65]. So ergab eine Metaanalyse von Almohmed et al. 2013 [2], dass Patienten mit MS signifikant höhere IgG-Antikörper gegen das EBV-nuclear antigen aufwiesen, als gesunde Patienten. Insgesamt sind wahrscheinlich in 1/3 der Fälle Virusinfektionen für die Auslösung eines Schubes verantwortlich [31].

Außerdem scheint es einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Prävalenz von MS zu geben. Vitamin D reguliert über den Vitamin D Rezeptor, sowie Vitamin-D-Response-Elemente im Promoterbereich und weitere Kofaktoren zahlreich immunrelevante Gene [31], die je nach Genexpression (HLA-DRB1) zu einer verminderten Selektion und damit potenziell zu autoreaktiven T-Zellen in der Peripherie führen können [64]. Zudem zeigt sich bei einer geringeren Exposition von Sonnenlicht, aus der somit auch einer verringerten Vitamin D-Serumspiegel resultiert, eine höhere Prävalenz von MS [75]. Kampman et al. [67] und Bäärnhielm et al. [5] zeigten darüber hinaus, dass ein Konsum von fettreichem Fisch als Vitamin D-Quelle mit einem verringerten Risiko an MS zu erkranken, einhergeht.

In den letzten Jahren gewinnt auch der Konsum von Nikotin im Zusammenhang mit der Erkrankung immer mehr an Bedeutung. Von den allgemein gesundheitsschädlichen Wirkungen des Nikotins abgesehen, zeigen sich auch negative Auswirkung vor allem von dem Inhalieren der Noxen aus dem Tabakrauch. So werden durch die ständige Reizung der Alveolen vorrangig die T-Zellen des Immunsystems aktiviert [54].

Wingerchuk 2012 und Ramunjan et al. 2015 [85,116] zeigten, dass Raucher unabhängig von dem Geschlecht, aber steigend mit der Menge des Konsums, ein 1,5-fach erhöhtes Risiko haben, an MS zu erkranken. Ebenfalls wird der Krankheitsverlauf negativ beeinflusst. Patienten mit MS, die rauchen, entwickeln eine deutlichere Hirnatrophie und eine schnellere Behinderung, sowie einen schnelleren Übergang in eine progrediente Form. In MRT Untersuchungen zeigten sich vermehrte Kontrastmittel aufnehmende Läsionen, sowie eine Hirnatrophie der Patienten [85].

Jedoch spielen nicht nur Umweltfaktoren eine Rolle, sondern genetische Determinanten beeinflussen die Ätiologie der Erkrankung ebenso.

In einer britischen Studie [89] wird eine Erkrankungswahrscheinlichkeit mit 0,3% angegeben. Dabei haben Männer eine deutlich geringere Erkrankungswahrscheinlichkeit mit 0,13%, als Frauen mit einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von 0,66%. Je geringer die genetische Gemeinsamkeit und je entfernter der Verwandtschaftsgrad wird, desto mehr nimmt auch die Erkrankungswahrscheinlichkeit ab [97].

Eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der MS spielt eine multifaktorielle Autoimmunreaktion, die durch ZNS-Invasion autoreaktiver T-Lymphozyten gekennzeichnet ist [31]. Ausgelöst wird die Reaktion durch eine Balancestörung durch die Verschiebung des Gleichgewichts von T-Suppressor und T-Helferzellen. Dieses Ungleichgewicht ermöglicht die Entfaltung der Wirksamkeit autoreaktiver Zellen. [31]. Die T- und B-Zellen werden rekrutiert durch spezifische Ziel-Antigene, die nur im ZNS exprimiert werden. Das erklärt die auf das ZNS begrenzte Entzündungsreaktion [55].

Durch eine falsche Programmierung greifen die autoreaktiven T-Zellen körpereigenes Gewebe an, übertreten die Blut-Hirn-Schranke und lösen dort eine entzündliche Reaktion aus [31]. Initial werden die T-Helferzellen in der Peripherie aktiviert. Gleichzeitig werden auch Adhäsionsmoleküle freigesetzt und bei einigen Sonderformen der MS B-Lymphozyten stimuliert, die extra- und intrazerebrale Antikörper bilden [31]. Durch Chemotaxis, Adhäsion und Migration können die Lymphozyten dann die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Auf den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke werden Adhäsionsmoleküle exprimiert. Zusätzlich lösen Zytokine (IL-1, INF- γ , TNF- α) eine vermehrte Expression der Adhäsionsmoleküle an der Blut-Hirn-Schranke aus. Durch Anheften können die T-Helferzellen unterstützend mit Metalloproteinasen die Blut-Hirn-Schranke überwinden [31].

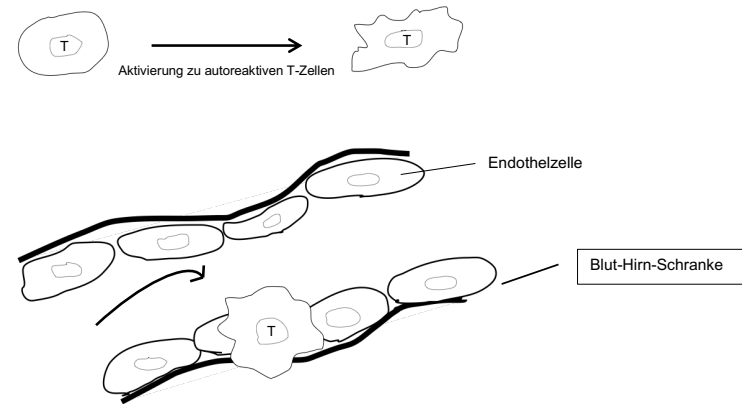


Abbildung 11: Darstellung der Aktivierung der T-Zellen und Überwindung der autoreaktiven T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke. Eigene Zeichnung in Anlehnung an [31].

Antigenpräsentierende Zellen des ZNS nehmen Myelinbestandteile auf und prozessieren diese. Gemeinsam mit MHC-Molekülen können die Autoantigene auf der Oberfläche präsentiert werden. T-Helferzellen erkennen den Komplex und heften sich an. Zunehmend werden T-Zellen aktiviert und durch die verstärkte Freisetzung von Zytokinen aus Makrophagen und T-Zellen zur Proliferation angeregt. Außerdem werden durch die Zytokine IL-2, INF- γ und IL-4 B-Lymphozyten aktiviert und vermehrt Immunglobuline produziert. Diese greifen die Myelinscheide an, sowie TNF- α , toxische Sauerstoffradikale und Metalloproteinasen, die das Komplementsystem aktivieren [31]. Der Abbau der Myelinscheide erfolgt über Makrophagen und antikörpervermittelte Komplementaktivierung.

Die Erkrankung ist durch disseminierte, großflächige so genannte Herde im ZNS charakterisiert [31]. Diese pathologischen Herde, auch Plaques genannt, spiegeln den Untergang der Myelinscheiden wider. In schweren oder längeren Verläufen kann es zu einer Gehirnatrophie, sowie einer Atrophie des Marklagers mit Erweiterung des Ventrikelsystems kommen. Die Bahnen im Hirnstamm und Rückenmark werden im Verlauf ebenfalls atroph. Die Verteilung der Plaques erfolgt an Prädilektionsstellen und dort teilweise an Abschnitten, die besonders mechanisch beansprucht werden. Dabei ist der N. opticus häufig betroffen. Das Rückenmark, vor allem der Zervikalbereich, gehört ebenfalls zu den Prädilektionsstellen, wobei auch das Lumbalmark mit 40% häufig Plaques aufweist [31]. Im Gehirn finden sich die Plaques bevorzugt im periventrikulären Mark, in den Kleinhirnstielen, Kleinhirnmaklager, sowie subkortikal und kortikal[31]. Die subkortikal, im Hirnstamm gelegenen Herde liegen

häufig am Boden des 4. Ventrikel und Äqueduct. Das Verteilungsmuster wird auf die Topographie der Drainagevenen zurückgeführt. So konnte in MRT Untersuchungen ein Bezug visualisiert werden. Diskutiert wird außerdem eine zusätzliche Diffusion aus dem Liquor, die die hohe Dichte in periventrikulären Entmarkungsherden erklären könnte [31].

Die physiologische Erregungsweiterleitung wird durch die Funktion der Neuronen widergespiegelt. Die Axone von Nervenfasern sind von einer Myelinschicht, gebildet aus Oligodendrozyten, umgeben. Diese Beschichtung ermöglicht eine 10-mal schnellere Weiterleitung von Nervenimpulsen. Durch axonale und neuronale Schädigung kommt es zu einer Neurodegeneration und Demyelinisierung, welche sich in einer gestörten Erregungsweiterleitung widerspiegelt. Auf Grundlage dieser neuronalen Schädigung und daraus resultierender Demyelinisierung baut die Detektion gestörter Erregungsweiterleitung mittels der VEMPs Messungen auf.

Die Demyelinisierung erfolgt humoral bedingt, über rezeptorvermittelte Phagozytose durch Makrophagen oder durch direkte Einwanderung der Makrophagen in die Myelinscheiden [31]. Die saltatorische Weiterleitung, die eine schnelle Erregungsweiterleitung ermöglicht, wird bei einer paranodalen Demyelinisierung unterbrochen. So liegen dort Kalium Kanäle frei, die wiederum zu einem Leitungsblock führen.

Die Läsionen können teilweise remyelinisieren und durch Proliferation von Astrozyten kommt es zur gliösen Vernetzung, die der Erkrankung ihren Namen gibt, da sie auch Sklerose genannt wird. Da die Remyelinisierung jedoch keine vollständige Rückbildung der Erregungsweiterleitung erzielt, leiten die Nervenfasern trotz Remyelinisierung deutlich langsamer als zuvor [31]. Eine Verlängerung, der durch die Demyelinisierung verursachten Refraktärzeit, kann die rasche Erschöpfung von Patienten mit MS erklären [31].

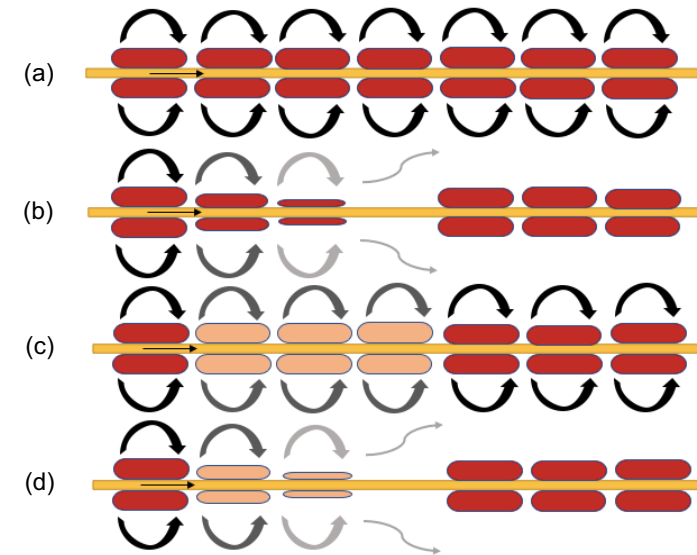


Abbildung 12: Grafische Darstellung der saltatorischen Weiterleitung bei intakter (a) Signalweiterleitung mit unbeschädigter Myelinschicht, (b) gestörter Signalübertragung bei Demyelinisierung und (c) erneute, jedoch verlangsamte saltatorische Erregungsweiterleitung durch Remyelinisierung. Die letzte Abbildung (d) stellt eine Demyelinisierung der Remyelinisierung dar. Eigene Zeichnung, modifiziert nach [39].

2.6.2 Klinische Gesichtspunkte der Multiplen Sklerose

Der Krankheitsverlauf kann in unterschiedliche „Kategorien“ eingeteilt werden, jedoch ist es schwierig, den Verlauf genau vorherzusagen. Maligne Verläufe können innerhalb weniger Jahre zu einer schweren Behinderung bis hin zum Tod führen, während bei dem Großteil der Patienten das Krankheitsbild für 10-15 Jahre stabil verlaufen kann, bis die Erkrankung in eine chronische Progredienz übergeht [33].

Die Erkrankung fängt initial bei ca. 80% der Patienten mit einem schubförmigen Verlauf an [33]. Der schubförmige Typ (relapsing-remitting multiple sclerosis/RRMS) geht nach einigen Jahren bei 40%-50% der Patienten in einen sekundär chronischen progredienten Verlauf (secondary progressive multiple sclerosis/SPMS) über [33].

Ungefähr 10% der Patienten haben von Krankheitsbeginn an einen primär chronisch progredienten Verlauf (primary progressive multiple sclerosis/PPMS) [105]. Die PPMS weist keine erkennbaren Schübe auf, sondern zeichnet sich durch ein ungehindertes Fortschreiten

der Erkrankung aus [70]. Sie zeichnet sich besonders durch einen spinalen Befall aus, der über Monate bis Jahre zu einer progredienten spastischen Paraparese und Behinderung führen kann [33].

Jedoch gibt es noch zwei weitere Manifestationen, die als mögliche Vorstufen zu Multipler Sklerose führen können. Das klinisch isolierte Syndrom oder auch CIS beschreibt eine Episode von mindestens 24 Stunden mit neurologischen Ausfällen. Es wird bei jungen Erwachsenen zwischen 20 und 40 Jahren diagnostiziert, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Die Episode ähnelt dem Verlauf eines Schubs mit einer Dauer von maximal 3 Wochen ohne Hinweis auf eine Infektion oder Fieber [76]. Dabei ist das CIS zeitlich, aber häufig auch räumlich isoliert und ist somit auf eine einzelne Läsion zurück zu führen. Das radiologisch isolierte Syndrom oder auch RIS beschreibt das Vorhandensein von MS typischen Läsionen im MRT, die jedoch zu keinen oder unspezifischen Symptomen führen und somit auch „stumme“ Läsionen genannt werden. Prospektive Studien zeigten, dass 30-40% der Patientin mit RIS innerhalb von 2-5 Jahren in die Diagnose CIS oder MS übergingen [69,83]. 60-70% der Patienten mit CIS bekamen ebenfalls innerhalb der nächsten 20 Jahre die Diagnose MS [36,76].

Die Lokalisation der Plaques korreliert mit der neurologischen Symptomatik, obwohl auch größere Plaques in wichtigen Bereichen des Gehirns unerkannt und asymptomatisch bleiben können [31].

Die Symptomatik ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Oft beginnt der Krankheitsverlauf schubförmig und monosymptomatisch. Zu den häufigen Erstsymptomen gehören Sensibilitätsstörungen, Fatigue und die Optikusneuritis [33], die in der Regel einseitig auftritt. Sie äußert sich durch Schmerzen bei Augenbewegungen, Visusminderung bis hin zur passageren Erblindung, Farbsinnstörungen oder auch einem Zentralskotom. Sensible Symptome äußern sich meistens als Parästhesien mit Störung der Oberflächenqualität [33]. Paresen der Hirnnerven können zu Störungen der Okulo- und Gesichtsmotorik führen. Auch zerebelläre Symptome wie Ataxie, Intentionstremor, skandierende Sprache oder auch Nystagmen können auftreten [33]. Vestibuläre Symptome äußern sich durch Störungen des Gleichgewichts oder Schwindel. Im Verlauf können sich zentrale Paresen und eine spastische Tonuserhöhung ausbilden. Es können auch vegetative Störungen der Blase, Darmfunktion oder Sexualfunktion auftreten [33]. Des Weiteren kann es zu kognitiven und psychischen Veränderungen kommen, die die Aufmerksamkeit und Konzentration einschränken, aber auch zu Depressionen führen können [33].

Dieses rasche oder wiederholte Auftreten von neurologischer Symptomatik nennt man einen Schub, der mindestens 24 Stunden andauert und sich innerhalb von Stunden bis Tagen zurückbildet. Die Schübe müssen mit einem Zeitintervall von über 30 Tagen auftreten und dürfen nicht im Rahmen einer Infektion oder Änderung der Körpertemperatur (Uthoff-Phänomen) auftreten [33]. Psychische Belastungen und Depressionen können durch Symptomverstärkung einen neuen Schub vortäuschen [33]. Während Schwangerschaften sich protektiv auf schubförmige Verschlechterungen auswirken können, ist das Risiko bis zu 3 Monaten postpartal für Schübe jedoch erhöht [33]. Unter dem Begriff Remission versteht man eine Rückbildung der Symptome. Ein Großteil der Symptome bildet sich vollständig zurück, während andere Remissionen nur teilweise oder auch ohne Rückbildung der Symptome erfolgen [33].

Symptome	Rückbildung in %
Doppelbilder	58
Störungen des V. oder VII. Hirnnervs	45
Visuelle Störungen	22
Sensorische Symptome	17
Spastische Parese	11

Tabelle 1: Rückbildung von Symptomen nach einem Schub [84].

Diagnostisch sind eine umfassende Anamnese und Untersuchung sehr wichtig. Da die Symptomatik sehr vielseitig ist, gehört eine Lumbalpunktion zum festen Bestandteil der neurologischen Untersuchung dazu. Die Expanded Disability Status Scale (kurz EDSS oder Kurtzke-Skala 1983) [68] ist die am häufigsten verwendete Skala zur standardisierten Dokumentation der beeinträchtigten Funktionen [32]. Sie gibt den Behinderungsgrad an und reicht von 0 bis 10, wobei 0 keine Symptome darstellt und 10 den Tod durch MS darstellt. Evozierte Potenziale sind ebenfalls ein diagnostisches Hilfsmittel für das Krankheitsbild, jedoch nicht beweisend für die Erkrankung. Neben visuell evozierten Potenzialen werden auch somatosensible oder magnetisch evozierte Potenziale verwendet [37]. Die ausgelösten Reize werden über Elektroden abgeleitet und gemessen und können Aussagen über Störungen in der Weiterleitung von Nervenimpulsen angeben. Eine Ophthalmoskopie zur Erkennung einer bei MS häufig vorkommenden Optikusneuritis ist häufig unauffällig.

Besonders die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik der MS. Sie stellt Entzündungsherde dar, die auch bevor Beschwerden auftreten, häufig nachweisbar sind. Typische Läsionsorte zeigen sich periventrikulär, juxtakortikal, infratentorial oder spinal. Während sich in der T1 Sequenz die Läsionen iso- oder hypointens darstellen und für eine fortgeschrittene Gewebedestruktion sprechen, lassen sich Läsionen in T1 in Kombination mit Kontrastmittel hyperintens darstellen. Die hyperintensiven Läsionen in T1 mit Kontrastmittelgabe sind Ausdruck einer akuten Läsion. Die Gadolinium Aufnahme spricht für eine Schrankenstörung. Durch eine erhöhte Protonendichte können ödemhaltige frische Läsionen mit gestörter Blut-Hirn-Schranken Diffusion das Kontrastmittel aufnehmen [31]. In der T2 und FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Wichtung stellen sich Läsionen ebenfalls hyperintens dar [32]. Mit der FLAIR Technik lässt sich der Kontrast von Entmarkungsherden gegenüber dem normalen Mark erhöhen [32].

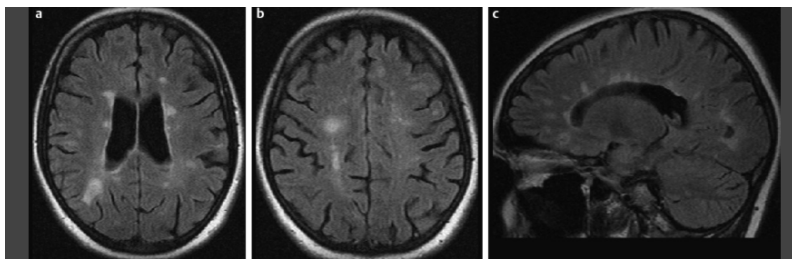


Abbildung 13: Darstellung von FLAIR-Sequenzen mit zahlreichen gut abgrenzbaren hyperintensiven MS-Herden im Marklager [110].

Das MRT wurde erstmals 2001 als Kriterium zur Diagnose MS hinzugezogen [35] und ist Bestandteil der McDonald Kriterien, in der eine zeitliche oder räumliche Dissemination klinisch oder im MRT nachgewiesen sein muss. Der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor ist ebenfalls ein Parameter in den McDonald Kriterien und wird zur Diagnose der Erkrankung MS hinzugezogen [118]. Für eine sichere Diagnose sind mindestens zwei Schübe erforderlich, die auf zwei unterschiedliche Läsionsorte zurückzuführen sind [32]. Diese müssen mindestens mit einem Monat Abstand auftreten. Sollte ein Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor erfolgt sein, ist eine Diagnosestellung bereits mit einem Schub an zwei Läsionsorten möglich [32].

McDonald Kriterien (RRMS)	Klinische Präsentation	Läsionen	Zusätzliche Parameter
1	≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	≥ 2	Keine
2	≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1, sowie historische Indizien für einen früheren Schub basierend auf einer eindeutig lokalisierbaren Läsion	Keine
3	≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1	<u>Räumliche Dissemination:</u> Entweder ein klinisch nachgewiesener Schub einer zweiten, räumlich getrennten klinisch nachgewiesenen Läsion oder Nachweis der räumlichen Dissemination im MRT
4	1 klinisch nachgewiesener Schub	≥ 2	<u>Zeitliche Dissemination:</u> Entweder ein weiterer klinisch nachgewiesener Schub oder Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT oder oligoklonale Banden im Liquor, die im Serum nicht vorhanden sind
5	1 klinisch nachgewiesener Schub	1	Räumliche und zeitliche Dissemination

Tabelle 2: McDonald Kriterien 2017 zur Diagnosestellung der Erkrankungen MS mithilfe des MRTs und weiteren klinisch diagnostischen Mitteln [118].

Evozierte Potenziale sind bereits etablierte Untersuchungsmethoden, die zusätzlich in der Diagnostik der MS angewandt werden, wobei VEMPs Messungen bisher für die Diagnostik in diesem Bereich weniger Anwendung fanden [15,17,28,32]. Sowohl das MRT als auch die neurologische Untersuchung sind die Basis zur Diagnosestellung der MS. Trotzdem bleiben Hirnstammläsionen sowohl klinisch als auch radiologisch häufig unentdeckt. So könnten die VEMPs nicht nur für Untersuchungen in der HNO, sondern auch durch ihren komplexen Reflexbogen für neurologische Untersuchungen und als diagnostisches Mittel zur Detektion entzündlicher Entmarkungsherde geeignet sein [81] und potenziell eine sinnvolle Ergänzung zu den bisher vorhandenen Untersuchungsmöglichkeiten darstellen [15,71,72].

2.7 Zielsetzung der Arbeit

Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, besteht weiterhin die Schwierigkeit in der Diagnosestellung der Erkrankung MS. Nicht nur ist die Symptomatik der Erkrankung sehr vielseitig, sondern auch die bisherigen Möglichkeiten der diagnostischen Mittel weisen möglicherweise Lücken in der Detektion auf. Mithilfe der VEMPs Messungen, die in dieser Arbeit Anwendung fanden, besteht die Möglichkeit nicht invasiv Messungen durchzuführen, die uns weitere Informationen über den nervalen „Status“ geben können.

Neben bekannten Parametern wie der n10 Latenz und n10 Amplitude, sowie der Asymmetrie ratio, wurden in dieser Arbeit auch weitere Parameter, wie der Phasen-Synchronisationsvektor und Deltashiftvektor untersucht.

Zudem wurden die Messungen mittels einer single sweep Analyse ausgewertet, welche mögliche Veränderungen detektieren kann, welche ansonsten im Mittel von mehreren Signalen untergehen könnte.

Durch Anwendung der Analysemöglichkeit und einer selbst entwickelten Ableittechnik an dem Universitätsklinikum des Saarlandes konnten so die bekannten Parameter der oVEMPs Messungen (n10 Latenz, n10 Amplitude, Asymmetrie ratio), sowie die zuvor genannten neueren Parameter differenzierter bei MS Probanden untersucht werden und ermöglichen so eine verbesserte Beurteilung des aktuellen Krankheitsstatus.

3. Material und Methoden

Mittels einer am Universitätsklinikum des Saarlandes selbst entwickelten Ableittechnik [51] (Abb. 14a.), besteht die Möglichkeit VEMPs mittels single sweep Analyse auszuwerten. Mit dieser neuen Methode ist es möglich, seitengetrennt und organspezifisch die Maculabereiche des Gleichgewichtsorgans zu untersuchen [22]. Verbunden mit einer single sweep Analyse besitzt diese Technik eine bisher nicht verfügbare Analysemöglichkeit, die es gestattet auch geringe Funktionsveränderungen zu detektieren [51].

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki 2008 durchgeführt. Vor der Studie wurde von allen Probanden/Patienten eine Einverständniserklärung eingeholt. Es liegt ein positives Ethikvotum (Kenn-Nr. 202/13) der Ärztekammer des Saarlandes über die Registrierung von VEMPs für wissenschaftliche Zwecke vor.

3.1 Patienten- und Kontrollkollektiv

In die Studie wurden eine otologisch gesunde Probandengruppe (N = 92, 18 Jahre bis 42 Jahre, 25 +/- 4 Jahre, 55 weiblich, 37 männlich) aus einer früheren Studie (Hecker et al. 2022b) und eine Patientengruppe (Patienten mit gesicherter MS-Diagnose) mit 30 Teilnehmern eingeschlossen.

Von diesen 30 Patienten mussten 3 Patienten letztlich ausgeschlossen werden (2 x weiblich und 1 x männlich), bei denen der Verdacht einer Erkrankung mit MS bestand, die sich jedoch nicht zur weiteren Abklärung im Klinikum vorstellten. Bei der verbleibenden Patientengruppe mit N = 27, 18 Jahre bis 67 Jahre, 36 +/- 14 Jahre, 18 weiblich, 9 männlich wurden entsprechende VEMPs Messungen und Fragebogenanalysen durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS hatte die Patientengruppe ein Durchschnittsalter von 29 Jahren. Von den 27 Patienten hatten 22 eine schubförmige Ausprägung, bei zwei Patienten erfolgte die Diagnose aufgrund eines klinisch isolierten Syndroms (CIS) und bei 3 Patienten wurde eine schleichende, progrediente MS (SPMS) festgestellt. Die Patienten hatten einen vom behandelnden Neurologen bestimmten EDSS Score von 1 bis 6,5, der Mittelwert lag bei 2,28. Der vHIT war bei allen Patienten unauffällig.

Aus der Patientengruppe mit N = 27 wurde eine Untergruppe mit N_{sep} = 16 (18 Jahre bis 36 Jahre, 27 +/- 6 Jahre, 11 weiblich, 5 männlich, EDSS Score 1 bis 3 mit einem Mittelwert von 1,4 +/- 0,6) so extrahiert, das sie sich altersbetrachtet nicht mehr von der Probandengruppe

mit $N = 92$ signifikant unterscheidet, um sie für die Vergleichsanalyse zu nutzen.

Bei den Ergebnissen ist darauf zu achten, dass sowohl die rechte als auch die linke Seite der Patienten in die Analyse miteingeschlossen wurden. Demnach ergeben 27 Patienten seitengetreunt 54 Messergebnisse. Dies ist insbesondere bei der Angabe der Freiheitsgrade in der Signifikanzprüfung zu beachten.

3.2 Untersuchungsaufbau der VEMPs Messung

Die Messung wird in einem schallisolierten Raum durchgeführt, um mögliche Störsignale zu vermeiden. Die Positionierung der Probanden und Platzierung der Elektroden erfolgte wie bereits von Nguyen et al. (2010) [79] und Iwasaki et al. (2008a) [61] beschrieben.



Abbildung 14: Positionierung der Elektroden bei der oVEMP-Messung [29].

Die Probanden liegen mit dem Rücken auf einer Liege mit einer Elevierung von 30° und fixieren ihren Blick. Durch Fixierung des Blickes, wird eine Vorspannung des M. obliquus inferior ermöglicht [107].

Die Potenziale werden auf beiden Seiten unterhalb der Augen nahe des M. obliquus inferior abgeleitet. Die betroffenen Hautareale werden mit einer Peelingpaste vorbehandelt und anschließend mit einer Hautdesinfektion behandelt, um einen möglichst geringen Hautwiderstand zu erhalten und verbleibende Rückstände zu entfernen. Danach werden die Ag/AgCl-Oberflächenelektroden mit einem Gel (Nikon Kohden Europe GmbH, Rosbach Deutschland) zur Ableitung der Signale unterhalb der Augen befestigt. Die Referenzelektrode zur Suppression von Artefakten wird auf der Kopfmittlinie platziert und die Elektrode zur Erdung auf dem Sternum.

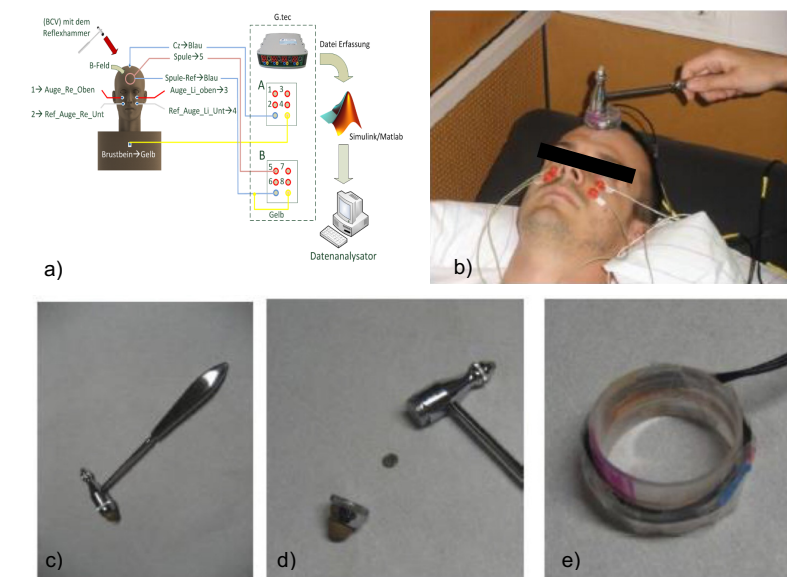


Abbildung 15: Untersuchungsaufbau der oVEMP-Messungen [51]. 14a stellt die selbst entwickelte Ableittechnik dar, 14b die Reizauslösung durch taktiles Klopfen an der Stirn-Haar-Grenze. 14c/d den in den Reflexhammer eingebauten Magneten und 14e die Drahtspule.

Mit einem modifizierten Troemner-Reflexhammer (Abb. 14c/d) wird durch leichtes Klopfen an der Stirn-Haar-Grenze der Reiz taktile ausgelöst (Abb. 14b). In dem Kopf des Hammers ist ein kleiner Magnet eingebaut (Abb. 14d), der durch auf der Stirn aufgelegte Drahtspule eine Spannungs- und bewegungsabhängig erzeugt (Induktionsgesetz). So kommt es durch leichtes Klopfen zur Magnetfeldänderung durch Bewegung des Permanentmagneten in der Spule. Die durch Bewegung induzierte Spannung ist somit abhängig von der Geschwindigkeit und

Hammerbewegung. Diese wird zu einem Verstärker übertragen und dient somit als Trigger für die Registrierung.

3.3 Datenerhebung und statistische Analyse

Als Rechner wurde ein PC der Marke Hyndai, iTMC mit einem Intel®Core i7, 64 Bit, 3,4 GHz Prozessor und einem Arbeitsspeicher von 8 GB verwendet, der an einem 19``Zoll Monitor der Marke ViewSonic Modell VP950b angeschlossen wurde.

Für die Datenerhebung wurde ein 24-bit rauscharmer USB Verstärker (g.tec, Graz, Österreich) mit einer sample Frequenz von 9,6kHz benutzt.

Alle Rohdaten wurden mittels FIR Filter (Filter mit empfindlicher Impulsantwort, 60Hz bis 200 Hz) bandpass gefiltert und alle Potenziale größer 100 μ V (oVEMPs) bzw. 300 μ V (cVEMPs) wurden verworfen (Artefaktfilter), um letztendlich mindestens 20 single sweeps bzw. Einzelreizantworten pro Messung zu erhalten. Alle Messungen wurden gemeinsam mit Herrn Dr. rer. nat. Dietmar Hecker durchgeführt. Alle medizinischen Komponenten werden bestimmungsgemäß genutzt und tragen das CE Zeichen. Das Diagnosegerät wurde gemäß Art. 5, Abs. 5 MDR als Medizinprodukt zugelassen und in der klinischen Routine genutzt.

Durch eine von Dr. rer. nat. Dietmar Hecker selbst programmierte Software erfolgte die Datenerhebung und Verarbeitung der jeweiligen VEMP Messungen.

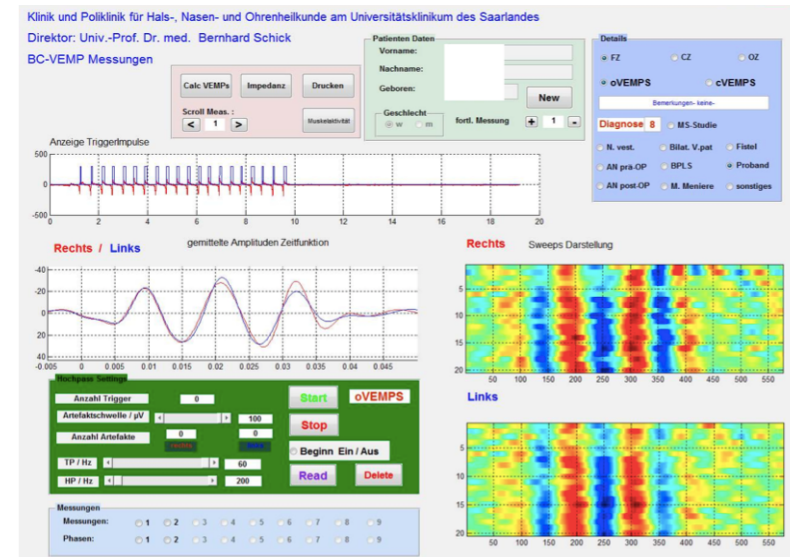


Abbildung 16: Beispielhafte Darstellung der Oberfläche von VEMP Messungen mit der Messsoftware. Gemittelte Messwerte und single sweeps sind farbig codiert [99].

Auf der grafischen Oberfläche sind Patientendaten und Details zu den klinischen Angaben oben rechts zu finden. Dort können die Diagnose, der Ableitungsort und die Messung (cVEMPs oder oVEMPs) angegeben werden. Links daneben befindet sich das Fenster zur Einstellung der Impedanzen der Elektroden. Darunter gibt es eine Anzeige zu Triggerfunktion und eine Anzeige zur gemittelten Amplituden-Zeit-Funktion. Rechts daneben befinden sich jeweils für die rechte und linke Seite ein Fenster zur Darstellung der farbig codierten single sweeps. Zuletzt gibt es ein Fenster für die Hochpasssettings zur Einstellung der Anzahl für Trigger und Frequenzeinstellungen (Hochpass- und Tiefpass-Filter).

Die Datenerfassung und statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics, Version 28 von IBM, einzelne Grafiken wurden mit dem Programm Matlab, Version R2020a, Mathworks erstellt. Mittels deskriptiver Statistik wurden die Merkmale der Variablen berechnet und über den Mittelwert mit Standardabweichung sowie über den Median beschrieben. Darüber hinaus wurde noch das 95% Konfidenzintervall angegeben. Mittels Boxplot werden Median, 25%- und 75%-Quantil, Maximum und Minimum, sowie Ausreißer dargestellt.

Zur Prüfung der Signifikanz wurde in Abhängigkeit des Vortests entweder der zweiseitige t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Überprüfung auf Varianzhomogenität

erfolgte mittels Levene-Tests, die Überprüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests. Ergab der Levene-Test keine Varianzhomogenität, erfolgte die statistische Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen mittels t-Test für unabhängige Stichproben mit reduzierter Anzahl von Freiheitsgraden (df). Ergab sich eine signifikante Abweichung der Normalverteilung, kam anstatt des t-Tests der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert kleiner 0,05 angenommen. Abweichungen oberhalb von 3σ werden vom Analyseprogramm als Ausreißer definiert. Auf eine multivariate Analyse wurde verzichtet.

Zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten von metrisch skalierten Variablen wurde die Pearson Korrelation genutzt, von ordinalen skalierten Variablen erfolgte das Korrelationsverfahren über die Berechnung von Kendall's Tau. Auch wird das Signifikanzniveau für diese Berechnung auf 0,05 (zweiseitig) belassen.

3.4 VEMPs Parameter – aktueller klinischer Standard

oVEMPs lassen sich als gemittelte wellenförmige Antwort (siehe Abbildung 13) darstellen. Wie bereits in dem Kapitel „vestibuläre Diagnoseverfahren in der HNO“ erwähnt, entspricht der positive Ausschlag einer Inhibition, während ein negativer Ausschlag eine Exzitation darstellt. Positive Ausschläge werden nach unten aufgetragen, negative Ausschläge nach oben. Dabei stellt der initiale, negative Peak bei 10ms, auch n10 genannt, einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der Utriculusfunktion dar [29,60,62]. Anhand der gemittelten Amplitudenhöhe und der gemittelten Latenz lässt sich so eine Aussage über die kontralaterale Otolithenfunktion treffen [113].

Seitendifferenzen können mittels dem interauralen Amplitudenverhältnis berechnet werden und gehören ebenfalls zum klinischen Standard der Parameter. Das interaurale Amplitudenverhältnis oder auch die Asymmetrie ratio (AR) ist somit ein guter Indikator zur Einschätzung der oVEMPs im Seitenvergleich [19].

$$AR = \frac{\text{Größere Amplitude} - \text{kleinere Amplitude}}{\text{Größere Amplitude} + \text{kleinere Amplitude}} \quad \text{Gl. 1}$$

Das Ergebnis liegt zwischen 0 und 1, wobei eine AR von 0 als symmetrische Utriculusfunktion beidseits und eine AR von 1 als einseitiger Utriculusausfall gewertet wird. Jedoch kann bereits eine AR in oVEMPs $> 0,4$ als pathologisch gewertet werden [60,61].

Prozentuale Abweichungen von 10-20% je nach Technik gelten als normal [111].

Neben der AR kann man auch die LSD (Latenzverschiebungsdifferenz) berechnen.

$$LSD = n10 \text{ Latenz rechts} - n10 \text{ Latenz links} \quad \text{Gl. 2}$$

Sie wurde mit einer Größe von 0,01 +/- 0,39ms bestimmt und gilt als neuer zusätzlicher Indikator für neurologische Erkrankungen. Hohe positive oder negative Werte indizieren linksseitige bzw. rechtsseitige Defizite im Retrolabyrinth (Hecker et al. 2022b).

Immer, wenn wir einen Reiz wahrnehmen, haben zuvor Sinneszellen diese Intervention in neuronale Impulse gewandelt. Im auditiven und vestibulären System müssen zum Beispiel Bewegungen in Nervenimpulse so transformiert werden, damit diese zentral verarbeitet werden können. Diese Funktion übernehmen sowohl im Innenohr als auch im Gleichgewichtsorgan so genannte Haarzellen. Da diese mechano-elektrische Transduktion aber nur sehr kleine Potenzienschwankungen in den Ableitungen hervorrufen, müssen viele Reizantworten aufgezeichnet und gemittelt werden, um die nervale Reaktion visuell zu befunden. Hintergrund für dieses Vorgehen ist die Tatsache, dass bei der Ableitung über Elektroden nicht nur die Reizantwort gemessen wird, sondern hauptsächlich noch ein deutlich größeres nicht reizkorreliertes Rauschen (schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis). Da dieses Rauschen oftmals einige 10er Potenzen größer ist, als das reizkorrelierte Signal, müssen oftmals viele hundertmal die Reizreaktionen aufgezeichnet werden, um aus dem gemittelten Signal die Reizantwort zu erkennen. Wird nichtkorreliertes Rauschen n - fach gemittelt, so reduziert sich die Rauschamplitude um den Faktor n der Mittelung. Das SNR verbessert sich jedoch nur um den Faktor $\sqrt{N}$ (zentraler Grenzwertsatz (von Lindeberg-Lévy)).

Um den SNR zu verbessern und auswertbare Kurven bei der VEMP Diagnostik zu erhalten, werden 30-60 taktile bzw. 100-300 akustische Reizdarbietungen empfohlen [91].

Ein zentrales Problem der Mittelwerttechnik ist das Mitteln von einzelnen Reizantworten, auch single sweeps genannt, deren Latenzen minimal verschoben sind, so genannte Phasenjitter. Wir wissen, dass zum Beispiel bei der Multiplen Sklerose die Nervenleitungsgeschwindigkeit

geringer ist, als im physiologischen Fall, d.h. dass die Latenzen vergrößert sind. Nun stellt sich die Frage, ob die Latenzen in jeder Reizantwort gleich vergrößert sind oder ob es hier Ausreißer gibt. Ebenfalls aus der Mittelwertbildung kann die Frage nach den Abhängigkeiten der Amplitudenhöhen nicht beantwortet werden. Gibt es auch hier Variationen, die von der Mittelwerttechnik übersehen werden? Zur Beantwortung solcher oder ähnlicher Fragen werden neue, bis dato wenig beachtete Sichtweisen benötigt – ein möglicher Ansatz hierfür könnte die single sweep Analyse sein.

Anhand der nachstehenden Abbildung 17 soll die Problematik der Mittelwerttechnik näher beschrieben werden. Ausgehend von zwei Funktionen (f_1 und f_2), deren Phasen etwas verschoben sind, ergibt sich durch Mittelung die grüne Funktion.

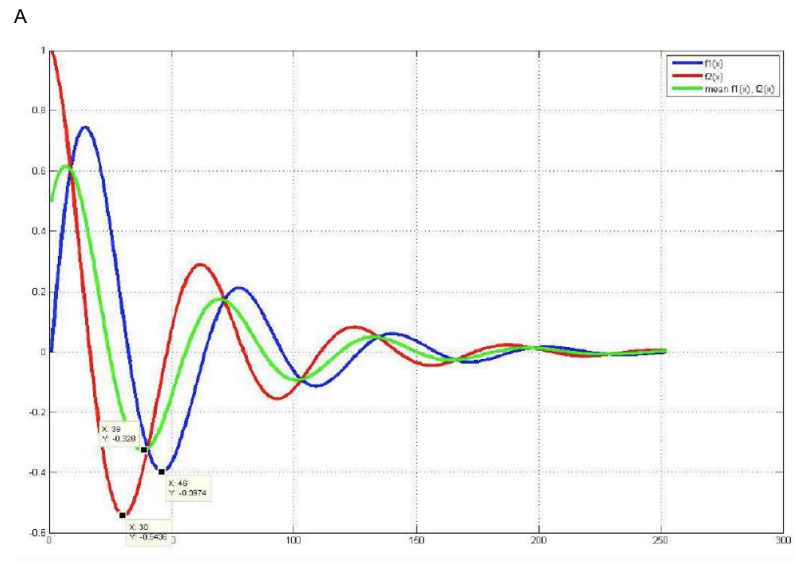


Abbildung 17: Darstellung von zwei Einzelsignalen (rot und blau). Durch Mittelung der beiden Reize kommt es zur veränderten Kurvenmorphologie (grün) mit Verlust wichtiger Informationen [99].

In der Abbildung ist zu erkennen, dass die Amplituden von f_1 (blau) und f_2 (rot) beide jeweils höhere Amplituden haben, als das gemittelte grüne Signal. Würde man zwei identische Funktionen mitteln, so sähe die Mittelwertsfunktion genauso aus, wie die Ursprungsfunktionen. Somit gehen für die Kurvenmorphologie und daraus resultierenden Auswertung

möglicherweise wichtige Informationen unter. Nur über eine single sweep Analyse lassen sich Unterschiede in der Merkmalsausprägung der Einzelreizantwort feststellen.

Durch die am Universitätsklinikum des Saarlandes entwickelte neue Ableittechnik ist es möglich diese diagnostische Lücke zu schließen. Über die Anwendung spezieller Signalverarbeitungsstrategien (komplexwertige Wavelet-Transformation/CWT) auf die single sweeps können demnach neue Merkmale extrahiert werden (siehe hierzu [51]).

Die folgende Abbildung 18a stellt vier simulierte Szenarien dar, deren Grundlagen auf die VEMPs Messungen bezogen sind. Jede Mittelwertskurve in dieser Abbildung 18a besteht aus 30 single sweeps, die unterschiedlich manipuliert und anschließend gemittelt wurden.

Die rote Funktion stellt die Mittelwertsfunktion eines reinen Signals, die blaue Funktion stellt die Mittelwertsfunktion eines reinen Signals, welche mit einem zufälligen Rauschen überlagert wurde, die schwarze Funktion stellt die Mittelwertsfunktion reiner Signale, die zufällig mit einem randomisierten (positiven / negativen) Phasenjitter manipuliert wurden und die grüne Funktion stellt die Mittelwertsfunktion reiner Signale mit randomisierten Phasenjitter und überlagertem Rauschen dar (Details siehe [51]).

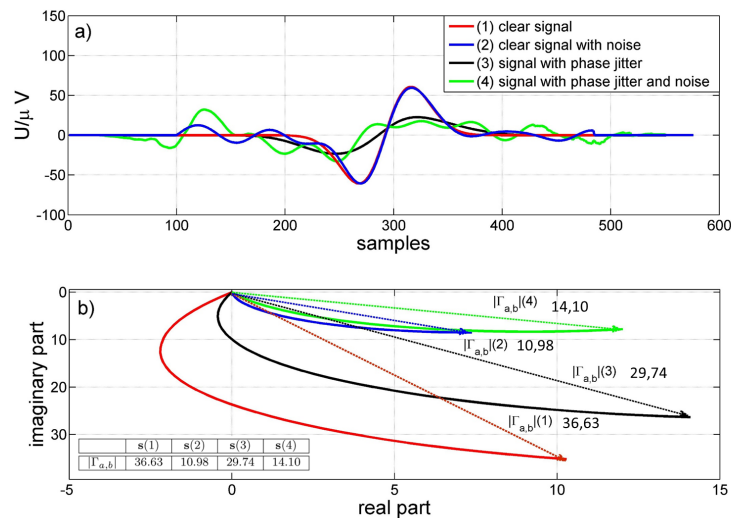


Abbildung 18: Darstellung simulierter VEMPs Messungen in a) und ihren mittels CWT ermittelten Phasen-Synchronisationsvektoren in b). Das rote Signal stellt ein reines VEMP Signal dar, das Blaue ein durch Rauschen verändertes Signal und das Schwarze ein durch zufälligen Jitter phasenverschobenes Signal. Das grüne Signal wurde sowohl durch einen Jitter als auch durch Rauschen verändert [51].

Analysiert man nun die simulierten Matrizen mit der neuen Messmethode, lassen sich daraus die Phasen-Synchronisationsvektoren in b) über den Satz des Pythagoras berechnen und darstellen. Dabei ergibt die Distanz der jeweiligen Enden jeder Kurve $|\Gamma_{a,b}|(x)$ in der unteren Abbildung 18 einen Wert, den Phasen-Synchronisationsvektor (PSV). Dabei ergibt sich für das rote Signal der größte (36,63) und für das blaue Signal der kleinste Phasen-Synchronisationsvektor (10,98). Obwohl die rote und blaue Funktion in Abbildung 18a eine sehr ähnliche Kurvenmorphologie haben, macht die Berechnung des PSV den Effekt des Rauschens deutlich (36,63 vs. 10,98). Man kann sich den PSV als einen Vektor, der aus vielen einzelnen kleinen Vektoren besteht, vorstellen. Werden „unkoordinierte“ kleine Vektoren geometrisch addiert, so stellt sich ein kleiner Gesamtvektor ein. Demgegenüber ergibt sich ein großer Gesamtvektor, wenn man z.B. gleichartige kleine Vektoren geometrisch addiert. Synchrone Reizantworten liefern in der Analysemethode koordinierte Vektoren und im Falle des Rauschens bzw. des Latenzjitters mehr unkoordinierte Vektoren. Generell ist zu beachten, dass die Höhe der Amplitude keinen Einfluss auf den PSV Wert besitzt. Der PSV Wert ist nur von der Synchronisation der Reizantwort abhängig (synchrone Reizantwort).

Aus Gleichung 1 (siehe Seite 43) erkennt man, dass die Werte des AR sich im Wertebereich von 0 bis 1 bewegen. 0 bedeutet bei deutlich sichtbarer n10 Welle eine symmetrische Utriculusfunktion bzw. 1 einen einseitigen Utriculusausfall. Grenzwertige Diagnostik ergibt sich jedoch in dem Fall von beidseits gemessenen Amplituden, die extrem klein sein. Kleine Amplituden sind bei der oVEMP Messung jedoch oftmals Standard und die Messung birgt die Gefahr, dass elektrische Signale die Ableitung überlagern [52,60]. Die AR ist in solchen Fällen ebenfalls gering, da nur die Amplitudendifferenz die AR beeinflusst. Obwohl vielleicht eine beidseitige Unterfunktion vorliegt, deutet die AR auf eine normvariante Utriculusfunktion hin. Dieses Problem kann mit der single sweep Analyse behoben werden.

Neben den zuvor beschriebenen PSV wird noch ein weiterer Vektor eingeführt – der Deltashiftvektor (DSV) $\Delta\phi$. Dieser DSV ist der geometrische Abstand, zwischen den seitenabhängigen PSV (siehe Abb. 19).

Schaut man sich die Abb. 19a und 19b an, so sind dort mögliche Variationen von DSV beschrieben. Kleine DSV erhält man im physiologischen Fall, bei beidseits großen PSV und im pathologischen Fall, wenn beidseits ein Ausfall vorliegt (beidseits kleine PSV Werte). Große DSV Werte erhält man hingegen bei einseitiger Unterfunktion und bei erheblicher Latenzverschiebung zwischen den seitenabhängigen n10 Amplituden bei normvarianten PSV Werten. Da der PSV Wert nur von der Synchronisation der Reizantwort abhängig ist, liefern hohe Reizantworten im verrauschten Zustand bzw. hohe Reizantworten bei Latenzjitter kleine PSV Werte. Demgegenüber liefern kleine Reizantworten bei hoher Synchronisation auch hohe PSV Werte.

In der Abb. 19c und 19d werden diese Situationen aufgegriffen und anhand von vier tatsächlichen Messsituationen näher erläutert. In Abb. 19c werden aufbauend auf ähnliche n10 Amplitudenhöhen und unterschiedlichen PSV und DSV Werten unterschiedliche Pathologien aufgezeigt. Bei ähnlich hohen PSV Werten und kleinem DSV (Abb. 19c links) sprechen die Befunde eher für ein Endorganproblem, wie es bei M. Meniere der Fall ist. In diesem Fall ist nicht die Reizweiterleitung gestört, sondern die Gesamtreizaktivität im Gleichgewichtsorgan (synchrone Reizantwort, bei einer geringeren Zahl von Sensoren). In Abb. 19c rechts hingegen wird bei deutlich unterschiedlichen PSV Werten und einem erhöhten DSV Wert eher eine nervale Problematik postuliert. Aus der alleinigen Angabe des AR hätte man hier keine Differenzierung durchführen können.

In der Abb. 19d werden nun zwei Fallbeispiele gegenübergestellt. Zum einen ein Normproband und zum anderen ein Patient mit Multiple Sklerose. In beiden Fällen sind n10 Amplituden, AR, PSV und DSV ähnlich. Deutlich erkennt man den Latenzunterschied über die Lage der PSV

im Koordinatensystem. Aus der Gesamtschau der Werte erkennt man, dass die Reizantworten bei dem Patienten synchron sind, was dadurch zum Ausdruck kommt, dass alle single sweeps einheitlich um die Zeitdifferenz von etwa 2 ms verschoben sind. Ohne die PSV Werte hätte man keine Information darüber, ob alle Reizantworten synchron sind, oder ob hier Variationen existieren [52].

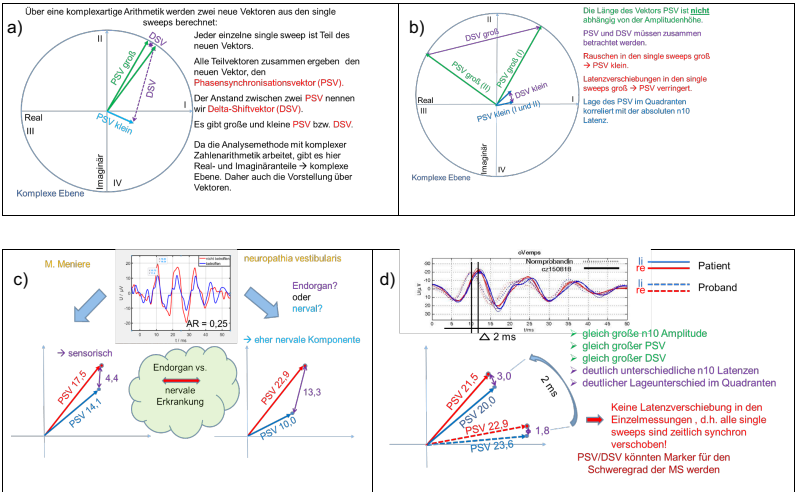


Abbildung 19: Darstellung der Parameter (PSV und DSV) aus der neuen Analyse zur Einzelreizableitung am Beispiel von Normprobanden und Patienten mit M. Meniere, Neuropathia vestibularis und MS (entnommen aus [52]). Die Endpunkte der PSV ergeben den DSV. Ist der PSV gleich groß (physiologisch) oder gleich klein und hat einen kleinen Winkelabstand, ergibt sich ein kleiner DSV. Sind die PSV unterschiedlich groß oder sind sie groß, haben jedoch einen großen Winkelabstand, ist der DSV dementsprechend groß (siehe Abb. 19a und 19b). Sind die PSV fast gleich groß und haben einen kleinen DSV spricht dies eher für ein sensorisches Problem, wie z.B. bei M. Meniere. Demgegenüber sprechen unterschiedlich große PSV Werte und ein großer DSV eher für ein nervale Komponente (Abb. 19c). In Abb. 19d wird ein Normproband mit einem Patienten mit MS verglichen. PSV, DSV und Amplitude sind bei beiden Messungen annähernd gleich. Zu sehen ist ein deutlicher Lageunterschied der Vektoren, sowie ein Unterschied der n10 Latenz. Aufgrund des PSV und der einheitlich verschobenen Latenzverschiebung ist von einer synchronen Reizantwort auszugehen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass zum Beispiel bei einer AR von 0,25 nicht erkenntlich wird, ob die Pathologie sensorischen oder neuralen Ursprungs ist. Durch Hinzunahme der beiden Parameter aus der Analyse der Einzelreizantworten ist somit eine weitere Beurteilung möglich.

3.5 Verwendete Fragebögen

Wesentlich für die Diagnostik und weitere Beurteilung der MS sind die in den folgenden Kapiteln erwähnte EDSS Skala und der HAQAMS/HALEMS (Hamburger Lebensqualitätsmessinstrument) Fragebogen. Der DHI (dizziness handicap inventory) Fragebogen zur Erfassung einer Einschränkung durch Schwindelsymptomatik findet klassischerweise in der HNO Diagnostik Anwendung und dient hier zur weiteren Evaluierung der Symptomlast der Probanden aufgrund möglicher vestibulärer Symptomatik durch die Neurodegeneration.

3.5.1 EDSS – Expanded disability status scale

Die von Kurtzke 1983 [68] entwickelte EDSS Skala dient der Einteilung des Behinderungsgrades von Patienten mit MS. Anhand der Bewertung von unterschiedlichen Funktionssystemen, wie der Pyramidenbahn, der Funktion von Kleinhirn und Hirnstamm, der Sehfunktion, Blasen- und Mastdarmfunktion, aber auch der Beurteilung der Sensorik und zerebralen Funktion, erfolgt eine Einteilung der Ausprägung der Erkrankung. Die Skala reicht von 0 bis 10, wobei 0 keinen neurologischen Defiziten entspricht und der Grad 10 den Tod durch MS darstellt.

0	Normaler neurologischer Befund
1	Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde
2	Minimale Behinderung in nur einem der funktionellen Befunde
3	Ohne Hilfe gehfähig, aber mäßiggradige Behinderung in einem der funktionellen Systeme
4	Ohne Hilfe gehfähig >500m, aber schwere Behinderung in einem der funktionellen Systeme
5	Ohne Hilfe gehfähig >200m, jedoch schwere Behinderung, keine volle Arbeitsfähigkeit mehr
6	Stock, Krücke oder Schiene benötigt, um 100m zu gehen
7	Gehfähigkeit höchstens 5m mit Hilfe, aktiver Rollstuhlfahrer
8	An den Rollstuhl gebunden, Transfer nur mit Hilfe, Arme funktionell einsetzbar
9	Hilflos, weitgehend bettlägrig
10	Tod

Tabelle 3: Darstellung der Einteilung der jeweiligen Grade nach dem EDSS Score [68].

3.5.2 HAQUAMS – Hamburg quality of life questionnaire in multiple sclerosis

Der HAQUAMS oder auch der HALEMS (Hamburger Lebensqualitätsmessinstrument) Fragebogen ist ein von Gold et. al 2001 [43] entwickelter Fragebogen, mit dem auch Aspekte der Lebensqualität bei MS Patienten miteingeschlossen werden. Der Fragebogen besteht aus acht Bereichen, zu denen Missempfindungen, Müdigkeit/Denken, Sehen, Beweglichkeit der unteren und oberen Extremität, Blase/Darm/Sexualität, Kommunikation und Stimmung gehören. Zu den jeweiligen Bereichen gibt es mehrere Fragen, die so eine bessere und genauere Beurteilung der Erkrankung ermöglichen. Außerdem werden im Rahmen des Fragebogens bis zu drei Hauptbeschwerden pro Patient bestimmt. Einbezogen wurden minimal eine und maximal drei Beschwerden. 10 Fragen werden nicht zur Bildung der Gesamtskala herangezogen, sondern dienen der Abrundung über den aktuellen, sozialen und psychologischen Zustand des Patienten. Ein hoher Score entspricht dabei einer niedrigen Lebensqualität und ein niedriger Score einer hohen Lebensqualität.

Anmerkung:

Dieser Fragebogen besitzt in der ein oder anderen Frageformulierung einen inversen Fokus. Die Frage 21 „*Ich habe Schwierigkeiten meine Blase zu kontrollieren*“ ist mittels einer Skala von 1 $\triangleq$ „gar nicht“ bis 5 $\triangleq$ „sehr“ zu bewertet. Ein hoher Score entspricht dabei einer niedrigen Lebensqualität. Dem gegenüber bewertet die Frage 23 „*Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden*“ mit dem gleichen Score eine ganz andere Sichtweise. Ein niedriger Score z.B. 1 $\triangleq$ „gar nicht“ bezieht sich hier auf eine geringe Lebensqualität. Bzw. ein hoher Score z.B. 5 $\triangleq$ „sehr“ assoziiert eine hohe Lebensqualität. Um dem Gesamtbild wieder gerecht zu werden, wurden die Antworten der Fragen 23, 25, 26, 34, 35 und 36 entsprechend transformiert.

3.5.3 DHI – dizziness handicap inventory

Das dizziness handicap inventory besteht aus einem Fragebogen mit 25 Items, der eine mögliche Einschränkung durch den Schwindel im täglichen Leben darstellen soll [63]. Die drei Hauptbereiche unterteilen sich in Funktionalität und physische sowie emotionale Komponenten in Zusammenhang mit dem Schwindel. So wird nicht nur auf gewisse Verstärker des Schwindels eingegangen, sondern auch auf die emotionale Belastung sowie mögliche soziale Einschränkungen. Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus 0/nein, 2/manchmal und 4/ja je höher die Summe ist, umso größer ist die wahrgenommene Einschränkung.

4. Ergebnisse

Das nachstehende Kapitel zeigt im ersten Teil drei ausgewählte Fallbeispiele, um deren klinische Relevanz und Verwertbarkeit gegenüber einem Normprobanden zu zeigen. Danach folgen die Ergebnisse der Gesamtgruppe sowohl in den oVEMPs als auch in den cVEMPs. Im letzten Teil dieses Kapitels werden die Ergebnisse der Untergruppe mit N = 16 gegenüber den Normprobanden mit N = 92 dargestellt.

4.1 Beispielhafte Einzelergebnisse

In der nachstehenden Abbildung 20A und 20B werden beispielhaft zwei Befunde gezeigt, wie sie sich in der VEMP Software nach einer Messung ergeben (mit zusätzlicher Beschriftung). Die in den Abbildungen gezeigten Patienten hatten alle einen normvarianten vHIT und keiner berichtete über Schwindel. Der EDSS Score lag bei den Patienten zwischen 1 und 2.

Abbildung 20A zeigt eine Patientin mit MS und Abbildung 20B einen Normprobanden. In den Teilbildern der sweeps Darstellung sind jeweils seitengetrennt in x-Richtung die Samples und in y-Richtung die single sweeps dargestellt (für detaillierte Information siehe [18]). Die zeitabhängige Amplitude ist farbskaliert, wobei blau für negative und rot für positive Potenziale steht. Deutlich erkennt man hier die „blaue Spur“ der n10 Welle. Obwohl die Amplituden beider Messungen sich kaum unterscheiden (im Bereich von 1 μ V), erkennt man deutlich einen Unterschied in der Breite der Wellenausprägungen der Welle n10 in den single sweeps.

Vergleicht man die n10 Amplituden beider Seiten (Abb. 20A gemessen 25,0 μ V bzw. Abb. 20B gemessen 23,4 μ V) mit den Normdaten aus [53], so liegen diese oberhalb des entsprechenden Mittelwertes der gesunden Probanden. Demgegenüber sind die n10 Latenzen mit 11,25 ms (rechts gemessen) und 12,0 ms (links gemessen) in Abb. 20A deutlich erhöht und liegen oberhalb des 75% Quantils aus den Normdaten [53]. LSD (0,83 ms) und DSV (10,0) sind ebenfalls erhöht und liegen über den Mittelwerten, der PSV (17,9) ist verringert und liegt unterhalb des Mittelwerts.

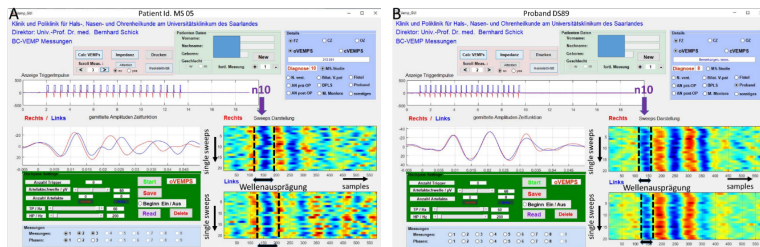


Abbildung 20: Einzeldarstellung der genutzten Messsoftware bei Messung eines Patienten mit MS (A) und Messung eines Normprobanden (B).

Welche möglichen Variationen sich in den gemessenen Patientendaten weiter finden lassen, wird in Abbildung 21A und Abbildung 21B dargestellt. Beide Messungen (A) und (B) zeigen oVEMPs mit deutlich verzögerten n10 Latenzen. In der nachstehenden Abbildung 21 werden nun zwei weitere Messungen von Patienten mit MS gezeigt.

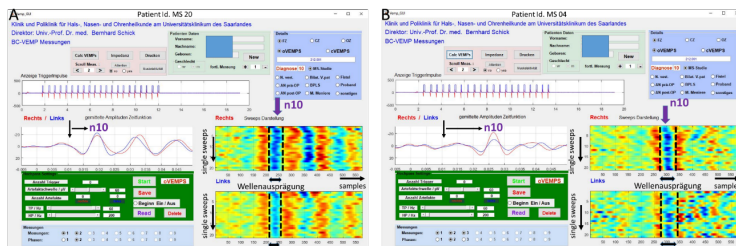


Abbildung 21: Einzeldarstellung der genutzten Messsoftware bei Messung eines Patienten mit MS und stabiler n10 Welle (A) und Messung eines Patienten mit MS und instabiler n10 Welle (B). Beide Patienten haben eine deutliche Latenzverschiebung.

Sind die beidseitigen Wellenmorphologien im gemittelten Signal in (A) noch sehr synchron, so verlaufen diese beiden Kurven in (B) deutlich weniger synchron. Auch in der sweeps Darstellung ist dieses konträre Messbild deutlich sichtbar, was sich auch in dem Parameter PSV widerspiegelt ((A) PSV 19,4 und (B) PSV 16,0).

4.2. Komplette Patientengruppe

Im nachstehenden Kapitel wird die komplette Patientengruppe mit N = 27 – untergliedert in oVEMPs und cVEMPs beschrieben.

4.2.1 Ergebnisse der oVEMP Messung

In Anwendung der zuvor beschriebenen Ausführungen in Kapitel 4.1 wurden bei allen Patienten taktil ausgelöste oVEMPs registriert. Die oVEMPs, als wichtiger Parameter der Utriculusfunktion, konnten bei allen Patienten reproduzierbar gemessen werden. Neben den literaturbekannten Werten der Amplitudenhöhe, der Latenz sowie dem AR wurden noch der neue Parameter LSD inklusive der vier Parameter aus der single sweep Analyse berechnet.

n10 Amplitude

Die n10 Amplitude als wichtiger Parameter der Utriculusfunktion konnte bei allen Patienten reproduzierbar gemessen werden. Die seitengetrennte Analyse ergab eine n10 Amplitude rechts von 15,37 $\pm$ 9,1 μ V, mit einem Median von 15,87 μ V sowie eine n10 Amplitude links mit 15,56 $\pm$ 9,2 μ V mit einem Median von 15,2 μ V. Die statistische Berechnung definierte ein Messwert mit einer Amplitudenhöhe links von 43,05 μ V als Ausreißer.

Zusammengefasst wurde eine n10 Gesamtamplitude von 15,48 $\pm$ 9,2 μ V mit einem Median von 15,87 μ V berechnet. Der statistische Test ergab einen p-Wert von 0,804 bei F(2,52) = 0,25 zwischen der rechten und linken Amplitudenverteilung (siehe Abb. n10 Amplitude Box) – damit existiert kein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und linken Seite.

Die AR gibt das Verhältnis der gemessenen n10 Amplituden zueinander an. Dabei wird der Quotient aus der Amplitudendifferenz mit der Amplitudenaddition gebildet. Dementsprechend liegen die Werte der AR zwischen 0 und 1. Das in dieser Studie ermittelte AR hatte einen Mittelwert von 0,14 mit einer Standardabweichung von 0,16. Der Median betrug 0,10 und das Statistikprogramm wies drei Ausreißer aus.

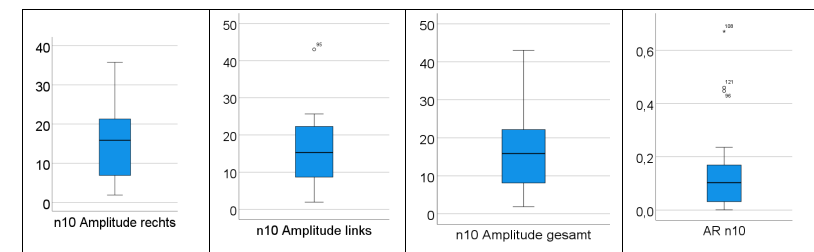


Abbildung 22: n10 Amplituden rechts, links, gesamt und AR als Boxplot, y-Achse skaliert in μ V.

n10 Latenzen

Die n10 Latenz ist das zeitliche Maß vom Reizbeginn bis zur Ausbildung der n10 Amplitude, als Peak gemessen. Normvariante Werte liegen dabei im Bereich von 10 ms. In der seitengetrennten Auswertung der Patientengruppe ergab sich ein rechtsseitiger Mittelwert von 12,31 ms mit einer Standardabweichung von 3,20 ms. Linksseitig berechnete sich ein Mittelwert von 12,68 ms mit einer Standardabweichung von $\pm 3,86$ ms. Der Median lag rechts bei 11,25 ms und links bei 11,46 ms. In Gesamtbetrachtung ergab sich ein Mittelwert der n10 Latenz von 12,49 ms mit einer Standardabweichung von 3,47 ms. Der Medianwert der Gesamtmessungen lag bei 11,25 ms.

Der statistische Test ergab einen p-Wert von 0,79 bei $F(2,52) = -0,386$ zwischen der rechten und linken n10 Latenz (siehe Abb. 22 n10 Latenz Box) – damit existiert kein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und linken Seite.

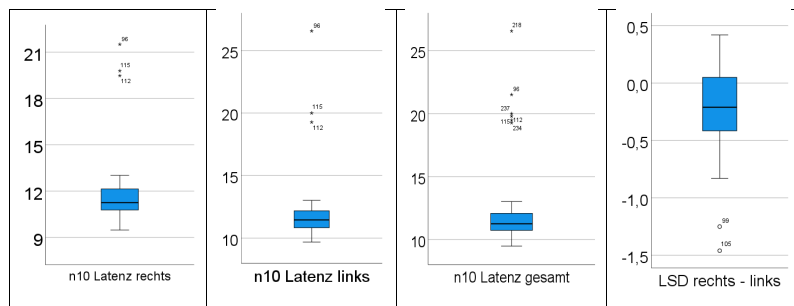


Abbildung 23: Boxplots der n10 Latenzen und LSD.

Die LSD wird aus der Differenz von der rechten und linken n10 Latenz berechnet und wurde als neuer Parameter in Hecker et al. 2022 [53] beschrieben. In der Patientengruppe ergab sich ein Mittelwert und eine Standardabweichung von $-0,22 \pm 0,47$ ms. Der Medianwert lag bei $-0,21$ ms. Das Statistikprogramm analysierte dabei rechts und links jeweils 3 Ausreißer, in der Gesamtdarstellung 6 und beim LSD Wert wiederum 2 Ausreißer.

Ergebnisse aus der single sweep Analyse

Wie bereits in dem Kapitel „VEMPs Parameter – aktueller klinischer Standard“ beschrieben, ermöglicht die Auswertung der Phasen-Synchronisationsvektoren eine Darstellung der Signalstabilität und Einflüsse der Einzelsignale der VEMP Messungen (siehe Abb. 19,

Hennigssymposium 2022). Umso höher der Phasen-Synchronisationsvektor ist, desto besser und unbeeinflusst ist die gemessene Einzelfunktion (siehe Abb. 19). Der Vergleich der Amplituden mit den Phasen-Synchronisationsvektoren und Phasen-Verschiebungsvektoren ermöglicht eine weitere Differenzierung in vestibuläre (durch zum Beispiel Haarzellverluste) oder neuronale Störungen [51]. Der Phasen-Verschiebungsvektor ist der Differenzvektor der Phasen-Synchronisationsvektoren [52].

Die automatisierte Auswertung der Daten ergab für den rechtsseitigen Phasen-Synchronisationsvektor einen Mittelwert von 15,34 mit einer Standardabweichung von 4,76 und linksseitig einen Mittelwert von 15,61 mit einer Standardabweichung von 4,0. Rechts lag der Median bei 17,56 und links bei 17,33. Der statistische Test ergab einen p-Wert von 0,94 bei $F(2,52) = 0,076$ zwischen den rechten und linken PSV (siehe Abb. n10 PSV Box) – damit existiert kein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und linken Seite.

Der Phasen-Verschiebungsvektor DSV der Patienten mit MS lag bei einem Mittelwert von 4,66 mit einer Standardabweichung von 2,14 und einem Medianwert von 4,43. Das Statistikprogramm analysierte dabei rechts 2 und links 4 Ausreißer und in der Gesamtdarstellung addiert ergaben sich 6 Ausreißer – jeweils unterhalb des unteren Whiskers. Beim DSV Wert wiederum gab es einen Ausreißer oberhalb des Whiskers.

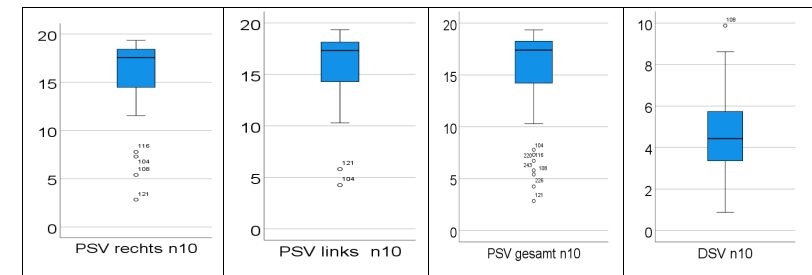


Abbildung 24: Boxplots der PSV rechts und links, gesamt und DSV.

4.2.2 Ergebnisse der cVEMP Messung

Wie schon zuvor beschrieben, erfolgt die Auslösbarkeit der cVEMPs über einen inhibitorischen Muskelreflex – im Gegensatz zum exzitatorischen Muskelreflex der oVEMPs. Somit muss zuerst eine stabile Muskelvoranspannung vorhanden sein, bevor der Reflex auch ausgelöst werden kann. Konnten bei den oVEMPs noch alle Patienten eingeschlossen werden, so

musste bei den cVEMPs ein Patient ausgeschlossen werden, da dieser nicht in der Lage war, einen entsprechenden Muskeltonus für die Messdauer aufrechtzuerhalten. Bei anderen Patienten war der Muskeltonus wiederum grenzwertig. Aus den bis dato veröffentlichten Daten zu den VEMPs Messungen wird sehr deutlich sichtbar – dass diese neue Technik eine viel bessere Messgenauigkeit der oVEMPs liefert, als diese in der Literatur beschrieben werden. Auch wenn der spätere Fokus nicht auf die cVEMPs gerichtet wird, so werden diese Ergebnisse der Form halber dennoch aufgeführt.

p13 Amplituden und Latenzen

Bei den cVEMPs zeigt sich sowohl bei 13 ms (positiver Wert, p13) als auch bei 23 ms (negativer Wert n23) eine entsprechende Wellenausprägung. Diesen Wellenausprägungen werden dabei ein Amplitudenwert und eine Latenz zugeordnet.

In der reduzierten Patientengruppe (N=26) war der Mittelwert der rechten p13-Amplitude 40,50 μV mit einer Standardabweichung von 28,7 μV , dem gegenüber ergab sich links ein Mittelwert von 43,4 μV mit einer Standardabweichung von 30,0 μV . Der Median lag rechts bei 36,4 μV und links bei 38,9 μV . In der Latenzauswertung der p13 ergab sich rechts ein Mittelwert von 13,7 ms bei einer Standardabweichung von 2,4 ms bzw. links ein Mittelwert von 14,3 ms und einer Standardabweichung von 2,3 ms. Dabei war der Median rechts bei 13,6 ms bzw. links bei 14,4 ms. In der Gesamtschau ergab sich ein Mittelwert der p13 Amplitude von 42,0 μV mit einer Standardabweichung von 28 μV und einem Median von 39,3 μV sowie einen Latenzmittelwert von 14,0 ms mit einer Standardabweichung von 2,3 ms und einem Median von 14,0 ms.

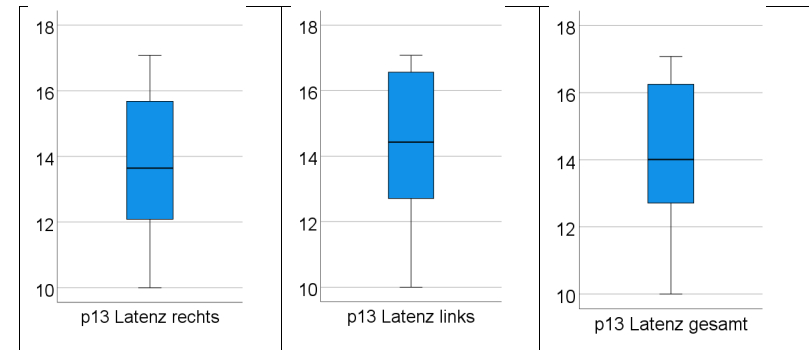
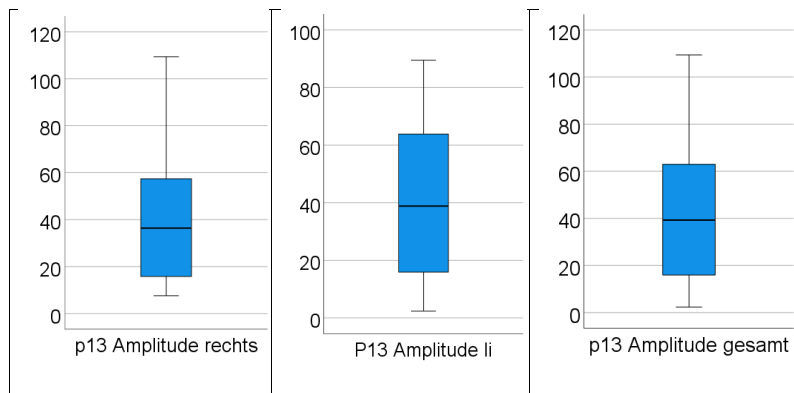


Abbildung 25: Boxplots der p13 Auswertung rechts, links und gesamt.

Der statistische Test zur Prüfung der Seitenunterschiede ergab einen p-Wert von 0,84 bei $F(2,50) = -0,202$ (Amplitude) und einen p-Wert von 0,60 bei $F(2,49,7) = -0,523$ (Latenz). Dementsprechend sind die Verteilungen von Amplitude und Latenz im Seitenvergleich nicht signifikant unterschiedlich. Da der zuvor durchgeführte Levene Test einen signifikanten Unterschied in der Varianzhomogenität der Latenzverteilung (rechts vs. links) festgestellt hatte, erfolgt die statistische Prüfung laut SPSS Programm auf einem reduzierten df von 49,7 anstatt 50.

In der Analyse der Amplituden und Latenzwerte gab es keine Ausreißer.

n23 Amplituden und Latenzen

Analog zur p13 Welle wurden für die n23 Welle rechts ein Amplitudenmittelwert von 55,0 μV mit einer Standardabweichung von 34,6 μV und einem Median von 42,8 μV bzw. links ein Amplitudenmittelwert von 58,0 μV mit einer Standardabweichung von 37,4 μV und einem Median von 56,3 μV gemessen. In der Latenzauswertung der n23 ergab sich rechts ein Mittelwert von 20,3 ms bei einer Standardabweichung von 2,7 ms bzw. links ein Mittelwert von 20,3 ms und einer Standardabweichung von 2,6 ms. Dabei war der Median rechts bei 20,7 ms bzw. links bei 21,2 ms. In der Gesamtschau ergab sich ein Mittelwert der n23 Amplitude von 57,1 μV mit einer Standardabweichung von 35 μV und einem Median von 54,3 μV sowie einem Latenzmittelwert von 20,3 ms mit einer Standardabweichung von 2,6 ms und einem Median von 20,8 ms.

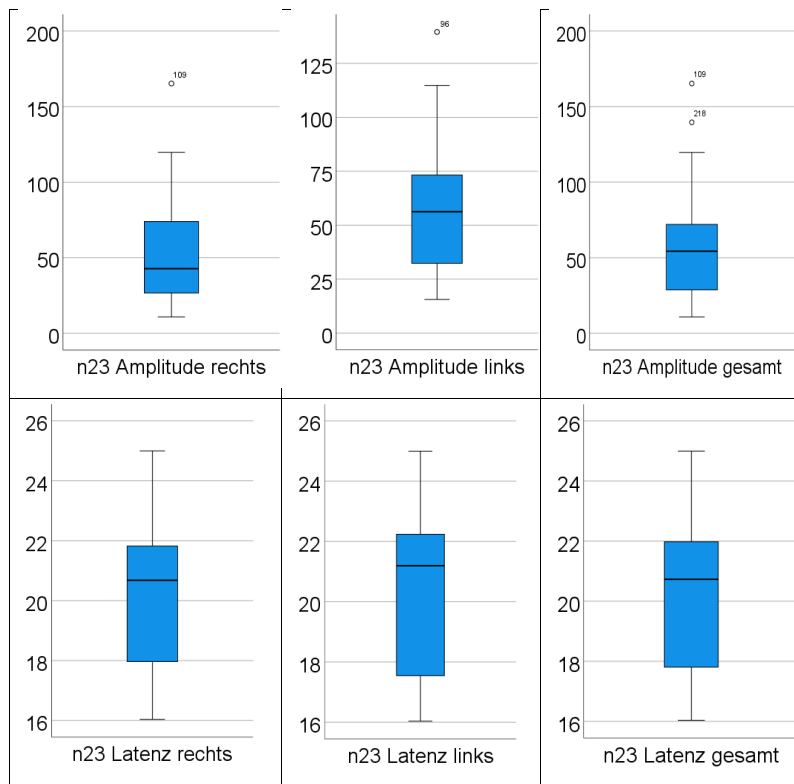


Abbildung 26: Boxplots der n23 Auswertung rechts, links und gesamt.

Der statistische Test zur Prüfung der Seitenunterschiede ergab einen p-Wert von 0,84 bei $F(2,50) = -0,208$ (Amplitude) und einen p-Wert von 0,99 bei $F(2,50) = -0,018$ (Latenz). Dementsprechend sind die Verteilungen von Amplitude und Latenz im Seitenvergleich nicht signifikant unterschiedlich. Nur in der n23 Amplitudenverteilung gab es jeweils rechts und links einen und in der Gesamtdarstellung zwei Ausreißer nach oben.

Bei Darstellung der AR in der cVEMP Registrierung werden in der Literatur zwei unterschiedliche Maße beschrieben – einmal ohne und einmal mit der Berücksichtigung der Muskelvoranspannung. Wie schon zuvor beschrieben sind die cVEMPs inhibitorisch ausgelöste Reflexantworten, deren registrierte Amplituden von der Voranspannung des M. sternocleidomastoideus abhängig sind. Die Messsoftware berücksichtigt diesen Umstand

entsprechend und es werden zwei Werte für die AR automatisch bestimmt. Einmal der unkorrigierte Wert AR_{uncorr} und einmal der korrigierte Wert AR_{corr} . Erschwerend kam in dieser Studie hinzu, dass einige Patienten damit Probleme hatten, diese Muskelvoranspannung während der Messzeit aufrechtzuhalten.

War bei den oVEMPs die n10 Amplitude, die in der Berechnung der AR genutzt wird, so wird die AR bei den cVEMPs über die Differenz der p13-n23 Amplitude bestimmt – nach der gleichen Notation, wie bei den oVEMPs. Da das Potenzial von p13 positiv und das Potenzial von n23 negativ ist, ergibt sich aus der Berechnung die Addition von p13 und n23 (zweimal negativ ergibt positiv $\rightarrow 10 - 10 = 20$). Alle Ergebnisse der AR sind dabei dimensionslos.

Aus der Analyse der AR ergeben sich für die korrigierten Werte ein Mittelwert von 0,30 bei einer Standardabweichung von 0,19 und einem Median von 0,26. Demgegenüber sind unkorrigiert ein Mittelwert von 0,20 bei einer Standardabweichung von 0,13 sowie einem Median von 0,18 ermittelt worden.

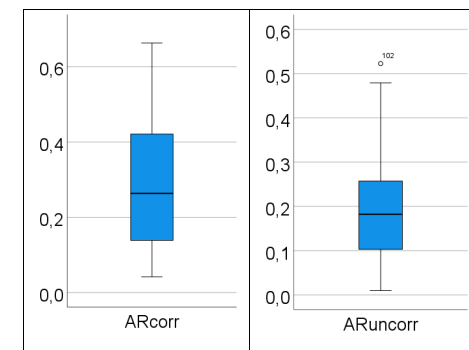


Abbildung 27: Boxplots AR_{corr} und AR_{uncorr} .

Nur in der unkorrigierten Analyse ergab sich ein Ausreißer nach oben.

Ergebnisse aus der single sweep Analyse

Wie bereits zuvor unter Kap. 4.2.1 beschrieben, ermöglicht die Auswertung der Phasen-Synchronisationsvektoren eine Darstellung der Signalstabilität und Einflüsse der Einzelsignale der VEMP Messungen (siehe Abb. 19, Hennigssymposium 2022). Umso höher der Phasen-Synchronisationsvektor ist, desto besser und unbeeinflusster ist die gemessene Einzelfunktion (siehe Abb. 19). Der Vergleich der Amplituden mit den Phasen-Synchronisationsvektoren und

Phasen-Verschiebungsvektoren ermöglicht eine weitere Differenzierung in vestibuläre (durch zum Beispiel Haarzellverluste) oder neuronale Störungen [51]. Der Phasen-Verschiebungsvektor ist der Differenzvektor der Phasen-Synchronisationsvektoren.

Die automatisierte Auswertung der Daten ergab für den rechtsseitigen Phasen-Synchronisationsvektor einen Mittelwert von 8,12 mit einer Standardabweichung von 4,41 und linksseitig einen Mittelwert von 9,20 mit einer Standardabweichung von 4,80. Rechts lag der Median bei 7,77 und links bei 8,09. Der statistische Test ergab einen p-Wert von 0,382 bei $F(2,48) = 0,883$ zwischen den rechten und linken PSV (siehe Abb. PSVc Box) – damit existiert kein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und linken Seite. In der Gesamtbetrachtung ergab sich ein PVS Mittelwert von 8,71 mit einer Standardabweichung von 4,50 und einem Median von 8,71. Da der Mittelwert und der Median gleich sind, ergibt sich hieraus auch eine Schiefe von fast 0 (exakt 0,057). Da die Kurtosis jedoch nicht 0, sondern 0,838 ist, sind die Daten nur fast normalverteilt. In der Analyse ergab sich ein DSV Mittelwert von 8,07 mit einer Standardabweichung von 6,04 und einem Median von 6,70.

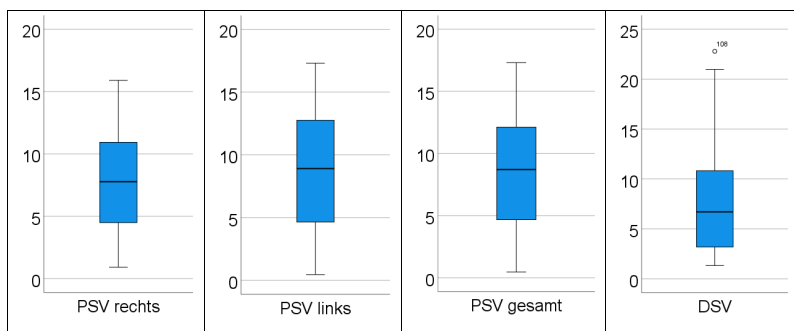


Abbildung 28: Boxplots der PSV rechts und links mit DSV.

Nur in der Verteilung des DSV ergab sich ein Ausreißer nach oben.

4.3 Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs

Aus dem Kollektiv von 27 Patienten mit MS wurden 16 Patienten so ausgewählt, dass sie altersbetrachtet vom Normkollektiv aus [53] sich nicht signifikant unterscheiden.

Zur Darstellung der gemessenen und berechneten Ergebnisse die nachstehende Tabelle genutzt. Neben den klassischen Werten wie Amplitude, AR und Latenz werden noch die 4

Parameter aus der single sweep Berechnung (PSV_{re} , PSV_{li} , PSV_{ges} und DSV) sowie der LSD Wert beschrieben. Der statistische Test zur Signifikanzprüfung der seitenbezogenen Werte in der Patientengruppe war weder in der n10 Amplitude, n10 Latenz noch im PSV Wert signifikant auffällig.

In der nachstehenden Tabelle 4 sind spaltenweise Mittelwert, Standardabweichung, Median und das Konfidenzintervall der Patientendaten aufgeführt. In der Zeile Normgruppe wird der p-Wert aus dem Vergleich zwischen der Patienten- mit der Probandengruppe aufgeführt. Fett dargestellt sind signifikante Unterschiede.

	Mittelwert	Std	Median	p- Wert (19)	Normgruppe 95% Konfidenzintervall	
					unten	oben
n10 Ampl. rechts	18,55	7,36	19	0,48	14,63	22,47
n10 Ampl. links	15,98	6,44	16,51	0,05	12,55	19,41
n10 Ampl. gesamt	17,26	6,93	18,05	0,05	14,77	19,77
n10 Latenz rechts	12,67	3,87	11,25	0,03	10,61	14,74
n10 Latenz links	13,24	4,62	11,51	< 0,001	10,78	15,7
n10 Latenz gesamt	12,96	4,2	11,25	< 0,001	11,44	14,47
AR	0,19	0,22	0,11	0,006	0,07	0,31
LSD	-0,25	0,56	-0,21	0,128	-0,55	0,04
PSV rechts	16,86	3,33	18,01	0,008	15,08	18,63
PSV links	16,23	3,16	17,33	0,001	14,54	17,92
PSV gesamt	16,54	3,21	17,57	0,001	15,39	17,7
DSV	5,41	2,81	4,52	0,03	3,91	6,91

Tabelle 4: Darstellung der ausgewerteten Daten der MS Patienten mit Mittelwert, Standardabweichung (Std), Median und 95% Konfidenzintervall. Vergleich p-Wert (Signifikanzprüfung) gegenüber Normprobanden [53].

	Mittelwert	Std	Median	95% Konfidenzintervall	
				unten	oben
n10 Ampl. rechts	19,89	8,11	19,85	17,83	21,95
n10 Ampl. links	20,45	9,32	20,88	18,09	22,82
n10 Ampl. gesamt	20,6	8,9	21,2	19,4	22,0
n10 Latenz rechts	10,52	0,79	10,52	10,32	10,73
n10 Latenz links	10,52	0,80	10,52	10,32	10,73
n10 Latenz gesamt	10,6	0,8	10,7	10,5	10,8
AR	0,06	0,05	0,06	0,05	0,08
LSD	0,02	0,43	0,0	-0,71	0,11
PSV rechts	19,88	4,1	19,03	18,84	20,92
PSV links	19,81	3,9	18,8	18,82	20,80
PSV gesamt	19,8	3,9	19,0	19,1	20,6
DSV	4,1	3,8	3,7	3,1	5,1

Tabelle 5: Darstellung der Daten der Normprobanden mit Mittelwert, Standardabweichung (Std), Median und 95% Konfidenzintervall aus [53].

Im Vergleich zur Normgruppe zeigte sich n10 Latenz verlängert und die n10 Amplitude war reduziert.

Mit einer n10 Amplitude links mit einem Mittelwert von $15,98 \pm 6,44 \mu\text{V}$ (Normprobanden: $20,45 \pm 9,32 \mu\text{V}$) und einer n10 Amplitude gesamt mit einem Mittelwert von $17,26 \pm 6,93 \mu\text{V}$ (Normprobanden: $20,6 \pm 8,9 \mu\text{V}$) zeigte sich jeweils mit einem p-Wert von 0,05 grenzwertig signifikant unterschiedlich von der Normgruppe. Dahingegen zeigte sich die n10 Amplitude rechts mit einem Mittelwert von $18,55 \pm 7,36 \mu\text{V}$ und einem p-Wert von 0,48 nicht signifikant verschieden von der Normgruppe.

Hochsignifikante Ergebnisse zeigten die n10 Latenz gesamt und links mit einem p-Wert von $<0,001$, die n10 Latenz rechts war signifikant mit einem p-Wert von 0,03. Wie bereits in vorherigen Arbeiten beschrieben, konnte auch hier die bei MS bekannte n10 Latenzverlängerung dargestellt werden mit einer n10 Latenz (gesamt) von $12,96 \pm 4,2 \text{ ms}$ im Vergleich zur Normprobandengruppe $10,6 \pm 0,8 \text{ ms}$ (gesamt).

Auch die AR, PSV und DSV zeigten sich signifikant unterschiedlich im Vergleich zur

Normgruppe. Die AR zeigte sich mit einem Wert von $0,19 \pm 0,22$ (im Vergleich zu $0,06 \pm 0,05$ der Normprobanden) erhöht, der PSV war erniedrigt ($16,54 \pm 3,21$ PSV gesamt MS Patienten vs. $19,8 \pm 3,9$ PSV gesamt Normprobanden) und der DSV erhöht ($5,41 \pm 2,81$ PSV gesamt MS Patienten vs. $4,1 \pm 3,8$ PSV gesamt Normprobanden). Die LSD zeigte sich mit $-0,25 \pm 0,56$ (vs. $0,02 \pm 0,43$ der Normprobanden) verringert, jedoch nicht signifikant verändert.

4.4 Die Fragebögen

Anhand der Fragebögen DHI und HAQUAMS, sowie dem EDSS Score war eine genauere Differenzierung der Symptomausprägung der Patienten möglich. Ergänzt wurden die Fragebögen noch mit individuellen Fragen bzgl. der aktuellen Therapie, aktuellen Medikation und die aktuelle Nutzung von Hilfsmitteln. 20 der 27 Probanden beantworteten die Fragebögen komplett.

Zwei Patienten hatten einen aktuellen Schub. Vier der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der VEMPs Messung eine Kortisonstoßtherapie, vier der Patienten hatten die Therapie pausiert und die verbleibenden Patienten standen unter weiterer immunmodulierender Therapie. Sieben der Probanden benutzen Hilfsmittel wie zum Beispiel einen Gehstock oder einen Rollator.

EDSS Score:

Der vom behandelnden Neurologen/in ermittelte EDSS Score (siehe Kap. 3.5.1) der Patienten hatte einen Mittelwert von 2,26 mit einer Standardabweichung von 1,5 und einem Median von 1,5. Das Minimum lag bei 1 und das Maximum bei 6,5, das 95% Konfidenzintervall betrug 1,6 bis 2,9.

HAQUAMS:

Wie schon zuvor unter Kap. 3.5.2 beschrieben besitzt der HAQUAMS Fragebogen unterschiedliche Einteilungen. Frage 1 und 2 beziehen sich auf die aktuelle Situation verglichen mit der vorherigen Situation. Frage 3 definiert Hauptbeschwerden – unterteilt in Rang 1, 2 und 3. In Frage 10 wird die Sehfähigkeit skaliert und in Frage 38 wird die allgemeine Beeinträchtigung abgefragt. Alle anderen 7 Merkmale beinhalten mehrere Fragen und bilden Subskalen. Bei der Beantwortung der Fragen gibt es 5 Ränge, von 1 „gar nicht“ bis 5 „sehr“.

Frage 1 „Im Vergleich zu der Situation vor 1 Jahr...“ gaben 16% eine bessere, 58% eine gleichbleibende und 26% eine schlechtere Gesundheitssituation an. Eine „viel bessere“ oder „viel schlechtere“ Gesundheitssituation gab es laut Auswertung nicht.

Frage 2 „Im Vergleich zu der Situation vor 4 Wochen ...“ gaben 5% eine bessere, 84% eine gleichbleibende und 11% eine schlechtere Gesundheitssituation an.

In Frage 3 konnten die Patienten ihre drei Hauptbeschwerden in absteigender Reihenfolge angeben. 17% der Patienten gaben keine Hauptbeschwerden, 33% der Patienten gaben Müdigkeit als primäres Hauptsymptom im Rang 1, 25% der Patienten gaben Konzentrationsstörungen als sekundäres Hauptsymptom im Rang 2 und 20% der Patienten gaben Sehstörungen als tertiäres Hauptsymptom in Rang 3 an. Beschwerden in den Kategorien „Schmerzen“ und „Alleinsein“ wurden gar nicht angegeben.

Merkmal	1. Rang	2. Rang	3. Rang
Gehen	11%	19%	7%
Spastik/steife Beine	6%	0%	13%
Koordinationsstörungen	0%	13%	0%
Missempfindung	6%	0%	13%
Schmerzen	0%	0%	0%
Blasenkontrolle	0%	6%	7%
Sehstörungen	6%	0%	20%
Müdigkeit	33%	6%	7%
Konzentrationsstörungen	17%	25%	7%
Schlechte Stimmung	6%	6%	0%
Alleinsein	0%	0%	0%

Tabelle 6: Darstellung der Hauptbeschwerden Frage 3 (jeweils in Relation zu der Anzahl der Teilnehmer) nach dem HAQUAMS Score.

Frage 38 befasste sich mit der „Allgemeinen Beeinträchtigung“ und fokussierte auf die Bewertung, wie massiv die MS Erkrankung ihr normales Leben beeinflusst. 37% gaben wenig, 32% eine geringe, 26% mäßig und 5% eine ziemliche Beeinträchtigung an.

Die nachstehende Tabelle 6 zeigt nun das Ergebnis der Subskalen, untergliedert in Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler Wert an. Um eine Vergleichbarkeit unter den Subgruppen zu erreichen (Subgruppen enthalten unterschiedliche Anzahl von Fragen, von einer Unterfrage (Frage 10) bis zu 8 Unterfragen (Frage 30 bis Frage 38 für die Subgruppe Stimmung), wurde die kumulative Summe durch die Anzahl der Fragen geteilt.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimaler Wert	Maximaler Wert
Missempfindungen	1,7	1,0	1,5	1	4
Müdigkeit / Denken	2,5	1,2	2,25	1	4
Sehen	2,2	1,1	2	1	4
Bew. untere Extremitäten	2,1	1,2	2	1	4,5
Bew. oberer Extremitäten	1,6	0,8	1,2	1	3,4
Blase / Darm / Sexualität	1,8	1,0	1,3	1	3,67
Kommunikation	1,6	0,8	1,3	1	3,5
Stimmung	1,7	1,0	1,5	1	4

Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse unterteilt in Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimalem und maximalem Wert.

Die Frage 15 beschäftigte sich mit der Angabe, bis zu welcher Strecke man gehen kann. Der Patient konnte hier von „gar nicht“ bis „über 1 km“ angeben. 78% der Patienten gaben in dieser Frage eine Gehstrecke von über 1 km, 5% von maximal 500m und 17% von maximal 100 m an.

Aus der Tabelle erkennt man, dass sämtliche Mittelwerte größer als die Mediane sind. Dementsprechend sind dies alle rechtsschiefe Verteilungen.

Dizziness Handicap Inventory, DHI Fragebogen:

In dem DHI Score kann man die Gesamtsumme und die drei Untergruppen separat beurteilen. 21% der Probanden gaben keine Beschwerden (0 Punkte) an, während 79% welche angaben. Die Höhe der Punktzahl korreliert mit dem Schweregrad der Symptomausprägung. Die maximale Punktzahl eines Probanden lag bei 78 von maximal 100 Punkten. Der Mittelwert des gesamten DHI Scores betrug 16,8 mit einer Standardabweichung von +/- 20,00. Der Median lag bei 12.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimaler Wert	Maximaler Wert
Physisch	5,7	6,6	4	0	28
Funktionell	6,2	9,1	4	0	32
Emotional	4,9	5,8	2	0	18
Gesamt	16,8	20	12	0	78

Tabelle 8: Verteilung der Ergebnisse des DHI Scores.

Aus der Tabelle erkennt man, dass sämtliche Mittelwerte größer als die Mediane sind. Dementsprechend sind dies alle rechtsschiefe Verteilungen.

4.5 MRT Befunde

Bei 22 MS Patienten haben wir zudem die MRT Befunde im ungefähren Zeitraum der Messung ausgewertet. Neben zwei Patienten, die an einem Ort (einmal juxtakortikal und einmal periventrikulär) Läsionen hatten, ließen sich bei 20 Patienten an multiplen Orten (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell und spinal), bei vereinzelt Probanden auch mehrfach an einem Ort, Läsionen nachweisen.

4.6 Korrelationsanalysen

Wie schon zuvor beschrieben wurden die Korrelationsanalysen bei skalenbasierten Variablen mit der Pearson's Korrelation und die rangbasierten Variablen mittels Kendall Tau berechnet. Die Signifikanzprüfung der Korrelation erfolgte zweiseitig auf dem Niveau von $\alpha = 0,05$.

Des Weiteren wurden in die Korrelationsanalyse nur die oVEMP basierten Daten inkludiert. Somit ergeben sich die nachstehenden Tabellen 8 bis 10. In diesen Tabellen werden nicht signifikante Ergebnisse mit n.s. abgekürzt. Bei signifikanter Korrelation gibt es wiederum zwei unterschiedliche Beschreibungen – einmal für negative Korrelation mit neg. sig. und positive Korrelation mit pos. sig. .

Zwei der drei Tabellen haben in der Zeile und Spalte gleiche Variablen. Somit ergibt sich eine gespiegelte Matrix mit einer Diagonalen. Oberhalb und unterhalb der Matrix sind die Einträge gleich und es wurde nur der untere Teil der Korrelationsmatrix ausgefüllt.

	n10AmpRe	n10AmpLi	n10LatRe	n10LatLi	AR	LSD	PSV_Re	PSV_Li	DSV
n10AmpRe	<i>J.</i>								
n10AmpLi	pos sig	<i>J.</i>							
n10LatRe	n.s.	n.s.	<i>J.</i>						
n10LatLi	n.s.	n.s.	pos sig	<i>J.</i>					
AR	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<i>J.</i>				
LSD	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<i>J.</i>			
PSV_Re	pos sig	pos sig	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<i>J.</i>		
PSV_Li	pos sig	pos sig	n.s.	n.s.	neg. sig	n.s.	pos sig	<i>J.</i>	
DSV	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	pos sig	n.s.	n.s.	n.s.	<i>J.</i>

Tabelle 9: Korrelationsanalyse skalenbasierter Variablen.

	n10AmpRe	n10AmpLi	n10LatRe	n10LatLi	AR	LSD	PSV_Re	PSV_Li	DSV
DHI ges.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DHI phy	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DHI funk	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DHI emot	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Missempf	neg. sig	neg. sig	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Müdigkeit	n.s.	n.s.	n.s.	pos. sig	n.s.	n.s.	neg. sig	n.s.	n.s.
Bew_u	neg. sig	n.s.	pos. sig	n.s.	n.s.	n.s.	neg. sig	n.s.	n.s.
Bew_o	neg. sig	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	neg. sig	n.s.	n.s.
Blase	neg. sig	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	neg. sig	n.s.	n.s.
Kommu	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 10: Korrelationsanalyse skalenbasierter Variablen mit rangbasierten Variablen.

	DHI ges.	DHI phy	DHI funk	DHI emot	Missempf	Müdigk	Bew_u	Bew_o	Blase	Kommu
DHI ges.	<i>J.</i>									
DHI phy	pos. sig	<i>J.</i>								
DHI funk	pos. sig	pos. sig	<i>J.</i>							
DHI emot	pos. sig	pos. sig	pos. sig	<i>J.</i>						
Missempf	pos. sig	n.s.	pos. sig	n.s.	<i>J.</i>					
Müdigkeit	pos. sig	pos. sig	n.s.	n.s.	pos. sig	<i>J.</i>				
Bew_u	pos. sig	n.s.	n.s.	n.s.	pos. sig	pos. sig	<i>J.</i>			
Bew_o	pos. sig	pos. sig	n.s.	n.s.	pos. sig	pos. sig	pos. sig	<i>J.</i>		
Blase	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	pos. sig	pos. sig	pos. sig	pos. sig	<i>J.</i>	
Kommu	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	pos. sig	n.s.	pos. sig	n.s.	<i>J.</i>

Tabelle 11: Korrelationsanalyse mit rangbasierter Variable.

5. Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit wurden VEMPs an Patienten mit Multipler Sklerose, einer Krankheit aus dem neurologischen Formenkreis der chronisch degenerativen Erkrankungen, gemessen und in einem weiteren Teil mit einem gesunden Probandenkollektiv verglichen.

VEMPs weisen mit einem voranschreitenden Alter eine physiologische Abnahme der Amplituden [16] durch eine progressive Degeneration des vestibulären Systems auf. Sowohl periphere (Verlust von Haarzellen [95]) als auch zentrale Komponenten des Reflexbogens (Scarpa Ganglion [88], vestibulären Kernen im Hirnstamm [3]) prägen diese Degeneration. Wesentliches Problem der aktuellen Literatur ist die Tatsache, dass oftmals unterschiedliche Gruppen gematcht werden. Ältere Normprobanden haben – wie schon zuvor beschrieben – demnach schon per se geringere Amplituden und erhöhte Latenzen, welche gleichzeitig auch Merkmale von jungen Patienten mit MS sind. Ein Vergleich mit jüngeren Patienten mit MS ist demnach suboptimal [100]. Um diesen Bias zu vermeiden, wurden in dieser Studie bewusst altersgleiche Gruppen gewählt, um mögliche altersunabhängige Unterschiede aufzuzeigen.

Wir führten sowohl cVEMPs als auch oVEMPs Messungen an Patienten mit MS durch und verglichen diese mit einer vorhandenen Normprobandengruppe. Während bei allen Probanden die taktil ausgelösten oVEMPs gemessen werden konnten, zeigte sich, dass die Messung der cVEMPs bei den Patienten durch eine geringere Validität geprägt waren und dass die benötigte Muskeltension nur erschwert erreicht werden konnte. Zudem wurde bereits in der Literatur eine geringere oder auch nicht signifikante Veränderung der cVEMPs beschrieben ([48] und [42]), sodass die Messung der oVEMPs in dieser Arbeit hauptsächlich Anwendung fanden und ein geeigneteres Mittel in der neurologischen Diagnostik zu sein scheint. In Kombination mit der neuen Analysemethode (PSV, DSV) der Einzelreizantworten scheint diese oVEMP Messung sogar das Potenzial eines prognostischen Parameters zu besitzen, indem weitere differenzierte Aussagen über den „nervalen Status“, z.B. eine akute Demyelinisierung, anhand von vor allem der n10 Latenz und dem neuen Parameter PSV getroffen werden könnten. In Kombination mit einer möglichen Asymptomatik bei RRMS Patienten oder auch unauffälligen MRT Befunden hätte dies vielleicht neben der erweiterten Diagnosestellung auch weitere therapeutische Konsequenzen.

5.1 Einzelergebnisse

Wie bereits in dem Kapitel „Beispielhafte Einzelergebnisse“ beschrieben, wurden in dem ersten Beispiel eine Patientin mit MS und ein Normproband verglichen. Obwohl sich beide Amplituden der Messungen kaum unterscheiden (Abbildung 20), erkennt man einen

deutlichen Unterschied der Wellenausprägung in den Einzelreizableitungen bzw. in den single sweeps. Liegen die Amplituden noch oberhalb des Mittelwertes der gesunden Probanden [53], so sind die Latenzen deutlich erhöht. Die Breite der n10 Welle ist dabei vom Latenzjitter abhängig und kann als Desynchronisation der Reizantwort gewertet werden. Beim Normprobanden fällt die Wellenausprägung gegenüber der Patientin merklich kleiner aus und lässt somit eine „synchrone“ Reizantwort vermuten. Dieser Unterschied (große vs. kleine Wellenausprägung) wird dabei über den neuen PSV Wert erfasst und zeigt dabei deutliche Differenzen zum Normkollektiv. Aus einem kleinen Wert des PSV erkennt man eine nervale Desynchronisation der Reizweiterleitung.

In der Abbildung 21 wurden nun zwei weitere oVEMP Messungen von Patienten mit MS gezeigt, bei denen eine signifikante Latenzverschiebung der n10 Welle vorliegt. Sind die beidseitigen Wellenmorphologien im gemittelten Signal in (A) noch sehr synchron, so verlaufen diese beiden Kurven in (B) deutlich weniger synchron. Die Ursache für dieses Verhalten wird dabei wieder in der Breite der Wellenausprägung im Bereich der n10 Amplitude der single sweeps Analyse deutlich sichtbar. Ist die Wellenausprägung in Abbildung 21A noch recht schmal und synchron (analog zur Abbildung 20B) mit einem normvarianten PSV, so verläuft sie in Abbildung 21B (analog zur Abbildung 20A) deutlich breiter und desynchron mit einem kleinen PSV. Die deutliche Latenzverzögerung kann dabei mit einer Demyelinisierung gut beschrieben werden. Im Fall des Patienten von Abbildung 21A ist dieser Zustand sehr stabil und lässt eine reizsynchrone Verarbeitung vermuten. Demgegenüber hat der Patient in Abbildung 21B einen deutlichen Latenzjitter, der in Kombination mit der erhöhten Latenz auf eine Demyelinisierung der Remyelinisation schließen lässt. Der gezeigte Patient hat dabei in dieser Gruppe die längste Krankheitsgeschichte.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die neuen Parameter PSV und DSV vermutlich zusätzliche Informationen über den aktuellen Gesundheitszustand liefern, die bis dato nicht so bekannt waren.

5.2 Gruppenergebnis

5.2.1 oVEMPs Gruppenergebnis

Bei allen Patienten konnten die oVEMPs valide abgeleitet werden. Neben den literaturbekannten Werten von n10 Amplituden, n10 Latenzen und AR wurden auch die neuen Parameter LSD, PSV und DSV bestimmt. Die Patientengruppe (N=27) hatte dabei eine Altersspanne von 18 Jahre bis 67 Jahre. Ein Vergleich der gemessenen n10 Amplituden mit

Angaben aus der Literatur ist hier nicht möglich, da die mit der neuen Technik erfassten Amplituden deutlich größer sind, als in Literatur beschrieben ([51]). In der Patientengruppe wurden n10 Amplituden beidseits gemessen, deren seitengetrennte Analyse rechts einen Wert von 15,37 +/- 9,1 μ V und links einen Wert von 15,56 +/- 9,2 μ V ergaben. Der statistische Test zeigte mit $p < 0,804$ keine Signifikanz auf. Die aus den n10 Amplituden berechnete AR hatten einen Wert von 0,14 +/- 0,16, was auf eine homogene Auslösung beider Seiten schließen lässt. Die hier erfassten Werte sind zwar im Normbereich der Literatur [59] sind aber gegenüber den eigenen Normwerten aus Hecker et. al. 2022 [53] erhöht. Demgegenüber deutlich erhöht und im Einklang mit der Literatur waren die n10 Latenzen mit rechts 12,31 +/- 3,2 ms bzw. links 12,68 +/- 3,86 ms, ohne einen signifikanten Unterschied ($p < 0,79$). Der neue Wert LSD lag bei - 0,22 +/- 0,47 ms und war gegenüber der Normgruppe mit 0,0 +/- 0,4 ms auffällig.

Durch die im Vergleich mit den Normwerten vorhandenen Amplitudenwerten, welche verringert sind im Vergleich zu den Normprobanden aus [53], zeigte sich somit auch eine veränderte AR im Vergleich zu den Normprobanden. In der Gesamtgruppe zeigte sich in der seitengetrennten Analyse der n10 Amplituden kein relevanter Unterschied, wie wir ihn in dem Vergleich der Untergruppe darstellen konnten (siehe Kapitel 5.3 „Vergleich oVEMPs mit Normprobanden“), somit ist im Verlauf der Erkrankung bzw. steigendem Alter eine mögliche Gleichverteilung der beiden Seiten der n10 Amplituden zu vermuten. Die LSD deutet bei negativem Wert auf eine vermehrte Gewichtung der erhöhten n10 Latenz links hin, jedoch kann letztlich nicht genau beurteilt werden, ob dies aufgrund von einer möglicherweise vermehrten Demyelinisierung des rechten Utriculus zurückzuführen ist oder aufgrund des in der Gesamtgruppe vorhandenen höheren Alters und damit einhergehenden vermehrten Degeneration. Insgesamt ist ein Vergleich mit Werten aus der vorangegangenen Literatur nur eingeschränkt möglich, da die Durchführung, sowie Analysemethodik, die in dieser Arbeit Anwendung fand, sich unterscheidet und somit nicht direkt verglichen werden kann.

Die Werte PSV (seitengetrennt) und DSV aus der neuen Analysemethode ergaben rechts einen Wert von 15,34 +/- 4,76 bzw. links 15,61 +/- 4,0 bei einem p-Wert $< 0,94$ und für den DSV wurde zentral 4,66 +/- 2,14 ermittelt. Im Vergleich zu den Normdaten aus Hecker et. al. 2022 [53] befinden sich nur etwa 20% der PSV Werte im 95% Konfidenzintervall der Normdaten – 80 % befinden sich demnach unterhalb des Intervalls. Der DSV liefert dagegen normvariante Werte. Dies deutet auf eine symmetrische Ausprägung beider PSV Vektoren in der Gesamtbetrachtung.

Aus der Korrelationsanalyse der seitenbezogenen Merkmale zeigen sich signifikante positive Zusammenhänge in den n10 Amplituden, in den n10 Latenzen und in den PSV. Signifikant

positiv „kreuzkorreliert“ sind die Merkmale PSV mit den n10 Amplituden und der PSV mit dem DSV. Negativ „kreuzkorreliert“ ist nur der PSV mit dem AR. Diese Zusammenhänge scheinen auch sehr plausibel zu sein und bestätigen die Interpretationen.

5.2.2 cVEMPs Gruppenergebnis

Wie schon zuvor beschrieben wurden auch bei den Patienten cVEMPs gemessen, wobei sich die Validität der Erfassung deutlich von denen der oVEMPs unterscheidet. Als inhibitorischer Reiz wird für die cVEMP Messung eine Muskelvoranspannung des M. sternocleidomastoideus benötigt. Der Messaufbau sieht dabei vor, dass während der Messung der Kopf angehoben werden muss, damit zeitsynchron beide Seite zugleich erfasst werden können. Diese Messung konnte bei einem Patienten generell nicht durchgeführt werden und bei einigen anderen gab es massive Probleme mit dem Kopfanheben. Entsprechend wurden zwar Werte erfasst, aber deren Validität musste gleichzeitig in Frage gestellt werden. In der Literatur findet man analoge Ergebnisse deren Interpretation doch einige Fragen aufwerfen. So konnten Güven et. al. [48] in einer Gruppe mit 50 Patienten mit MS keine signifikanten Unterschiede in der cVEMP Ableitung finden. Ein ähnliches Ergebnis zeigten auch Gazioglu et al. [42] in ihren cVEMPs Messungen mit 18% Auffälligkeiten an 62 Patienten, wohingegen die oVEMP Messungen mit 45 % deutlich auffälliger waren. Auch berichteten die Autoren darüber, dass die Auffälligkeiten mit steigendem EDSS Score korrelierten. Der von Neurologen ermittelte EDSS Score der Patienten lag im Gruppenmittel bei 2,28 – und entsprechend gering gegenüber der Literatur.

Eine noch größere Abweichung zwischen oVEMPs (69% auffällig) und cVEMPs (8% auffällig) fanden Rosengren und Colebatch 2011 [93] in ihrer entsprechenden Studie. Später untersuchte man diese Diskrepanz mit dem Hinweis, dass vornehmlich Patienten mit einer internukleären Ophthalmoplegie in diese Studie eingeschlossen wurden [15].

Zusammenfassend kann man festhalten, dass insbesondere die oVEMPs als diagnostisches Werkzeug für Patienten mit MS als geeigneter erscheinen, verglichen mit den cVEMPs.

Die gemessenen cVEMPs hatten eine p13 Amplitude / p13 Latenz rechts von 40,5 +/- 28,7 μ V / 13,7 +/- 2,4 ms bzw. links 43,4 +/- 30,0 μ V / 14,3 +/- 2,3 ms. Die n23 Amplitude / n23 Latenz ergab rechts 55,0 +/- 34,6 μ V / 20,3 +/- 2,7 ms bzw. links 58,0 +/- 37,4 μ V / 20,3 +/- 2,6 ms. Die AR der cVEMPs wurde korrigiert mit 0,3 +/- 0,19 berechnet. Vergleicht man diese Werte mit den Normwerten aus [51] so kennt man eine gute Übereinstimmung mit den Latenzen, die Amplituden und die neuen Merkmale weichen jedoch deutlich hiervon ab. Sämtliche Seitenvergleiche zeigen eindeutig nicht signifikante Unterschiede.

5.3 Vergleich oVEMPs mit Normprobanden

Wie schon zuvor beschrieben, weisen VEMP Messungen bei MS Patienten in der Literatur oft einen Bias in der Altersbetrachtung auf. In der hier vorliegenden Studie war es entsprechend wichtig eine altersgerechte Gruppeneinteilung zu erhalten und diese mit den Daten aus Hecker et al. 2022 [53] zu vergleichen.

Entgegen der Tendenz in der Gesamtgruppe der Patienten, gibt es hier einen merklichen Seitenunterschied in den n10 Amplituden. Rechts konnten im Mittel 18,55 μV und links 15,98 μV registriert werden. Entsprechend erhöht war auch die AR mit 0,19 gegenüber der Gesamtpatientengruppe von 0,14. Auch wenn die n10 Amplituden in der reduzierten Patientengruppe seitenbetrachtet nicht signifikant unterschiedlich sind ($p < 0,36$), findet man eine grenzwertige Signifikanz zur Normprobandengruppe der linken Messseite mit einem p-Wert von exakt 0,05. Da der vestibulookuläre Reflex gekreuzt ist, bedeutet links gemessen das rechte Gleichgewichtsorgan. Da die n10 Amplituden in der Gesamtpatientengruppe ausgeglichen ist (liegen beidseits im Bereich von 15 μV), scheint hier ein schleichender Prozess vorzuliegen, der zuerst das rechte Gleichgewichtsorgan affiziert, bevor anschließend das Gleichgewichtsorgan der linken Seite betroffen ist.

Die n10 Latenzen und die neuen Merkmale PSV und DSV sind alle gegenüber den Normprobanden signifikant unterschiedlich.

Verfolgt man die embryonale Entwicklung des Ohrs beginnt die Entwicklung mit dem Ektoderm, woraus die Ohrplakode entsteht und sich weiter zum Ohrbläschen entwickelt. Daraus entstehen dann unter anderem die Makulaorgane, eine unterschiedliche Entwicklung der jeweiligen Seiten gibt es hier nicht [30]. Die Innervierung der Utriculi erfolgt vorrangig über den N. vestibularis superior. Auch die erhobenen Normdaten zeigen in den Amplituden bzw. PSV keinen wirklichen Unterschied und liegen im Bereich von 0,1 μV bzw. 0,07.

Tutar et al. [109] zeigten in ihrer Arbeit eine erhöhte Latenz der linken Seite bei MS Probanden. Sie konnten jedoch keine signifikanten Veränderungen der rechten oder linken Amplitude aufweisen. In einer anderen Studie von Kabel et al. [66] wurden signifikante Veränderungen der Latenzen und Amplituden in c- und oVEMPs beschrieben, jedoch wurde nicht genauer auf mögliche Seitendifferenzen der Amplituden eingegangen.

Warum die eine Seite vermehrt betroffen war, im Vergleich zur anderen Seite kann schlussendlich nicht genau erklärt werden, zur weiteren Einschätzungen werden weiterführende Studien mit einem größeren Patientenkollektiv benötigt.

5.4 Die Fragebögen

In dem HAQUAMS Score konnte noch einmal verdeutlicht werden, wie unspezifisch die MS Symptomatik sein kann. Führend unter den Hauptbeschwerden waren Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. Nachfolgend kamen die Sehstörungen. Einschränkungen beim Gehen, Spastik, Koordinationsstörungen, Missempfindungen, Blasenkontrolle oder eine schlechte Stimmung waren nachrangig.

Sowohl „Im Vergleich zu der Situation vor 1 Jahr...“, als auch „Im Vergleich zu der Situation vor 4 Wochen ...“ gab die Mehrheit eine gleichbleibende Gesundheitssituation an. Innerhalb der vier Wochen scheint sich nur für wenige Probanden eine bessere (5%) oder schlechtere (11%) Gesundheitssituation zu ergeben, innerhalb eines Jahres gaben jedoch 16% eine bessere an, jedoch auch 26% eine schlechtere Gesundheitssituation an. Eine „viel bessere“ oder „viel schlechtere“ Gesundheitssituation gab es laut der Auswertung nicht.

Sowohl der Progress der Erkrankung, als auch das „Ansprechen“ oder auch „nicht Ansprechen“ auf mögliche Therapieoptionen werden möglicherweise Faktoren für diese Ergebnisse sein.

Während 22% der Probanden keine Beschwerden im DHI Score angaben, hatten 78% Beschwerden. In der funktionellen Kategorie gaben die Probanden die höchste Punktzahl an, darauffolgend in der physischen Kategorie und emotionalen Kategorie. Bereits in dem vorherigen Fragebogen gaben die Probanden Sehstörungen als dritthäufigste Hauptbeschwerde an.

Trotz der Angabe von Beschwerden (jedoch bei der Mehrheit nur geringe Beschwerdelast beziehungsweise Beschwerden nur „zeitweise“) und unauffälligem vHIT aller Probanden zeigt die Messung der oVEMPs somit eine mögliche, sensitivere Diagnostikoption.

Die Validität der Fragebögen bestätigt auch die Korrelationsanalyse. Sie zeigt oftmals signifikant positive Zusammenhänge, zum Beispiel ein hoher Score im DHI „Emotion“ korreliert positiv mit einem hohen Score im DHI „funktionell“. Die gleiche Ausrichtung erkennt man auch im HAQUAMS Fragebogen.

Ein ganz anderer Blickwinkel erscheint in der Korrelationsanalyse der Subscores des HAQUAMS Fragebogens mit den physiologisch gemessenen oVEMP Merkmalen. Hier korrelieren 4 von 6 Subscores negativ mit der n10 Amplitude rechts und dem PSV. Dies bestätigt auch das Ergebnis der n10 Amplitudenunterschiede in der reduzierten Patientengruppe (junge Patienten mit hoher n10 Amplitude rechts = geringer Score)

gegenüber geringe n10 Amplitude rechts zum Beispiel in der Gesamtpatientengruppe (= höherer Score). Im DHI Fragenbogen gibt es hingegen keine Subscores, die mit den oVEMP Merkmalen signifikant korrelieren.

5.5 MRT Befunde

Bei 22 MS Patienten haben wir zudem die MRT Befunde im ungefähren Zeitraum der Messung ausgewertet. Patienten, die MRT-morphologisch mehrfache spinale Läsionen (7 Probanden) hatten, wiesen einen EDSS Score von 1 bis 5 auf. Trotz mehrfacher MR-morphologisch dargestellter spinaler Läsionen, hatten drei von ihnen einen EDSS Score von 1 und zwei einen EDSS Score von 1,5.

Interessant zu sehen ist, dass trotz multipler Läsionen spinal, aber auch periventrikulär, juxtakortikal und infratentoriell und hohen n10 Latenzen um die 19 und 20 ms ein Proband (männlich, 18 Jahre zum Zeitpunkt der Messung) mit einem EDSS Score von 1 einen niedrigen Behinderungsgrad vorweist. Genauere Informationen zur Symptomlast liegen bei dem Probanden nicht vor.

Auf der anderen Seite zeigte sich bei einem Probanden (männlich, 47 Jahre alt zum Zeitpunkt der Messung) mit einer im MRT dargestellten singulären Lokalisation im juxtakortikalen Bereich und einem EDSS Score von 4,5 erhöhte n10 Latenzen von 13,02 ms rechts und links.

In einer Arbeit von Cordani et al. [18] wurde eine Korrelation zwischen einer motorischen Einschränkung der Handbewegungen im Vergleich zur Ausprägung der Läsionen im MRT untersucht. Dort wurden 134 Normprobanden im Vergleich zu 366 Patienten mit MS (eine weitere Differenzierung der Unterform, sowie EDSS Score lag nicht vor) untersucht. Dort konnte gezeigt werden, dass strukturelle und funktionelle Veränderungen in der MRT Bildgebung mit einer motorischen Einschränkung einhergehen.

Aus der Arbeit geht jedoch nicht hervor, ob je nach Einschränkung der Handmotorik, dies auch mit dem EDSS Score korreliert und einer möglichen verstärkten Ausprägung der Läsionen.

Obwohl wie bereits zuvor beschrieben das Alter mit einer möglichen physiologischen Degeneration und somit Abnahme der Messung einhergeht zeigen beide Probanden auffällige Latenzen. Eine Korrelation zwischen Ausprägung der Läsionen, dem EDSS Score und der n10 Latenzen konnte hier nicht gezeigt werden. Möglicherweise spielt das Alter hier einen größeren Faktor oder einer vermehrte Remyelinisierung trotz hoher Latenzen bei dem jungen Probanden.

Eine Studie von 2024 [1] untersuchte an Kindern mit MS und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierten Erkrankung, ebenfalls eine demyelinisierende Erkrankung des ZNS, mögliche Kompensationsmechanismen. Mittels besonderer MRT Darstellung konnten Nervenfaserbündel rekonstruiert werden und somit weitere Aussagen über die strukturelle Verbindung erschlossen werden. Durch Magnetenzephalographie zur Darstellung von Magnetfeldern konnte die funktionelle Konnektivität beurteilt werden. Insgesamt wurde in der Studie eine mögliche adaptive funktionale Reorganisation in den Raum gestellt, welche ein möglicher Ansatz zur Erklärung der geringen Symptomlast des jungen Probanden trotz hoher n10 Latenzen sein könnte.

6. Schlussfolgerung

Mit der hier vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass insbesondere die taktil ausgelösten oVEMPs in Verbindung mit der single sweeps Analyse bereits Auffälligkeiten auch bei jungen MS Patienten mit niedrigem EDSS Score aufwiesen. Die Nutzung von cVEMPs für die MS Diagnostik scheinen hingegen nicht so geeignet zu sein.

Schon in den Ausführungen der Einzelfalldarstellungen konnte eindrucksvoll gezeigt werden, wie gut die neuen Merkmale PSV und DSV aus der single sweep Analyse die herkömmliche Methode ergänzen.

Literaturkonform fanden auch wir in unserer Studie erhöhte n10 Latenzen und eine erhöhte AR im altersgerechten Vergleich zur Normgruppe, welche sich jedoch im Gesamtgruppenvergleich der Patienten wieder nivellierte. Anfänglich war nur die n10 Amplitude links (rechter Utriculus) gegenüber der n10 Amplitude rechts deutlich reduziert – daher auch die erhöhte AR. Die genaue Ursache ist bisher ungeklärt und gleichzeitig korrelieren die n10 Amplitudenhöhe rechts und PSV negativ mit Subscalen aus dem HAQUAMS Fragebogen.

Durch die einfache Durchführung der Messung lässt sich diese Methode möglicherweise als neues Mittel in der Diagnostik der Multiplen Sklerose zuordnen und kann in den frühen Stadien der Erkrankung von Bedeutung sein. Vor allem bei Patienten mit möglichen Vorstufen der MS (RIS und CIS) wären dies interessante Gesichtspunkte zur weiteren Diagnostik. Die zwei in der Studie miteingeschlossenen CIS Probandinnen zeigten erhöhte n10 Latenzen bei normvarianter n10 Amplitude und geringere PSV Werte (von 14,21 bis 17,54). Perspektivisch könnte der PSV auch die Unsicherheit in der Diagnosestellung bzw. in der Verlaufskontrolle möglicherweise reduzieren.

Des Weiteren wurden auch zwei junge Patientinnen mehrfach über einen Zeitraum von 2 Jahren gemessen (ohne Darstellung der Ergebnisse) und es zeigte sich bei diesen Patienten keine Veränderungen in den oVEMP Merkmalen. Beide Patienten berichteten auch parallel, dass sich auch keine klinischen Veränderungen ergeben haben.

Abschließend sehen wir ein hohes Potenzial in der erweiterten oVEMP Diagnostik mit der kombinierten single sweep Analyse, sehen aber perspektivisch noch die Notwendigkeit von weiteren Studien.

7. Literaturverzeichnis

1. Al Dahhan NZ, Tseng J, de Medeiros C, Narayanan S, Arnold DL, Coe BC, Munoz DP, Yeh EA, Mabbott DJ (2024) Compensatory mechanisms amidst demyelinating disorders: insights into cognitive preservation. *Brain Commun* 6:fcae353
2. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA (2013) Systematic Review and Meta-Analysis of the Sero-Epidemiological Association between Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis. *PLOS ONE* 8:e61110
3. Alvarez JC, Díaz C, Suárez C, Fernández JA, González del Rey C, Navarro A, Tolivia J (1998) Neuronal loss in human medial vestibular nucleus. *Anat Rec* 251:431–438
4. Ascherio A, Munger KL (2007) Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology* 61:288–299
5. Bäärmhielm M, Olsson T, Alfredsson L (2014) Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Mult Scler* 20:726–732
6. Baloh RW, Kerber KA, Honrubia V (2011) Baloh and Honrubia's Clinical Neurophysiology of the Vestibular System, Fourth Edition. Oxford University Press, New York
7. Bartolomeo M, Biboulet R, Pierre G, Mondain M, Uziel A, Venail F (2014) Value of the video head impulse test in assessing vestibular deficits following vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:681–688
8. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2018) Das auditorische und das vestibuläre System. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-57263-4_11
9. Boenninghaus H-G, Lenarz T (2007) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 13. edition. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
10. Clarke AH (1998) Vestibulo-oculomotor research and measurement technology for the space station era. *Brain Research Reviews* 28:173–184
11. Colebatch JG, Halmagyi GM (1992) Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 42:1635–1635
12. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF (1994) Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 57:190–197
13. Colebatch JG, Rothwell JC (2004) Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clinical Neurophysiology* 115:2567–2573
14. Colebatch JG (2010) Sound conclusions? *Clinical Neurophysiology* 121:124–126
15. Colebatch JG (2012) Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 123:1693–1694
16. Colebatch JG, Govender S, Rosengren SM (2013) Two distinct patterns of VEMP changes with age. *Clinical Neurophysiology* 124:2066–2068
17. Compston A, Coles A (2008) Multiple sclerosis. *The Lancet* 372:1502–1517
18. Cordani C, Meani A, Esposito F, Valsasina P, Colombo B, Pagani E, Preziosa P, Comi G, Filippi M, Rocca MA (2020) Imaging correlates of hand motor performance in multiple sclerosis: A multiparametric structural and functional MRI study. *Mult Scler* 26:233–244
19. Curthoys I, Manzari L, Smulders Y, Burgess A (2009) A review of the scientific basis and practical application of a new test of utricular function – ocular vestibular – evoked myogenic potentials to bone-conducted vibration. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 29:179–186
20. Curthoys IS (2010) A balanced view of the evidence leads to sound conclusions. A reply to J.G. Colebatch “Sound conclusions?”. *Clinical Neurophysiology* 121:977–978
21. Curthoys IS, VULOVIĆ V, MANZARI L (2012) Ocular vestibular-evoked myogenic potential (oVEMP) to test utricular function: neural and oculomotor evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 32:41–45

22. Curthoys IS, Manzari L (2013) Otolithic disease: clinical features and the role of vestibular evoked myogenic potentials. *Semin Neurol* 33:231–237
23. Curthoys IS, Vulovic V, Burgess AM, Manzari L, Sokolic L, Pogson J, Robins M, Mezey LE, Goonetilleke S, Cornell ED, MacDougall HG (2014) Neural basis of new clinical vestibular tests: otolith neural responses to sound and vibration. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 41:371–380
24. Curthoys IS, Vulovic V, Burgess AM, Sokolic L, Goonetilleke SC (2016) The response of guinea pig primary utricular and saccular irregular neurons to bone-conducted vibration (BCV) and air-conducted sound (ACS). *Hearing Research* 331:131–143
25. Curthoys IS (2017) The new vestibular stimuli: sound and vibration—anatomical, physiological and clinical evidence. *Exp Brain Res* 235:957–972
26. Curthoys IS, Grant JW, Burgess AM, Pastras CJ, Brown DJ, Manzari L (2018) Otolithic Receptor Mechanisms for Vestibular-Evoked Myogenic Potentials: A Review. *Front Neurol* 9:366
27. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M-E, de Courten M, Matsoukas J, Apostolopoulos V (2017) Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sciences* 7:78
28. Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, Greco A, Ricci G, Bernitsas E (2019) The role of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis-related vertigo. A systematic review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 28:159–164
29. Dlugacz J (2020) Evidenzbasierte VEMP-Diagnostik. *HNO* 68:324–335
30. Drews U (2006) Taschenatlas der Embryologie. Georg Thieme Verlag
31. Faiss J (2020) Multiple Sklerose: Grundlagen. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-60676-6_157
32. Faiss J (2020) Multiple Sklerose: Diagnostik. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-60676-6_159
33. Faiss J (2020) Multiple Sklerose: Klinik. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-60676-6_158
34. Feigenspan A (2017) Hören und Gleichgewicht. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-54117-3_14
35. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F (2016) MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology* 15:292–303
36. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH (2008) Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 131:808–817
37. Flachenecker P (2014) Multiple Sklerose im Überblick. *neuroreha* 06:8–14
38. Flock Å, Flock B, Ulfendahl M (1986) Mechanisms of movement in outer hair cells and a possible structural basis. *Arch Otorhinolaryngol* 243:83–90
39. Friedrich D (2008) Multiple Sklerose - das Leben meistern: eine Patientin gibt Rat und Information. Trias, Stuttgart
40. Gabelić T, Krbot M, Šefer A, Išgum V, Adamec I, Habek M (2013) Ocular and Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Patients With Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Neurophysiology* 30:86–91
41. Gabelić T, Skorić MK, Adamec I, Barun B, Zadro I, Habek M (2015) The vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) score: a promising tool for evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 22:261–e21
42. Gazioglu S, Boz C (2012) Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clinical Neurophysiology* 123:1872–1879
43. Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Mönch A, Gbadamosi J, Buhmann C, Schulz KH (2001) Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler* 7:119–130
44. Gotoh TM, Fujiki N, Matsuda T, Gao S, Morita H (2004) Roles of baroreflex and vestibulosympathetic reflex in controlling arterial blood pressure during gravitational stress in conscious rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 286:R25–R30
45. Gourraud P-A, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE (2012) The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev* 248:87–103
46. Grant W, Curthoys I (2017) Otoliths - Accelerometer and seismometer; Implications in Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP). *Hearing Research* 353:26–35
47. Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr K-M (2015) Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurologica Scandinavica* 132:29–36
48. Güven H, Bayir O, Aytac E, Ozdek A, Comoğlu S, Korkmaz H (2013) Vestibular-evoked myogenic potentials, clinical evaluation, and imaging findings in multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 35(2):221–226
49. Haid CT (2013) Vestibularprüfung und vestibuläre Erkrankungen: Ein Leitfaden für Praxis und Klinik zur Diagnostik und Therapie von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Springer-Verlag
50. Hallgren E, Kornilova L, Fransen E, Glukhikh D, Moore ST, Clément G, Van Ombergen A, MacDougall H, Naumov I, Wuyts FL (2016) Decreased otolith-mediated vestibular response in 25 astronauts induced by long-duration spaceflight. *J Neurophysiol* 115:3045–3051
51. Hecker D, Lohscheller J, Schorn B, Koch K, Schick B, Dlugacz J (2013) Electromotive Triggering and Single Sweep Analysis of Vestibular Evoked Myogenic Potentials (VEMPs). *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 22:158–67
52. Hecker D, Scherer H, Schönfeld U, Bozzato A, Schick B, Metzler P (2022) BERA und VEMPs war's das schon, oder geht noch mehr? *Nervenheilkunde* 41:745–757
53. Hecker DJ, Scherer H, Schönfeld U, Jerono L, Koch A, Rink A-K, Schulte-Goebel L, Linxweiler M, Fousse M, Bozzato A, Schick B (2022) Identification of Neural Mechanisms in First Single-Sweep Analysis in oVEMPs and Novel Normative Data. *Journal of Clinical Medicine* 11(23):7124
54. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L (2009) Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 73:696–701
55. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H (2016) The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *The Lancet Neurology* 15:198–209
56. Hudspeth AJ (2005) How the ear's works work: mechanoelectrical transduction and amplification by hair cells. *Comptes Rendus Biologies* 328:155–162
57. Hunter-Duvar IM, Hinojosa R (1984) Vestibule: Sensory epithelia. *Ultrastructural atlas of the inner ear* 211–244
58. Ivanković A, Mađarić VN, Starčević K, Skorić MK, Gabelić T, Adamec I, Habek M (2013) Auditory evoked potentials and vestibular evoked myogenic potentials in evaluation of brainstem lesions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 328:24–27
59. Iwasaki S, McGarvie LA, Halmagyi GM, Burgess AM, Kim J, Colebatch JG, Curthoys IS (2007) Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology* 68:1227–1229

60. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM, McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS (2008) Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration of the midline forehead at Fz in healthy subjects. *Clinical Neurophysiology* 119:2135–2147
61. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM, McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS (2008) Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Response to Bone-Conducted Vibration of the Midline Forehead at Fz. *AUD* 13:396–404
62. Iwasaki S, Chihara Y, Smulders YE, Burgess AM, Halmagyi GM, Curthoys IS, Murofushi T (2009) The role of the superior vestibular nerve in generating ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration at Fz. *Clinical Neurophysiology* 120:588–593
63. Jacobson GP, Newman CW (1990) The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:424–427
64. Jersild C, Svejgaard A, Fog T (1972) HL-A ANTIGENS AND MULTIPLE SCLEROSIS. *The Lancet* 299:1240–1241
65. Jilek S, Schluep M, Meylan P, Vingerhoets F, Guignard L, Monney A, Kleeberg J, Le Goff G, Pantaleo G, Du Pasquier RA (2008) Strong EBV-specific CD8+ T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain* 131:1712–1721
66. Kabel A, Abdelghaffar A, Moaty A, Salem G (2022) Vestibular-evoked myogenic potentials in multiple-sclerosis patients. *Menoufia Medical Journal* 35:287–293
67. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI (2007) Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 254:471–477
68. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–1452
69. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Seze JD, Wiertliewski S, Brochet B, Clavelou P, Brassat D, Labauge P, Rouillet E, Cfsep OBO (2008) Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79:195–198
70. Lublin FD, Reingold SC (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46:907–911
71. Magnano I, Pes GM, Pilurzi G, Cabboi MP, Ginatempo F, Giaconi E, Tolu E, Achene A, Salis A, Rothwell JC, Conti M, Deriu F (2014) Exploring brainstem function in multiple sclerosis by combining brainstem reflexes, evoked potentials, clinical and MRI investigations. *Clin Neurophysiol* 125:2286–2296
72. Magnano I, Pes GM, Cabboi MP, Pilurzi G, Ginatempo F, Achene A, Salis A, Conti M, Deriu F (2016) Comparison of brainstem reflex recordings and evoked potentials with clinical and MRI data to assess brainstem dysfunction in multiple sclerosis: a short-term follow-up. *Neurol Sci* 37:1457–1465
73. Mantokoudis G, Schubert MC, Tehrani ASS, Wong AL, Agrawal Y (2014) Early adaptation and compensation of clinical vestibular responses after unilateral vestibular deafferentation surgery. *Otol Neurotol* 35:148–154
74. Marrie RA (2004) Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology* 3:709–718
75. Mehta BK (2010) New hypotheses on sunlight and the geographic variability of multiple sclerosis prevalence. *Journal of the Neurological Sciences* 292:5–10
76. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O (2012) Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology* 11:157–169
77. Minagar A, Alexander JS (2003) Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult Scler* 9:540–549
78. Morita H, Kaji H, Ueta Y, Abe C (2020) Understanding vestibular-related physiological functions could provide clues on adapting to a new gravitational environment. *J Physiol Sci* 70:17
79. Nguyen KD, Welgampola MS, Carey JP (2010) Test-Retest Reliability and Age-Related Characteristics of the Ocular and Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential Tests. *Otology & Neurotology* 31:793–802
80. Ochi K, Ohashi T, Nishino H (2001) Variance of Vestibular-Evoked Myogenic Potentials. *The Laryngoscope* 111:522–527
81. Oh S-Y, Kim JS, Lee J-M, Shin B-S, Hwang S-B, Kwak K-C, Kim C, Jeong S-K, Kim T-W (2013) Ocular vestibular evoked myogenic potentials induced by air-conducted sound in patients with acute brainstem lesions. *Clinical Neurophysiology* 124:770–778
82. Oh S-Y, Kim H-J, Kim J-S (2016) Vestibular-evoked myogenic potentials in central vestibular disorders. *Journal of Neurology* 263:210–220
83. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D (2009) Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72:800–805
84. Poser S, Wikström, Bauer HJ (1979) Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. *Journal of the Neurological Sciences* 40:159–168
85. Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, Hillert J (2015) Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol* 72:1117
86. Ray CA (2000) Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 279:H2399–H2404
87. Reschke MF, Bloomberg JJ, Harm DL, Paloski WH, Layne C, McDonald V (1998) Posture, locomotion, spatial orientation, and motion sickness as a function of space flight. *Brain Research Reviews* 28:102–117
88. Richter E (1980) Quantitative study of human Scarpa's ganglion and vestibular sensory epithelia. *Acta Otolaryngol* 90:199–208
89. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DAS (1996) Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 119:449–455
90. Rosengren SM, McAngus Todd NP, Colebatch JG (2005) Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clinical Neurophysiology* 116:1938–1948
91. Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG (2010) Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future. *Clinical Neurophysiology* 121:636–651
92. Rosengren SM, Colebatch JG (2011) Ocular vestibular evoked myogenic potentials are abnormal in internuclear ophthalmoplegia. *Clinical Neurophysiology* 122:1264–1267
93. Rosengren SM, Govender S, Colebatch JG (2011) Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials produced by air- and bone-conducted stimuli: Comparative properties and effects of age. *Clinical Neurophysiology* 122:2282–2289
94. Rosengren SM, Colebatch JG, Young AS, Govender S, Welgampola MS (2019) Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications. *Clinical Neurophysiology Practice* 4:47–68
95. Rosenhall U (1973) Degenerative patterns in the aging human vestibular neuro-epithelia. *Acta Otolaryngol* 76:208–220
96. Rosowski JJ, Songer JE, Nakajima HH, Brinsko KM, Merchant SN (2004) Clinical, Experimental, and Theoretical Investigations of the Effect of Superior Semicircular Canal Dehiscence on Hearing Mechanisms. *Otology & Neurotology* 25:323–332

97. Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC (1999) Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clinical Genetics* 56:118–122
98. Schmid-Priscoveanu A, Böhmer A, Obzina H, Straumann D (2001) Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *J Assoc Res Otolaryngol* 2:72–78
99. Schorn B (2015) Okulär-vestibulär evozierte myogene Potenziale bei Neuropathia vestibularis und Morbus Menière; Evaluation einer neuen Messmethode. Homburg/Saar
100. Schulte-Goebel L, Linxweiler M, Fassbender K, Fousse M, Walter S, Bozzato A, Schick B, Hecker D (2025) Veränderte neuronale Verarbeitung von oVEMPs bei Patienten mit Multiple Sklerose. *Laryngorhinootologie* 104:498–504
101. Sheykholeslami K, Habiby Kermany M, Kaga K (2001) Frequency sensitivity range of the saccule to bone-conducted stimuli measured by vestibular evoked myogenic potentials. *Hear Res* 160:58–62
102. Spoendlin H, Gacek RR (1965) Survival of the peripheral dendrites after section of the cochlear nerve. *Proceedings of the Yth Int Congr of Neuropathology* Reprinted from *Excerpta Medica Int Congr Ser* 926–934
103. Steinman MD Lawrence (1996) Multiple Sclerosis: A Coordinated Immunological Attack against Myelin in the Central Nervous System. *Cell* 85:299–302
104. Straka H, Vibert N, Vidal PP, Moore LE, Dutia MB (2005) Intrinsic membrane properties of vertebrate vestibular neurons: function, development and plasticity. *Prog Neurobiol* 76:349–392
105. Thompson A (2004) Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mult Scler* 10:S2–S7
106. Thurnher D (2011) *HNO-Heilkunde : Ein symptomorientiertes Lehrbuch*. Springer Vienna, Vienna
107. Todd NPM, Rosengren SM, Aw ST, Colebatch JG (2007) Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. *Clinical Neurophysiology* 118:381–390
108. Todd NPM, Rosengren SM, Colebatch JG (2008) Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by impulsive transmastoid accelerations. *Clinical Neurophysiology* 119:1638–1651
109. Tutar B, Berkiten G, Salturk Z, Yılmaz A, Ekincioglu E, Uyar Y, Tuna Ö (2019) Evaluation of vestibular system using c-VEMP and o-VEMP in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB = Journal of ear, nose, and throat* 29:119–125
110. Uhlenbrock D, Reinartz J, Rohde S (2017) *Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage* edition. Thieme, Stuttgart
111. Walther LE, Hörmann K, Pfaar O (2010) Die Ableitung zervikaler und okulärer vestibulär evozierter myogener Potenziale. *HNO* 58:1129–1144
112. Warnke C, Havla J, Kitzrow M, Biesalski A-S, Knauss S (2019) Entzündliche Erkrankungen. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-56784-5_2
113. Weber KP, Rosengren SM (2015) Clinical Utility of Ocular Vestibular-Evoked Myogenic Potentials (oVEMPs). *Curr Neurol Neurosci Rep* 15:22
114. Welgampola MS, Migliaccio AA, Myrie OA, Minor LB, Carey JP (2009) The human sound-evoked vestibulo-ocular reflex and its electromyographic correlate. *Clin Neurophysiol* 120:158–166
115. Wersall J (1956) Studies on the structure and innervation of the sensory epithelium of the cristae ampullares in the guinea pig; a light and electron microscopic investigation. *Acta Otolaryngol Suppl* 126:1–85
116. Wingerchuk DM (2012) Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord* 5:13–22
117. Yates BJ, Bolton PS, Macefield VG (2014) Vestibulo-Sympathetic Responses. *Compr Physiol* 4:851–887
118. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria - The Lancet Neurology. URL: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(17\)30470-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(17)30470-2/fulltext)

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Aufbau des menschlichen Ohrs mit der Cochlea und dem vestibulären Labyrinth im Innenohr [34].

Abbildung 2: Darstellung des Vestibularorgans des Menschen mit den drei Bogengängen und den Ampullen, sowie den zwei Maculaorganen [34].

Abbildung 3: Darstellung und Aufbau der zwei Haarzelltypen nach Wersall. Typ I besitzt eine Afferenz, Typ II besitzt mehrere Afferenzen und Efferenzen [6].

Abbildung 4: Darstellung der Reaktionen und Abhängigkeit der Haarzellen auf Bewegungen in verschiedene Richtungen. Bei konstanter Spontanaktivität besteht eine mittlere Frequenz. Eine Depolarisation resultiert in einer hohen Frequenz, während eine Hyperpolarisation mit einer Abnahme der Spontanaktivität und somit niedrigeren Frequenz reagiert (8).

Abbildung 5: Die Auslenkung der Bogengänge bei einer Drehbewegung [8].

Abbildung 6: Darstellung der Haarzellen der Macula, die auf Neigung reagieren. Durch die Schwerkraft verformen die Otokonien (Otolithen) bei Neigung die Otolithenmembran. Durch die Verformung werden die Haarzellen ausgelenkt [8].

Abbildung 7: Darstellung der Macula (Sinnesepithel) der Maculaorgane und jeweilige Richtung der Depolarisation [8].

Abbildung 8: Darstellung der Afferenzen und Efferenzen der Vestibulariskerne. In Abbildung (C)-(E) detaillierte Unterteilung in superioren (SVN), inferioren (DVN), medialen (MVN) und lateralen (LVN) vestibulären Nucleus. Aus [6], modifiziert nach [104].

Abbildung 9: Die Verlaufsbahnen des vestibulookulären Reflexes. Bei Drehung des linken Bogengangs und Kopfdrehung links, resultiert eine kompensatorische Bewegung über den VOR der Augen nach rechts [8].

Abbildung 10: Darstellung der Reflexbögen sowie Befunde der oVEMPs und cVEMPs bei normaler Funktion und Vestibularisausfall. Bei dem Vestibularisausfall sind kontralateral die oVEMPs und ipsilateral die cVEMPs gestört [29].

Abbildung 11: Darstellung der Aktivierung der T-Zellen und Überwindung der autoreaktiven T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke. Eigene Zeichnung in Anlehnung an [31].

Abbildung 12: Grafische Darstellung der saltatorischen Weiterleitung bei intakter Signalweiterleitung mit unbeschädigter Myelinschicht, gestörter Signalübertragung bei Demyelinisierung und erneute, jedoch verlangsamte saltatorische Erregungsweiterleitung durch Remyelinisierung. Die letzte Abbildung stellte eine Demyelinisierung der Remyelinisierung dar. Eigene Zeichnung, modifiziert nach [39].

Abbildung 13: Darstellung von FLAIR-Sequenzen mit zahlreichen gut abgrenzbaren hyperintensen MS-Herden im Marklager [110].

Abbildung 14: Positionierung der Oberflächen Elektroden bei der oVEMPs Messung [29].

Abbildung 15: Untersuchungsaufbau der VEMPs Messungen [51]. 14a stellt die selbst entwickelte Ableittechnik dar, 14b die Reizauslösung durch taktiles Klopfen an der Stirn-Haargrenze. 14c/d den in den Reflexhammer eingebauten Magneten und 14e die Spule.

Abbildung 16: Beispielhafte Darstellung der Oberfläche von VEMP Messungen mit der Messsoftware. Gemittelte Messwerte und single sweeps sind farbig codiert [99].

Abbildung 17: Darstellung von zwei Einzelsignalen (rot und blau). Durch Mittelung der beiden Reize kommt es zur veränderten Kurvenmorphologie (grün) mit Verlust wichtiger Informationen [99].

Abbildung 18: Darstellung simulierter VEMPs Messungen in a) und ihren mittels CWT ermittelten Phasen-Synchronisationsvektoren in b). Das rote Signal stellt ein reines VEMP Signal dar, das Blaue ein durch Rauschen verändertes Signal und das Schwarze ein durch zufälligen Jitter phasenverschobenes Signal. Das grüne Signal wurde sowohl durch einen Jitter als auch durch Rauschen verändert [51].

Abbildung 19: Darstellung der Parameter (PSV und DSV) aus der neuen Analyse Methode zur Einzelreizableitung am Beispiel von Normprobanden und Patienten mit M. Meniere, Neuropathia vestibularis und MS (entnommen aus [52]). Die Endpunkte der PSV ergeben den DSV. Ist der PSV gleich groß (physiologisch) oder gleich klein und hat einen kleinen Winkelabstand, ergibt sich ein kleiner DSV. Sind die PSV unterschiedlich groß oder sind sie groß, haben jedoch einen großen Winkelabstand, ist der DSV dementsprechend groß (siehe

Abb. 19a und 19b. Sind die PSV fast gleich groß und haben einen kleinen DSV spricht dies eher für ein sensorisches Problem, wie z.B. bei M. Meniere. Demgegenüber sprechen unterschiedlich große PSV Werte und ein großer DSV eher für ein nervale Komponente (Abb. 19c). In Abb. 19d wird ein Normproband mit einem Patienten mit MS verglichen. PSV, DSV und Amplitude sind bei beiden Messungen annähernd gleich. Zu sehen ist ein deutlicher Lageunterschied der Vektoren, sowie ein Unterschied der n10 Latenz. Aufgrund des PSV und der einheitlich verschobenen Latenzverschiebung ist von einer synchronen Reizantwort auszugehen.

Abbildung 20: Darstellung der genutzten Messsoftware bei Messung eines Patienten mit MS (A) und Messung eines Normprobanden (B).

Abbildung 21: Darstellung der genutzten Messsoftware bei Messung eines Patienten mit MS und stabiler n10 Welle (A) und Messung eines Patienten mit MS und instabiler n10 Welle (B). Beide Patienten haben eine deutliche Latenzverschiebung.

Abbildung 22: n10 Amplituden rechts, links, gesamt und AR als Boxplot, y-Achse skaliert in μV .

Abbildung 23: Boxplots der n10 Latenzen und LSD.

Abbildung 24: Boxplots der PSV rechts und links, gesamt und DSV.

Abbildung 25: Boxplots der p13 Auswertung rechts, links und gesamt.

Abbildung 26: Boxplots der n23 Auswertung rechts, links und gesamt.

Abbildung 27: Boxplots ARcorr und ARuncorr.

Abbildung 28: Boxplots der PSV rechts und links mit DSV.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Rückbildung von Symptomen nach einem Schub [84].

Tabelle 2: McDonald Kriterien 2017 zur Diagnosestellung der Erkrankungen MS mithilfe des MRTs und weiteren klinisch diagnostischen Mitteln [118].

Tabelle 3: Darstellung der Einteilung der jeweiligen Grade nach dem EDSS Score [68].

Tabelle 4: Darstellung der ausgewerteten Daten der MS Patienten mit Mittelwert, Standardabweichung (Std), Median und 95% Konfidenzintervall. Vergleich p-Wert (Signifikanzprüfung) gegenüber Normprobanden [53].

Tabelle 5: Darstellung der Daten der Normprobanden mit Mittelwert, Standardabweichung (Std), Median und 95% Konfidenzintervall aus [53].

Tabelle 6: Darstellung der Hauptbeschwerden Frage 3 (jeweils in Relation zu der Anzahl der Teilnehmer) nach dem HAQUAMS Score.

Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse unterteilt in Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimalem und maximalem Wert.

Tabelle 8: Verteilung der Ergebnisse des DHI Scores.

Tabelle 9: Korrelationsanalyse skalenbasierter Variablen.

Tabelle 10: Korrelationsanalyse skalenbasierter Variablen mit rangbasierten Variablen.

Tabelle 11: Korrelationsanalyse mit rangbasierter Variable.

7.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACS	Air-conducted sound (englisch)
AR	Asymmetry ratio (englisch)
AR corr	Asymmetrie ratio korrigiert
AR uncorr	Asymmetrie ratio unkorrigiert
BCV	Bone-conducted vibration (englisch)
bzw.	Beziehungsweise
CIS	Clinical isolated syndrom (englisch), klinisch isoliertes Syndrom
cVEMPs	Cervikale vestibulär evozierte myogene Potenziale
CWT	Complex wavelet transforms (englisch), komplexwertige Wavelettransformation
dB	Dezibel
df	Freiheitsgrade
DHI	Dizziness handicap inventory (englisch)
DSV	Delta shift vector (englisch), Phasen-Verschiebungsvektor
DVN	Descending vestibular nucleus (englisch)
EDSS	Expanded disability status scale (englisch)
FIR Filter	Finite impulse response filter (englisch), Filter mit empfindlicher Impulsantwort
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery (englisch), spezielle MRT Sequenz
Fz	Haaransatz
Gl.	Gleichung
HAQUAMS/HALEMS	Hamburg quality of life questionnaire in multiple sclerosis (englisch), Hamburger Lebensqualitätsmessinstrument
Hz	Hertz
IL	Interleukin
INF-γ	Interferon gamma
LSD	Latency shift difference (englisch), Latenzverschiebungsdifferenz
LVD	Lateral vestibular nucleus (englisch)
m	Meter
M.	Musculus (lateinisch) oder Morbus (lateinisch) für Krankheit
Mm.	Musculi (lateinisch, Plural)
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunden
MS	Multiple Sklerose
MVN	Medial vestibular nucleus (englisch)
N.	Nervus (lateinisch)
n.s.	Nicht signifikant
Ncl.	Nucleus (lateinisch)
neg. sig.	Negativ signifikant
oVEMPs	Okulär vestibulär evozierte myogene Potenziale
pos. Sig.	Positiv signifikant
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PSV	Phasen-Synchronisationsvektor
RIS	Radiologisch isoliertes Syndrom
RRMS	Relapsing remitting multiple sclerosis (englisch), schubförmig
SNR	Signal-to-noise-ratio (englisch), Signalrauschabstand
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SVN	Superior vestibular nucleus (englisch)
Tab.	Tabelle
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
VEMPs	Vestibulär evozierte myogene Potenziale
vHIT	Video head impulse test (englisch), Video-Kopfimpulstest
VOR	Vestibulookulärer Reflex
Vs.	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.4 Muster der verwendeten Fragebögen

HAQUAMS/HALEMS Fragebogen (Hamburger Lebensqualitätsinstrument) [43]

8.1 HAQUAMS

Deutsche Fassung:

Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS 3.0)

Name:

Datum:

1. Im Vergleich zu der Situation **vor 1 Jahr**, wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?

	viel besser	besser	gleich	schlechter	viel schlechter
	1	2	3	4	5

2. Im Vergleich zu der Situation **vor 4 Wochen**, wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?

	viel besser	besser	gleich	schlechter	viel schlechter
	1	2	3	4	5

3. Was sind Ihre **Hauptbeschwerden**? (Bitte höchstens 3 nach Wichtigkeit: 1., 2., 3. markieren)

Gehen
 Spastik / steife Beine
 Koordinationsstörungen
 Mißempfindungen
 Schmerzen
 Blasenkontrolle
 Sehstörungen
 Müdigkeit
 Konzentrationsstörungen
 schlechte Stimmung
 Alleinsein

Im Folgenden finden Sie eine Liste mit Beschwerden, die bei MS-Patienten eine Rolle spielen können. Bitte markieren Sie mit einer Einkringelung wie zutreffend jede Aussage (in den letzten 7 Tagen) war.

Mißeempfindungen

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
4. Ich habe Schmerzen	1	2	3	4	5
5. Mißeempfindungen beeinträchtigen mich.	1	2	3	4	5

Müdigkeit / Denken

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
6. Ich muß mich tagsüber ausruhen.	1	2	3	4	5
7. Ich habe Schwierigkeiten etwas anzufangen oder zu Ende zu führen weil ich müde bin.	1	2	3	4	5
8. Ich habe Schwierigkeiten, neue Dinge zu lernen.	1	2	3	4	5
9. Ich habe Schwierigkeiten mich zu erinnern.	1	2	3	4	5

Sehen

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
10. Ich habe Probleme mit dem Sehen (Fernsehen, Lesen).	1	2	3	4	5

Beweglichkeit / untere Extremität

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
11. Ich habe Schwierigkeiten, Sport zu treiben oder schnell zu laufen.	1	2	3	4	5
12. Ich habe Probleme beim Gehen außerhalb der Wohnung.	1	2	3	4	5
13. Ich habe Probleme beim Gehen innerhalb der Wohnung.	1	2	3	4	5
14. Ich habe Schwierigkeiten, sicher zu stehen.	1	2	3	4	5
15. Ich kann gehen:					
☐ gar nicht					
☐ bis zu 20 m					
☐ bis zu 100 m					
☐ bis zu 500 m					
☐ bis zu 1 km					
☐ km					

Beweglichkeit / obere Extremität

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
16. Das Schreiben hat sich verschlechtert.	1	2	3	4	5
17. Es fällt mir schwer, die Wohnung zu putzen.	1	2	3	4	5
18. Ich habe Probleme, mir eine Mahlzeit zu machen.	1	2	3	4	5
29. Ich habe Probleme beim An- und Ausziehen.	1	2	3	4	5
20. Alleine zu essen fällt mir schwer.	1	2	3	4	5

Blase / Darm / Sexualität

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
21. Ich habe Schwierigkeiten, meine Blase zu kontrollieren.	1	2	3	4	5
22. Ich habe Schwierigkeiten, meinen Stuhlgang zu kontrollieren.	1	2	3	4	5
23. Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.	1	2	3	4	5

Kommunikation

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
24. Ich fühle mich von meinen Freunden und meiner 1	2	3	4	5	

Stimmung	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
30. Ich bin deprimiert über meinen Gesundheitszustand.	1	2	3	4	5
31. Meine Krankheit macht mir Angst.	1	2	3	4	5
32. Ich fühle mich nutzlos.	1	2	3	4	5
33. Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit.	1	2	3	4	5
34. Ich bin mit meiner Lebensqualität zufrieden.	1	2	3	4	5
35. Ich kann mein Leben genießen.	1	2	3	4	5
36. Ich sehe einen Sinn in meinem Leben.	1	2	3	4	5
37. Ich habe Lust, etwas zu tun.	1	2	3	4	5

38. Wie massiv beeinflusst insgesamt die MS ihre Fähigkeit ein normales Leben zu führen?

wenig 1 2 3 4 5 sehr

Name: _____
Vorname: _____
geb. am: _____
Diagnose _____

DHI Dizziness Handicap Inventory
Fragebogen für Schwindelpatienten

Erhebungszeitpunkt: Erstbefund ☐ / Zwischenbefund ☐ / Endbefund ☐ / Datum →		ja (4 Punkte)	zeitweise (2 Punkte)	nein (0 Punkte)
Bitte beantworten Sie folgende Fragen:				
1	Haben Sie beim Nachoberschauen vermehrt Schwindelprobleme?	☐	☐	☐
2	Verstärken sich Ihre Beschwerden, wenn Sie auf einer unebenen Oberfläche laufen?	☐	☐	☐
3	Verstärken sich Ihre Beschwerden bei schnellen oder anspruchsvolleren Bewegungen, wie z.B. beim Sport, Tanzen, Hausarbeit?	☐	☐	☐
4	Verstärken schnelle Kopfbewegungen Ihre Schwindelbeschwerden?	☐	☐	☐
5	Haben Sie beim Drehen im Bett verstärkt Schwindelbeschwerden?	☐	☐	☐
6	Verstärken sich Ihre Schwindelbeschwerden beim gehen auf Bürgersteigen an dicht befahrenen Straßen?	☐	☐	☐
7	Verstärken Nickbewegungen des Kopfes oder Überkopparbeiten Ihre Beschwerden?	☐	☐	☐
8	Müssen Sie sich in Ihrem Berufsleben aufgrund Ihrer Schwindelbeschwerden einschränken?	☐	☐	☐
9	Haben Sie beim Lagewechsel (Aufstehen, Hinlegen) verstärkt Schwindelbeschwerden?	☐	☐	☐
10	Sind Sie aufgrund Ihrer Beschwerden im sozialen Leben eingeschränkt (Kinobesuch, Essen gehen, Tanzen gehen, Besuch von Festen)?	☐	☐	☐
11	Haben Sie beim Lesen verstärkt Probleme?	☐	☐	☐
12	Vermeiden Sie aufgrund Ihrer Beschwerden größere Höhen?	☐	☐	☐
13	Sind für Sie anstrengende Arbeiten (Haushalt oder Garten) schwer oder unmöglich?	☐	☐	☐
14	Ist es für Sie schwer, aufgrund Ihrer Beschwerden alleine außer Haus zu gehen?	☐	☐	☐
15	Ist es für Sie schwer, aufgrund Ihrer Schwindelbeschwerden im Dunkeln zu gehen?	☐	☐	☐
16	Haben Ihre Schwindelbeschwerden Einfluss auf Ihren Verantwortungsbereich im Beruf oder im Haushalt (Beschränkung auf bestimmte Tätigkeiten)?	☐	☐	☐
17	Fühlen Sie sich aufgrund Ihrer Beschwerden zeitweise frustriert?	☐	☐	☐
18	Haben Sie Angst, ohne Begleitung das Haus zu verlassen?	☐	☐	☐
19	Ist es Ihnen peinlich, wenn andere Personen Ihre Schwindelbeschwerden bzw. Unsicherheit bemerken?	☐	☐	☐
20	Haben Sie Angst davor, jemand könnte Sie für betrunken halten, wenn er Ihre Unsicherheit oder Ihr Schwanken beobachtet?	☐	☐	☐
21	Haben Sie aufgrund Ihrer Schwindelbeschwerden Konzentrationsstörungen?	☐	☐	☐
22	Haben Sie Angst, wegen Ihrer Beschwerden immer allein zu Hause sein zu müssen?	☐	☐	☐
23	Fühlen Sie sich behindert aufgrund Ihrer Schwindelbeschwerden?	☐	☐	☐
24	Haben Sie aufgrund Ihrer Beschwerden mit Ihrem Partner oder der Familie bzw. Freunden schon Ärger gehabt?	☐	☐	☐
25	Fühlen Sie sich aufgrund Ihrer Beschwerden depressiv?	☐	☐	☐
Teilergebnis:				
Gesamtergebnis:				

- Physical Subscale
- Functional Subscale
- Emotional Subscale

*Frage mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten in einer Fragegruppe

8. Publikationen/Danksagung

8.1 Originalarbeiten

1.) Hecker DJ, Scherer H, Schönfeld U, Jerono L, Koch A, Rink A-K, **Schulte-Goebel L**, Linxweiler M, Fousse M, Bozzato A, Schick B (2022) Identification of Neural Mechanisms in First Single-Sweep Analysis in oVEMPs and Novel Normative Data. Journal of Clinical Medicine 11 (23):7124

2.) **Schulte-Goebel L**, Linxweiler M, Fassbender K, Fousse M, Walter S, Bozzato A, Schick B, Hecker D (2025) Veränderte neuronale Verarbeitung von oVEMPs bei Patienten mit Multiple Sklerose. Laryngorhinootologie 104:498–504

8.2 Vorträge und Poster

1.) Hecker, D., M. Linxweiler, **L. Schulte-Goebel**, K. Fassbender, M. Fousse, S. Walter, und B. Schick. „Singlesweep ausgewertete okulär-vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMPs) als neuer Parameter bei Patienten mit Multipler Sklerose“.

90. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2019

8.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei allen Personen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich möchte mich für die geduldige Unterstützung und Beratung bei meinem Doktorandenbetreuer Dr. rer. nat. Dietmar Hecker bedanken. Ohne seine an der Universitätsklinik des Saarlandes entwickelten Ableittechnik der VEMPs, seine Impulse sowie seine Hilfestellung über den gesamten Zeitraum der Dissertation wäre eine Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterhin gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Maximilian Linxweiler, welcher mich mit seiner klinischen Expertise und seinem Engagement unterstützt hat.

Zudem möchte ich mich bei dem kommissarischen Direktor der HNO-Klinik Prof. Dr. med. Alessandro Bozzato bedanken, für die Möglichkeit der Durchführung der Dissertation an seiner Klinik.

Danken möchte ich auch Dr. med. MHBA Mathias Fousse, welcher die enge Zusammenarbeit zwischen der neurologischen Klinik und HNO-Abteilung und somit Erstellung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne die mein Studium und die Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Besonders bei meinem Ehemann Philipp, der mich seit meinem Studium stetig motiviert und unterstützt. Sein Rückhalt gab mir die Kraft zur Vollendung der Dissertation.

9. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.