

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät



**Untersuchungen der funktionellen Beziehung zwischen dem vestibulären System  
und zugehörigen Hirnstrukturen bei Patienten mit chronischer uni- oder bilateraler  
Vestibulopathie**

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen

Betreuer:

Prof. Dr. med. Notger Müller

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Vorgelegt von

Sabrina Sulzer

Geb. am 27.05.1995 in Pforzheim

Magdeburg, den 15.03.2022

## **BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG**

Sulzer, Sabrina:

Untersuchungen der funktionellen Beziehung zwischen dem vestibulären System und zugehörigen Hirnstrukturen bei Patienten mit chronischer uni- oder bilateraler Vestibulopathie  
2022 – 103 Blätter, 19 Abbildungen, 12 Tabellen, 6 Anhänge

## **KURZREFERAT**

In vorausgegangenen Studien konnten Verbindungen zwischen dem vestibulären System und Gehirnstrukturen des medialen Temporallappens, insbesondere des Hippocampus und Parahippocampus festgestellt werden. Diese Studien zeigten, dass Patienten mit einer Beeinträchtigung der vestibulären Funktion eine funktionelle und strukturelle Veränderung in den genannten Hirnstrukturen aufweisen, welche für die Orientierung im Raum und das räumliche Gedächtnis wesentlich sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation dienen dem weiteren Verständnis über die vestibulo-hippocampalen Zusammenhänge, in dem Patienten mit chronischer uni- oder bilateraler Vestibulopathie mit gesunden Kontrollprobanden in einer Querschnittsstudie verglichen wurden. Die Ergebnisse deuten auf eine Dissoziation von Struktur und Funktion hin: Während bei den Gehirnstrukturen keine Gruppenunterschiede festzustellen waren, schnitten die Vestibulopathie-Patienten in allen Aufgaben, die einen vestibulären Input erfordern, also bei der klinischen Gleichgewichtsprüfung, bei der Pfadintegration und beim Rotationsgedächtnis, schlechter ab als die Kontrollen. Kognitive Leistungen, die keinen vestibulären Input erfordern, waren hingegen nicht beeinträchtigt.

Limitationen der Untersuchung waren die relativ kleine Gruppengröße und die Heterogenität des Patientenkollektivs, das unterschiedlich schwere Krankheitsausprägungen aufwies. Dennoch können die Ergebnisse genutzt werden, um Interventionsstudien zu planen, bei denen neben klassischer Physiotherapie auch Übungen höherer vestibulärer Funktionen (z.B. Pfadintegration) für Patienten mit Vestibulopathie integriert werden.

## **SCHLÜSSELWÖRTER**

Vestibulopathie, Neuropathia vestibularis, Hippocampus, VBM, Pfadintegration

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AG	AUGEN GESCHLOSSEN
ALB	AKTIVE LAUFBEDINGUNG
AO	AUGEN GEÖFFNET
BIS-4	BERLINER INTELLIGENZ-STRUKTURTEST
BVP	BILATERALE VESTIBULOPATHIE
KGT	KLINISCHER GLEICHGEWICHTSTEST
CST	C-SCREEN TEST
AWT	ABSTANDSWAHRNEHMUNGSTEST
DZNE	DEUTSCHES ZENTRUM FÜR NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN
D2-R	AUFMERKSAMKEITS- UND KONZENTRATIONSTEST
EK	ENTORHINALER KORTEKX
HNO	HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE
MRT	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE
MW	MITTELWERT
UVP	UNILATERALE VESTIBULOPATHIE
PRB	PASSIVE ROLLSTUHLBEDINGUNG
RGT	ROTATIONSGEDÄCHTNISTEST
ROI	INTERESSIERTE REGIONEN
SD	STANDARDABWEICHUNG
SPM	STATISTISCHES PARAMETRISCHES MAPPING
DVT	DREIECKSERVOLLSTÄNDIGUNGSTEST
VBM	VOXEL-BASIERTE MORPHOMETRIE
VOR	VESTIBULÄRER OKULÄRER REFLEX
VKIT	VIDEO-KOPF-IMPULS-TEST

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. HINTERGRUND .....</b>	<b>1</b>
1.1 DER AUFBAU DES VESTIBULÄREN SYSTEMS.....	1
1.2 ERKRANKUNGEN DES VESTIBULÄREN FORMENKREISES .....	2
1.2.1. Ätiologie .....	2
1.2.2. Symptome und Diagnosestellung .....	3
1.2.3 Therapie .....	6
1.2.4 Chronifizierung .....	6
1.3 VESTIBULÄRE FUNKTION UND SCHWINDEL IM ALTER.....	7
1.4 HÖHERE VESTIBULÄRE FUNKTIONEN .....	8
1.5 VERBINDUNGEN DES VESTIBULÄREN SYSTEMS MIT DEM GEHIRN.....	9
1.6 DIE VESTIBULO-HIPPOCAMPALE ACHSE.....	11
1.6.1 Struktur und hippocampales Netzwerk .....	12
1.6.2 Gedächtnisfunktion, räumliche Orientierung und Navigation .....	13
1.6.3 Neuroplastizität.....	14
1.7 STRUKTURELLE UND FUNKTIONELLE AUSWIRKUNGEN VESTIBULÄRER ERKRANKUNGEN AUF DAS GEHIRN .....	14
1.8 METHODEN ZUR MESSUNG DER HIRNVOLUMINA .....	17
<b>2. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN.....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>19</b>
3.1 ETHISCHE GENEHMIGUNG .....	19
3.2 BETEILIGTE EINRICHTUNGEN .....	19
3.3 STUDIENDESIGN .....	19
3.4 VERSUCHSPERSONENKOLLEKTIV .....	19
3.4.1 Ausschlusskriterien.....	19
3.4.2. Einschlusskriterien und Patientenauswahl.....	20
3.4.3 Abbruchkriterien.....	22
3.5 DURCHGEFÜHRTE MESSUNGEN .....	22
3.5.1 Untersuchungszeitraum .....	22
3.5.2 Messablauf.....	22
3.5.3 Messtechniken .....	23
3.6 STATISTIK.....	34

<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>35</b>
4.1 DEMOGRAFISCHE DATEN.....	35
4.1.1 Versuchspersonenkollektiv.....	35
4.1.2 Patientenkollektiv.....	37
4.2 FUNKTIONELLE DATEN.....	42
4.2.1 Klinischer Gleichgewichtstest.....	42
4.2.2 Vestibuläre kognitive Tests.....	44
4.2.3 Visuell-strukturelle und räumliche Fähigkeiten.....	50
4.2.4 Visuelle (nicht-vestibuläre) kognitive Tests.....	51
4.3 STRUKTURELLE DATEN.....	52
4.3.1. Ganzhirnanalyse.....	52
4.3.2 Regionsspezifische – Analysen.....	52
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>52</b>
5.1 ERGEBNISSE.....	52
5.1.1 Fragestellung und Hypothesen.....	52
5.1.2 Funktionelle Daten.....	53
5.1.3 Strukturelle Daten.....	57
5.1.4 Verbindung funktioneller und struktureller Daten.....	57
5.2 LIMITATIONEN.....	58
5.2.1 Studiendesign und Versuchspersonenkollektiv.....	58
5.2.2 Messtechniken und Testdurchführung.....	60
5.3 AUSBLICK.....	61
5.3.1. Vestibuläre Kompensation und Rehabilitation.....	61
5.3.2 Vestibuläre Funktionen und neurodegenerative Erkrankungen.....	62
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>64</b>

# 1. Hintergrund

## 1.1 Der Aufbau des vestibulären Systems

Der vestibuläre Apparat hat seine Lage im Labyrinth des Innenohrs. Das Gleichgewichtsorgan setzt sich bilateral aus jeweils zwei Maculaorganen und drei Bogengangorganen zusammen. Diese sind spezielle Sinnesorgane für die Aufnahme von Linear- und Winkelbeschleunigungen. Die Haarzellen bilden die Sinneszellen, welche auf Biegungen der Zilien reagieren. Auch mit geschlossenen Augen sind wir, durch ein Zusammenspiel der Gleichgewichtsorgane mit den Propriozeptoren und dem visuellen System, in der Lage unsere Bewegungsrichtung wahrzunehmen, eine Blick- und Haltungskontrolle zu bewahren und uns räumlich zu orientieren. Dieses Zusammenspiel erhält den aufrechten Gang und schützt durch vestibulospinale Reflexe vor Stürzen (1).

Der Otolithenapparat, bestehend aus zwei Maculaorganen, misst die Translationsbeschleunigungen, die drei Bogengangorgane die Drehbeschleunigungen für die drei Raumdimensionen. Sie stehen senkrecht zueinander (horizontaler, hinterer, sowie vorderer Bogengang). Am Ende jedes Bogengangs befindet sich die Ampulle im Utriculus, welcher die Crista ampullaris und die Cupula als Sinneszellsystem beinhaltet. Bei einer Winkelbeschleunigung wird die Cupula, aufgrund der Trägheit der Endolymphe, zur Seite gelenkt. Die Zilien der Sinneszellen werden abgelenkt und die Bewegung wird weitergeleitet. Die Weiterleitung der Linearbeschleunigung über den Otolithenapparat erfolgt über die Verschiebung der Otolithenmembran gegenüber der Sinneszellschicht (1).

Der periphere Teil des vestibulären Systems entspricht dem Nervus vestibularis, einem Teil des achten Hirnnervs (Nervus vestibulocochlearis) (1). Er verbindet die Sinneszellen des vestibulären Endorgans über die Vestibulariskerne mit den Verarbeitungskreisen im Hirnstamm, dem Kleinhirn, dem Thalamus und dem vestibulären, zerebralen und kortikalen Netzwerk (2). Das zentrale vestibuläre System beinhaltet vier vestibuläre Hauptkerne (medial, absteigend, superior und lateral) (3).

## 1.2 Erkrankungen des vestibulären Formenkreises

### 1.2.1. Ätiologie

Nach ICD-10-GM-2020 wird die Neuropathia vestibularis, sowohl uni-, als auch bilateral mit dem ICD-10-GM-2020 Code H81.3 den Störungen der vestibulären Funktion zugeordnet, weswegen im folgenden Fließtext der Begriff der UVP für die unilaterale Vestibulopathie und der Begriff BVP für die bilaterale Vestibulopathie verwendet wird.

Periphere vestibuläre Störungen sind in der Bevölkerung bei Personen über 70 Jahren mit 7% weit verbreitet (4). In unserer Allgemeinbevölkerung leiden ca. 30% der Menschen unter Schwindelsymptomen (5). Die UVP ist eine der drei häufigsten Ursachen des peripheren Gleichgewichtsschwindels mit einer Inzidenz von 3,5 pro 100.000 Einwohnern (6). In einem Beitrag des deutschen Ärzteblatts wurde der vestibuläre Schwindel in 8% einer UVP und in 7% der Fälle einer BVP als Ursache zugeordnet. Als weitere Ursachen des vestibulären Schwindels wurden der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel, zentral vestibuläre Syndrome, der phobische vestibuläre Schwindel, die vestibuläre Migräne, der Morbus Menière oder die vestibuläre Paroxysmie benannt (7).

Das Durchschnittsalter bei Auftreten der Erkrankung liegt bei ca. 60 Jahren (8).

Die Ätiologie der BVP kann in vielen Fällen nicht festgestellt werden. Eine Longitudinalstudie mit 255 Patienten konnte bei 24% der Patienten eine definitive und bei 25% eine wahrscheinliche Ursache feststellen. Bei 50% der Patienten blieb die Ursache unbekannt. Zu der in der Literatur am häufigsten genannten Ursache zählen die ototoxischen Aminoglykoside (beispielsweise Gentamicin) (9). Als weitere Ursachen werden die Reaktivierung des Herpes-Simplex-Virus, das Cogan-Syndrom, eine Akustikusneurinomentfernung (10,11), eine Meningitis (9) und ein Zusammenhang mit Kleinhirnerkrankungen (12), als sogenanntes *cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome* beschrieben. Dieses Syndrom beschreibt eine BVP in Zusammenschau mit einer cerebellären Ataxie, Okulomotoriusstörungen und einer sensorischen axonalen Polyneuropathie (13–15). Bei der UVP stellt die Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 1 die wahrscheinlichste Ursache dar. Entsprechend konnte die zugehörige Desoxyribonukleinsäure- und Ribonukleinsäure in vestibulären Ganglien nachgewiesen werden (6).

Histopathologisch ist ein Funktionsverlust mit Degeneration von Teilen des Vestibularnervs mit variabler Beteiligung des Neuroepithels der Endorgane im menschlichen Schläfenbein charakteristisch (16). Darüber hinaus kann ein Funktionsverlust beider peripherer Labyrinth vorliegen (17). Bei der UVP können hinzukommend zum pathologischen Prozess des

Vestibulärnervs andere Strukturen eine Rolle spielen, weshalb die Erkrankung in manchen Quellen als periphere Vestibulopathie bezeichnet wird (18).

### **1.2.2. Symptome und Diagnosestellung**

Sowohl die BVP, als auch UVP führen zu vestibulären Syndromen, die mit einer Konstellation charakteristischer klinischer Symptome einhergehen. Diese können in drei Hauptbereiche kategorisiert werden: körperlich, kognitiv und emotional (19).

Die Patienten mit einer BVP leiden häufig an einem langanhaltenden Schwindel, meist als Schwankschwindel auftretend, mit über Monaten oder Jahren anhaltenden Symptomen, ohne auditive oder neurologische Befunde (5,8,18). Sie beschreiben oft eine Gangunsicherheit, welche sich bei Dunkelheit, unebenem Boden oder Kopfbewegungen verstärkt. Die eingeschränkte Haltungsreaktion kann im Hellen mit dem visuellen Input ausgeglichen werden. Einen besonderen Einfluss haben Mechanorezeptoren und Muskelspindelafferenzen der Haut. Eine Ausschaltung der unterstützenden Einflüsse (visuell, sensibel) führt zu einer deutlichen Verschlechterung der Gangunsicherheit, bis hin zur Fallneigung. Weiterhin kann eine Verstärkung der Symptomatik durch eine Polyneuropathie oder hinzukommende Kleinhirnstörung entstehen (20). Eine Symptomatik im Liegen oder Sitzen tritt in den meisten Fällen nicht auf (5).

Neben den oben beschriebenen Symptomen zeigen manche Patienten eine durch Kopf- oder Körperbewegungen verursachte verschwommene Sicht oder Oszillopsie (21), weswegen eine BVP bei Patienten mit episodischer und kontinuierlicher Oszillopsie in Betracht gezogen werden sollte (12).

Die Symptome der UVP entsprechen weitestgehend denen der BVP, mit akut oder subakut anhaltendem Drehschwindel, welcher über Tage bis wenige Wochen andauert oder persistieren kann (5). In der Akutphase zeigt sich oft eine ausgeprägte vegetative Symptomatik mit Übelkeit und Erbrechen, desweiteren Oszillopsien, eine Stand- und Gangunsicherheit mit gerichteter Fallneigung zur betroffenen Seite und ein bestehender Nystagmus bei der diagnostischen Untersuchung (10,18,22). Der Nystagmus äußert sich in einer ipsilateralen langsamen Phase, mit ipsilateralen Lateralpulsionen und einer Augenkippreaktion bei statischer Prüfung zur pathologischen Seite. Bei dynamischer Prüfung kommt es zusätzlich zu einer Beeinträchtigung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) und des ipsilateralen semicirculären Kanals. Dementsprechend zeigen sich bei einer UVP sowohl dynamische, als auch statische Veränderungen, verbunden mit vegetativen Erscheinungen. Nach dem Akutstadium der Erkrankung beschreiben die Patienten bei unvollständiger oder nicht möglicher Kompensation

eine anhaltende Gleichgewichtsstörung (23). Bei etwa einem Viertel der Patienten trat bei einer retrospektiven Studie ein nachgehender Schwindel oder Lagerungsschwindel auf (24).

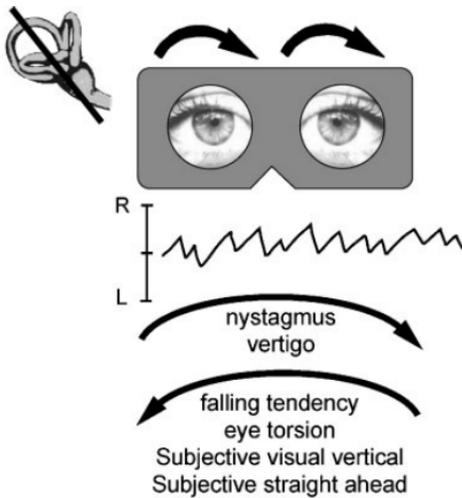


Abbildung 1 Darstellung der Augensymptomatik, Wahrnehmung (Schwindel, subjektive Sehvertikale, subjektive Geradeaussicht) und der Körperhaltung bei akuter rechtsseitiger UVP (6)

Der spontane vestibuläre Nystagmus ist bei den Patienten horizontal-drehend von der Läsion entfernt. Die anfängliche Wahrnehmung der scheinbaren Körperbewegung ist von der Seite der Läsion weggerichtet, während die messbare Destabilisierung und die kompensatorische vestibulospinale Reaktion immer zur Seite der Läsion hingerrichtet ist (Abbildung 1) (6).

Die BVP und UVP sind Ausschlussdiagnosen (6,25). In vielen Fällen wird die BVP bei Patienten übersehen und die Diagnose nicht direkt gestellt. Eine UVP oder eine BVP sollten immer differentialdiagnostisch bei untypischem oder diffusem Schwindel in Betracht gezogen werden (8,11).

Im Klinikalltag sollten primär mögliche vaskuläre Ursachen zeitnah ausgeschlossen werden, welche für den Patienten oder die Patientin lebensbedrohlich sein können (10). Diese umfassen einen Kleinhirn- oder Hirnstamminfarkt, aber auch nicht lebensbedrohliche vaskuläre Erkrankungen, wie eine Migräne. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose stellt der Morbus Ménière dar, welcher im Klinikalltag bei ähnlicher Symptomatik, allerdings mit einer nachgewiesenen Hörminderung und einem fluktuierenden Tinnitus oder Druck im betroffenen Ohr auftritt. (5) Bei der UVP sind ähnliche Differentialdiagnosen zu nennen. Diese umfassen Kleinhirninfarkte, eine vestibuläre Pseudoneuritis aufgrund akuter pontomedullärer Hirnstammläsionen oder den bereits oben genannten Morbus Ménière (6).

Für die Feststellung der Vestibulopathie werden unterschiedliche diagnostische Verfahren eingesetzt. Bei Vermutung einer BVP oder einer UVP sollte eine kalorische Spülung durchgeführt werden. Die meist anfänglich stark reduzierte Erregbarkeit bei der Kalorik ist ein charakteristisches Zeichen für die Diagnosestellung (16). Die kalorische Spülung kann für die Messung eines niederfrequenten VOR- Defizits, der Video-Kopf-Impuls-Test (vKIT) für die Messung eines hochfrequenten Defizits verwendet werden (8). Weiterhin wird eine Hochleistungspendelprüfung empfohlen (16). Die weitere Diagnosestellung der Vestibulopathie basiert auf einer bilateral reduzierten oder fehlenden Funktion des VOR. Diagnostisch wird ein peripherer vestibulärer Spontannystagmus zur nicht betroffenen Seite festgestellt. Der Kopfpulstest zeigt eine Pathologie in Richtung der Läsionsseite (5).

Als zusätzliche Untersuchungen können die Bestimmung der dynamischen Sehschärfe und der zervikalen und okulären vestibulären Signale, welche fehlen oder reduziert sein können, herangezogen werden (26).

Die folgende Tabelle 1 zeigt eine zusammengefasste Übersicht der Diagnosekriterien der BVP.

*Tabelle 1 Diagnosekriterien für eine BVP nach (21)*

<b>Diagnosekriterien für eine bilaterale Vestibulopathie</b>
<p>1. Chronisches vestibuläres Syndrom mit folgenden Symptomen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unstetigkeit beim Gehen oder Stehen, sowie mindestens eine der folgenden Bedingungen 2 oder 3</li> <li>2. Bewegungsbedingtes verschwommenes Sehen oder Oszillopsie beim Gehen oder schnellen Kopf-/Körperbewegungen</li> <li>3. Verschlimmerung der Unsicherheit bei Dunkelheit und/oder unebenem Boden</li> </ol>
<p>2. Keine Symptome beim Sitzen oder Liegen unter statischen Bedingungen</p>
<p>3. Bilateral reduzierte oder fehlende VOR-Winkelfunktion, dokumentiert durch:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bilateral pathologische horizontale VOR-Winkelverstärkung (Gain) &lt; 0,6; gemessen durch den vKIT oder die Skleraspulentechnik</li> <li>2. Und/ oder reduzierte kalorische Reaktion</li> <li>3. Und/ oder reduzierte horizontale VOR-Winkelverstärkung &lt; 0,1 bei sinusförmiger Stimulation auf einem Drehstuhl und einem Phasenverlauf &gt; 68 Grad</li> </ol>

4. Nicht besser durch eine andere Krankheit zu erklären

### **1.2.3 Therapie**

Die Therapie des vestibulären Ausfalls beinhaltet drei Säulen: die Therapie mit Kortikosteroiden, eine vestibuläre Rehabilitationstherapie und gegebenenfalls eine antiemetische Therapie. Wie bereits in vielen Studien festgestellt wurde, verbessern Kortikosteroide die Genesung der akuten UVP und der BVP, bezogen auf die UVP mit einer geringen Rezidivrate (2-12%) (7,27,28). Speziell beim Kortikosteroid Methylprednisolon zeigte sich eine signifikante Erholung im Vergleich zu Placebo (28). Mit einer Kortikosteroidbehandlung kann bei vielen Patienten eine periphere Wiederherstellung erreicht werden, ergänzend zu einer zentralen Kompensation, welche durch vestibuläre Übungen unterstützt werden kann (6). Die vestibuläre Rehabilitation spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung des vestibulären Ausfalls (29). Die Rehabilitationsübungen umfassen willkürliche Augenbewegungen mit Fixation für die Besserung der Blickstabilisation, aktive Kopfbewegungen und zusätzliche Balanceübungen. Darüber hinaus werden Zielbewegungen und Gehübungen für die Zielmotorik und vestibulo-spinale Haltungsreaktion eingesetzt. Die vorgegebenen Übungen sollten täglich von den Patienten durchgeführt werden (5). Ferner stellt ein regelmäßiges Gleichgewichtstraining mit aktiver Gang- und Standschulung eine wichtige therapeutische Maßnahme dar. Dieses dient der Verbesserung der Haltungsregulation, sowohl der vestibulo-spinalen als auch vestibulo-okulären Bahnen. Mit der gezielten gleichgewichtsbezogenen Rehabilitation wird zudem eine Verstärkung der visuellen und somatosensorischen Funktionen erreicht, was den Alltag der Patienten und ihre Lebensqualität verbessert (20). Ein weiterer Punkt, auf den eingegangen werden sollte, ist eine durchdachte gleichzeitige Behandlung der vegetativen Symptomatik (30). Die Gabe von Antiemetika und Vestibularissuppressiva sollte einzig im Akutstadium eingesetzt werden, da bei längerer Einnahme der Prozess der zentralen vestibulären Kompensation behindert werden könnte (10). Eine genaue Patientenberatung und Aufklärung über die Therapiedurchführung sind erforderlich. Beim Feststellen einer zugrundeliegenden Ursache, sollte diese initial behandelt und präventiv mögliche Ursachen vermieden werden. Zukunftsorientiert stehen vestibuläre Implantate in der Diskussion (26).

### **1.2.4 Chronifizierung**

Die BVP ist ein chronisches vestibuläres Syndrom (21). Die Prognose der BVP ist gutartig, aber in den meisten Fällen nicht heilbar und geht mit keiner prognostischen Verbesserung der

vestibulären Funktion einher (26). In vorangegangenen Studien konnte bei 80% der Patienten mit bilateralem Ausfall keine Verbesserung der Erkrankung gezeigt werden (5,9,31). Zu der vestibulären Komponente können somatische, als auch psychiatrische Folgeerscheinungen auftreten, welche die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen (18). In vielen Fällen müssen die Patienten Aktivitäten im Alltag verlangsamen oder diese mit größerer Aufmerksamkeit durchführen (19).

Die Prognose der UVP und Verhinderung einer möglichen Chronifizierung basiert auf einer Kombination einer peripheren Wiederherstellung der Labyrinthfunktion, einer somatosensorischen und visuellen Substitution und einer zentralen Kompensation. Die Wiederherstellung der Labyrinthfunktion ist in der Regel unvollständig, konnte aber durch zielgerichtete Therapie mit Kortikosteroiden bei 62% der Patienten innerhalb von zwölf Monaten genesen werden (6).

In einer weiteren Studie konnte einerseits trotz einer vollständigen subjektiven Befreiung der Symptome bei etwa der Hälfte der Patienten keine vollständige Erholung der vestibulären Funktion mit Chronifizierung der Erkrankung festgestellt werden (32). Andererseits zeigte eine Follow-up Studie mit 109 untersuchten Patienten mit einer UVP einzig bei 1,9% der Patienten ein Rezidiv am kontralateralen Ohr, wobei das gleiche Ohr unauffällig blieb (33).

### **1.3 Vestibuläre Funktion und Schwindel im Alter**

Das Altern verursacht einen degenerativen Effekt innerhalb des vestibulären Systems, sowohl im Rahmen der zentralen, als auch peripheren Schaltkreise. Neuere Studien haben gezeigt, dass es mit zunehmendem Alter zu einer quantifizierbaren Abnahme der Funktion in bestimmten peripheren vestibulären Organen kommt, die mit zuvor beobachteten histologischen und mikroskopischen Veränderungen korrelieren könnten (2,34,35). Eine Studie, durchgeführt bei Probanden älter als 60 Jahre, zeigte bei 60% eine vestibuläre Dysfunktion, mit einer daraus resultierenden Verschlechterung der Bewältigung der Alltagsaktivitäten und einer höheren Sturzwahrscheinlichkeit (36).

Aufgrund des entscheidenden Einflusses des vestibulären Systems für die erfolgreiche Aufrechterhaltung des Gleichgewichts, führen Störungen dieses Systems zu entscheidenden Auswirkungen auf die Mortalität, Morbidität, Funktionsfähigkeit und Alltagsbewältigung, insbesondere bei älteren Menschen (37,38). Schwindel und Gangunsicherheit stellen das alltägliche Leben älterer Menschen vor extreme Herausforderungen, wobei insbesondere die Angst vor Stürzen einen großen psychologischen Einfluss hat. Die BVP gilt als die häufigste Ursache für bewegungsabhängigen Schwankschwindel im Alter (5,39).

Übungen des Gleichgewichts, einschließlich Slacklining werden zur Sturzprävention und zur Verbesserung der Gleichgewichtsfähigkeiten empfohlen (37,38).

#### **1.4 Höhere vestibuläre Funktionen**

Bei Bewegungen mit offenen Augen in der Umgebung können Entfernungen und der aktuelle Standort mit visuellen Eindrücken wahrgenommen werden, wohingegen bei Dunkelheit, mit ausgeschalteten visuellen Eindrücken, eine Kombination aus somatosensorischen und vestibulären Hinweisen verwendet wird. Vestibuläre Signale sind primär Trägheitssignale der Selbstbewegung (z.B. der Geschwindigkeit), welche im Gehirn in Entfernungsinformationen umgewandelt werden müssen. Dieser Prozess wird als Pfadintegration oder räumliche Navigationsstrategie bezeichnet und resultiert in einer Informationsnotwendigkeit des visuellen, als auch vestibulären Systems für die Bedeutung von Navigationshinweisen (40).

Die ermöglichte Fähigkeit der Pfadintegration, seine Eigenbewegung zu spüren und diese über die Zeit zu integrieren, ist ein grundlegender Mechanismus der räumlichen Navigation und ein Schlüsselfaktor für die Entwicklung kognitiver Karten. Über diese können Änderungen der Orientierung und Position verfolgt und die aktuelle Position und Orientierung abgeschätzt werden (41,42). Während die Bereiche der Umwandlung der Informationen im Gehirn teilweise unbekannt sind, werden Verbindungen der Pfadintegrationsprozesse dem Temporallappen und damit verbundenen Regionen zugeschrieben (40).

Eine weitere Dimension mit zentraler Rolle des Pfadintegrationsnetzwerkes von Hirnstrukturen könnte der entorhinale Kortex (EK) darstellen, dessen Neurone im medialen EK durch mehrere feuerverbindende Felder ein regelmäßiges gitterartiges Muster in der Umgebung erzeugen. Fehlen die vestibulären Informationen, führt dies zu einer Störung des Theta-Rhythmus im medialen EK und in Folge zu einer Desorganisation des Feuerverns der Gitterzellen, die für die Bildung einer räumlichen Repräsentation der Umgebung notwendig sind (43).

## 1.5 Verbindungen des vestibulären Systems mit dem Gehirn

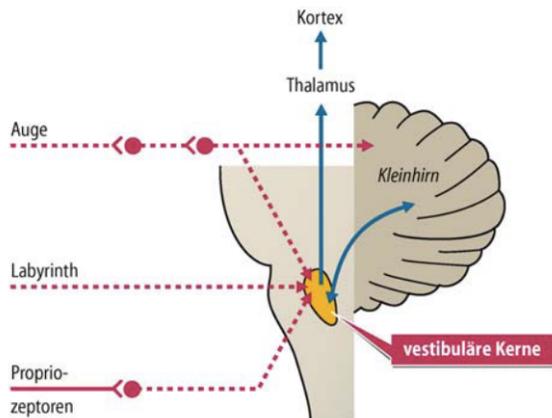


Abbildung 2 Verbindungen des vestibulären Systems zu anderen Systemen im Gehirn (1)

Das vestibuläre System entsendet sensorische Signale über dreidimensionale Kopffrotationen und Translationen an das Gehirn. Diese Signale sind wichtig für die posturale und okulomotorische Kontrolle, sowie die Raumwahrnehmung, Körperwahrnehmung und Kognition. Diese werden von Bahnen geleitet, die von den vestibulären Kernen zum Thalamus, Kleinhirn und zum "vestibulären Kortex" führen. Die primär afferenten Projektionen der vestibulären Endorgane sind auf mehrere ipsilaterale vestibuläre Kerne verteilt. Die vestibulären Kerne kommunizieren bilateral über ein überwiegend inhibitorisches Kommissuralsystem. Sekundäre vestibuläre Neurone erhalten konvergente sensorische Informationen aus optokinetischen Schaltkreisen, dem zentralen visuellen System und den propriozeptiven Systemen des Halses (3). Nachfolgend erfolgt eine Berechnung und Sammlung der Informationen aus den Sensoren des Labyrinths, der Somatosensoren der Halsmuskeln-, Gelenke und weiterer somatosensorischer Inputs, wodurch die Gesamtkörperhaltung berechnet wird, welches der Steuerung von Muskelreflexen dient. Diese Reflexe sind sowohl statisch, als auch statokinetisch und werden über unterschiedliche Verbindungstrakte von Bereichen des Gehirns zum Vestibularorgan aktiviert (1–3).

Mehrere Thalamuskern sind an der vestibulären Verarbeitung beteiligt, welche zwischen aktiven und passiven Kopfbewegungen unterscheiden, was eine Integration motorischer Signale auf der Thalamusebene zeigt. Diese Kerne enthalten multisensorische Neurone, die sowohl vestibuläre, propriozeptive, als auch visuelle Signale verarbeiten und an den vestibulären Kortex weiterleiten (44). Bei einer verringerten peripheren kanulären Funktion im Sinne einer vestibulären Beeinträchtigung konnte eine Hirnvolumenreduktion des Thalamus, als auch der Basalganglien festgestellt werden (45). Die vestibulären Organe sind mit mehreren sensomotorischen Hirnarealen, dem medialen Temporallappen und dem Hippocampus verbunden, der vestibulären

Input über mehrere Wege empfängt (40,46,47). Nach Hittier und Kollegen werden vier wichtige Wege angenommen, welche vestibuläre Informationen von vestibulären Organen zum Kortex verarbeiten (48):

1) Vestibulo-thalamo-kortikaler Weg: **Übertragung von räumlichen Informationen über die Umwelt** – Dieser Weg verläuft von den parietalen, entorhinalen und perirhinalen Kortizes an den Hippocampus und ermöglicht die räumliche Darstellung und Unterscheidung der Objektbewegung von sich selbst nach außen.

2) Kopfrichtungsweg: **Informationen zur Abschätzung der Kopfrichtung** - Dieser Weg verläuft vom dorsalen tegmentalen Kern über den lateralen Mamillarkern, den anterodorsalen Kern des Thalamus zum entorhinalen Kortex.

3) Theta Weg: **Informationen zur Unterstützung des Theta-Rhythmus und des Gedächtnisses des Hippocampus** - Dieser Weg verläuft vom Nucleus reticularis pontis oralis, dem supramammillären Kern und dem medialen Septum zum Hippocampus.

4) Vestibulo-cerebellärer-kortikaler Weg: **Informationen für das räumliche Lernen** - Dieser Weg führt über das Kleinhirn und den ventralen lateralen Kern des Thalamus (möglicherweise zum parietalen Kortex).

In Abbildung 3 sind die unterschiedlichen vestibulären Kortexbereiche, welche an der räumlichen Kognition beteiligt sind am Beispiel eines Fußballspielers dargestellt. Diese umfassen HD-Zellen, welche für die Kopfrichtung zuständig sind, den hippocampalen und parahippocampalen Kortex, den medialen superioren Temporalbereich, die Brodmann Areale 7a, 39, 40, den retrosplenialen Kortex, den ventralen intraparietalen Bereich, den parietalen anterioren Kortex und den parieto-insulären vestibulären Kortex (48).

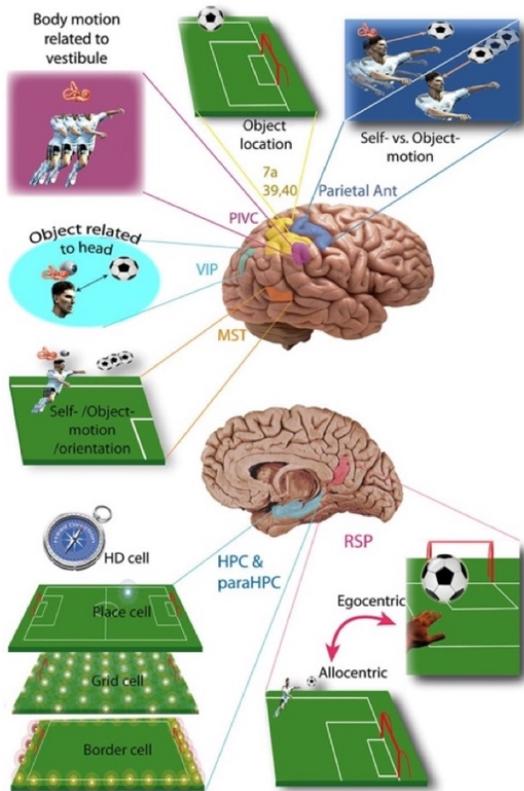


Abbildung 3 Darstellung der vestibulären Kortexbereiche, welche an der räumlichen Kognition beteiligt sind, am Beispiel eines Fußballspielers;– Kopfrichtungszelle (HD cell), parietaler anteriorer Kortex (Parietal Ant), Hippocampus (HPC), mediales superiores temporales Areal (MST), parahippocampaler Kortex (ParaHPC), parieto-insulärer vestibulärer Kortex (PIVC), retrosplenialer Kortex (RSP), ventraler intraparietaler Bereich (VIP), Brodmann Areale 7a, 39, 40 (48)

## 1.6 Die vestibulo-hippocampale Achse

Die Vestibulopathie war bisher Gegenstand umfangreicher Forschungen. Die Verbindungen des vestibulären Systems mit bestimmten Regionen im Gehirn sind gegenwärtig ein viel diskutiertes und strittiges Thema. Das vestibuläre System und der mediale Temporallappen, speziell der Hippocampus sind eng miteinander verbunden (48). In den letzten Jahren wurde die Bedeutung des Gehirns, insbesondere des Hippocampus als räumliches Repräsentationssystem vielfältig untersucht, wobei ein Netzwerk aus Gitterzellen, Ortszellen und Kopfrichtungszellen eine wichtige Einheit darstellt. Die Speicherung von Informationen im Hippocampus liegt in vielen Punkten der Interaktion zwischen diesen Gitter- und Ortszellen zugrunde (48–51).

### 1.6.1 Struktur und hippocampales Netzwerk

Allgemein wird der Hippocampus in eine posteriore und anteriore Region eingeteilt. Der posteriore Teil verarbeitet den visuellen, der anteriore Teil den vestibulären Eindruck. Ist einer der Eindrücke reduziert, wird das hippocampale Netzwerk reorganisiert und Bereiche können durch andere Eindrücke teilweise ersetzt werden, wobei das genaue Zusammenspiel unbekannt bleibt (52).

Der Hippocampus wird aus dem Gyrus dentatus und dem Ammonshorn gebildet. Zusammen mit dem Gyrus parahippocampalis bildet sich die Hippocampusformation. Der Hippocampus erhält Afferenzen aus dem Tractus perforans, der Area entorhinalis, dem Thalamus, dem Gyrus cinguli, dem Corpus amygdaloideum und über den Fornix aus dem Septum (53).

Eine Schlüsselkomponente des hippocampalen Netzwerks stellen die entorhinalen Gitterzellen dar, die anhand ihrer Feuerungsfelder die Elemente einer auf Pfadintegration basierenden neuronalen Karte liefern können. Das hexagonale Feuermuster dieses Zelltyps ist eines der auffälligsten Beispiele für eine neuronale Rekonstruktion der Außenwelt, die sich nicht direkt auf bestimmte Aktivierungsmuster von Sätzen sensorischer Rezeptoren zurückführen lässt (46,54). In der nachfolgenden Abbildung 4 ist eine Darstellung der Frontalansicht des Hippocampus und des medialen EK zu erkennen. Darüber hinaus ist der Hippocampus über Orts- und Rasterzellen für die räumliche Orientierung im Rahmen eines Navigationssystems zuständig (54). Sein zugehöriger Papez- Neuronenkreis (Hippocampus-Fornix-Corpora mamillaria-Fasciculus mammillothalamicus-Thalamus-Gyrus parahippocampalis) beeinflusst das Gedächtnis im Sinne der Überführung expliziter Gedächtnisinhalte von dem Kurz- in das Langzeitgedächtnis (53).

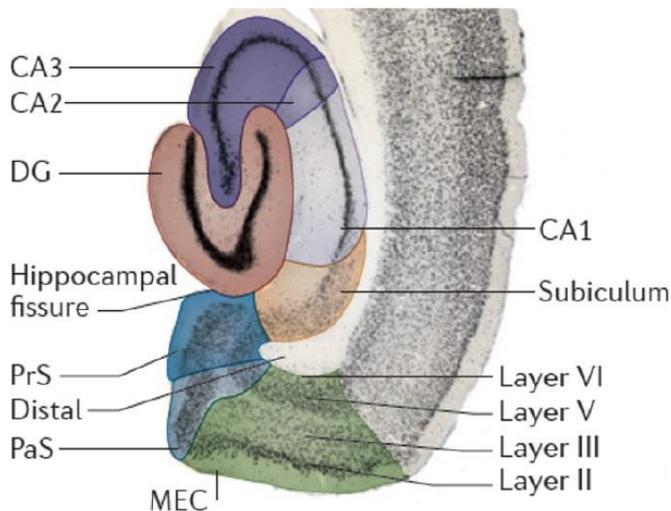


Abbildung 4 Frontalansicht des Hippocampus und des medialen EK; Presubiculum (PrS), Parasubiculum (PaS), Gyrus dentatus (DG), medialer entorhinaler Kortex (MEC) (46)

Im Hippocampus befinden sich Platzzellen, welche in einer bestimmten Position der Umgebung feuern, wodurch räumliche Informationen verarbeitet und gespeichert werden (47,50,55). Studien konnten zeigen, dass bei der Bewegung von Tieren eine kontinuierliche Reorganisation des Hippocampus durchlaufen wird. Diese Reorganisation findet räumlich durch Veränderungen aktivierter Ortszellen und der Ortsfeldspezifität- und Zuverlässigkeit der Zellen statt, welche sich sowohl in der hilären CA3 Region, als auch in der CA1 Region des Hippocampus befinden. Da sich in diesem Bereich die postulierten Ortszellen befinden, gilt dieser als kritische Struktur für die räumliche Navigation und das räumliche Gedächtnis, welcher die Messung der Körperbewegungen und Codierung der räumlichen Lage ermöglicht (56,57).

Die Aufteilung des Hippocampus, bezogen auf seine Eingänge konnte darüber hinaus eine Studie von Jahn und Kollegen zeigen. Die Studie untersuchte unterschiedliche Eingangsbereiche im Hippocampus bei Gesunden, Blinden und Patienten mit UVP. Die nachgewiesenen Daten unterstützen die Annahme, dass der anteriore Hippocampus und der EK in der parahippocampalen Region, Eingangsbereiche für vestibuläre und somatosensorische Signale sind. Während die blinden Probanden eine geringere Aktivität im rechten hinteren Parahippocampus zeigten, hatten die Patienten mit UVP eine geringere Aktivität im vorderen Hippocampus (58).

### **1.6.2 Gedächtnisfunktion, räumliche Orientierung und Navigation**

Der Hippocampus des Menschen spielt eine essenzielle Rolle für das Gedächtnis, speziell für das episodische Gedächtnis, welches sich auf bestimmte persönliche Ereignisse mit zugehörigen Informationen und Zeitpunkten bezieht (55), wohingegen das Arbeitsgedächtnis eher eine transiente Rolle spielt (59).

Anhand von Untersuchungen zur Gedächtnisfunktion kann eine Einteilung des Hippocampus in den rechten Hippocampus für das visuell-räumliche Gedächtnis und den linken Hippocampus für das verbale Gedächtnis vorgenommen werden. Diese Einteilung wird im Rahmen weiterer Studien auf den parahippocampalen Bereich erweitert, welcher den Hippocampus bei der Verbindung visueller und räumlicher Merkmale unterstützt (60–62).

Im Rahmen der räumlichen Darstellung verarbeitet der Hippocampus sowohl die egozentrische und allozentrische räumliche Organisation, als auch nichträumliche Organisationen, wie die zeitliche Organisation oder assoziative Netzwerke (63). Die allozentrische oder auch kartenbasierte Navigation ist insbesondere auf der rechten, die sequentielle Organisation aufeinanderfolgender Entscheidungen auf der linken Seite des Hippocampus vertreten, wodurch der Hippocampus in der Lage sein könnte, komplementäre Repräsentationen für die Navigation

bereitzustellen, die sich auf Orte auf der rechten und zeitliche Abläufe auf der linken Seite beziehen, wobei beide einen gewissen Beitrag zum episodischen Gedächtnis leisten (64). Die genaue gedächtnisbezogene Einteilung des Hippocampus bleibt in vieler Hinsicht unklar. In einer weiteren Studie wird die egozentrische Raumkodierung hauptsächlich nicht-hippocampalen Strukturen, wie dem Precuneus zugeordnet, während für die allozentrische Raumkodierung die Beteiligung bilateraler hippocampaler Strukturen nachgewiesen werden konnten (65).

### **1.6.3 Neuroplastizität**

Im Rahmen der letzten Jahrzehnte hat sich die Sicht auf das Wirbeltiergehirn sehr stark verändert. Es ist allgemein bekannt, dass das erwachsene Gehirn keineswegs neuronal fixiert ist, sondern dass auch im Gehirn eines älter werdenden Menschen neuroplastische Anpassungen bei gewissen Herausforderungen stattfinden können. Diese Herausforderungen sind Faktoren wie Umweltreize, Wachstum, Neurotransmitter, Lernen oder Alterung, welche die strukturellen, als auch funktionellen Bereiche im Gehirn verändern können (66). Entsprechend können sowohl morphologische Veränderungen der neuronalen Konnektivität, als auch die Bildung neuer Neurone in bestimmten Hirnarealen stattfinden. Während die physikalische Aktivität sich positiv auf das Gehirnvolumen, als auch die neuronale strukturelle Integrität auswirkt, stellt die kognitive Komponente einen entscheidenden Faktor für die Funktion und Plastizität der neuronalen Schaltkreise dar. Eine dieser Regionen betrifft den Hippocampus, bei welchem sowohl strukturelle (z.B. Neurogenese), als auch funktionelle Plastizität, bis weit in das Erwachsenenalter auftritt. Diese Erkenntnisse werden durch weitere Untersuchungen unterstützt, bei welchen durch nicht-invasive Methoden, wie körperliche Bewegung oder Umweltsanreicherung, den Veränderungen der Signalwirkung oder dem Abbau von Struktur und Funktion im hippocampalen Bereich entgegengewirkt werden kann. Es ist denkbar, dass derartige Ansätze Möglichkeiten eröffnen, den schädlichen Auswirkungen des Alters entgegenzuwirken und das Gehirn neuroprotektiv vor degenerativen Veränderungen zu schützen (67,68).

## **1.7 Strukturelle und funktionelle Auswirkungen vestibulärer Erkrankungen auf das Gehirn**

Verbindungen des vestibulären Systems mit dem Hippocampus, dem Parahippocampus und weiteren Hirnstrukturen, wie beispielsweise der Insula oder dem Precuneus und die strukturellen und funktionellen Auswirkungen der chronischen Vestibulopathie auf die Funktion dieser Hirnstrukturen sind Gegenstand umfangreicher Forschungen.

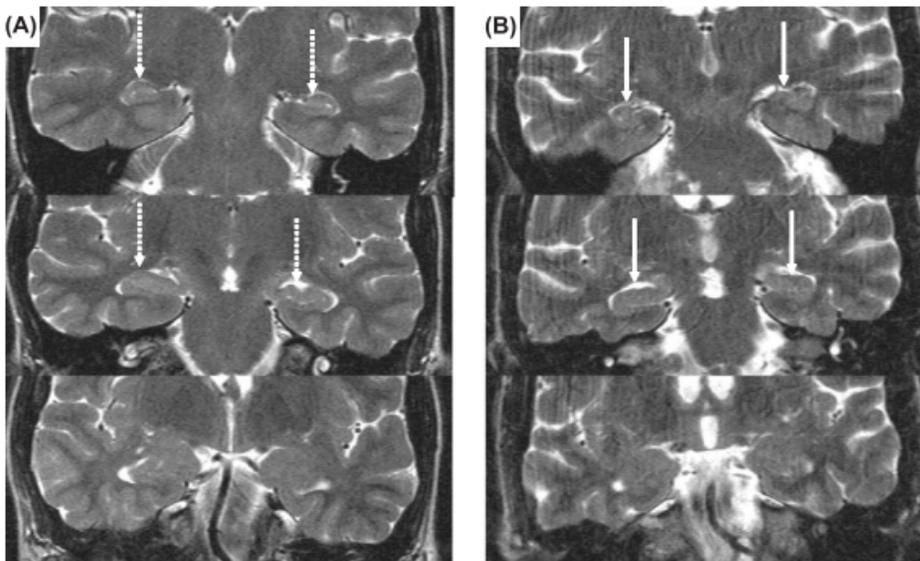
Ein großer Teil der Verarbeitung des räumlichen Gedächtnisses und des Erlernens neuer Routen, insbesondere für präzise, metrische Informationen in Form einer allozentrischen kognitiven Karte findet in der hippocampalen Region statt, unterstützt durch andere Hirnregionen. Als Ergebnis kommt es bei einer Schädigung des Hippocampus zu einer Beeinträchtigung der entsprechenden Bereiche (69).

Funktionelle hippocampale Defizite sind eine Auswirkung eines Verlusts der Funktion des vestibulären Systems (70). Es ist bekannt, dass der Verlust oder die Abnahme der vestibulären Funktion zu kognitiven Störungen führt (71), insbesondere des räumlichen Gedächtnisses, die nicht auf direkte Auswirkungen von Reflexstörungen, motorischen Kontrollproblemen oder Hörverlust zurückgeführt werden können (72). Beim Lösen räumlicher Aufgaben konnte zum einen eine signifikante Aktivierung der rechten hippocampalen Region gemessen werden (73) und zum anderen konnte in einer Studie mit Ratten mit Läsionen des Hippocampus, die Integration und Verbindung aus räumlichen und olfaktorischen Hinweisen nicht mehr wie zuvor, bei nicht vorhandener Läsion, durchgeführt werden (74). Auch das Erlernen und Erinnern allozentrischer räumlicher Informationen war bei Schädigung des Hippocampus beeinträchtigt und das Vorliegen einer bilateralen Hippocampusatrophie führte zu starken Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses (75). Defizite der räumlichen Navigation konnten in einer Studie von Kremmyda und Kollegen strukturell einer Atrophie des mittleren Hippocampus zugeschrieben werden (76), während bei einer weiteren Studie eine Reduktion des Substanzvolumens in Korrelation zu Vestibulopathie- bedingten Einschränkungen gezeigt werden konnte (77). Anhand von Untersuchungen des topographischen Gedächtnisabrufs bei langjährigen lizenzierten Taxifahrern konnte eine Aktivierung des rechten Hippocampus beim Erinnern komplexer Routen in der Stadt gezeigt werden, insbesondere bei der topographischen Anregung und Navigation bei großräumigen Bewegungen (78). Gleichmaßen wie bei dem Vergleich guter und schlechter Navigatoren, zeigten gute Navigatoren ein signifikant höheres lokales Volumen der grauen Substanz im rechten Hippocampus (79). Darüber hinaus konnte bei professionellen Balletttänzern ein signifikanter Unterschied gegenüber Nicht-Tänzern in der hinteren hippocampalen Region gezeigt werden, welcher in einer Zunahme des hippocampalen Volumens resultierte (80). Ferner konnte durch kalorische Stimulation des Vestibularapparates in der funktionellen MRT eine Aktivitätsbildung der hippocampalen Region erreicht werden (81).

Zusätzlich bestehen Hinweise, dass das vestibuläre System Einfluss auf die Aufmerksamkeit und die kognitive Verarbeitungsfähigkeit hat (82), wobei die genauen Beeinträchtigungen der nicht-räumlichen kognitiven Funktion, einschließlich der Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion unklar bleiben. Bezüglich des räumlichen Gedächtnisses, welches nicht auf vestibulärem, sondern auf

visuellem Input beruht, sind die Befunde bei Vestibulopathiepatienten nicht eindeutig (71). Diese Diskrepanzen könnten aufgrund der Schwere der Schädigung entstehen. In einer Studie von Göttlich und Kollegen, welche die graue Hirnsubstanz des Hippocampus untersuchte, zeigte sich ein Zusammenhang mit der Schwere der Vestibulopathie-induzierten klinischen Beeinträchtigung. Dies könnte erklären, warum es bisher kaum klinische Hinweise auf räumliche Navigationsstörungen bei unvollständiger BVP, der häufigsten Form der BVP, gibt (77).

Eine strukturelle Beeinflussung aufgrund einer bilateralen Vestibulopathie konnte bei Patienten, vergleichend zu Kontrollen, in der Literatur im Zuge einer signifikanten Abnahme von 16,91% des hippocampalen Volumens gefunden werden (Abbildung 5). Als Korrelat zu der Atrophie des Hippocampus zeigten sich in der Morris-Wasseraufgabe signifikante Defizite im räumlichen Gedächtnis und der Navigation (83). Neben einer Reduktion des hippocampalen Volumens konnte auch eine Reduktion im posterioren Parahippocampus bei Patienten mit einem partiellen bilateralen Verlust festgestellt werden (76).



*Abbildung 5 Darstellung des 16,91%igen Volumenverlustes im Hippocampus bei Patienten mit BVP (Pfeile, (B)) im Vergleich zu alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollen (normaler Hippocampus: gestrichelte Pfeile, (A)) (83)*

Demgegenüber zeigen Studien mit unilateralen Defiziten widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Autoren sowohl visuell-räumliche Gedächtnisstörungen (84), als auch eine Atrophie des hinteren Hippocampus bei chronischen Defiziten zeigen konnten (85), zeigten sich bei anderen keine Veränderungen (86). Darüber hinaus konnten strukturelle Veränderungen in Bereichen außerhalb des medialen Temporallappens, beispielsweise in den visuell

bewegungsempfindlichen Arealen und im primär somatosensorischen Kortex gefunden werden (87).

## **1.8 Methoden zur Messung der Hirnvolumina**

Die Voxel- basierte Morphometrie (VBM) ist eine objektive Ganzhirntechnik, welche Hirnunterschiede in vivo mithilfe von strukturellen Magnetresonanzbildern messen kann. Bei der Charakterisierung von Veränderungen der Gehirnstrukturen bei unterschiedlichen Krankheiten, die mit neurologischen oder psychiatrischen Funktionsstörungen einhergehen, hat sich die VBM als nützliches Instrument erwiesen (88). Im Rahmen der Messungen wird ein voxelweiser Vergleich der lokalen Konzentration der grauen Substanz zwischen zwei Versuchspersonengruppen oder ein intraindividueller Vergleich über zwei Zeitpunkte erstellt. Das Verfahren führt zu einer räumlichen Normalisierung hochauflösender Bilder von allen Versuchspersonen im selben stereotaktischen Raum, wonach die graue Substanz aus den räumlich normalisierten Bildern segmentiert und die graue Materie geglättet wird. Anschließend werden voxelweise parametrische statistische Tests mit der geglätteten Materie durchgeführt, welche die Versuchspersonengruppen vergleichen. Korrekturen für Mehrfachvergleiche werden mithilfe der Gaußschen Zufallsfelder -Theorie vorgenommen (89).

## **2. Fragestellung und Hypothesen**

Die genauen Auswirkungen einer chronischen Vestibulopathie auf verschiedenen funktionellen Ebenen, sowie die Beziehungen zu entsprechenden strukturellen Gehirnveränderungen des medialen Temporallappens und zugehöriger Strukturen sind in der Literatur noch nicht ausreichend geklärt.

Auf Grundlage der bekannten vestibulo-hippocampalen Verbindungen untersuchten wir die Frage, ob eine chronische Vestibulopathie einzig zu vestibulär bedingten Defiziten führt oder ob diese darüber hinaus Auswirkungen auf die Funktion und Struktur des Hippocampus im Allgemeinen hat. Die periphere, beziehungsweise zentrale Ebene, im Sinne der Nah- und Fernübertragung der funktionellen Fähigkeiten der Patienten wurde noch nie gleichzeitig durch einen klinischen Gleichgewichtstest auf peripherer und durch spezielle Tests, entsprechend dem Dreiecksvervollständigungstest und Rotationsgedächtnistest, auf zentraler Ebene zur Beurteilung der peripheren und zentralen Verarbeitung geprüft. Beispiele für die Durchführung der genannten

Testkombinationen wurden bisher nur in einigen wenigen Studien mit anderen Personenkollektiven durchgeführt (80,90,91). Zudem wurden die Ergebnisse der beiden funktionellen Tests noch nie direkt mit den Ergebnissen von volumetrischen Messungen des Gehirns verglichen, insbesondere mit den bekannten Hirnregionen, welche vestibuläre Informationen verarbeiten, wie dem medialen Temporallappen, inklusive des Hippocampus (80,83) und der Insula (92). Weiterhin bleiben Daten über die klinischen Gleichgewichtsfähigkeiten von Patienten mit Vestibulopathie, wie sie mit dem klinischen Gleichgewichtstest gemessen werden, offen. Hier ist außerdem der Gedanke aufzugreifen, ob die schlechtere Leistung in den oben genannten funktionellen vestibulär-bezogenen Tests, im Rahmen von Defiziten der visuell räumlichen oder allgemein kognitiven Funktion beeinflusst wurde, trotz teilweise bekannter Verbindungen zwischen dem vestibulären System und verschiedenen kognitiven Bereichen (84). Für die Beurteilung derartiger kognitiver Funktionen dienten sowohl der Berliner-Intelligenz-Struktur Test (BIS-4) (visuell-räumliche Aufgaben) (93), als auch der Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest (d2-R) (allgemeine Konzentration und selektive Aufmerksamkeit) (94,95).

Im Einzelnen stellten wir die Hypothese auf, dass vergleichend zu unserer Kontrollgruppe bei Patienten mit nachgewiesener chronischer Vestibulopathie, funktionelle Defizite bei: a) Aufgaben, die vestibulären Input erfordern, ohne gleichzeitige kognitive Anforderungen (Klinischer Gleichgewichtstest (KGT)) (80,90), bei b) visuell-räumlichen kognitiven Aufgaben, die vestibulären Input erfordern im Sinne höherer vestibulärer Funktionen (Dreiecksvervollständigkeits test (DVT), Rotationsgedächtnistest (RGT) und Abstandswahrnehmungstest (AWT)) (80,90), und bei c) visuell-räumlich und visuell-konstruktiven kognitiven Aufgaben, die nicht auf vestibulären Inputs beruhen (C-Screen Test (CST)), Stadt-Aufgabe, Entfaltungsaufgabe, Logik im Rahmen des BIS-4) (93) zu finden sind. Darüber hinaus untersuchten wir, ob mögliche Veränderungen der oben benannten Tests auf ein allgemeines kognitives Defizit, wie es mit dem d2-R Test gemessen wurde, (94,95) zurückzuführen waren.

Zudem erwarten wir bei der durchgeführten VBM im Rahmen der strukturellen Daten, eine Atrophie des medialen Temporallappens, insbesondere der hippocampalen und parahippocampalen Region (96).

Mit der gegebenen umfangreichen Testbatterie konnten die funktionellen Auswirkungen einer chronischen peripheren vestibulären Schädigung ganzheitlich und systematisch beurteilt werden.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Ethische Genehmigung**

Diese Studie wurde nach den Empfehlungen der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto von Guericke Universität Magdeburg durchgeführt und von dieser genehmigt. (Genehmigungsnummer: 156/14). Jeder Teilnehmer unterzeichnete vor Beginn der Studie ein Dokument mit einer Einverständniserklärung gemäß der Deklaration von Helsinki.

### **3.2 Beteiligte Einrichtungen**

Alle Messungen wurden im Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Magdeburg durchgeführt. Die gemessenen Patienten wurden aus den Datenbanken der Schwindelsprechstunde der Hals- Nasen- Ohren (HNO) Ambulanz der Universitätsklinik Magdeburg in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Doreen Barche und Herrn Prof. Dr. med. Christoph Arens zur Verfügung gestellt. Die gemessenen Kontrollprobanden entstammen Datenbanken des DZNE.

### **3.3 Studiendesign**

Die Studie wurde als einfach verblindete (Analyse) Querschnittsstudie mit einem Faktor: Gruppe (Kontrolle, Vestibulopathie) durchgeführt.

### **3.4 Versuchspersonenkollektiv**

Insgesamt wurden 21 Patienten mit chronischer Vestibulopathie (Patientenkollektiv) und 22 gesunde Probanden (Kontrollprobandenkollektiv) (n=43) für die Studie rekrutiert und erfasst. Die durchgeführten Testungen erfolgten paarweise (Patientenkollektiv/Kontrollprobandenkollektiv). Das Kontrollprobandenkollektiv wurde anhand des Patientenkollektivs alters- und geschlechtsentsprechend ausgewählt und zugeordnet ( $\pm 6$  Jahre). Für die Auswertung wurden 15 Probanden sowohl für das Patientenkollektiv, als auch das Kontrollprobandenkollektiv eingeschlossen. Alle Versuchsteilnehmer beider Gruppen erhielten für ihre Teilnahme an der Studie den gleichen Betrag. Die Stichprobengröße basierte auf Effektgrößen und Powerberechnungen aus früheren veröffentlichten Studien des DZNE (80,96).

#### **3.4.1 Ausschlusskriterien**

Die für die Testung der Studie formulierten Ausschlusskriterien sind im Folgenden aufgeführt:

##### **1. Ausschlusskriterien für das gesamte Versuchspersonenkollektiv:**

- Operationen am Gehirn mit relevanten, sichtbaren Veränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT)
- Relevante neurologische Veränderungen
- Die Studie beeinträchtigende systemische orthopädische, kardiologische oder metabolische Erkrankungen
- Bewegungseinschränkungen (beim Patientenkollektiv unabhängig der vestibulären Erkrankung), Kleinhirnsyndrome
- Nicht-korrigierte eingeschränkte Sehfähigkeit
- Nicht-Durchführbarkeit der MRT-Messungen (beispielsweise aufgrund einer Tätowierung, metallbasierter Implantate im Körper oder Voroperationen)

## **2. Ausschlusskriterien für das Kontrollprobandenkollektiv**

- Regelmäßige Ausübung von intensivem Gleichgewichtstraining oder sportlichen Aktivitäten mit starkem Gleichgewichtstrainingseffekt

## **3. Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv**

- Vorliegen folgender Erkrankungen: Morbus Menière, Akustikusneurinom (zum Ausschluss von Erkrankungen, die zu Hörproblemen führen)
- Implantate im Bereich des Vestibularorgans
- stark vermindertes Hörvermögen

### **3.4.2. Einschlusskriterien und Patientenauswahl**

Die Universitätsklinik für HNO-, Kopf- und Halschirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg stellte die Daten von 850 Patienten (Abbildung 6), welche im Zeitraum von Januar 2015 bis November 2017 zur Diagnostik in der Schwindelsprechstunde der Klinik zur Beurteilung von Schwindel und Benommenheit vorstellig und untersucht wurden, zur Verfügung. Diese mussten zwischen 18 und 75 Jahre alt sein, der Krankheitsbeginn musste länger als sechs Monate zurückliegen (definiert als chronische Vestibulopathie) und von einem erfahrenen HNO-Arzt mit Expertise in Schwindelerkrankungen untersucht worden sein. Die Abklärung zur Diagnosestellung umfasste eine klinische Untersuchung und einen kalorischen Labyrinthtest. Die Diagnosen peripherer vestibulärer Ausfall, Neuritis vestibularis, Vestibularisausfall links/rechts und vestibulocochleärer Ausfall wurden für die UVP als gleichwertig gezählt. Von den 850 Patienten erfüllten 81 Patienten die genannten Kriterien und wurden kontaktiert. Von den kontaktierten Patienten waren 60 entweder nicht bereit an der Studie teilzunehmen, waren für eine MRT nicht geeignet oder die Kontaktdaten waren veraltet. Alles in allem wurden 21 Patienten in das Testzentrum eingeladen, bei welchen die Testbatterie durchgeführt wurde. Von diesen Patienten erfolgte die Erhebung der Vorgeschichte und aktueller Daten mit Abfrage der

verbleibenden Symptome. Darüber hinaus unterzogen sie sich einem Video-Kopf-Impuls-Test (vKIT) des vestibulookulären Reflexes (VOR) und einer kranialen MRT. Die klinischen und neurootologischen Daten wurden nachfolgend von einem Experten überprüft, der 15 Patienten mit chronischer uni- oder bilateraler Vestibulopathie gemäß der internationalen Definition für uni- und bilaterale Vestibulopathie (21) identifizierte. Die Diagnose basierte auf den Symptomen des chronischen Schwindels mit Gangunsicherheit in Kombination mit den bestätigten Ergebnissen des kalorischen Tests und/oder der vKIT. Neben diesen Tests wurden im Rahmen der Initialdiagnostik weitere Untersuchungen, wie beispielsweise ein Sacculusfunktionstest, ein Tympanogramm, eine dynamische Posturographie oder einzeln ausgewählte neurologische Testungen (Finger-Nase-Versuch, Romberg-Stehversuch oder Unterberger-Tretversuch) durchgeführt. Dies konnte den Arztbriefen der jeweiligen Patienten aus der Schwindelsprechstunde der HNO-Ambulanz des Universitätsklinikums Magdeburg entnommen werden. Die Abfrage der demografischen Daten, Bildungsjahre, Händigkeit und der sportlichen Aktivität erfolgte vor den durchgeführten Messungen durch den Versuchsleiter. Für die Bildungsjahre wurden die angegebenen Schul-, Ausbildungs-, Studiums- und Promotionsjahre der Probanden zusammengerechnet. Bei der sportlichen Aktivität wurden alle sportlichen Aktivitäten (mit Ausnahme „Spazieren gehen“) der gesamten Woche in Stunden zusammengezählt.

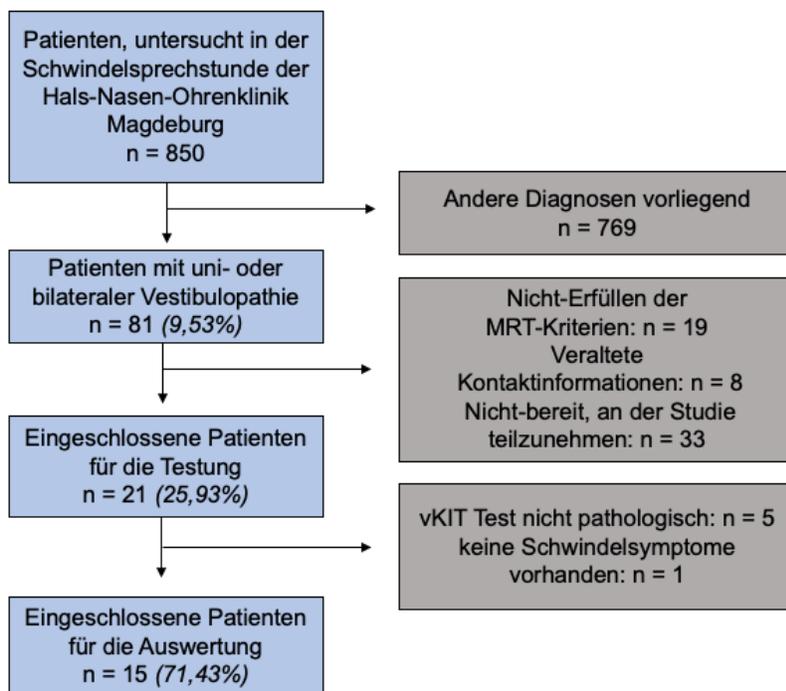


Abbildung 6 Übersicht der Auswahl des Patientenkollektivs (Die Prozentangaben beziehen sich auf die darüber liegende Anzahl (n))

### **3.4.3 Abbruchkriterien**

Den Versuchspersonen war es möglich, ohne Angabe eines Grundes die Teilnahme an der Studie zu beenden.

Aufgrund vegetativer Problematik mussten vier der eingeschlossenen Patienten für die Testung den CST abbrechen, konnten aber nach einer Erholungspause die weitere Testung ohne Einschränkungen weiterführen. Die zugehörigen Kontrollprobanden wurden von der entsprechenden CST befreit. Es erfolgte bei keiner Versuchsperson ein kompletter Abbruch der Studie.

## **3.5 Durchgeführte Messungen**

### **3.5.1 Untersuchungszeitraum**

Die Messungen wurden im Zeitraum von Juni 2018 bis September 2019 durchgeführt.

### **3.5.2 Messablauf**

Zur Erfassung der Daten der Versuchsteilnehmer wurden im Rahmen der Promotion unterschiedliche Messmethoden verwendet. Die Techniken sind unter dem Punkt Messtechniken aufgeführt und erläutert. Im nachfolgenden Schema wird der Ablauf der Messtechniken aufgezeigt. Die Nummerierungen beschreiben die Reihenfolge der durchgeführten Messungen.

Die durchgeführten Messungen wurden sowohl bei den Patienten, als auch bei den Kontrollprobanden unter gleicher Instruktion, beim gleichen Versuchsleiter, in einem Zeitrahmen von 2,5 – 3,5 Stunden durchgeführt. Bei einigen Versuchsteilnehmern ergaben sich aufgrund überschneidender Raumbelagungen kleine Änderungen der Messabfolge. Einzelne funktionelle Messungen des Kontrollprobandenkollektivs wurden im Rahmen einer bereits zuvor durchgeführten Studie mit überschneidenden Messtechniken unter gleicher Instruktion von einem anderen Versuchsleiter durchgeführt. Zur Vermeidung von Wiederholungs- oder Lerneffekten der Kontrollprobanden wurden die Testergebnisse für die ausgewählten Messtechniken übernommen und die ausgewählten Messungen nicht erneut durchgeführt.

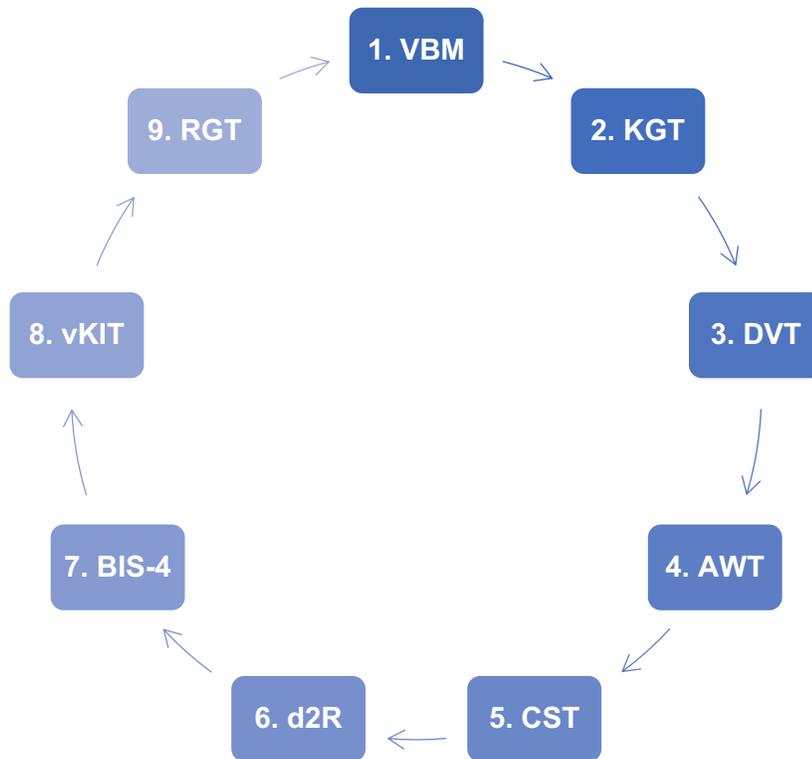


Abbildung 7 Auflistung der durchgeführten Messtechniken; Voxel-basierte Morphometrie (VBM), Klinischer Gleichgewichtstest (KGT), Dreiecksvervollständigungstest (DVT), Abstandswahrnehmungstest (AWT), C-Screen Test (CST), Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest (d2R), Berliner Intelligenzstrukturtest (BIS-4), Video-Kopf-Impustest (vKIT), Rotationsgedächtnistest (RGT)

### 3.5.3 Messtechniken

#### 3.5.3.1 Strukturierte Gehirnanalysen

Die erhobenen MRT-Bilder wurden auf einem 3-Tesla-Siemens-MAGNETOM-Verio-Scanner (Syngo MR B17) mit einer 32-Kanal-Kopfspule aufgenommen. Die hochauflösenden T1-gewichteten MPRAGE-Sequenzen wurden unter Verwendung eines 3D-Magnetisierungsvorbereitungsprotokolls mit schnellem Gradientenecho aufgenommen (224 sagittale Schichten, Voxelgröße: 1mm x 1mm x 1mm, TR: 2,500 ms, TE: 3,47 ms, TI: 1,100 ms, Klappwinkel: 7°).

Die VBM ist eine zur Analyse der regionalen Graustoffvolumen und der Gewebeveränderungen unvoreingenommene Ganzhirntechnik (89). Die Vorverarbeitung umfasste die Segmentierung der grauen Substanz, die Erstellung von Schablonen mit DARTEL, die räumliche Normalisierung auf

den standardisierten Raum des Montreal Neurological Institute und die Glättung mit einem Gaußschen Kernel von 8 mm Halbwertsbreite. Die Analyse des gesamten Gehirns wurde zuerst durchgeführt, gefolgt von einer Analyse der interessierten Regionen (ROI) auf beiden Seiten. Die ROI-Analyse umfasste die Auswahl der hypothetischen Regionen und die Extraktion ihrer Masken mit dem WFU-Pickatlas (Wake Forest University, NC, USA). Hierbei wurden die Insula, der Hippocampus und die parahippocampale Regionen ausgewählt, da diese Hirnregionen bereits in früheren Studien mit dem vestibulären System in Verbindung gebracht wurden (48). Die ROIs wurden anschließend in ein standardisiertes statistisches parametrisches Mapping (SPM)-VBM-Protokoll aufgenommen, wobei eine der maskierten Regionen jeweils in die Analyse (t-Test), bei Vergleich der beiden Gruppen (Vestibulopathie vs. Kontrolle), aufgenommen wurde.

### **3.5.3.2 Vestibuläre nicht-kognitive Tests**

#### **3.5.3.2.1 Vestibuläre kalorische Stimulation**

Die videokontrollierten kalorischen Tests wurden in der HNO-Klinik während der akuten Phase der Erkrankung durchgeführt. Den Teilnehmern wurden Videobrillen mit verschlossenen Visieren aufgesetzt, welche nach jeder Messung zur Erholung geöffnet wurden. Die Teilnehmer wurden gebeten sich in die Hallpike-Position zu begeben (Rückenlage mit ca. 30 Grad erhöhtem Rücken). Die kalorische Spülung wurde mit einem standardisierten Gerät (Variotherm plus, Atmos, Lenzkirch, Deutschland) durchgeführt, bei dem die Durchflussmenge für die Stimulation des Vestibularorgans festgelegt und eingestellt wurde (100 ml warmes Wasser; 60 ml kaltes Wasser). Die Stimulationsdauer beider Spülungen mit warmen (44°C) und kaltem (30°C) Wasser wurde auf 30 Sekunden festgelegt. Die Reihenfolge der Spülungen wurde wie folgt durchgeführt: Warm Rechts, Warm links, Kalt rechts, Kalt links. Bei Nichtmöglichkeit der Spülung mit Wasser aufgrund eines Defekts des Trommelfells oder vergangener schlechter Erfahrung, wurde die vestibuläre kalorische Stimulation mit Luft durchgeführt. Als Ergebnisvariable für die Analysen wurde der Mittelwert der maximalen Spitzengeschwindigkeiten der langsamen Phase des kalorisch induzierten Nystagmus für die bithermische Stimulation mit warmem und kaltem Wasser gewählt. Werte auf jeder Seite < 6 Grad/Sekunde wiesen auf eine signifikante vestibuläre Hypofunktion im Niederfrequenzbereich (21) und Werte zwischen 6 Grad/Sekunde und 25 Grad/Sekunde auf eine leichte Hypofunktion, wie bei der Presbyvestibulopathie hin (97).

#### **3.5.3.2.2 Video-Kopf-Impuls-Test**

Der vKIT ist im Akutstadium der Vestibulopathie ein diagnostisches Tool und basiert auf einer bilateral reduzierten oder fehlenden Funktion des Vestibularapparats (26). Beim vKIT saßen die

Versuchsteilnehmer mit Blickrichtung auf eine Wand (ca. ein Meter auf Augenhöhe entfernt) mit fünf manuell markierten Punkten, von denen vier eine Raute bildeten und einer der Punkte in der Mitte der Raute lag. Die vier Punkte der Raute hatten jeweils den gleichen Abstand zum mittleren Punkt. Jeder Versuchsteilnehmer erhielt für die Versuchsdurchführung eine Brille mit Augenkamera (EyeSeeCam von Interacoustics, Dänemark) zur Erfassung der Augenbewegungen. Die Teilnehmer wurden gebeten, sich auf den zentralen Punkt der Raute zu konzentrieren, der sich im direkten Blickfeld befand.

Nach einer Kalibrierung (mehrmaliges Betrachten jedes Punktes für eine Sekunde), die der Registrierung des Blickfeldes der Raute durch die Augen diente, erfolgte die eigentliche Versuchsdurchführung. Durch zielgerichtete, kurze und schnelle Kopfbewegungen von ca. 15 Grad zur linken und rechten Seite (insgesamt zehn pro Seite) nach der folgenden Reihenfolge: „Drei nach rechts > Drei nach links, Zwei nach rechts > Zwei nach links, Drei nach rechts > Drei nach links > Zwei nach rechts > Zwei nach links“ wurde die horizontale Augenbewegung der Probanden erfasst.

#### **3.5.3.2.3 Klinischer Gleichgewichtstest**

Der KGT beurteilt die Gleichgewichtsfähigkeiten, ohne allgemein kognitive Anforderungen an die Probanden. Beim KGT führten die Versuchspersonen unterschiedliche Aufgaben auf stabilen und instabilen Untergrund zur Testung des Gleichgewichts, sowohl mit geschlossenen als auch offenen Augen durch. Insgesamt ergaben sich drei Blöcke (statisches-, dynamisches - und statisches Gleichgewicht unter erschwerten Bedingungen) mit 30 Bewertungselementen (Anlage 1). Die Bewertungselemente bestanden aus 14 Stehbedingungen (davon acht mit erschwerten Bedingungen auf dem Softpad) und 16 Laufbedingungen. Acht der gesamten Bedingungen wurden mit geschlossenen Augen durchgeführt (sieben Stehbedingungen und eine Laufbedingung). Alle Blöcke erfolgten ohne Schuhe, mit einem geraden Blick nach vorne und den Armen seitlich am Körper.

Die Stehbedingungen umfassten eine ein- und zweibeinige Haltung auf stabilen (Zimmerboden) und instabilen (Softpad) Oberflächen, jeweils mit offenen und geschlossenen Augen. Die Versuchspersonen wurden bei der Instruktion aufgefordert ihren Oberkörper nach Möglichkeit so wenig wie möglich zu bewegen und die Arme herabhängend, ruhig und nah am Körper zu halten. Die vorgegebene Position sollte jeweils für 15 Sekunden gehalten werden. Bei nicht möglicher Durchführung des einbeinigen Standes mit offenen Augen wurde die gleiche Bedingung mit geschlossenen Augen nicht durchgeführt. Die Laufbedingungen umfassten Bewegungen nach vorne, rückwärts, sowie Drehbewegungen. Diese wurden innerhalb eines 400 x 30 cm großen

Rechtecks, einer 30 x 5 cm auf dem Boden dargestellten Linie und auf einem 10 cm breiten Balken durchgeführt. Die Versuchspersonen sollten die Laufbedingungen ohne Zeiteingabe, bei selbstbestimmtem Tempo, mit der Instruktion „zügiges Gehen“, durchführen.

Bei den Bewertungselementen konnten insgesamt maximal 90 Punkte vergeben werden (3 Maximalpunkte und 0 Minimalpunkte pro Element).

Die Punkte wurden absteigend vergeben, wobei drei Punkte einem ruhigen Stand ohne Bewegung, zwei Punkte einer leichten Armbewegung, ein Punkt einer wackelnden Körperbewegung und null Punkte einem Umkippen beim Stand auf zwei Beinen oder Absetzen des Fußes beim Einbeinstand entsprachen. Die gleiche Bewertung wurde auf die Laufbedingungen übertragen.



*Abbildung 8 Darstellung zweier ausgewählte Bedingungen des KGT – einbeinige Stehbedingung auf instabiler Unterlage und Laufbedingung unter erschwerten Bedingungen auf einem Balken (90)*

### **3.5.3.3 Vestibuläre kognitive Tests**

#### **3.5.3.3.1 Dreiecksvervollständigungstest**

Der DVT wird zur Beurteilung der nicht-visuellen räumlichen Orientierung angewandt. Für die Testdurchführung wurden sechs Wege in Form eines Dreiecks auf dem Boden eines Raumes markiert, aufgeteilt in drei auf der linken und drei auf der rechten Seite. Diese dreieckigen Wege ergaben drei Dreiecks-Paare mit einem Drehwinkel von 60, 90 und 120 Grad (Abbildung 9). Die Dreh-, und Endpunkte befanden sich beidseits auf der gleichen Höhe. Alle Wege starteten am gleichen Punkt. Der DVT umfasste zwei Durchgänge mit einer aktiven Lauf- (ALB) und einer passiven Rollstuhl- (PRB) Bedingung. Im ersten Durchgang wurden die Versuchspersonen an einem Holzstock, mit beiden Händen parallel festhaltend und mit verbundenen Augen mit

Blickrichtung nach vorne, zu Fuß geführt. Vom Startpunkt aus erfolgte das Führen zu einem der zwei Drehpunkte auf der rechten oder linken Seite, mit Drehung um den jeweiligen Drehwinkel und darauffolgenden Führen zum jeweiligen Endpunkt des Dreieckswegs auf jeder Seite durch den Versuchsleiter. Von diesem Endpunkt sollten die Versuchspersonen den direkten und kürzesten Weg zurück zum Startpunkt laufen und stoppen, wenn diese glaubten, den richtigen Startpunkt erreicht zu haben. Anders ausgedrückt sollten die Versuchspersonen nicht über den zurückgelegten Drehpunkt zurück zum Startpunkt gehen, sondern über die dritte Seite des jeweiligen Dreieckes. Anschließend wurden die Versuchspersonen mit verbundenen Augen zurück zum tatsächlichen Startpunkt geführt. Es folgte das weitere Ablaufen der sechs Dreiecke mit den jeweiligen Drehwinkeln, beginnend mit allen Winkeln auf der rechten Seite. Im zweiten Durchgang wurden die Versuchspersonen mit einem Standardrollstuhl mit angebrachten Fußpolstern von dem Versuchsleiter nach dem gleichen Ablauf des ersten Durchgangs geschoben. Nachdem diese im Rollstuhl jeweils entlang der einzelnen Dreieckswege geschoben wurden, bestand die Aufgabe darin am Endpunkt aufzustehen und zurück zum Startpunkt zu laufen. An dem geschätzten Startpunkt wurden die Versuchspersonen in den Rollstuhl gesetzt und zurück zum tatsächlichen Startpunkt gefahren. Im weiteren Verlauf erfolgte das Abfahren der sechs Dreiecke mit den jeweiligen Drehwinkeln, beginnend mit allen Drehwinkeln auf der rechten Seite (Fahrtrichtung nach vorne).

Insgesamt durchlief jede Versuchsperson die vorgegebenen sechs Dreieckswege zweimal (jeweils einmal ALB und PRB), welches insgesamt 12 Versuchsdurchläufe ergab (drei nach links und drei nach rechts, mal zwei für PRB und ALB). Während der gesamten Dauer des Tests waren die Teilnehmer mit verbundenen Augen in einem ruhigen Raum (abgedunkelte Fenster und Deckenlicht). Sie hatten dadurch keine Möglichkeit visuelle oder akustische Hinweise wahrzunehmen, welche Ihnen helfen konnten, den richtigen Weg zurück zum Startpunkt zu finden. Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass einzig somatosensorische und vestibuläre Hinweise bei der ALB und einzig vestibuläre Hinweise bei der PRB verwendet werden konnten.

Die Hauptvariablen der Ergebnisse waren die Abstandsfehler der zwölf Versuchsdurchläufe, welche direkt als Abstand vom geschätzten Startpunkt (Anhaltspunkt) zum tatsächlichen Startpunkt, durch Markierung dieser Punkte mit Klebepunkten gemessen werden konnten. Zusätzlich wurde der Abstand des Drehpunkts zum Anhaltspunkt abgemessen. Dieser diente der Berechnung der zweiten Ergebnisvariablen, dem Winkelfehler. Der Winkelfehler wurde als Winkelabweichung von der optimalen Richtung (direkt zum tatsächlichen Startpunkt führend) definiert.

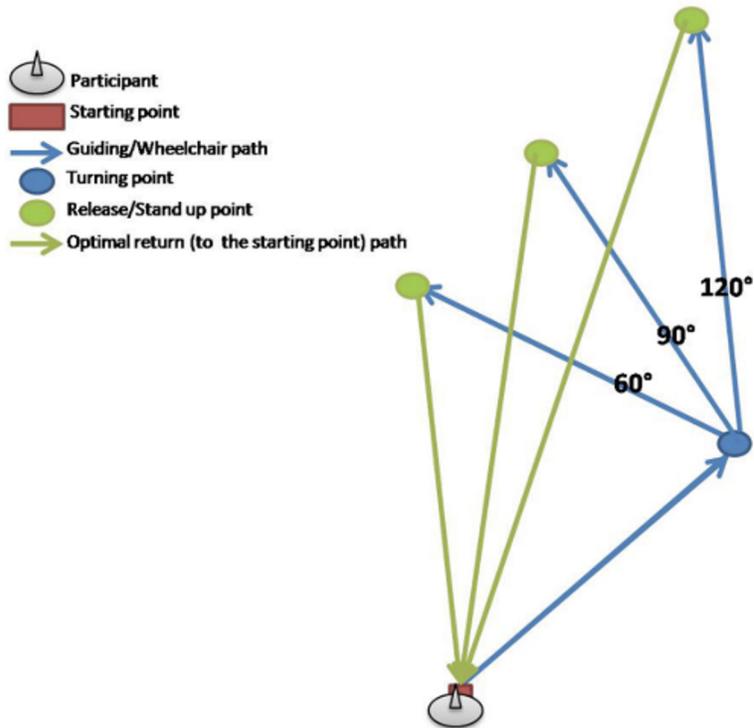


Abbildung 9 Darstellung der Dreieckswege mit Winkelgrößen und Gehbläufen zur rechten Seite (90)



Abbildung 10 Darstellung der aktiven Laufbedingung und passiven Rollstuhlbedingung an Versuchspersonen (90)

### **3.5.3.3.2 Abstandswahrnehmungstest**

Beim AWT befanden sich die Versuchsteilnehmer stehend, an einem auf dem Boden markierten Punkt (Startpunkt), mit Blickrichtung auf die, auf einer gerade verlaufenden, gedachten Linie in zwei; zweieinhalb und drei Meter entfernten zu erreichenden Endpunkten. Die Endpunkte waren durch ein Stück Klebestreifen gut erkennbar gekennzeichnet. Die Aufgabe bestand in der kurzen Fixierung des ersten, zweiten oder dritten Endpunktes, mit anschließendem Schließen der Augen und Laufen der eingeschätzten Strecke, möglichst auf einer virtuell gedachten geraden Linie, vom Startpunkt zum ersten, zweiten oder dritten Endpunkt. Das Laufen zu jedem Punkt wurde einmal pro Endpunkt durchgeführt. Nach jedem Ablaufen starteten die Versuchspersonen erneut am Startpunkt mit der gleichen Blickrichtung.

Nach dem Stehenbleiben der Versuchsteilnehmer an einem der drei abgeschätzten Endpunkte wurde mit einem Maßband sowohl der Abstand zum Startpunkt, als auch der Abstand zum tatsächlichen Endpunkt gemessen. Das bestmögliche Ziel bestand im Stehenbleiben auf Höhe der mit Klebestreifen markierten Endpunkte, mit der Markierung zwischen den parallel stehenden Füßen. Die Laufbedingungen wurden ohne Zeitangabe, bei selbstbestimmter Geschwindigkeit, unter der Instruktion „zügiges Gehen“, durchgeführt.

### **3.5.3.3.3 Rotationsgedächtnistest**

Der RGT wird zur Beurteilung der nichtvisuellen räumlichen Orientierung angewandt. Die Versuchspersonen saßen auf einem Drehstuhl (Interacoustics, Dänemark), welcher sich um die horizontale Erdachse nach links und rechts drehte. Die bei jedem Testdurchlauf eingestellte Startposition wurde immer an der gleichen Position durch das Gerät definiert. Nach jedem Durchlauf drehte sich der Drehstuhl automatisch an die vorgegebene Startposition zurück. Die Messung umfasste acht Versuchsdurchläufe mit einer, zwei, vier und acht Rotationen, welche jeweils zweimal durchgeführt wurden. Nachdem die Software eine oder mehrere Drehungen nach rechts, links oder beide Richtungen ausgeführt hatte, wurde die Versuchsperson aufgefordert, die Drehrichtung zurück zur Startposition anzugeben. Dies wurde mit Anweisung an den Versuchsleiter durch Angabe der manuellen Drehrichtung und Anweisung zum Stoppen, bei Erreichen der geschätzten Startposition, ermöglicht. Die manuelle Drehung durch den Versuchsleiter erfolgte mit einer langsamen kontinuierlichen Geschwindigkeit. Als Ergebnisvariable wurde der Winkelfehler vom geschätzten zum eigentlichen Startpunkt bestimmt, welcher auf einer markierten Skale auf dem Drehstuhl, nach jedem Durchlauf abzulesen war.

Während der gesamten Testdauer waren die Teilnehmer mit verbundenen Augen und Gehörschutz in einem ruhigen Raum und hatten dadurch keine Möglichkeit visuelle oder

akustische Hinweise zu verwenden, welche Ihnen helfen konnten, den richtigen Drehwinkel und die richtige Drehrichtung zurück zur Startposition zu finden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Versuchspersonen einzig vestibuläre Hinweise zur Benennung der Startposition verwendeten. In der folgenden Tabelle 2 sind die einzelnen Testdurchläufe mit den zugehörigen Drehwinkeln angegeben. Die automatische Drehgeschwindigkeit betrug bei allen Rotationen zwölf Grad/Sekunde, die Beschleunigung vier Grad/Sekunde und die Standzeit zwischen den Drehungen eine Sekunde.

*Tabelle 2 Zusammenfassung der Testdurchläufe der Software mit Drehwinkelangaben*

Testdurchlauf	Anzahl der Rotationen	Drehwinkelangaben (in Grad (°))
1	eine	60° nach rechts
2	eine	60° nach links
3	zwei	30° nach rechts, 60° nach links
4	zwei	30° nach links, 60° nach rechts
5	vier	30° nach rechts, 90° nach links, 60° nach rechts, 30° nach links
6	vier	30° nach rechts, 90° nach links, 60° nach rechts, 30° nach links
7	acht	30° nach links, 60° nach rechts, 90° nach links, 60° nach rechts, 60° nach links, 90° nach rechts, 60° nach links, 60° nach rechts
8	acht	30° nach links, 60° nach rechts, 90° nach links, 60° nach rechts, 60° nach links, 90° nach rechts, 60° nach links, 60° nach rechts

### **3.5.3.4 Visuell-strukturelle und räumliche Fähigkeiten**

#### **3.5.3.4.1 Berliner Intelligenzstrukturtest**

Der BIS-4 umfasst insgesamt 45 Untertests, bei welchen unterschiedliche kognitive Fähigkeiten erfasst werden können. Für die Messung der visuell-strukturellen und räumlichen Fähigkeiten der Versuchsteilnehmer wurden drei Untertests ausgewählt (Anhang 2) (93).

Beim ersten Untertest wurde eine Zeichnung einer Stadt aus der Vogelperspektive gezeigt, wobei einige Gebäude schwarz und andere grau schraffiert eingefärbt waren. Die Versuchspersonen hatten 90 Sekunden Zeit, sich nur die schwarz markierten Gebäude der abgebildeten Stadt einzuprägen. Die schwarz markierten Gebäude sollten direkt anschließend auf der Folgeseite bei der identischen Stadtabbildung, bei der alle Gebäude grau schraffiert eingefärbt waren, in ebenfalls 90 Sekunden erkannt und markiert werden. Als Variablen der Auswertung dienten die richtig und nicht markierten Gebäude prozentual zu allen zu markierenden Gebäuden. Die falsch markierten Gebäude wurden bei der Auswertung als Summe aller falsch markierten Gebäude erfasst.

Der zweite Untertest umfasste acht Aufgaben. Bei jeder Aufgabe wurden den Versuchspersonen drei Objekte gezeigt, wobei die ersten beiden Objekte in einer logischen Beziehung zueinanderstanden, gefolgt von einem Fragezeichen an der Stelle eines fehlenden vierten Objekts. Das richtige Objekt, von dem sie dachten, dass es der logischen Reihenfolge folgen würde, sollte aus fünf angebotenen Objekten ausgewählt und an der fehlenden Stelle (anstelle des Fragezeichens) platziert werden. Die letzten beiden Objekte sollten hierbei eine ähnlich logische Beziehung entsprechend der ersten beiden Objekten untereinander haben. Die Versuchsteilnehmer hatten für die Erkennung von acht zugehörigen Objekten 105 Sekunden Zeit. Die Reihenfolge der Bearbeitung war den Versuchsteilnehmern freigestellt. In die Auswertung wurden die richtig markierten Objekte einbezogen, prozentual zu allen acht richtigen Objekten.

Im letzten Untertest sollte aus einer gegebenen aufgeklappten Faltvorlage die daraus entstehende zusammengefaltete Figur erkannt und unter fünf unterschiedlichen Auswahlmöglichkeiten gekennzeichnet werden. Die Zeit für die Bearbeitung von fünf Figuren betrug 135 Sekunden. In die Auswertung wurden die richtig markierten Figuren einbezogen, prozentual zu allen richtigen Figuren.

Bei allen Untertests erfolgte eine kurze Instruktion, bei dem zweiten und dritten Untertest eine einmalige Übung mit ähnlichen Aufgaben vor Durchführung der eigentlichen Wertungsaufgabe. Die Versuchspersonen durften ausschließlich vor Durchführung der Tests Fragen stellen. Bei der

Testung befanden sich die Versuchsteilnehmer in einem ruhigen, ausreichend beleuchteten Raum, mit angenehmer Temperatur und ohne Störfaktoren.

#### **3.4.3.4.2 C - Screen Test**

Beim CST saßen die Versuchspersonen auf einem Stuhl (die genaue Stuhlposition war auf dem Boden mit Klebestreifen markiert) vor einer *curved* Leinwand. Nach der einführenden Instruktion durch den Versuchsleiter durchliefen die Teilnehmer, beginnend an einem virtuell und automatisch definierten Startpunkt auf der Leinwand, den Weg einer virtuellen Stadt bis zu einem automatisch definierten Zielstandort. Entlang der Straße der Stadt führte der virtuelle Weg einerseits an jeder Kreuzung, entweder geradeaus, nach rechts oder nach links, andererseits an unterschiedlichen Gebäudekomplexen vorbei. Nach Erreichen des Zielstandorts erfolgte die Zurücksetzung an den Startpunkt des virtuellen Weges. Die Teilnehmer erhielten daraufhin die Instruktion, den vorgegebenen Weg bis zum Zielstandort, durch Anweisung der Wegrichtung an den Versuchsleiter zu durchlaufen. An jeder Kreuzung sollte die weitere Laufrichtung (rechts, links, geradeaus) von der Versuchsperson benannt werden, welche anschließend vom Versuchsleiter durch Klicken ausgeführt wurde. Bei falscher Benennung der Wegrichtung wurde dies angezeigt und die richtige Wegrichtung automatisch bis zur nächsten Kreuzung ausgeführt. Es erfolgte die weitere Benennung der Laufrichtungen von den Versuchspersonen bei allen Kreuzungen, mit falls notwendig, anschließender automatischer Korrektur. Nach dem ersten Durchgang erfolgte immer, unabhängig der Fehleranzahl im ersten Durchgang, ein zweiter Durchgang. Die Instruktion des zweiten Durchgangs beinhaltete sowohl das nochmalige Merken des zuvor gegangenen Wegs, als auch der auf dem Weg passierten Gebäudekomplexe (Tankstelle, Reisebüro etc.), mit entsprechender Lokalisation. Beim zweiten virtuellen Durchgang erfolgte die erneute Angabe des Wegs durch die Versuchsperson unter den bereits im vorigen Absatz beschriebenen Bedingungen. Erfolgte in diesem Durchgang die richtige Benennung aller Laufrichtungen war der erste Teil des Tests für die Versuchsperson beendet. Bei falscher Richtungsangabe wurde ein erneuter Durchgang durchlaufen. Insgesamt erfolgten, unabhängig der Fehlerzahl, maximal drei Durchgänge.

Im zweiten Versuchsteil befanden sich die Versuchspersonen an einem bestimmten vorgegebenen Punkt auf dem Weg der virtuellen Stadt. Die Instruktion bestand in der Bestimmung der Blickrichtung zu einem vorgegebenen Gebäude, welches entlang des abgelaufenen Wegs in der Stadt lag. Zur Bestimmung der Blickrichtung sollten von den Versuchspersonen Anweisungen an den Versuchsleiter gegeben werden, die 360 Grad um die eigene Achse vorgegebene Ansicht, zu drehen. Die Drehung erfolgte nach rechts oder links, bis die Versuchspersonen meinten, die richtige Blickrichtung erreicht zu haben.

Der vorgegebene 360 Grad Punkt in der virtuellen Stadt konnte nicht verändert werden. Der Testdurchlauf beinhaltete insgesamt zwölf Gebäudestandorte, mit jeweils anderen Blickrichtungsstartpunkten. Als Ergebnisvariable wurde der Winkelfehler vom abgeschätzten, zum tatsächlichen Blickrichtungswinkel im zweiten Versuchsteil verwendet.

### **3.5.3.5 Visuelle (nicht-vestibuläre) kognitive Tests**

#### **3.5.3.5.1 Allgemein kognitive Aufgabe: Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest**

Der d2-R (94) dient der Leistungs- und Persönlichkeitsdiagnostik und testet die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit der Versuchsteilnehmer (Anhang 3). Die Dauer der Durchführung des d2-R beträgt vier Minuten und 40 Sekunden. Der Test besteht aus insgesamt 14 Zeilen zu je 57 Zeichen, vier Blöcken und 798 Zeichen. Die Zeichen umfassen die Buchstaben „d“ und „p“ mit zwei, einem oder keinem Strich, oberhalb oder unterhalb der Buchstaben. Die Instruktion an die Versuchsteilnehmer bestand in der Bearbeitung der drei bestimmten Zielobjekte (der Buchstabe „d“ mit zwei Strichen oberhalb, zwei Strichen unterhalb oder einem Strich oberhalb und unterhalb) durch diagonales Durchstreichen jedes Zielobjekts von links nach rechts in jeder Zeile, beginnend in der ersten Zeile nach Ansage des Versuchsleiters. Die weiterhin vorkommenden zehn Distraktoren (andere Buchstaben oder der Buchstabe „d“ mit weniger oder mehr Strichen oberhalb und unterhalb) sollten nicht durchgestrichen werden. Jede einzelne der 14 Zeilen wurde jeweils 20 Sekunden von den Versuchsteilnehmern bearbeitet. Nach Ablauf der 20 Sekunden gab der Versuchsleiter ein Zeichen und die Versuchsperson musste sofort, erneut von links nach rechts folgend mit der Bearbeitung der nächsten Zeile beginnen. Der oben benannte Ablauf wurde bis einschließlich der letzten Zeile, Zeile für Zeile wiederholt. Die Aufgabe wurde mit der Instruktion „So schnell aber sorgfältig wie möglich, ohne Pause“ durchgeführt. Eine Fehlerkorrektur bei falschem Durchstreichen sollte nicht durchgeführt werden. Nach Erläuterung der Testinstruktionen und Durchführung einer Kurzübung für das bessere Verständnis der nachfolgenden Aufgabenstellung gab der Versuchsleiter das Zeichen die Testseite aufzuschlagen und startete die Stoppuhr.

Bei der anschließenden Auswertung wurden ausschließlich die Zeilen 2 bis 13 einbezogen. Die Zeilen 1 und 14 wurden für die Auswertung verworfen. Die Daten wurden nach dem Verfahren von Brickenkamp und Kollegen bearbeitet (94). Die fünf Parameter des d2-R, die extrahiert und für die Analyse verwendet wurden, waren wie folgt: (I) bearbeitete Zielobjekte (BZO), Arbeitstempo, Schnelligkeit bei der Testbearbeitung (II) Fehlerprozent (F%), Genauigkeit bei der Testbearbeitung (Anzahl der Fehler bezogen auf die Anzahl bearbeiteter Zielobjekte, Formel:  $F\% = ((AF + VF) / BZO) \times 100$ ); (III) Konzentrationsleistung (KL), Anzahl durchgestrichener Zielobjekte abzüglich der Anzahl der Verwechslungsfehler; (IV) Auslassungsfehler (AF), Anzahl der nicht

durchgestrichenen Zielobjekte und (V) Verwechslungsfehler (VF), Anzahl der durchgestrichenen Distraktoren.

Bei der Testung befanden sich die Versuchsteilnehmer in einem ruhigen, ausreichend beleuchteten Raum, mit angenehmer Temperatur und ohne Störfaktoren.

### **3.6 Statistik**

Die Ergebnisvariable der neuroanatomischen Analyse der MRT-Daten des Gehirns stellte den strukturellen Unterschied der Neuroanatomie bezogen auf eine Ganzhirn- und ROI- Analyse des medialen Temporallappens, insbesondere der hippocampalen- und parahippocampalen Region im Gehirn, inklusive der Inselregion, dar. Für die Analyse der Unterscheidung der Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz zwischen den Kontrollprobanden und Patienten, wurde ein unabhängiger t-Test mit der Faktorengruppe (UVP/BVP, Kontrolle) durchgeführt. Sowohl für die Ganzhirn- als auch für die ROI- Vergleiche zwischen den Gruppen wurde eine Mehrfachvergleichskorrektur in Form der familienbezogenen Fehlerkorrektur durchgeführt, wobei die Ergebnisse bei  $p < 0,05$  als signifikant angesehen wurden. Für den Vergleich des Gesamthirns und der ROI Vergleiche zwischen den Unterschieden der Gruppen wurde eine wiederholte Vergleichskorrektur durchgeführt, wobei die Ergebnisse bei  $p < 0,05$  als signifikant angesehen wurden, sofern nicht anders angegeben ( $p < 0,001$ ). Die Daten wurden mit MatLab (Mathworks, Vereinigte Staaten) und VBM8-Toolbox innerhalb von SPM12 (UCL, Großbritannien) analysiert. Die Ergebnisse der VBM-Analysen wurden mit der xjView-Toolbox1 visualisiert.

Die statistische Analyse der Verhältnisdaten wurde mit SPSS v.21 (IBM, Vereinigte Staaten) durchgeführt, wobei die Gruppen (Patientenkollektiv/Kontrollprobandenkollektiv) als Faktor berücksichtigt wurden. Die Datensätze wurden hinsichtlich ihrer Normalverteilung nach Shapiro-Wilk und Homogenität der Varianzen nach Levene getestet und mit dem unabhängigen t-Test ausgewertet. Bei Nichterfüllen des Kriteriums der Normalverteilung wurde das nicht parametrische Äquivalent (Mann-Whitney-U-Test) für die Auswertung verwendet. In den nachfolgenden Tabellen sind die jeweiligen Mittelwerte mit zugehörigen Standardabweichungen angegeben. Daneben werden die statistische Signifikanz (p-Wert) und bei signifikanten Ergebnissen die zugehörig berechneten Effektstärken (Cohen's D) aufgelistet, wobei die Ergebnisse bei  $p < 0,05$  als signifikant angesehen wurden. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Mittelwerte mit zugehörigem doppeltem Standardfehler.

Die Daten der durchgeführten Versuche wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2019 erfasst und bearbeitet und die Diagramme im gleichen Programm erstellt. Die Sammlung und Erfassung der Daten, sowie die Auswertung der funktionellen Daten wurde

selbstständig durchgeführt und von M.D. geprüft, der gegenüber der Datenerhebung verblindet war. Die Sammlung, Erfassung und Auswertung der strukturellen Daten wurde in Zusammenarbeit mit M.D. und Mitarbeitern des DZNE durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demografische Daten

#### 4.1.1 Versuchspersonenkollektiv

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die vergleichenden Charakteristika des Versuchspersonenkollektivs aufgeführt.

*Tabelle 3 Vergleichende paarweise Charakteristika des Versuchspersonenkollektivs; Patient (P), Kontrollproband (KP), Rechts (R), Links (L), Weiblich (W), Männlich (M) (n = 30)*

P	Gender <sup>1</sup>	Alter		Bildungsjahre		Sportliche Aktivität in Stunden/ Woche		Händigkeit	
		P	KP	P	KP	P	KP	P	KP
<b>P1</b>	W	58	60	13	16	1,5	0	R	R
<b>P2</b>	M	51	49	12	14	1	0	R	R
<b>P3</b>	M	75	75	13	16	0	0	L	R
<b>P4</b>	M	59	63	20	23	3	4	R	R
<b>P5</b>	W	58	60	15	19	3	1	R	R
<b>P6</b>	M	50	50	12	12	0	0,5	L/R	R
<b>P7</b>	M	66	66	14	17	0	1	R	R

<b>P8</b>	M	57	63	15	12	4	0	L/R	R
<b>P9</b>	M	52	49	16	21	0	4	R	R
<b>P10</b>	W	47	46	12	18	0	0	R	R
<b>P11</b>	M	47	43	12	18	0	2,5	R	R
<b>P12</b>	M	41	43	17	13	0	2	R	R
<b>P13</b>	M	74	76	17	25	3,5	1	R	R
<b>P14</b>	M	55	50	13	12	1,5	4	R	R
<b>P15</b>	W	75	73	13	15	3,5	6,5	R	R

<sup>1</sup> weibliche Probanden (w) n = 4 (2/2) 13 %; männliche Probanden (m) = 26 (13/13) / 87 %

Die für die Studie rekrutierten Patienten waren im Durchschnitt 57 Jahre alt (41 - 75 Jahre). Zehn der 15 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung noch in einem Beschäftigungsverhältnis oder selbständig tätig, fünf waren bereits verrentet oder im vorzeitigen Ruhestand. Die entsprechenden Kontrollprobanden waren im Durchschnitt 58 Jahre alt (43 - 75). Neun der 15 Kontrollprobanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung noch in einem Beschäftigungsverhältnis oder selbständig tätig, einer auf Arbeitssuche und fünf waren bereits verrentet oder im vorzeitigen Ruhestand.

In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die statistischen Charakteristika des Versuchspersonenkollektivs aufgeführt. Beim Vergleich der demografischen Daten und körperlichen Aktivitätsparameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Kontrollprobandenkollektiv gegenüber dem Patientenkollektiv, mit Ausnahme des Gewichts ( $p = 0,033$ ).

*Tabelle 4 Vergleichende statistische Charakteristika des Versuchspersonenkollektivs (n = 30)*

Kategorien	Mittelwert		Signifikanz (p-Wert)
	Patienten (2 weiblich)	Kontrollprobanden (2 weiblich)	

<b>Größe (in cm)</b>	172,3 ± 9,9	174,4 ± 8,5	0,54
<b>Gewicht (in kg)</b>	92,6 ± 22,6	78,2 ± 9,6	0,03
<b>Alter (in Jahren)</b>	56,8 ± 10,1	57,6 ± 10,5	1,00
<b>Bildungsjahre</b>	14,3 ± 2,4	16,7 ± 4,0	0,09
<b>körperliche Aktivität (in Stunden/ Woche)</b>	1,4 ± 1,6	1,8 ± 2,0	0,60

#### 4.1.2 Patientenkollektiv

In der nachfolgenden Tabelle 5 sind die klinischen Charakteristika der Erkrankung und die Ergebnisse der kalorischen und vKIT Untersuchung der Patienten aufgezeigt. Die chronischen Symptome der Patienten schwankten im Laufe des Tages, mit Phasen der Symptomzunahme bei einigen Patienten unter bestimmten Bedingungen, wie zum Beispiel bei Stress, bei geschlossenen Augen oder wenn mehr Konzentration erforderlich war. Keiner der Teilnehmer hatte an einem speziellen Rehabilitationsprogramm teilgenommen. Bei einem Patienten (P13) waren die kalorischen Daten fehlend und bei zwei Patienten (P14,15) waren die erhobenen vKIT-Daten nicht auswertbar. Patient P13 hatte zum Zeitpunkt der Testdurchführung klinische Schwindelsymptome und eine pathologische vKIT, Patienten P14 und P15 wiesen in der akuten Phase der Erkrankung eine pathologische Kalorik auf und beschrieben zum Zeitpunkt der Testdurchführung anhaltende klinische Symptome. Aus diesem Grund wurden diese drei Patienten trotz ihrer teilweise fehlenden klinischen Daten einbezogen. Hinsichtlich des Schweregrads der beschriebenen Symptome zum Zeitpunkt der Testung und der vKIT-Daten, als auch kalorischen Werte – nicht auf Grundlage subjektiv wahrgenommener Scores – wurden die Patienten als eher leicht betroffen eingestuft.

Tabelle 5 Klinische Erkrankungscharakteristika der Patienten (n=15); Patient (P), Rechts (R), Links (L), Weiblich (W), Männlich (M)

P	Alter	Gender	Zeitintervall vom ersten Zeitpunkt der Symptome bis zur Messung	Symptome zum Zeitpunkt der Testung	Betroffene Seite	Kalorik Rechts/Links	VOR-Gain Rechts/Links
P1	58	W	2 Jahre	täglich Schwindel, verminderte Konzentration	Bilateral (L>R)	6,9/1,9	0,87/0,67
P2	51	M	4 Jahre	täglich Schwindel	Bilateral (R>L)	2,0/5,1	0,55/0,70
P3	75	M	23 Jahre	Schwindel bei geschlossenen Augen	Rechts	1,8/6,8	0,62/1,00
P4	59	M	3 Jahre	täglich Schwindel, verminderte Konzentration und vermindertes Gedächtnis	Bilateral (L>R)	8,5/3,1	0,69/0,31
P5	58	F	11 Jahre	täglich Schwindel, verminderte	Bilateral (L>R)	5,0/2,1	0,86/0,67

				Konzentration und vermindertes Gedächtnis			
P6	50	M	3,5 Jahre	täglich Schwindel, verminderte Konzentration und vermindertes Gedächtnis	Bilateral	3,2/1,9	0,50/0,63
P7	66	M	11 Jahre	täglich Schwindel	Links	14,6/3,2	0,89/0,47
P8	57	M	2 Jahre	täglich Schwindel	Bilateral (L>R)	4,5/2,0	0,60/0,68
P9	52	M	4 Jahre	Schwindel bei Stress	Bilateral (R>L)	1,6/8,0	0,62/0,62
P10	47	W	5 Jahre	täglich Schwindel	Bilateral (L>R)	5,7/1,5	0,71/0,64
P11	47	M	11 Monate	täglich Schwindel	Links	29,2/1,7	0,71/0,39
P12	41	M	9 Monate	täglich Schwindel	Bilateral (L>R)	5,9/2,0	0,60/0,35
P13	74	M	2 Jahre	täglich Schwindel	Bilateral	keine Daten vorhanden	0,62/0,62

P14	55	M	3 Jahre	täglich Schwindel, Fallneigung, verminderte Aufmerksam- keit	Bilateral (L>R)	4,6/2,7	vKIT Daten nicht auswertbar
P15	75	M	7 Jahre	täglich Schwindel, verminderte Konzentration	Bilateral	1,1/1,5	vKIT Daten nicht auswertbar

Die aufgelisteten Werte der Kalorik wurden als Mittelwerte der maximalen Spitzengeschwindigkeiten (Grad/Sekunde) der langsamen Phase (*slow phase velocity* (SPV)) des kalorisch induzierten Nystagmus bei Stimulation mit warmen und kaltem Wasser auf jeder Seite bestimmt. Die Summe der bithermischen maximalen Spitzen-SPV auf jeder Seite zwischen 6 Grad/Sekunde und 25 Grad/Sekunde deutet auf eine leichte Vestibulopathie, wie bei der Presbyvestibulopathie hin (97).

Die von uns verwendeten Werte und Referenzbereiche des vKIT basieren auf bisher veröffentlichten Studien mit einer großen Anzahl gesunder Probanden verschiedener Altersgruppen (98–101) Ein Wert der VOR-Gain über 0,8 wird als normal eingestuft; während eine VOR-Verstärkung unter 0,7 auf einer Seite als einseitiges peripheres vestibuläres Defizit interpretiert werden könnte. Eine bilaterale VOR-Verstärkung zwischen 0,6 und 0,8 kombiniert mit einer entsprechenden Anamnese und klinischen Untersuchung ist mit einer sogenannten Presbyvestibulopathie vereinbar (97). Liegt der Wert der VOR-Verstärkung bilateral unter 0,6 ist dies hinweisend für eine BVP (21).

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen repräsentative vKIT-Aufzeichnungen von einem Patienten mit unilateraler bzw. von einem Patienten mit bilateraler Vestibulopathie.

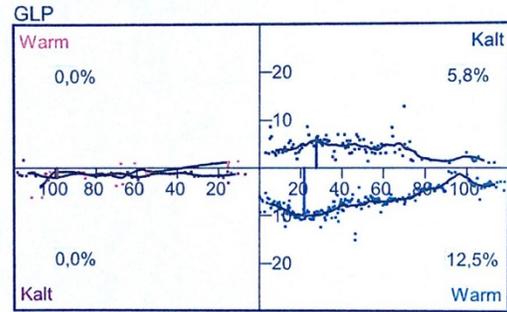
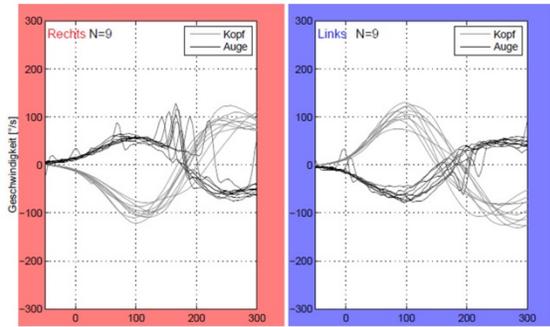


Abbildung 11 vKIT und kalorimetrische Aufzeichnungen bei einem Patienten (P11) mit unilateraler Vestibulopathie links

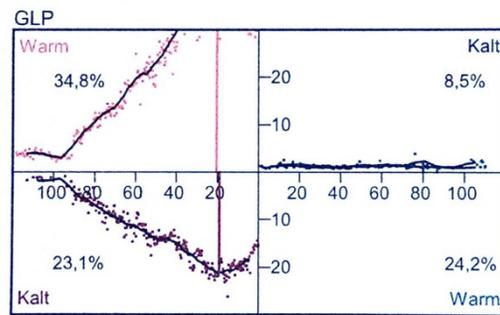
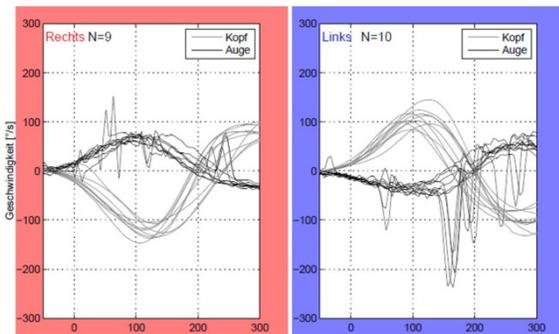


Abbildung 12 vKIT und kalorimetrische Aufzeichnungen eines Patienten (P9) mit bilateraler Vestibulopathie

## 4.2 Funktionelle Daten

### 4.2.1 Klinischer Gleichgewichtstest

Tabelle 6 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bedingungen des klinischen Gleichgewichtstests; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), Augen offen (AO), Augen geschlossen (AG), \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Bedingungen	Mittelwert $\pm$ SD KP	Mittelwert $\pm$ SD Patienten	p-Wert	Effektstärke (d)
<b>Gesamt statisch stabil</b>	12,4 $\pm$ 3,2	9,1 $\pm$ 2,7	**0,007	1,13
<b>AO statisch stabil</b>	7,7 $\pm$ 1,8	6,0 $\pm$ 2,3	*0,041	0,84
<b>AG statisch stabil</b>	4,7 $\pm$ 1,8	3,1 $\pm$ 0,6	**0,003	1,19
<b>Gesamt dynamisch</b>	35,3 $\pm$ 5,8	19,5 $\pm$ 10,5	***0,000	1,86
<b>AO dynamisch</b>	33,4 $\pm$ 5,5	18,2 $\pm$ 10,0	***0,000	1,57
<b>AG dynamisch</b>	1,9 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 1,0	0,161	0,61
<b>Gesamt statisch instabil</b>	14,4 $\pm$ 2,5	7,9 $\pm$ 4,9	***0,000	1,67
<b>AO statisch instabil</b>	8,5 $\pm$ 2,2	5,5 $\pm$ 2,9	**0,008	1,17

<b>AG statisch instabil</b>	5,9 ± 1,1	2,4 ± 2,4	***0,000	1,86
<b>Alle Bedingungen gesamt</b>	62,1 ± 9,6	36,5 ± 17,0	***0,000	1,86
<b>AO gesamt</b>	49,7 ± 7,8	29,7 ± 14,5	***0,000	1,72
<b>AG gesamt</b>	12,4 ± 2,5	6,8 ± 3,0	***0,000	2,03

In Tabelle 6 sind alle Bedingungen des KGT im Einzelnen (Gesamt- und Einzelbedingungen) mit den Mittelwerten, den zugehörigen Standardabweichungen, den p-Werten und Effektstärken aufgeführt. Betrachtet man die Ergebnisse, zeigte sich bei den Patienten eine allgemein schlechtere Leistung in allen Gesamt- und Einzelbedingungen. Eine signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ) zeigte sich bei allen Bedingungen, mit Ausnahme der Bedingung „AG dynamisch“. Alle signifikanten Bedingungen wiesen eine starke Effektstärke ( $d > 0,8$ ) auf.

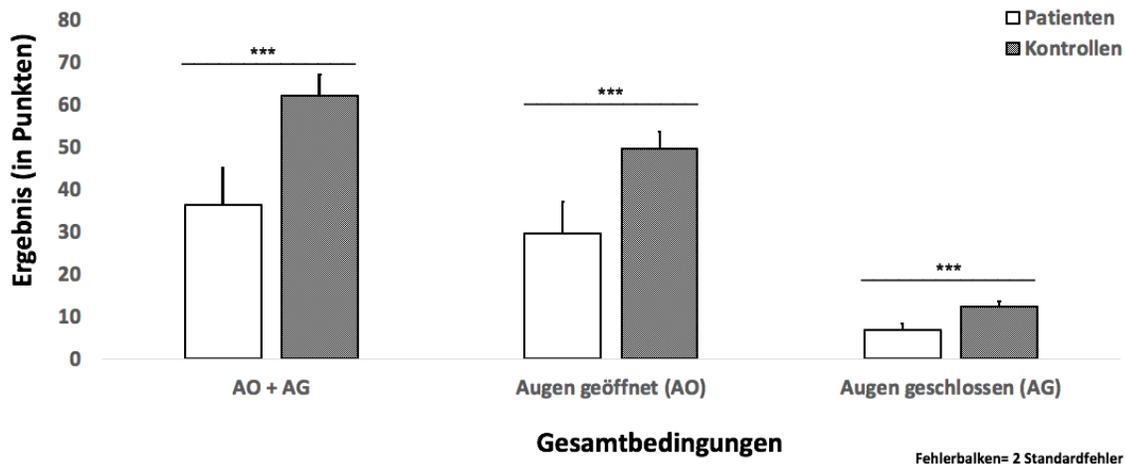


Abbildung 13 Darstellung der Ergebnisse des klinischen Gleichgewichtstest der Gesamtbedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Abbildung 13 zeigt die unterschiedlichen Ergebnisse des KGT für die Gesamtbedingungen von 15 Patienten mit leichter chronischer Vestibulopathie und den zugehörigen Kontrollen, sowohl für die Gesamtwertung, als auch für die Bedingungen mit offenen und geschlossenen Augen getrennt.

Abbildung 14 zeigt die unterschiedlichen Ergebnisse des KGT für die Gesamtbedingungen von 15 Patienten mit leichter chronischer Vestibulopathie und den zugehörigen Kontrollen für die gesamte dynamische, statisch instabile und statisch stabile Bedingung getrennt.

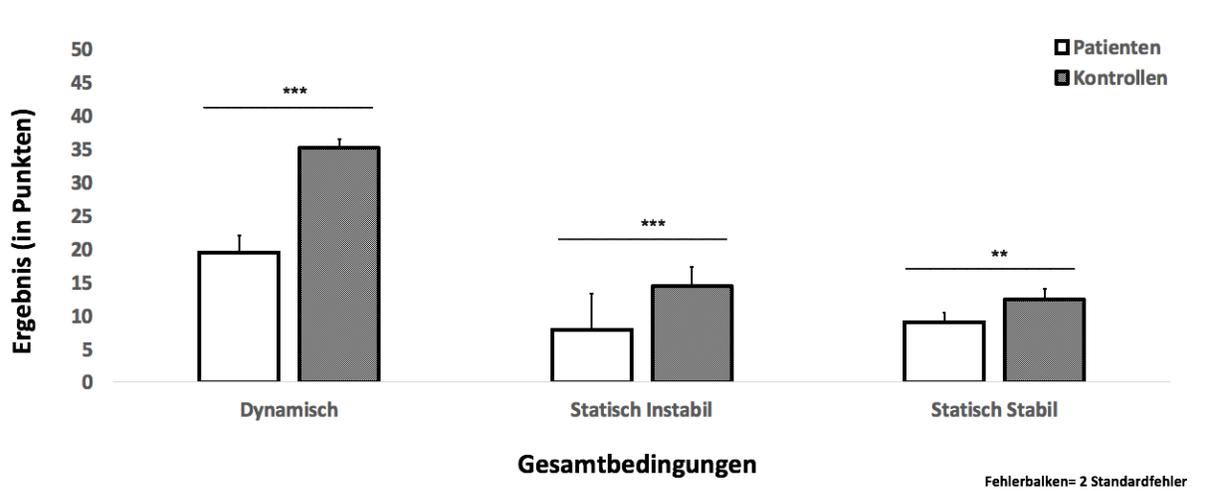


Abbildung 14 Darstellung der Ergebnisse des klinischen Gleichgewichtstest der Gesamtbedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

## 4.2.2 Vestibuläre kognitive Tests

### 4.2.2.1 Dreiecksvervollständigungstest

Tabelle 7 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bedingungen des Dreiecksvervollständigungstest; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP); aktive Laufbedingung (ALB); passive Rollstuhlbedingung (PRB), \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Bedingungen		Mittelwert $\pm$ SD KP	Mittelwert $\pm$ SD Patienten	p-Wert	Effektstärke (d)
	ALB + PRB	24,3 $\pm$ 14,2	33,0 $\pm$ 15,9	0,056	0,57

<b>Winkel in Grad (°)</b>	ALB	20,6 ± 15,8	24,2 ± 15,2	0,436	0,23
	PRB	28,1 ± 14,2	41,7 ± 21,0	0,067	0,76
<b>Abstand in Zentimeter (cm)</b>	ALB + PRB	135, 5 ± 48,6	175,9 ± 57,5	*0,023	0,76
	ALB	117, 0 ± 52,5	140,6 ± 58,6	0,174	0,42
	PRB	154,0 ± 52,1	211,3 ± 73,1	*0,019	0,90

In Tabelle 7 sind die Gesamtbedingungen des DVT im Einzelnen aufgeführt, einschließlich der Mittelwerte mit Standardabweichungen, p-Werten und Effektstärken. Betrachtet man die Ergebnisse, zeigte sich bei den Patienten eine allgemein schlechtere Leistung in allen Bedingungen. Signifikante Interaktionen zeigen sich bei der zusammengefassten ALB und PRB und bei der einzelnen PRB bezüglich des Abstandes (135, 5 ± 48,6 vs. 175,9 ± 57,5, p = 0,023 und 154,0 ± 52,1 vs. 211,3 ± 73,1, p = 0,019). Die Effektstärken der signifikanten Bedingungen liegen im mittleren bis oberen Bereich.

Abbildung 15 und 16 zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse des DVT für die Gesamtbedingungen von 15 Patienten mit leichter chronischer Vestibulopathie und den zugehörigen Kontrollen für die gesamte dynamische, statisch instabile und statisch stabile Bedingung getrennt.

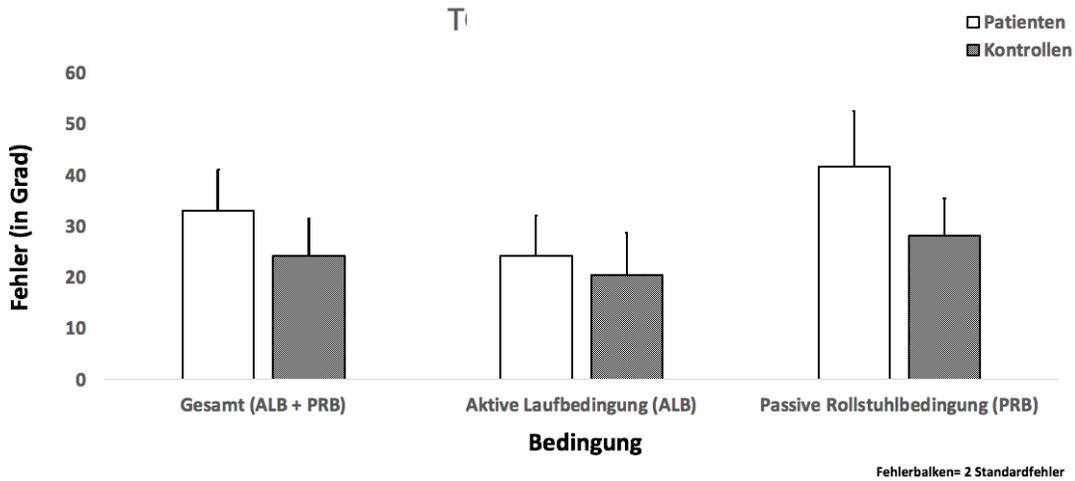


Abbildung 15 Darstellung der Fehler in Grad des Dreiecksvervollständigungstest in allen Bedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

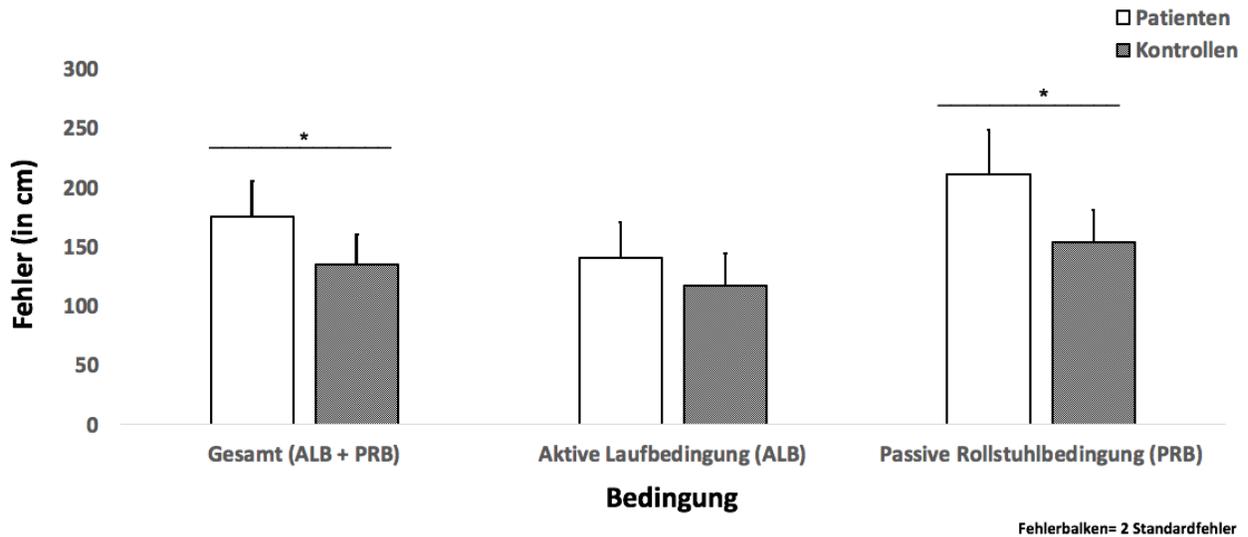


Abbildung 16 Darstellung der Fehler in Zentimeter des Dreiecksvervollständigungstest in allen Bedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

#### 4.2.2.2 Abstandswahrnehmungstest

Tabelle 8 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bedingungen des Abstandswahrnehmungstest; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Ergebnisvariable	Mittelwert $\pm$ SD KP	Mittelwert $\pm$ SD Patienten	p-Wert	Effektstärke (d)
Mittelwert Winkelabweichung	0,9 $\pm$ 0,9	2,4 $\pm$ 2,1	*0,011	0,97
Mittelwert Abstand zum Ziel	17,8 $\pm$ 8,1	25,1 $\pm$ 8,0	*0,010	1,00

Abbildung 17 und 18 zeigen die Ergebnisse des AWT für die Bedingungen Abstand und Winkel. In Tabelle 8 sind die Bedingungen im Einzelnen, einschließlich der Mittelwerte mit Standardabweichungen, p-Werten und Effektstärken, zusammengefasst. Vergleicht man die Ergebnisse der Patienten und Kontrollen, zeigte sich bei den Patienten eine signifikant schlechtere Leistung bei beiden Bedingungen. Die Effektstärken liegen beide im oberen Bereich.

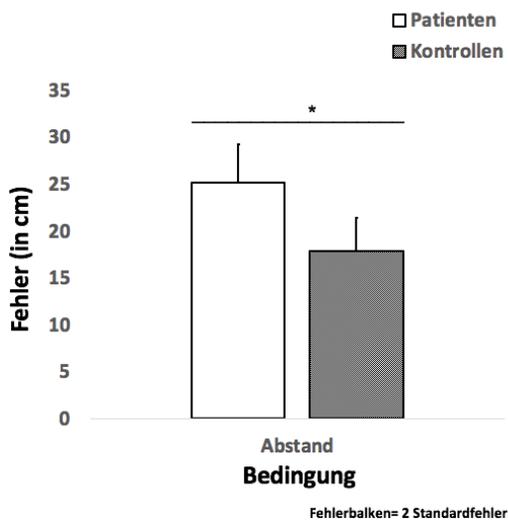


Abbildung 17 Darstellung des Abstandsfehlers zum Ziel beim Abstandswahrnehmungstest für Patienten und Kontrollen mit zugehörigem doppeltem Standardfehler; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

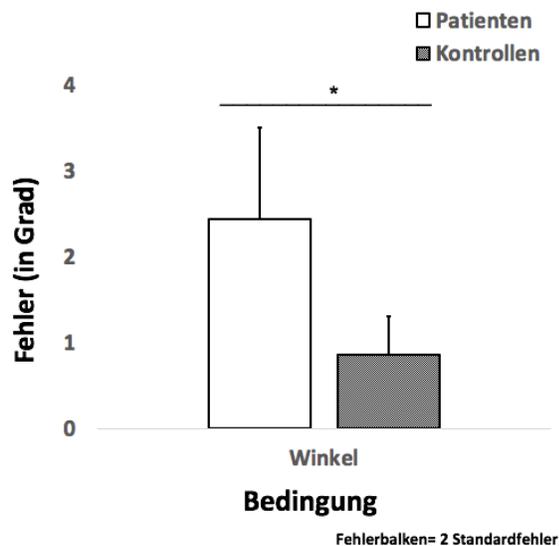


Abbildung 18 Darstellung der Winkelabweichung beim Abstandswahrnehmungstest für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehler; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

#### 4.2.2.3 Rotationsgedächtnistest

Tabelle 9 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bedingungen des Rotationsgedächtnistest, Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Bedingung	Mittelwert ± SD KP (n=14)	Mittelwert ± SD Patienten (n=14)	p-Wert	Effektstärke (d)
Rotationen gesamt	33,8 ± 13,4	66,4 ± 44,3	**0,004	0,99
1 Rotation	18,3 ± 12,4	52,8 ± 34,1	**0,001	1,34
2 Rotationen	35,6 ± 27,9	82,7 ± 54,1	**0,002	1,10
4 Rotationen	43,9 ± 17,0	62,2 ± 49,6	0,769	0,49
8 Rotationen	37,5 ± 35,4	67,9 ± 76,7	0,401	0,51

Die Abbildung 19 zeigt die Ergebnisse des RGT für die unterschiedliche Anzahl der Rotationen, als auch für alle gesamten Rotationsbedingungen. Die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen, p-Werten und die Effektstärken sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Betrachtet man die Ergebnisse zeigten sich bei den Patienten allgemein schlechtere Leistungen in allen Bedingungen. Signifikante Interaktionseffekte zeigten sich für die Bedingungen eine ( $p = 0,001$ ), zwei ( $p = 0,002$ ) und „Gesamt“ Rotationen ( $p = 0,004$ ). Bei allen signifikanten Bedingungen zeigt sich eine starke Effektstärke.

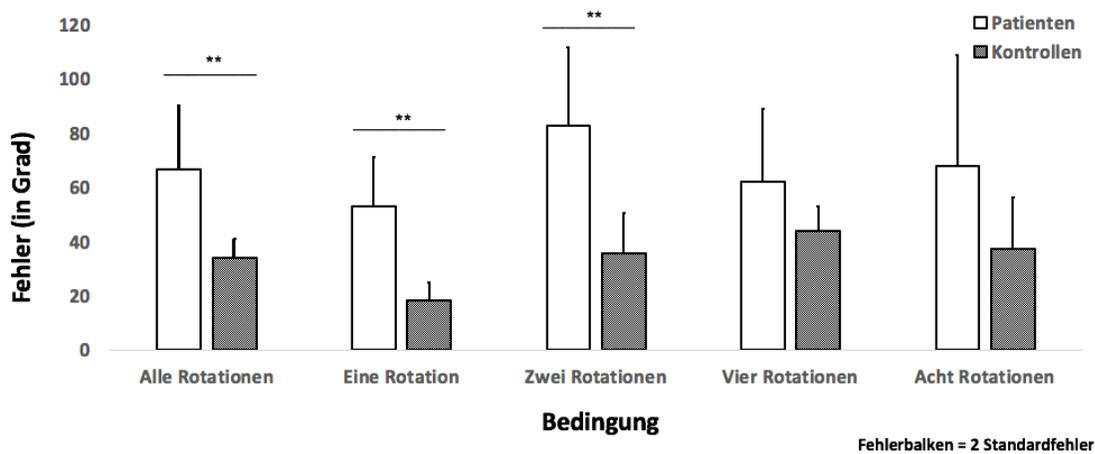


Abbildung 19 Darstellung der Fehler in Grad des Rotationsgedächtnistest bei allen Bedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

### 4.2.3 Visuell-strukturelle und räumliche Fähigkeiten

#### 4.2.3.1 Berliner Intelligenzstrukturtest

Tabelle 10 Zusammenfassung der Ergebnisse der Bedingungen des Berliner Intelligenzstrukturtests; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), Analogien (AN), Abwicklungen (AW), \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Bedingungen	Mittelwert $\pm$ SD KP	Mittelwert $\pm$ SD Patienten	p-Wert
AN (in %)	18,8 $\pm$ 18,2	27,7 $\pm$ 21,5	0,367
AW (in %)	24,3 $\pm$ 17,9	27,1 $\pm$ 27,9	0,902
<b>Stadt in Vogelperspektive</b>			
Richtig Markierte (in %)	47,1 $\pm$ 9,4	53,4 $\pm$ 13,2	0,187
Nicht richtig Markierte (Anzahl)	3,0 $\pm$ 1,8	2,1 $\pm$ 1,2	0,202
Nicht Markierte (in %)	52,4 $\pm$ 9,6	46,6 $\pm$ 13,2	0,202

Tabelle 10 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse des BIS-4 der Mittelwerte mit zugehörigen Standardabweichungen und p-Werten. Betrachtet man die Ergebnisse, zeigte sich bei den Patienten eine allgemein bessere Leistung in allen Bedingungen, ohne signifikante Interaktionseffekte.

#### 4.2.3.2 C-Screen Test

Tabelle 11 Zusammenfassung der Ergebnisse des C-Screen Test; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), \*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Bedingung	Mittelwert $\pm$ SD KP (n = 13)	Mittelwert $\pm$ SD Patienten (n = 13)	p-Wert
Winkelfehler	61,3 $\pm$ 19,3	64,7 $\pm$ 37,8	1,000

Die Tabelle 11 zeigt die Zusammenfassung des Winkelfehlers des CST mit dem Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung und dem p-Wert. Betrachtet man das Ergebnis, zeigte sich bei den Kontrollprobanden eine minimal bessere Leistung, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

#### 4.2.4 Visuelle (nicht-vestibuläre) kognitive Tests

##### 4.2.4.1 Allgemein kognitive Aufgabe: Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest

Tabelle 12 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kennwerte des Aufmerksamkeits- und Konzentrationstestes; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), Fehlerprozent (F%), bearbeitete Zielobjekte (BZO), Auslassungsfehler (AF), Verwechslungsfehler (VF), Konzentrationsleistung (KL), \*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Kennwerte	Mittelwert $\pm$ SD KP	Mittelwert $\pm$ SD Patienten	p-Wert
F%	14,3 $\pm$ 18,9	19,7 $\pm$ 15,4	0,067
BZO	130,2 $\pm$ 33,2	122,1 $\pm$ 34,2	0,436
AF	13,9 $\pm$ 15,2	17,7 $\pm$ 13,0	0,250
VF	1,7 $\pm$ 2,9	3,5 $\pm$ 7,5	0,202
KL	110,6 $\pm$ 47,6	101,2 $\pm$ 41,1	0,486

Tabelle 12 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der Kennwerte des Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest, einschließlich der Mittelwerte mit Standardabweichungen und der p-Werte. Die Patienten zeigten verglichen mit den Kontrollprobanden, eine allgemein schlechtere Leistung bei den Kennwerten, ohne signifikante Interaktionseffekte.

## **4.3 Strukturelle Daten**

### **4.3.1. Ganzhirnanalyse**

Bei der VBM-Analyse des gesamten Gehirns konnten keine signifikanten Unterschiede des Volumens der grauen Substanz zwischen Patientenkollektiv und Kontrollprobandenkollektiv festgestellt werden.

### **4.3.2 Regionsspezifische – Analysen**

Für die genauere Analyse von Hirnregionen, welche für die räumliche Orientierung und Navigation, wie beispielsweise der mediale Temporallappen (96) und die Verarbeitung vestibulärer Informationen, wie beispielsweise die Inselregion (102) entscheidend sind, führten wir zusätzliche regionsspezifische Analysen für jede Hemisphäre durch. Entsprechend der Analyse des gesamten Gehirns konnten keine volumetrischen Unterschiede zwischen den Patienten und Kontrollen festgestellt werden.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Ergebnisse**

#### **5.1.1 Fragestellung und Hypothesen**

Diese Studie beschäftigt sich mit den strukturellen und funktionellen Veränderungen bei Patienten mit vorliegender leichter chronischer Vestibulopathie. Patienten mit nachgewiesener uni- oder bilateraler Vestibulopathie in der Vorgeschichte, anhaltenden klinischen Symptomen und einem anhaltenden tatsächlichen Defizit in der Kalorik oder im vKIT wurden mit gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Gleichgewichtskontrolle, ihrer Leistung bei räumlichen kognitiven Aufgaben (entweder abhängig von vestibulärem oder visuellem Input), ihrer allgemeinen kognitiven Fähigkeiten und ihrer Gehirnstruktur verglichen.

Erwartungsgemäß schnitten die Patienten bei Tests, die sowohl die physischen (KGT) als auch die höheren vestibulären Funktionen untersuchten (kognitive Leistungen, die eines vestibulären Inputs bedürfen (DVT, RGT)), signifikant schlechter ab, ohne bei den allgemein kognitiven Tests ein schlechteres Ergebnis zu erzielen (d2-R). Mit Blick auf weniger klare Vorhersagen fanden wir

keine Unterschiede in der räumlichen visuell-kognitiven Leistung (BIS-4) und keine volumetrischen strukturellen Unterschiede in einem der relevanten Hirnareale, wie dem medialen Temporallappen, einschließlich des Hippocampus und der Insula, zwischen unseren Patienten und gesunden Kontrollen.

Die vorliegende Diskussion thematisiert die vermuteten Defizite der funktionellen, als auch strukturellen Daten, unter Annahme einer vestibulo-medialen Temporallappenachse und der Fragestellung einzig naher oder auch fernwirkender vestibulärer Defizite. Darauf aufbauend werden unterschiedliche Aspekte möglicher beteiligter Hirnregionen und vergleichende Studien diskutiert und Ergebnisse kritisch beleuchtet. Der letzte Abschnitt ist der Diskussion der Methodik und einem Ausblick gewidmet.

## **5.1.2 Funktionelle Daten**

### **5.1.2.1 Klinischer Gleichgewichtstest**

Die Ergebnisse des klinischen Gleichgewichtstests in dieser Studie liegen im Erwartungsbereich. Als mögliche beeinflussende Variable zeigten die Versuchspersonen keine signifikanten Unterschiede der sportlichen Aktivität, welche zu einer besseren Leistung des Tests führen könnte. Auf der Grundlage bereits veröffentlichter Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Funktion des vestibulären Systems und der Leistung beim KGT diskutiert. Die Analysen beschränken sich hierbei auf Patienten mit einer Temporallappenepilepsie (91), professionelle Balletttänzer (80) und Probanden, welche ein einmonatiges Slackline-Training absolvierten (90), im Vergleich zu entsprechenden Kontrollprobanden. Dies führte zu der Frage nach den klinischen Gleichgewichtsfähigkeiten von Vestibulopathiepatienten, wie sie durch den KGT beurteilt werden. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass professionelle Balletttänzer, die ihr vestibuläres System täglich intensiv stimulieren, im KGT signifikant besser abschnitten als alters- und geschlechtsgleiche Kontrollpersonen. Außerdem führte ein einmonatiges Slackline-Training zu Verbesserungen in diesem Test (80,90,91). Insbesondere bei den vestibulär-abhängigen Konditionen (AG) zeigte unser Patientenkollektiv signifikante Defizite der Gleichgewichtsaufgaben. Den Ergebnissen zugrunde gelegt werden Parallelen in der Literatur, welche bei vestibulär abhängigen Konditionen (AG), insbesondere bei Gleichgewichtsaufgaben mit instabiler Unterlage eine schlechtere Haltungsstabilität, vergleichend zu Kontrollprobanden zeigten. Dies untermauert eine starke Abhängigkeit der Haltungskontrolle von propriozeptiven und visuellen Eindrücken bei Patienten, besonders mit Erkrankungen des vestibulären Systems (103), wie auch bei unseren Patienten festgestellt.

### **5.1.2.2 Vestibuläre kognitive Tests**

Die Pfadintegration, im Sinne der Fähigkeit, Winkel- und Translationsbeschleunigungen in Rotations- bzw. Distanzinformationen umzuwandeln, kann mit dem Dreiecksvervollständigungstest und dem Rotationsgedächtnistest untersucht werden und ist bekanntermaßen auf den medialen Temporallappen zurückzuführen (34,40,104). Um die Hypothese zu testen, ob die Verarbeitung vestibulärer Informationen im medialen Temporallappen, insbesondere im Hippocampus bei chronischer Vestibulopathie gestört ist, führten wir den DVT, RGT und AWT durch. Die Ergebnisse dieser liegen im Erwartungsbereich bisheriger Vermutungen und können unsere Hypothese bestätigen, dass die Vestibulopathie-Patienten in beiden Fällen gegenüber den gesunden Kontrollprobanden schlechter abschnitten.

#### **5.1.2.2.1 Rotationsgedächtnistest**

Der Rotationsgedächtnistest ist eine zuverlässige Methode zur Untersuchung von Patienten mit vestibulären Störungen, wobei dieser bisher nur in wenigen Studien verwendet wurde (40,91,104) und noch weniger für die Untersuchung von Patienten mit UVP oder BVP. Bei unseren Messungen war erstens, bei den Bedingungen mit einer und zwei Rotationen und zweitens bei den gesamten Rotationen, eine signifikant schlechtere Leistung der Patienten zu sehen, wohingegen bei vier- und acht Rotationen keine Signifikanz vorlag. Im Rahmen des ausgeschalteten visuellen und auditiven Systems hatten die Versuchsteilnehmer ausschließlich über ihr vestibuläres System die Möglichkeit, sich im Raum zu orientieren und so den richtigen Startpunkt anzugeben. Dies bekräftigt die These, dass das vestibuläre System eine entscheidende Rolle bei der räumlichen Orientierung spielt und für das Bestimmen der eigenen Position essenziell notwendig ist. Diesbezüglich konnte bei einer Studie eine signifikant verringerte Eigenbewegungswahrnehmung bei BVP Patienten gezeigt werden, welche mit einer generell geringen vestibulären Restfunktion verbunden war (105). Darüber hinaus spielen vestibuläre Inputs eine Schlüsselrolle beim Drehen, wobei Sie Informationen über die Winkelbewegung in Entfernungsinformationen umwandeln. Dieser Integrationsprozess konnte in einer früheren Studie dem Temporallappen zugeordnet werden, da Patienten mit einer Temporallappenepilepsie schlechtere Ergebnisse als die zugehörigen Kontrollen erzielten (91).

Es ist denkbar, dass die nicht signifikante schlechtere Leistung bei vier- und acht Rotationen auf die allgemeine Schwierigkeit dieser Bedingungen und den Bodeneffekt zurückzuführen ist. Basis dieser Überlegungen sind Beobachtungen während der Versuchsabläufe bei selbigen Rotationen, bei welchen sowohl die gesunden Kontrollprobanden als auch die Patienten weitestgehend subjektiv einen Orientierungsverlust aufgrund der mehrmaligen Rotationen beschrieben.

#### **5.1.2.2 Dreiecksvervollständigungstest und Abstandswahrnehmungstest**

Die Ergebnisse des Dreiecksvervollständigungstest zeigten eine signifikant schlechtere Leistung bei der primär vestibulär abhängigen passiven Rollstuhlbedingung und der Gesamtbedingung (aktive Laufbedingung und passive Rollstuhlbedingung) bei geschlossenen Augen und daraus ableitend eine mögliche Beeinträchtigung der egozentrischen räumlichen Navigation, welche ebenfalls in einer Studie bei älteren Menschen mit einer physiologischen Abnahme der vestibulären Funktion gezeigt werden konnte (34). Dies gibt Anlass zu vermuten, dass der vestibuläre Verlust nicht nur die Gleichgewichtsfähigkeiten der Patienten, sondern auch ihre Fähigkeit vestibuläre Inputs, in Bezug auf die räumliche Orientierung zu verarbeiten beeinflusst und Defizite im nicht-visuellen räumlichen Gedächtnis verursacht.

Darüber hinaus zeigten ältere im Vergleich zu jüngeren Personen größere Fehler bei den Rotationseinschätzungen in der Rollstuhlbedingung und bei der Rotations- und Distanzeinschätzung in einer Studie mit virtueller Durchführung des DVT (106). Die nicht signifikant schlechteren Ergebnisse bei den anderen, primär nicht vestibulär abhängigen Bedingungen des DVT sind der vermuteten Nutzung anderer Reize (visuell, taktil) zuzusprechen. Angesichts der zusätzlich vorliegenden signifikanten Abstandsfehler liegt eine Verschlechterung der räumlichen Orientierung, im Sinne einer Störung der Pfadintegrationsfähigkeit nahe, wofür ebenso die signifikant schlechteren Abstandswahrnehmungen beim AWT sprechen.

#### **5.1.2.3 Visuell- strukturelle und räumliche Fähigkeiten**

Im Zuge der chronischen Vestibulopathie liegt die Annahme einer Beeinträchtigung der visuell-strukturellen räumlichen Funktion aufgrund der in der Literatur teilweise nachgewiesenen atrophischen Veränderungen des Hippocampus, welcher als essenzielle Struktur für das visuell-räumliche Gedächtnis gilt, nahe. Jedoch sind in der Literatur bezüglich der Auswirkungen der Vestibulopathie auf visuell-räumliche Fähigkeiten nach wie vor gegensätzliche Ergebnisse bei Patienten mit BVP und UVP zu finden (82).

Bei den von uns durchgeführten Testungen erreichten die Patienten in allen Kategorien ein besseres, bzw. mindestens gleichwertiges Ergebnis, ohne signifikante Interaktionseffekte.

Unseren Ergebnissen gegenüber stehen Ergebnisse von Popp und Kollegen, welche am Beispiel von Patienten mit einer BVP, als auch UVP signifikante Beeinträchtigungen ihrer visuell-räumlichen Leistung, in Korrelation zum Grad der Erkrankung zeigen konnten (84). Daneben zeigten Patienten mit chronischer UVP und psychischer Belastung Defizite bei visuell-räumlichen Aufgaben, einschließlich der Navigation beim Gehen (107). Andererseits konnten Hüfner und

Kollegen keine Unterschiede im allgemeinen Gedächtnis oder im räumlichen Gedächtnis, gemessen mittels der virtuellen Morris-Wasser-Aufgabe, nachweisen (108).

An dieser Stelle liegt die Frage nahe, ob die Ergebnisse des C-Screen Tests, welcher ebenfalls die visuell-räumlichen kognitiven Aufgaben erfasst, die gleiche bis bessere Leistung der Patienten bei dem BIS-4 unterstützt. Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass dieser Test und die zugehörige Auswertung noch nicht eindeutig validiert und somit nicht genau spezifiziert werden kann, weswegen dies wenig Raum für weitere Schlussfolgerungen zulässt.

Die Heterogenität unserer und der Studienergebnisse könnte auf das Ausmaß der Schädigung des vestibulären Systems zurückzuführen sein, wobei ein vollständiger Verlust durch eine Deafferenzierung mit stärkeren Auswirkungen auf die visuell-strukturellen und räumlichen Fähigkeiten, gegenüber einem unilateralen Defizit einhergehen könnte, welches bei der von uns durchgeführten Studie mit fraglichen Unterschieden zwischen UVP und BVP, aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht untersucht wurde, allerdings bei zukünftigen Studien mit einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden könnte.

#### **5.1.2.4 Visuell kognitive Fähigkeiten**

Insgesamt zeigten die Patienten keine Unterschiede der allgemein visuell kognitiven Fähigkeiten gegenüber den Kontrollen, welches die Annahme nahelegt, dass die Patienten keine allgemeinen kognitiven Einschränkungen bei Durchführung der einzelnen anderen Tests aufwiesen. Die Patienten konnten somit nicht aufgrund von Einschränkungen der allgemeinen Kognition bei den räumlichen Tests schlechtere Ergebnisse erzielen. Mögliche Beeinflussungen der kognitiven Testung im Sinne unterschiedlicher Bildung konnten aufgrund nicht-signifikanter Interaktionseffekte der Bildungsjahre ausgeschlossen werden. Die geringe Rate an Verwechslungsfehlern bei der d2-R Testung der Versuchsteilnehmer weist auf ein gutes Verständnis der Instruktionen und somit eine richtige Durchführung der Aufgaben hin.

Unseren Ergebnissen gegenüber stehen Daten einer Studie von Popp und Kollegen, welche bei Patienten mit BVP signifikante Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen, in Korrelation zum Grad der Erkrankung zeigen konnten (84). In einer weiteren Studie zeigten Patienten mit einer BVP, bezogen auf die Aufmerksamkeit bei einer kognitiven Testbatterie, eine schlechtere Leistung (109). Redfern und Kollegen kamen darüber hinaus zu dem Schluss, dass Patienten mit einer UVP mehr kognitive Ressourcen als Gesunde benötigen, um Informationsverarbeitungsaufgaben durchzuführen. Trotz einer kompensierten Erkrankung zeigte sich eine Verringerung der Reaktionszeit, als auch der Dual Task Leistung (110). Diese zu unseren differierenden Ergebnisse könnten auf eine eingeschränkte Testbatterie (einzig kognitive Komponente der Aufmerksamkeit)

zurückzuführen sein, welche folglich nicht repräsentativ für die allgemeine kognitive Funktion sein könnte.

### **5.1.3 Strukturelle Daten**

Die VBM- Analyse wurde bereits in früheren Studien zur Erkennung von volumetrischen Veränderungen verwendet (87,111). Bei der von uns durchgeführten VBM-Analyse wurden keine Gruppenunterschiede in den Volumina der relevanten Hirnregionen gefunden. Hierbei zeigten sich sowohl bei der VBM-Analyse des Gesamthirns als auch der regionsspezifischen Analyse keine signifikanten Unterschiede in den Volumina der grauen Substanz. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur, kann hier ebenfalls keine einheitliche Meinung wiedergegeben werden, welche VBM bei Patienten mit derartigen vestibulären Störungen verwendete. Einerseits wurden Unterschiede bei der volumetrischen Messung der zugehörigen Regionen, beim Vergleich von Patienten und Gesunden gefunden (112,113), andererseits konnten andere Studien keine Unterschiede der Gehirnvolumina, insbesondere des Hippocampus finden (77). Bezüglich der UVP konnte in einer Studie bei Patienten zwar eine relative Atrophie in der linken hinteren hippocampalen Region und im rechten oberen Temporalgyrus beobachtet werden (114), allerdings konnten weitere Studienergebnisse bei Patienten mit unilateralem Defizit keine signifikanten strukturellen Veränderungen des Hippocampus, im Sinne einer Atrophie, zeigen (86,115). Um die Lage zu verkomplizieren wurde bei einer Studie von Hüfner und Kollegen eine Abnahme in anderen Hirnregionen, wie bspw. dem Thalamus ohne Abnahme der grauen Substanz im vestibulären Kortex (115), kontrovers zu einer weiteren Studie mit Zunahme der grauen Substanz im vestibulären Kortex, im Sinne der Annahme einer vestibulären Kompensation, gezeigt werden (111).

### **5.1.4 Verbindung funktioneller und struktureller Daten**

Die vorliegenden strukturell und funktionellen Ergebnisse könnten für eine Struktur-Funktions-Dissoziation sprechen, bei der funktionelle Defizite viel früher oder sogar ohne entsprechende strukturelle Hirnveränderungen auftreten können, welches zudem die Heterogenität der strukturellen Daten erklären könnte. Zudem könnte die unterschiedliche Schwere der Vestibulopathie, die Dauer und Symptomschwere der Erkrankung, als auch die zentrale Kompensation die strukturellen Unterschiede erklären, wobei ebenfalls die funktionellen Daten kontrovers beschrieben sind. Dies wird von einer Studie von Zheng und Kollegen bestätigt, bei welcher die Patienten ebenfalls eine Dissoziation zwischen strukturellen und funktionellen Daten aufwiesen (116). Andererseits könnten die Ergebnisse dadurch beeinflusst sein, dass nur eine Gruppe von Patienten mit leichter vestibulärer Unterfunktion und diese zu unterschiedlichen

Zeitpunkten nach Diagnosestellung untersucht wurde. Die Ergebnisse bedürfen daher einer Überprüfung im Rahmen einer zukünftigen Studie mit einer größeren Stichprobe von Vestibulopathie-Patienten mit der Möglichkeit einer Subgruppenanalyse (z.B. nur unilaterale Schädigung).

Alles in allem liefern die oben beschriebenen Ergebnisse Hinweise auf eine funktionelle und strukturelle Beziehung zwischen dem vestibulären System und dem medialen Temporallappen, insbesondere dem Hippocampus, wobei funktionelle früher oder ohne korrespondierende strukturelle Veränderungen stattfinden und erweitern unser Wissen über den Beitrag des vestibulären Systems zu höheren vestibulären Funktionen. Der genaue Mechanismus der Auswirkungen der kurzzeitigen oder chronischen Störung der vestibulären Funktion auf den Hippocampus, sowohl bei uni- als auch bei bilateraler Schädigung, ist noch weitgehend ungeklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. Eine weitere Fragestellung ist, welche Pathologie die Verhaltensdefizite bei unseren Patienten verursacht haben könnte, da diese nicht auf pathologische strukturelle (messbare) Hirnveränderungen zurückzuführen sind und eine mögliche zentrale Kompensation trotz allem das vestibuläre Defizit nicht ausgleichen konnte. Darauf basierend können wir unter Berücksichtigung der Diagnose spekulieren, dass die Ursache für die schlechtere Leistung eher peripher als zentral liegt. Künftige Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die langfristigen funktionellen Folgen einer Dysfunktion des höheren vestibulären Netzwerks für kognitive Bereiche weiter zu klären und die dazugehörigen strukturellen Beziehungen näher aufzudecken.

## **5.2 Limitationen**

### **5.2.1 Studiendesign und Versuchspersonenkollektiv**

Insgesamt wurden bei unserer Studie 15 Patienten und 15 alters- und geschlechts-entsprechende Kontrollprobanden in die Auswertung eingeschlossen. Betrachtet man das Durchschnittsalter der Versuchspersonen liegt dieses im durchschnittlichen Erkrankungsalter wie in der Literatur beschrieben, von ca. 60 Jahren (8).

Die Tatsache einer vergleichsweise kleinen Stichprobe, als auch heterogenen Verteilung der Erkrankung (Art der Pathologie, Zeitpunkt der Untersuchung während der Krankheitsursache) könnten die Ergebnisse der Studie limitiert und zu der beobachteten Variabilität der Befunde geführt haben. Zudem ist anzumerken, dass trotz relativ geringer Stichprobengröße eine verbliebene Heterogenität mit unterschiedlich langer Dauer und unterschiedlichem Ausmaß der vestibulären Schädigung mit zugehöriger Symptomatik - obwohl die Defizite im Allgemeinen sehr gering waren – der Patienten vorlag. Studien mit einer homogeneren Gruppe, mit einzig Patienten

mit einer BVP konnten teilweise zu anderen Ergebnissen, einschließlich struktureller Veränderungen kommen (83).

Man muss jedoch berücksichtigen, dass die Erhöhung der Versuchspersonenzahl nach Sichtung von über 800 Patientenakten einer spezialisierten Einrichtung für Patienten mit Schwindel aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und hinzukommend in vielen Fällen nicht möglicher MRT-Durchführung eingeschränkt war, welches bei der Planung der Studie zu der Erweiterung der Krankheitsdiagnose auf den uni-, als auch bilateralen vestibulären Ausfall führte.

Die Analyse der Studie beschränkt sich auf eine Querschnittsstudie. Auf die longitudinale Betrachtung, im Sinne einer Längsschnittstudie, mit einer eventuellen Verbesserung der Testleistung bei Patienten nach Gleichgewichtstraining kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Man muss jedoch berücksichtigen das, dass Gleichgewichtstraining (nicht speziell vestibulär) als direkte Rehabilitation zur besseren vestibulären Kompensation als therapeutische Maßnahme nach dem ersten Auftreten den Patienten empfohlen wurde. Hierbei erhielten die Patienten einen Übungsbogen als Orientierung (exemplarisch siehe Anhang 6 nach (117)). Da bei unseren Patienten aber mindestens sechs Monate zwischen Auftreten der Erkrankung und Messung bestanden, war die Messung der direkten Wirkung des Gleichgewichtstrainings nicht möglich. Es bleibt zudem unklar, inwieweit und in welcher Kontinuität die Patienten das Gleichgewichtstraining durchführten. Eine spezielle vestibuläre Rehabilitation oder das Vestibularsystem speziell anfordernde Sportarten (bspw. Tanz) wurden von keinem der Patienten durchgeführt.

Die zukünftige Aufgabe weiterer Studien wird der Versuch sein, die Ergebnisse im Rahmen einer multizentrischen Betrachtung auf eine größere Gruppe zu übertragen, um eine zukünftige Subgruppenanalyse zu ermöglichen (z.B. uni- vs. bilaterale Vestibulopathie). Ein weiterer Ansatz wäre die Untersuchung im Akutstadium, nach erstem Auftreten der Erkrankung und die Erhebung von longitudinalen Daten der möglichen Strukturveränderungen im Gehirn im Verlauf. Ferner könnte durch die unterschiedliche Dauer der Erkrankung, eine unterschiedliche zentrale Kompensation stattgefunden haben, weswegen bei gleicher Dauer zwischen Auftreten der Erkrankung und Messzeitraum eine bessere Verallgemeinerung auf die Entwicklung der Erkrankung möglich gewesen wäre. Als Ausblick für die Planung weiterführender Studien der Verbindungswege des vestibulären Systems, speziell bei Patienten mit Vestibulopathie mit der Untersuchung unterschiedlicher Gehirnbereiche im Sinne der Zusammenhänge der funktionellen und strukturellen Daten, wäre eine longitudinale Betrachtung mit Untersuchung der Auswirkungen der unterschiedlichen Intervalle des Krankheitsverlaufs auf diese Daten zu überlegen.

Die angegebene Symptomatik der Patienten ist ebenfalls teilweise zu hinterfragen. Das langfristig klinische Ergebnis bei der UVP ist nicht unbedingt abhängig von der Schwere der verbleibenden peripheren Schädigung, welche mit den zugehörigen Testmethoden der Kalorik oder dem vKIT gemessen werden, sondern vielmehr von physischen und psychologischen Faktoren (118). Diese Erkenntnis könnte Einfluss auf die Angabe der noch bestehenden klinischen Symptome bei dem uns vorliegenden Patientenkollektiv haben, welche trotz nicht pathologisch vorliegender vKIT-Daten im Verlauf weiterhin Symptome angaben. Diese Patienten wurden aufgrund der vorgegebenen Ausschlusskriterien zwar ausgeschlossen, lassen aber trotzdem Grund zur Annahme, dass derartige Faktoren bereits im akuten Stadium vorhanden sein und deren Erkennung und Behandlung die Entwicklung eines chronischen Schwindels verhindern könnte. Darüber hinaus wäre bei zukünftigen Studien eine vergleichende dynamische vKIT und Kalorik zu erwägen, bei welchen diese zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung und zum Messzeitpunkt verglichen werden könnten, um eine bessere Aussage über die Entwicklung und Kompensation der Erkrankung feststellen zu können.

### **5.2.2 Messtechniken und Testdurchführung**

Alle Messungen der Patienten wurden durch denselben Versuchsleiter durchgeführt. Die Messungen der Kontrollprobanden erfolgten teilweise, im Rahmen einer bereits zuvor durchgeführten Studie, mit einem anderen Versuchsleiter, entsprechend der gleichen Testbatterie, auf mehrere Tage verteilt. Alle Versuchsleiter wurden durch denselben Instruktor eingewiesen, um mögliche Effekte auf die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Versuchsleiter weitestgehend auszuschließen. Man könnte vermuten, dass aufgrund des Absolvierens der Tests an mehreren Tagen eine bessere Konzentration der entsprechenden Probanden vorlag. Demgegenüber steht der Vorteil der einmaligen Anreise, wobei bei einer erneuten Durchführung derselben Testbatterie durch den gleichen Kontrollprobanden ein Lern- oder Wiederholungseffekt nicht hätte ausgeschlossen werden können. Zudem erscheint eine zweistündige konzentrierte funktionelle Testdurchführung als gut möglich.

Bezüglich der verwendeten Bildgebung könnten zukünftig bessere bildgebende Verfahren möglicherweise strukturelle Unterschiede finden, die bei der von uns verwendeten VBM nicht gefunden wurden.

Darüber hinaus muss bei der Betrachtung des CST die ausgeprägte vegetative Symptomatik berücksichtigt werden, weswegen vier der Patienten und vier Kontrollprobanden aufgrund nicht möglicher Testdurchführung ausgeschlossen werden mussten. Auf den zweiten Teil des CST, bei welchem die Patienten die Blickrichtung der vorgegebenen Gebäude definieren sollten, kann im

Rahmen der Arbeit aufgrund der Schwierigkeit der Richtungsbestimmung und so teilweise willkürlich beschriebenen Angabe nur in begrenztem Umfang eingegangen werden. Aus diesem Grund sind die Daten des zweiten Testteils eher kritisch zu hinterfragen, als auch die allgemeine Durchführung des Tests, da viele der Patienten, als auch Kontrollprobanden im Rahmen der allgemeinen virtuellen Umgebung und Orientierung, Orientierungsschwierigkeiten angaben, welche in beiden Gruppen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Ein weiterer Punkt, auf den eingegangen werden sollte, ist die relativ kurze kognitive Testbatterie sowohl der allgemein kognitiven (d2-R), als auch der räumlich visuell-kognitiven (BIS-4) Untersuchungen. Für die weitere Planung zukünftiger Studien wäre eine Erweiterung der kognitiven Tests auf das Kurz- und Langzeitgedächtnis in Betracht zu ziehen.

## **5.3 Ausblick**

### **5.3.1. Vestibuläre Kompensation und Rehabilitation**

Patienten nach einem bilateralen, aber auch unilateralen Ausfall des Vestibularorgans zeigen in den meisten Fällen eine sehr starke posturale Instabilität. Diese verbessert sich in den darauffolgenden Wochen und Monaten durch den Prozess der vestibulären Kompensation, der sehr stark von den verbleibenden sensorischen Informationen abhängig ist. Das Ausmaß der Rehabilitation ist bei jedem Patienten unterschiedlich, wobei der visuelle Sinn oft als sensorisches Biofeedback eine große Rolle spielt (119). Patienten, welche aufgrund eines vestibulären Verlustes Einschränkungen bei der Haltungskontrolle haben, versuchen dies durch visuelle Eindrücke auszugleichen, weswegen diese bei geschlossenen Augen schwanken (120). Hinzu kommt der Nachweis einer signifikanten Beeinträchtigung der vestibulo-perzeptiven Funktion bei Patienten mit einer UVP. Mithilfe der Messung sogenannter vestibulo-okulärer und vestibulo-perzeptiver Schwellen konnte eine bilaterale Unterdrückung der supraschweligen vestibulären Wahrnehmung als möglicher Schutzmechanismus gegen auftretenden Schwindel bei dieser Erkrankung gezeigt werden. Dies bestätigt unsere Theorie der Mechanismen höherer Ordnung, mit Beteiligung der Großhirnrinde im Rahmen der Erkrankung und vestibulären Kompensation (121).

Die Gleichgewichtsrezeptoren im Gehirn sind bilateral angelegt, was eine zentrale Kompensation einer einseitigen Funktionsstörung im vestibulären System möglich macht, da Afferenzen der gesunden Seite weiterhin aufgenommen werden können. Bei einer BVP ist dieser Prozess auf diese Weise nicht mehr möglich, weshalb die Patienten auf propriozeptive und visuelle Impulse angewiesen sind, um eine somatosensorische und visuelle Afferenzstärkung zu erreichen. Da bei älteren Menschen zum einen das Erhalten propriozeptiver und visueller Impulse altersbedingt

vermindert und zum anderen die zentrale Kompensation, beziehungsweise Habituation nicht mehr vollständig möglich ist, führt dies in vielen Fällen zu einer inkompletten Kompensation und weiterhin bestehenden Krankheitserscheinungen, auch Jahre nach dem Ausfall (22,122). Setzt man regelmäßiges Gleichgewichtstraining für die Verbesserung der vestibulären Kompensation ein, führte dies in einer Studie zu einer signifikanten Zunahme der linken hippocampalen Region (113). Darüber hinaus wurde in der Literatur die Wiederherstellung der Gleichgewichtskontrolle bei Patienten mit UVP als stark abhängig von der verbleibenden peripheren vestibulären Funktion beschrieben. Bei Erhalt oder Verbesserung einer gewissen peripheren Funktion, kann mit Hilfe der zentralen Kompensation eine Wiederherstellung der Gleichgewichtskontrolle für Stand- und einfache Gangtests erwartet werden, wohingegen ohne eine gewisse verbleibende periphere Funktion keine vollständige Wiederherstellung der Gleichgewichtskontrolle stattfinden konnte. (123) Bezüglich der kognitiven Komponente konnte eine Studie eine signifikante Verbesserung der räumlichen Kognition und des Gedächtnisses bei Versuchsteilnehmern, die ein zwölfwöchiges Gleichgewichtstraining im Gegensatz zu kardiorespiratorischem Training und Entspannungstraining durchführten, zeigen (124), wobei langfristiges Gleichgewichtstraining im Rahmen einer vestibulären Rehabilitation ebenfalls zu kognitiven Verbesserungen führen könnte. Dies lässt die Frage der Abhängigkeiten des peripheren Verlustes und der zentralen Kompensation offen. Zukünftige longitudinal angelegte Studien könnten den zeitlichen Verlauf der Kompensation bei den Patienten erfassen, mit Korrelation der vKIT-Daten und Ergebnisse im KGT. Der vKIT ist hierbei eine praktische Methode den zeitlichen Verlauf der VOR-Erholung zu überwachen und diese den unterschiedlichen Niveaus der vestibulären Rehabilitation anzupassen und den Symptomen zuzuordnen (98). Darüber hinaus könnte man anhand der verbliebenen peripheren vestibulären Funktion die Prognose der vestibulären Kompensation der Patienten vorhersagen.

### **5.3.2 Vestibuläre Funktionen und neurodegenerative Erkrankungen**

Eines der ersten Symptome der Alzheimer- oder Demenzerkrankung ist die Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Fähigkeiten. Darüber hinaus sind Gleichgewichtsstörungen und räumliche Desorientierung häufig auftretende Merkmale neurodegenerativer Erkrankungen. Vestibuläre Tests im Rahmen der neurodegenerativen Erkrankungen konzentrieren sich oft allein auf die periphere Funktion (Gehörgang und die Otolithen) und lassen die Testung zentral vestibulärer Schaltkreise außer Acht (125).

Auf zentraler Ebene sind das vestibuläre System und das topographische Gedächtnis im Gehirn, welches vom Hippocampus ausgeht, verbunden. Der vestibuläre Verlust gilt als Risikofaktor für eine Alzheimererkrankung, insbesondere bei Vorliegen einer BVP mit besonderer

Beeinträchtigung des topographischen Gedächtnisses (104,126). Eine weitere Dimension ist das Finden einer Abnahme der vestibulären Funktion, bei einer bereits diagnostizierten Population mit einer Verschlechterung des Gedächtnisses (127). Dies legt nahe, dass die vestibuläre Verschlechterung einen Zusammenhang zwischen verminderter kognitiver Beeinträchtigung vermittelt (36,128). Zukünftig könnten Testungen bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen eine genauere Untersuchung des vestibulären Systems und im Umkehrschluss Testungen bei Patienten mit vestibulären Erkrankungen eine genauere Untersuchung des zentralen Systems beinhalten.

## 6. Zusammenfassung

Ein funktionierendes vestibuläres System hat eine essenzielle Bedeutung im menschlichen Alltag. Es ermöglicht die Wahrnehmung der Eigenbewegung und die räumliche Orientierung, insbesondere in Situationen mit eingeschränktem visuellem oder propriozeptivem Input. Auf zentraler neuronaler Ebene kommt dem medialen Temporallappen, insbesondere dem Hippocampus mit zugehörigen Strukturen, eine entscheidende Rolle bei der Navigation im Raum zu.

In der vorliegenden Studie wurden die strukturellen und funktionellen Beziehungen des Hippocampus zum vestibulären System untersucht. Die Ergebnisse der Studie liefern Beweise für eine funktionelle Beziehung zwischen dem vestibulären System und den Gehirnregionen, von denen bekannt ist, dass sie vestibuläre Eingänge verarbeiten und die sich hauptsächlich im medialen Temporallappen befinden. Die Patienten mit chronischer uni- oder bilateraler Vestibulopathie der aktuellen Studie zeigten zwar keine Defizite bei räumlich visuell-kognitiven und allgemein kognitiven Aufgaben, schnitten aber signifikant schlechter als die Kontrollpersonen bei allen Tests ab, die eines vestibulären Inputs bedürfen und zwar sowohl bei solchen, die keiner höheren kognitiven Leistung bedürfen (Halten des Gleichgewichts) als auch bei solchen, die zusätzlich Gedächtnisleistungen erfordern (Pfadintegration, Rotationsgedächtnis). Es zeigten sich keine strukturellen Veränderungen im Sinne einer Abnahme der grauen Substanz, mit der Methode der VBM-Analyse bei den Patienten, sowohl bei der Betrachtung des Ganzhirnvolumens, als auch bei der näheren Betrachtung entscheidender Regionen, von denen bekannt ist, dass sie vestibuläre Inputs verarbeiten. Einerseits legen diese Ergebnisse die Schlussfolgerung einer Trennung zwischen der strukturellen und funktionellen Komponente nahe, andererseits könnten die Ergebnisse dadurch beeinflusst sein, dass nur eine Gruppe von Patienten mit leichter vestibulärer Unterfunktion und diese zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Diagnosestellung untersucht wurde. Die Ergebnisse bedürfen daher einer Überprüfung im Rahmen einer zukünftigen Studie mit einer größeren Stichprobe von Vestibulopathie-Patienten mit der Möglichkeit einer Subgruppenanalyse (z.B. nur unilaterale Schädigung).

Die vorliegenden Erkenntnisse sind übergeordnet hilfreich für ein besseres Verständnis des zentralen Kompensationsprozesses, als auch der Neuroplastizität, wobei periphere Ausfälle durch zentralnervöse Adaption zum Teil kompensiert werden können. Zudem bieten sie Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschung mit den Zielen eines besseren Verständnisses der zugrunde liegenden Mechanismen einerseits und der Behandlung und Vorbeugung von Störungen des vestibulären und hippocampalen Systems andererseits

---

*Literaturverzeichnis*

---

1. Schmidt RF. Physiologie des Menschen : Mit Pathophysiologie. 30. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. 367–376 S.
2. Allen D, Ribeiro L, Arshad Q, Seemungal BM. Age-related vestibular loss: Current understanding and future research directions. *Front Neurol.* 2016;7:1–6.
3. Barmack NH. Central vestibular system: Vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res Bull.* 2003;60(5–6):511–41.
4. Yang TH, Xirasagar S, Cheng YF, Wu CS, Kuo NW, Lin HC. Peripheral Vestibular Disorders: Nationwide Evidence From Taiwan. *Laryngoscope.* 2020;131(3):639–43.
5. Strupp M, Brandt T. Diagnose und aktuelle Therapie von Schwindelsyndromen. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2016;141(23):1698–710.
6. Strupp M, Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol.* 2009;29(5):509–19.
7. Strupp M, Dieterich M, Brandt T. The Treatment and Natural Course of Peripheral and Central Vertigo. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(29–30):505–15.
8. Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C, u. a. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol.* 2007;61(6):524–32.
9. Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Huppert D, Cnyrim C, Brandt T, u. a. Causative factors, epidemiology, and follow-up of bilateral vestibulopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:505–8.
10. Walker MF. Treatment of vestibular neuritis. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;11(1):41–5.
11. Frese KA, Reker U, Maune S. Der beidseitige Vestibularisausfall. *HNO.* 2003;3:221–5.
12. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM. Bilateral loss of vestibular function: Clinical findings in 53 patients. *J Neurol.* 1998;245(6–7):314–21.
13. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, u. a. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology.* 2011;76(22):1903–10.
14. Wagner JN, Glaser M, Brandt T, Strupp M. Downbeat nystagmus: Aetiology and comorbidity in 117 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):672–7.

15. Kirchner H, Kremmyda O, Hübner K, Stephan T, Zingler V, Brandt T, u. a. Clinical, electrophysiological, and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1233(1):127–38.
16. Nadol JB. Vestibular Neuritis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(1):162–72.
17. Greco A, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, Turchetta R, u. a. Idiopathic bilateral vestibulopathy: An autoimmune disease? *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1042–7.
18. Hegemann SCA, Wenzel A. Diagnosis and Treatment of Vestibular Neuritis/Neuronitis or Peripheral Vestibulopathy (PVP)? Open Questions and Possible Answers. *Otol Neurotol.* 2017;38(5):626–31.
19. Lucieer FMP, Van Hecke R, van Stiphout L, Duijn S, Perez-Fornos A, Guinand N, u. a. Bilateral vestibulopathy: beyond imbalance and oscillopsia. *J Neurol.* 2020;267(1):241–55.
20. Schaaf H, Hesse G, Hansen H-C. Schwindel: das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen. 1. Aufl. München: Elsevier; 2020. 95–98 S.
21. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, u. a. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria consensus document of the classification committee of the barany society. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2017;27(4):177–89.
22. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo - Leitsymptom Schwindel. 2004. 19–20, 49–54, 63–67 S.
23. Halmagyi GM, Weber KP, Curthoys IS. Vestibular function after acute vestibular neuritis. *rest.* 2010;28:33–42.
24. Kim YH, Kim KS, Kim KJ, Choi H, Choi JS, Hwang IK. Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(11):1172–7.
25. Ahn SH, Shin JE, Kim CH. Final diagnosis of patients with clinically suspected vestibular neuritis showing normal caloric response. *J Clin Neurosci.* 2017;41:107–10.
26. Strupp M, Feil K, Dieterich M, Brandt T. Bilateral vestibulopathy. 1. Aufl. Bd. 137, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2016. 235–240 S.
27. Karlberg ML., Magnusson M. Treatment of acute vestibular neuronitis with glucocorticoids. *Otol Neurotol.* 2011;32(7):1140–3.
28. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, Niklas D, Maag KP, Dieterich M, u. a. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2004;351(4):354-361+410.
29. Mcdonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(1).
30. Baloh RW. Vestibular neuritis. *Equilib Res.* 2018;77(1):3–10.

31. Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Mike A, Huppert D, Rettinger N, u. a. Follow-up of vestibular function in bilateral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:284–8.
32. Okinaka Y, Sekitani T, Okazaki H, Miura M, Tahara T. Progress of caloric response of vestibular neuronitis. *Acta Otolaryngol*. 1993;503:18–22.
33. Huppert D, Strupp M, Theil D, Glaser M, Brandt T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: A long-term follow-up. *Neurology*. 2006;67(10):1870–1.
34. Xie Y, Bigelow RT, Frankenthaler SF, Studenski SA, Moffat SD, Agrawal Y. Vestibular loss in older adults is associated with impaired spatial navigation: Data from the triangle completion task. *Front Neurol*. 2017;8(173):1–9.
35. Ji L, Zhai S. Aging and the peripheral vestibular system. *J Otol*. 2018;13(4):138–40.
36. Semenov YR, Bigelow RT, Xue QL, Lac S Du, Agrawal Y. Association between Vestibular and Cognitive Function in U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):243–50.
37. Granacher U, Iten N, Roth R, Gollhofer A. Slackline training for balance and strength promotion. *Int J Sports Med*. 2010;31(10):717–23.
38. Ungar A, Rafanelli M, Iacomelli I, Brunetti MA, Ceccofiglio A, Tesi F, u. a. Fall prevention in the elderly. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013;10(2):91–5.
39. Jahn K, Kressig RW, Bridenbaugh SA, Brandt T, Schniepp R. Schwindel und Gangunsicherheit im Alter. 2015;112:387–94.
40. Kaski D, Quadir S, Nigmatullina Y, Malhotra PA, Bronstein AM, Seemungal BM. Temporoparietal encoding of space and time during vestibular-guided orientation. *Brain*. 2016;139(2):392–403.
41. Loomis JM, Klatzky RL, Golledge RG. Navigating without vision: Basic and applied research. *Optom Vis Sci*. 2001;78(5):282–9.
42. Wolbers T, Wiener JM, Mallot HA, Büchel C. Differential recruitment of the hippocampus, medial prefrontal cortex, and the human motion complex during path integration in humans. *J Neurosci*. 2007;27(35):9408–16.
43. Jacob P-Y, Poucet B, Liberge M, Save E, Sargolini F. Vestibular control of entorhinal cortex activity in spatial navigation. *Front Integr Neurosci*. 2014;8(June):1–9.
44. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev*. 2011;67(1–2):119–46.
45. Padova D, Ratnanather JT, Xue Q-L, Resnick SM, Agrawal Y. Linking Vestibular Function and Subcortical Gray Matter Volume Changes in a Longitudinal Study of Aging Adults. *Aperture Neuro*. 2021;1(2).

46. Moser EI, Roudi Y, Witter MP, Kentros C, Bonhoeffer T, Moser MB. Grid cells and cortical representation. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(7):466–81.
47. Moser M, Rowland DC, Moser EI. Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:1–15.
48. Hitier M, Besnard S, Smith PF. Vestibular pathways involved in cognition. *Front Integr Neurosci.* 2014;8(59):1–16.
49. Moser EI, Kropff E, Moser M-B. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:69–89.
50. Russell NA, Horii A, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK. Lesions of the Vestibular System Disrupt Hippocampal Theta Rhythm in the Rat. *J Neurophysiol.* 2006;96(1):4–14.
51. Stackman RW, Herbert AM. Rats with lesions of the vestibular system require a visual landmark for spatial navigation. *Behav Brain Res.* 2002;128(1):27–40.
52. Hübner K, Strupp M, Smith P, Brandt T, Jahn K. Spatial separation of visual and vestibular processing in the human hippocampal formation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1233(1):177–86.
53. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion.* 7. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2017. 211–212 S.
54. Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:69–89.
55. Lisman J, Redish AD. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat Neurosci.* 2017;20(11):1434–47.
56. Mizumori SJY, Ragozzino KE, Cooper BG, Leutgeb S. Hippocampal representational organization and spatial context. *Hippocampus.* 1999;9(4):444–51.
57. Ge Y, Dong Z, Bagot RC, Howland JG, Phillips AG, Wong TP, u. a. Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(38):16697–702.
58. Jahn K, Wagner J, Deutschländer A, Kalla R, Hübner K, Stephan T, u. a. Human hippocampal activation during stance and locomotion: FMRI study on healthy, blind, and vestibular-loss subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:229–35.
59. Curtis CE, Zald DH, Lee JT, Pardo J V. Object and spatial alternation tasks with minimal delays activate the right anterior proper in humans. *Neuroreport.* 2000;11(10):2203–7.
60. Parslow DM, Morris RG, Fleminger S, Rahman Q, Abrahams S, Recce M. Allocentric spatial memory in humans with hippocampal lesions. *Acta Psychol (Amst).* 2005;118:123–47.
61. Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L. Spatial memory

- deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia*. 1998;36(11):1217–38.
62. Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, u. a. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*. 2003;425.
  63. Eichenbaum H, Cohen NJ. Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron*. 2014;83(4):764–70.
  64. Iglói K, Doeller CF, Berthoz A, Rondi-Reig L, Burgess N. Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14466–71.
  65. Zaehle T, Jordan K, Wüstenberg T, Baudewig J, Dechent P, Mast FW. The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference. *Brain Res*. 2007;1137(1):92–103.
  66. Fuchs E, Flügge G. Adult neuroplasticity: More than 40 years of research. *Neural Plast*. 2014;2014.
  67. Cheng ST. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(9).
  68. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;79:66–86.
  69. Kessels RPC, De Haan EHF, Kappelle LJ, Postma A. Varieties of human spatial memory: A meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res Rev*. 2001;35(3):295–303.
  70. Schautzer F, Hamilton DA, Kalla R, Strupp M, Brandt T. Spatial Memory Deficits in Patients with Chronic Bilateral Vestibular Failure. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1004:316–24.
  71. Dobbels B, Peetermans O, Boon B, Mertens G, Van de Heyning P, Van Rompaey V. Impact of bilateral vestibulopathy on spatial and nonspatial cognition: A systematic review. *Ear Hear*. 2019;40(4):757–65.
  72. Smith PF, Zheng Y. From ear to uncertainty: vestibular contributions to cognitive function. *Front Integr Neurosci*. 2013;7(November):1–13.
  73. Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. Brain activation during human navigation: Gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat Neurosci*. 2000;3(4):404–8.
  74. Ergorul C, Eichenbaum H. The Hippocampus and Memory for “What,” “Where,” and “When”. *Learn Mem*. 2004;11(13):397–405.
  75. Guderian S, Dzieciol AM, Gadian DG, Jentschke S, Doeller CF, Burgess N, u. a. Hippocampal volume reduction in humans predicts impaired allocentric spatial memory in

- virtual-reality navigation. *J Neurosci*. 2015;35(42):14123–31.
76. Kremmyda O, Hüfner K, Flanagan VL, Hamilton DA, Linn J, Strupp M, u. a. Beyond Dizziness: Virtual Navigation, Spatial Anxiety and Hippocampal Volume in Bilateral Vestibulopathy. *Front Hum Neurosci*. 2016;10(139):1–12.
  77. Göttlich M, Jandl NM, Sprenger A, Wojak JF, Münte TF, Krämer UM, u. a. Hippocampal gray matter volume in bilateral vestibular failure. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(5):1998–2006.
  78. Maguire EA, Frackowiak RSJ, Frith CD. Recalling Routes around London : Activation of the Right Hippocampus in Taxi Drivers. 1997;17(18):7103–10.
  79. Wegman J, Fonteijn HM, van Ekert J, Tyborowska A, Jansen C, Janzen G. Gray and white matter correlates of navigational ability in humans. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(6):2561–72.
  80. Dordevic M, Schrader R, Taubert M, Müller P, Hökelmann A, Müller NG. Vestibulo-Hippocampal Function Is Enhanced and Brain Structure Altered in Professional Ballet Dancers. *Front Integr Neurosci*. 2018;12(50):1–10.
  81. Vitte E, Derosier C, Caritu Y, Berthoz A, Hasboun D, Soulié D. Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: A functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res*. 1996;112(3):523–6.
  82. Bigelow RT, Agrawal Y. Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2015;25(2):73–89.
  83. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Brüning R, Markowitsch HJ, Kalla R, u. a. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain*. 2005;128(11):2732–41.
  84. Popp P, Wulff M, Finke K, Rühl M, Brandt T, Dieterich M. Cognitive deficits in patients with a chronic vestibular failure. *J Neurol*. 2017;264(3):554–63.
  85. Zu Eulenburg P, Stoeter P, Dieterich M. Voxel-based morphometry depicts central compensation after vestibular neuritis. *Ann Neurol*. 2010;68(2):241–9.
  86. Hüfner K, Hamilton DA, Kalla R, Stephan T, Glasauer S, Maun J, u. a. Spatial Memory and Hippocampal Volume in Humans With Unilateral Vestibular Deafferentation. *Hippocampus*. 2007;17:471–85.
  87. Helmchen C, Klinkenstein JC, Krüger A, Gliemroth J, Mohr C, Sander T. Structural brain changes following peripheral vestibulo-cochlear lesion may indicate multisensory compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(3):309–16.
  88. Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Curr Med Imaging Rev*. 2005;1(1):1–9.

89. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - The methods. *Neuroimage*. 2000;11:805–21.
90. Dordevic M, Hökelmann A, Müller P, Rehfeld K, Müller NG. Improvements in orientation and balancing abilities in response to one month of intensive slackline-training. A randomized controlled feasibility study. *Front Hum Neurosci*. 2017;11(55):1–12.
91. Dordevic M, Gruber J, Schmitt FC, Mueller N. Impairments in path integration, rotational memory and balancing in patients with temporal lobe epilepsy. *BMJ Neurol Open*. 2020;2:1–8.
92. Zu Eulenburg P, Baumgärtner U, Treede RD, Dieterich M. Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: Tactile, nociceptive and vestibular representations. *Neuroimage*. 2013;83:75–86.
93. Jäger A-O, Süß H-M, Beauducel A. *Berliner Intelligenzstruktur-Test: BIS-Test*. Göttingen: Hogrefe; 1997.
94. Brickenkamp R, Schmidt-Atzert L, Liepmann D. *Test d2-Revision: Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest*. Hogrefe. Göttingen; 2010.
95. Yato Y, Hirose S, Wallon P, Mesmin C, Jobert M. d2-R test for Japanese adolescents: Concurrent validity with the attention deficit-hyperactivity disorder rating scale. *Off J Japan Pediatr Soc*. 2019;61(1):43–8.
96. Dordevic M, Taubert M, Müller P, Kaufmann J, Hökelmann A, Müller N. Brain Gray Matter Volume Is Modulated by Visual Input and Overall Learning Success but Not by Time Spent on Learning a Complex Balancing Task. *J Clin Med*. 2018;8(1):9.
97. Agrawal Y, Van De Berg R, Wuyts F, Walther L, Magnusson M, Oh E, u. a. Presbyvestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the classification committee of the Bárány Society. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2019;29(4):161–70.
98. McGarvie LA, MacDougall HG, Curthoys IS, Halmagyi GM. Spontaneous Recovery of the Vestibulo-Ocular Reflex After Vestibular Neuritis; Long-Term Monitoring With the Video Head Impulse Test in a Single Patient. *Front Neurol*. 2020;11(732):1–9.
99. Matíño-Soler E, Esteller-More E, Martín-Sánchez J-C, Martínez-Sánchez J-M, Pérez-Fernández N. Normative Data on Angular Vestibulo-Ocular Responses in the Yaw Axis Measured Using the Video Head Impulse Test. *Otol Neurotol*. 2015;36(3):466–71.
100. Yang X, Sun P, Wu J-P, Jiang W, Vai MI, Pun SH, u. a. Nondestructive and objective assessment of the vestibular function in rodent models: A review. *Neurosci Lett*. 2020;717:134608.
101. Bachmann K, Sipos K, Lavender V, Hunter LL. Video head impulse testing in a pediatric population: Normative findings. *J Am Acad Audiol*. 2018;29(5):417–26.

102. Baier B, Eulenburg P zu, Best C, Geber C, Müller-Forell W, Birklein F, u. a. Posterior insular cortex - a site of vestibular-somatosensory interaction? *Brain Behav.* 2013;3(5):519–24.
103. Sprenger A, Wojak JF, Jandl NM, Helmchen C. Postural control in bilateral vestibular failure: Its relation to visual, proprioceptive, vestibular, and cognitive input. *Front Neurol.* 2017;8(444):1–10.
104. Previc FH, Krueger WW, Ross RA, Roman MA, Siegel G. The relationship between vestibular function and topographical memory in older adults. *Front Integr Neurosci.* 2014;8(46):1–8.
105. van Stiphout L, Lucieer F, Pleshkov M, Van Rompaey V, Widdershoven J, Guinand N, u. a. Bilateral vestibulopathy decreases self-motion perception. *J Neurol* [Internet]. 2021;(0123456789). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10695-3>
106. Adamo DE, Briceño EM, Sindone JA, Alexander NB, Moffat SD. Age differences in virtual environment and real world path integration. *Front Aging Neurosci.* 2012;4(26):1–9.
107. Guidetti G, Monzani D, Trebbi M, Rovatti V. Impaired navigation skills in patients with psychological distress and chronic peripheral vestibular hypofunction without vertigo. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;28(1):21–5.
108. Hüfner K, Binetti C, Hamilton DA, Stephan T, Flanagan VL, Linn J, u. a. Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners. *Hippocampus.* 2011;21(8):855–65.
109. Dobbels B, Mertens G, Gilles A, Claes A, Moyaert J, Van De Berg R, u. a. Cognitive function in acquired bilateral vestibulopathy: A cross-sectional study on cognition, hearing, and vestibular loss. *Front Neurosci.* 2019;13(340):1–11.
110. Redfern MS, Talkowski ME, Jennings JR, Furman JM. Cognitive influences in postural control of patients with unilateral vestibular loss. *Gait Posture.* 2004;19(2):105–14.
111. Helmchen C, Klinkenstein J, MacHner B, Rambold H, Mohr C, Sander T. Structural changes in the human brain following vestibular neuritis indicate central vestibular compensation. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:104–15.
112. Kamil RJ, Jacob A, Ratnanather T, Resnick SM, Agrawal Y. Vestibular Function and Hippocampal Volume in the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Otol Neurotol.* 2018;39(6):745–71.
113. Hong SK, Kim HJ, Lee HJ. Changes in the gray matter volume during compensation after vestibular neuritis: A longitudinal VBM study. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32(5):663–73.
114. Eulenburg P, Stoeter P, Dieterich M. Voxel-Based Morphometry Depicts Central Compensation after Vestibular Neuritis. *Ann Neurol.* 2010;68:241–9.

115. Hüfner K, Stephan T, Hamilton DA, Kalla R, Glasauer S, Strupp M, u. a. Gray-matter atrophy after chronic complete unilateral vestibular deafferentation. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:383–5.
116. Zheng Y, Balabhadrapatruni S, Baek JH, Chung P, Gliddon C, Zhang M, u. a. The effects of bilateral vestibular loss on hippocampal volume, neuronal number, and cell proliferation in rats. *Front Neurol.* 2012;3(20):1–8.
117. HENNIG AG& CK. Übungsanleitungen für Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. 65439 Flörsheim am Main, Liebigstraße 1-2; 1898.
118. Bronstein AM, Dieterich M. Long-term clinical outcome in vestibular neuritis. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):174–80.
119. Horak FB. Postural Compensation for Vestibular Loss. *Restor Neurol Neurosci.* 2010;28(1):57–68.
120. Mergner T, Schweigart G, Fennell L, Maurer C. Posture control in vestibular-loss patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:206–15.
121. Cousins S, Kaski D, Cutfield N, Seemungal B, Golding JF, Gresty M, u. a. Vestibular Perception following Acute Unilateral Vestibular Lesions. *PLoS One.* 2013;8(5).
122. Ernst A, Andresen D. Gleichgewichtsstörungen: Diagnostik und Therapie beim Leitsymptom Schwindel. Stuttgart, New York: Thieme; 2012. 140–141 S.
123. Allum JHJ. Recovery of vestibular ocular reflex function and balance control after a unilateral peripheral vestibular deficit. *Front Neurol.* 2012;3(83):1–7.
124. Rogge AK, Röder B, Zech A, Nagel V, Hollander K, Braumann KM, u. a. Balance training improves memory and spatial cognition in healthy adults. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–10.
125. Cronin T, Arshad Q, Seemungal BM. Vestibular deficits in neurodegenerative disorders: Balance, dizziness, and spatial disorientation. *Front Neurol.* 2017;8(538):1–9.
126. Previc FH. Vestibular loss as a contributor to Alzheimer’s disease. *Med Hypotheses.* 2013;80(4):360–7.
127. Harun A, Oh ES, Bigelow RT, Studenski S, Agrawal Y. Vestibular Impairment in Dementia. *Otol Neurotol.* 2016;37(8):1137–42.
128. Bigelow RT, Semenov YR, Trevino C, Ferrucci L, Resnick SM, Simonsick EM, u. a. Association Between Visuospatial Ability and Vestibular Function in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1837–44.

---

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1 Darstellung der Augensymptomatik, Wahrnehmung (Schwindel, subjektive Sehvertikale, subjektive Geradeaussicht) und der Körperhaltung bei akuter rechtsseitiger UVP (6) .....	4
Abbildung 2 Verbindungen des vestibulären Systems zu anderen Systemen im Gehirn (1).....	9
Abbildung 3 Darstellung der vestibulären Kortextbereiche, welche an der räumlichen Kognition beteiligt sind, am Beispiel eines Fußballspielers;– Kopfrichtungszelle (HD cell), parietaler anteriorer Kortex (Parietal Ant), Hippocampus (HPC), mediales superiores temporales Areal (MST), parahippocampaler Kortex (ParaHPC), parieto-insulärer vestibulärer Kortex (PIVC), retrosplenialer Kortex (RSP), ventraler intraparietaler Bereich (VIP), Brodmann Areale 7a, 39, 40 (48).....	11
Abbildung 4 Frontalansicht des Hippocampus und des medialen EK; Presubiculum (PrS), Parasubiculum (PaS), Gyrus dentatus (DG), medialer entorhinaler Kortex (MEC) (46).....	12
Abbildung 5 Darstellung des 16,91%igen Volumenverlustes im Hippocampus bei Patienten mit BVP (Pfeile, (B)) im Vergleich zu alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollen (normaler Hippocampus: gestrichelte Pfeile, (A)) (83) ..	16
Abbildung 6 Übersicht der Auswahl des Patientenkollektivs (Die Prozentangaben beziehen sich auf die darüber liegende Anzahl (n)) .....	21
Abbildung 7 Auflistung der durchgeführten Messtechniken; Voxel-basierte Morphometrie (VBM), Klinischer Gleichgewichtstest (KGT), Dreiecksvervollständigungstest (DVT), Abstandswahrnehmungstest (AWT), C-Screen Test (CST), Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest (d2R), Berliner Intelligenzstrukturtest (BIS-4), Video-Kopf-Impustest (vKIT), Rotationsgedächtnistest (RGT) .....	23
Abbildung 8 Darstellung zweier ausgewählte Bedingungen des KGT – einbeinige Stehbedingung auf instabiler Unterlage und Laufbedingung unter erschwerten Bedingungen auf einem Balken (90).....	26
Abbildung 9 Darstellung der Dreieckswege mit Winkelgrößen und Gehabläufen zur rechten Seite (90) .....	28
Abbildung 10 Darstellung der aktiven Laufbedingung und passiven Rollstuhlbedingung an Versuchspersonen (90) .	28
Abbildung 11 vKIT und kalorimetrische Aufzeichnungen bei einem Patienten (P11) mit unilateraler Vestibulopathie links.....	41
Abbildung 12 vKIT und kalorimetrische Aufzeichnungen eines Patienten (P9) mit bilateraler Vestibulopathie .....	41
Abbildung 13 Darstellung der Ergebnisse des klinischen Gleichgewichtstest der Gesamtbedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; *- $p < 0,05$ , ** - $p < 0,01$ , *** - $p < 0,001$ .....	43

*Abbildung 14 Darstellung der Ergebnisse des klinischen Gleichgewichtstest der Gesamtbedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  ..... 44*

*Abbildung 15 Darstellung der Fehler in Grad des Dreiecksvervollständigungstest in allen Bedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  ..... 46*

*Abbildung 16 Darstellung der Fehler in Zentimeter des Dreiecksvervollständigungstest in allen Bedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  .... 46*

*Abbildung 17 Darstellung des Abstandsfehlers zum Ziel beim Abstandswahrnehmungstest für Patienten und Kontrollen mit zugehörigem doppelten Standardfehler; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  ..... 47*

*Abbildung 18 Darstellung der Winkelabweichung beim Abstandswahrnehmungstest für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehler; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  ..... 48*

*Abbildung 19 Darstellung der Fehler in Grad des Rotationsgedächtnistest bei allen Bedingungen für Patienten und Kontrollen mit zugehörigen doppelten Standardfehlern; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  ..... 49*

---

## Tabellenverzeichnis

---

<i>Tabelle 1 Diagnosekriterien für eine BVP nach (21).....</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle 2 Zusammenfassung der Testdurchläufe der Software mit Drehwinkelangaben.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 3 Vergleichende paarweise Charakteristika des Versuchspersonenkollektivs; Patient (P), Kontrollproband (KP), Rechts (R), Links (L), Weiblich (W), Männlich (M) (n = 30).....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 4 Vergleichende statistische Charakteristika des Versuchspersonenkollektivs (n = 30).....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 5 Klinische Erkrankungscharakteristika der Patienten (n=15); Patient (P), Rechts (R), Links (L), Weiblich (W), Männlich (M).....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 6 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bedingungen des klinischen Gleichgewichtstests; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), Augen offen (AO), Augen geschlossen (AG), *- p &lt; 0,05, ** - p &lt; 0,01, *** - p &lt; 0,001.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 7 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bedingungen des Dreiecksvervollständigungstest; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP); aktive Laufbedingung (ALB); passive Rollstuhlbedingung (PRB), *- p &lt; 0,05, ** - p &lt; 0,01, *** - p &lt; 0,001.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 8 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bedingungen des Abstandswahrnehmungstest; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), *- p &lt; 0,05, ** - p &lt; 0,01, *** - p &lt; 0,001.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 9 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bedingungen des Rotationsgedächtnistest, Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), *- p &lt; 0,05, ** - p &lt; 0,01, *** - p &lt; 0,001.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 10 Zusammenfassung der Ergebnisse der Bedingungen des Berliner Intelligenzstrukturtests; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), Analogien (AN), Abwicklungen (AW), *- p &lt; 0,05, ** - p &lt; 0,01, *** - p &lt; 0,001.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 11 Zusammenfassung der Ergebnisse des C-Screen Test; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), *- p &lt; 0,05, ** - p &lt; 0,01, *** - p &lt; 0,001.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 12 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kennwerte des Aufmerksamkeits- und Konzentrationstestes; Standardabweichung (SD), Kontrollprobanden (KP), Fehlerprozent (F%), bearbeitete Zielobjekte (BZO), Auslassungsfehler (AF), Verwechslungsfehler (VF), Konzentrationsleistung (KL), *- p &lt; 0,05, ** - p &lt; 0,01, *** - p &lt; 0,001.....</i>	<i>51</i>

---

*Danksagung*

---

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

---

*Ehrenerklärung*

---

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto von Guericke Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Untersuchungen der funktionellen Beziehung zwischen dem vestibulären System und zugehörigen Hirnstrukturen bei Patienten mit chronischer uni- oder bilateraler Vestibulopathie

im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen,

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Notger Müller und Dr. rer. med. Milos Dordevic,

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 21.11.2022

Sabrina Sulzer

Unterschrift

---

*Lebenslauf*

---

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

---

## *Anhang*

---

1. Testbogen KGT
2. BIS-4 Aufgaben
3. D2-R Aufgaben
4. Einverständniserklärung Probanden
5. Probandeninformation
6. Übungsanleitungen für Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen  
(exemplarische Übungsauswahl)

## Testbogen KGT (90)

### Testbogen GGT-Reha

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Alter (J):	Größe (m):	Gewicht (kg):	BMI (kg/m <sup>2</sup> ):
Medizinische Diagnosen (Haupt- und Nebendiagnosen):			
Sportliche Aktivitäten:			
Sonstige Bemerkungen:			

- 15 – 40 min / Sporttherapeut
- zeigen und erklären
- 2x Ø -> nächster Block

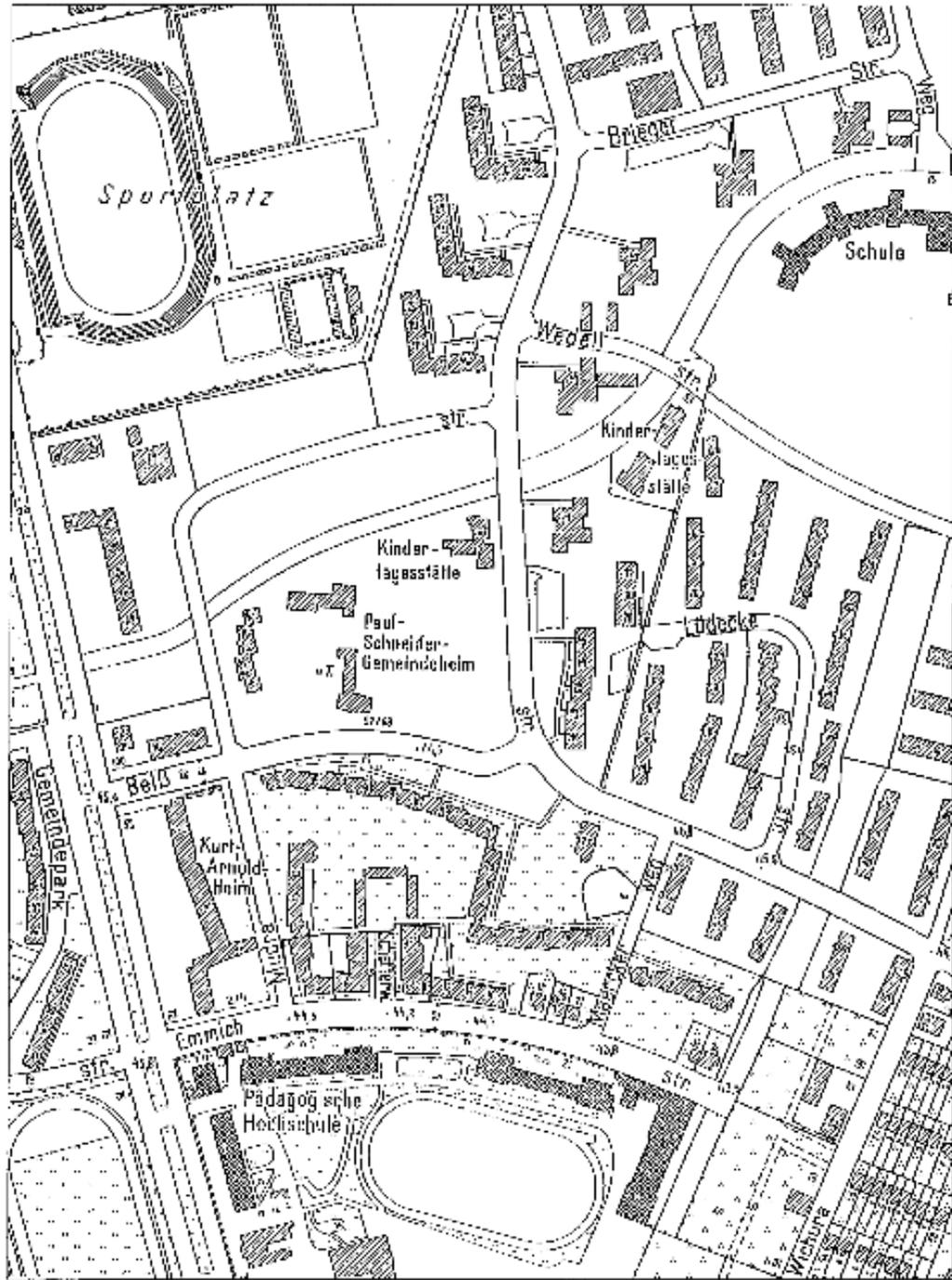
Blick (gerade) nach vorne / Arme seitlich am Körper  
(zum Ende der Zone / Linie / Balken)

Block 1: Statisches Gleichgewicht (15 Sek.)		0	1	2	3	Punkte			
Fußspitzen nach vorne	Ohne Schuhe	1	Füße parallel zusammen	direkt / Probeversuch					
	2	Füße parallel zusammen mit geschlossenen Augen							
	3	Einbeinstand links							
	4	Einbeinstand rechts							
	5	Einbeinstand mit geschlossenen Augen links							
	6	Einbeinstand mit geschlossenen Augen rechts							
Block 2: Dynamisches Gleichgewicht									
Ohne Schuhe	7 a	Zonengang vorwärts							
	b	halbe Drehung							
	c	rückwärts							
	8 a	Liniengang vorwärts mit beliebiger Schrittlänge							
	b	halbe Drehung							
	c	rückwärts							
	9 a	Seitlängengang vorwärts							
	b	halbe Drehung	Füße dicht hintereinander						
	c	rückwärts							
	10 a	Balancieren vorwärts	Wenn bei 7-9 Probleme -> Sicherheitsstellung mit Hilfe -> 0 Punkte						
	b	halbe Drehung							
	c	rückwärts							
11 a	Balancieren seitwärts (rechtes Bein vor)	Wenn bei 7-9 Probleme -> Sicherheitsstellung mit Hilfe -> 0 Punkte							
b	halbe Drehung								
c	seitwärts (linkes Bein vor)								
12	Liniengang mit geschlossenen Augen	Auf Sicherung achten	3 m	50 cm	20 cm	10 cm			
Block 3: Statisches Gleichgewicht unter erschwerten Bedingungen (15 Sek.)									
Fußspitzen nach vorne	Ohne Schuhe	13	Hüftbreiter Stand auf instabiler Unterlage						
	14	Füße parallel zusammen auf instabiler Unterlage							
	15	Hüftbreiter Stand mit geschlossenen Augen auf instabiler Unterlage							
	16	Füße parallel zusammen mit geschlossenen Augen auf instabiler Unterlage							
	17	Einbeinstand links							
	18	Einbeinstand rechts							
		Einbeinstand mit geschlossenen Augen links							
		Einbeinstand mit geschlossenen Augen rechts							
Summenwert									



Please now cross the buildings and areas you have remembered

You have 1.5 minutes for this



Which figure should be located at the position of the question mark (?) so that the relationship between the two figures after the equal sign would be the same as that of the two figures before the equal sign?

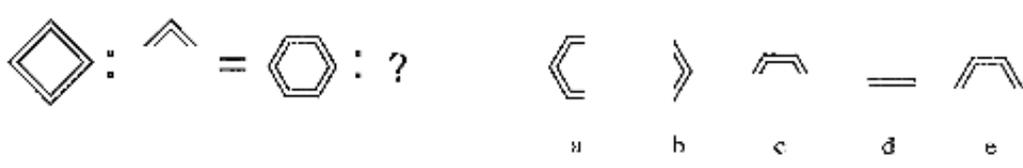
Please cross the letter located under the correct solution.

1:00 min

**Example 1**



**Example 2**



Relationship between the two figures after the equal sign should be the same as that of the two figures before the equal sign.

Which solution (a to e) is correct?

Please cross the letter located under the correct solution.

1:45 min

1.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
2.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
3.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
4.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
5.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
6.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
7.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
8.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e

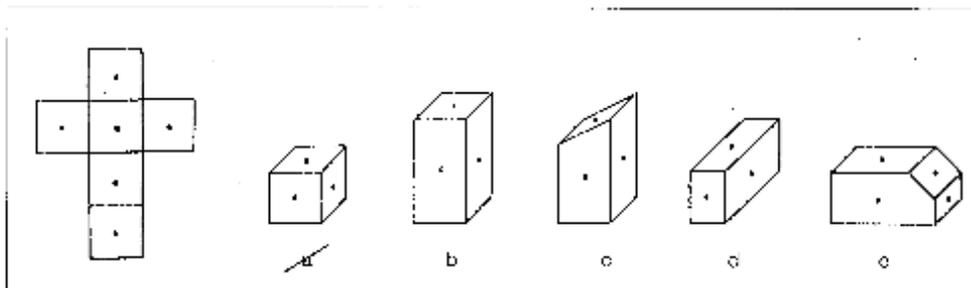
Which of the five shapes shown on the right side would be obtained by folding together the sides of the template given on the left?

Attention: On the template the outer sides are shown

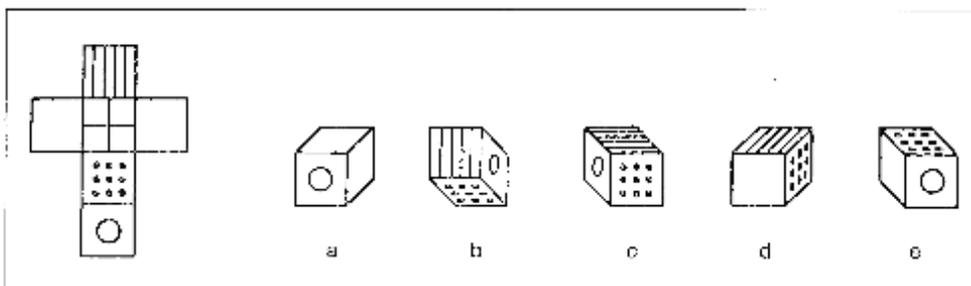
Please cross the letter under the correct solution

1:10 min

**Example 1**



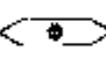
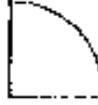
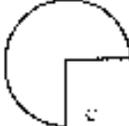
**Example 2**



Relationship between the two figures after the equal sign should be the same as that of the two figures before the equal sign.

Which solution (a to e) is correct?

Please cross the letter located under the correct solution. → → → → → 1:45 min

1.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
2.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
3.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
4.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
5.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
6.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
7.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e
8.		:		=		:	?					
								a	b	c	d	e

D2-R-Aufgaben nach (94)

Info for the tester:  
 -To be filled out with pencil!  
 -2. page (D2-Test) – 20 seconds per row

**Instructions**



Name/ID: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Age: \_\_\_\_\_

Gender: \_\_\_\_\_

Class: \_\_\_\_\_  
 or field of studies \_\_\_\_\_  
 or profession \_\_\_\_\_

Visual aids: \_\_\_\_\_

Handedness: \_\_\_\_\_

**Cross each d that has two lines**

" d	d "	d
2 lines above	2 lines below	1 line above 1 line below

**Do not cross**

d with more or less than 2 lines:	d	d	d	d	d
every p:	p	p	p	p	p

**Practice 1: Cross each d that has 2 lines:**

" d	p	d	d	d	d	d	d	d	p	p	d	d	d	d	p	p	d	d	d	d	d	p
-----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Practice 2: Cross each d that has 2 lines, entirely by yourself**

d	p	d	p	d	d	p	d	d	d	p	d	d	d	p	p	d	d	d	p	d	p	d
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

- Please pay attention to the following:**
- Work through by starting from left side of each row
  - When instructed begin with the next row immediately
  - Work through the task as fast and with as few mistakes as possible



---

*Einverständniserklärung Probanden modifiziert nach (91)*

---



**Deutsches Zentrum für Neurodegenerative  
Erkrankungen (DZNE) e.V.**

**Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg**

**Einwilligungserklärung zur Studie „Neuroanatomische und funktionelle  
Untersuchung von neuropsychologischen und motorischen Fähigkeiten von  
Vestibulopathiepatienten.“**

Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über die oben genannte Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus die Teilnehmerinformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

**Datenschutz:**

Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. meine Daten, insbesondere medizinische Gesundheitsdaten, zum Zwecke der Durchführung dieser Studie elektronisch und in Papierform erhebt, verarbeitet und nutzt. Meine Gesundheitsdaten werden vom DZNE in pseudonymisierter Form verarbeitet. Meine identifizierenden Daten (z. B. Name, Anschrift) werden getrennt von den Gesundheitsdaten gespeichert. Einsicht in meine Studiendaten dürfen alle an der Studiendurchführung Beteiligten nehmen sowie hierfür gesondert zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen, die die Qualität der Daten gewährleisten.

Meine Daten dürfen in anonymisierter Form für Kooperationsprojekte mit Kooperationspartnern ggf. auch internationalen Kooperationspartnern ausgetauscht werden. Aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen werden keine Rückschlüsse auf meine Person möglich sein.

**Widerruf der Einwilligung:**

Meine Einwilligung kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber dem DZNE e. V. widerrufen. Mir entstehen durch den Widerruf keinerlei Nachteile. Im Falle meines Widerrufs werden meine Daten auf meinen Wunsch gelöscht oder anonymisiert. Dies gilt nur, soweit die Daten nicht bereits anonymisiert wurden.

Mit der Teilnahme an dieser Studie stimme ich zu, dass mir Zufallsbefunde in jedem Fall mitgeteilt werden. Für diesen Fall erkläre ich mein Einverständnis zur Aufhebung der Pseudonymisierung (Wiederherstellung des Personenbezuges) und zur Weitergabe der erhobenen Daten an weiterbehandelnde Ärzte. Ich versichere, dass bei mir ein ausreichender Krankenversicherungsschutz besteht.

Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

---

---

---

---

---

---

---

Kopien der Teilnehmerinformation und dieser Einwilligung wurden mir ausgehändigt. Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

MD,06.11.2018

Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname (Druckschrift)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des  
Probanden

Der Proband wurde von mir über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen und sämtliche Risiken der Untersuchung mündlich und schriftlich aufgeklärt. Aufgetretene Fragen wurden von mir verständlich und ausreichend beantwortet. Der Proband hat ohne Zwang sein Einverständnis erteilt. Die schriftliche Teilnehmerinformation und eine Kopie dieser Einwilligungserklärung habe ich dem Probanden ausgehändigt.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname (Druckschrift)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des  
Aufklärenden



**Deutsches Zentrum für Neurodegenerative  
Erkrankungen (DZNE) e.V.**

**Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg**

**„Neuroanatomische und funktionelle Untersuchung von  
neuropsychologischen und motorischen Fähigkeiten von  
Vestibulopathiepatienten“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie nach Ihrer Bereitschaft fragen, an einer wissenschaftlichen Studie mit dem oben genannten Titel teilzunehmen. Bitte lesen Sie die nachfolgenden Informationen sorgfältig durch und fragen Sie den Studienleiter, wenn Sie etwas nicht verstehen.

**Ziel der Studie**

In der Studie sollen strukturelle Eigenschaften des Gehirns von Vestibulopathiepatienten, sowie kognitive und motorische Fähigkeiten und ihr Orientierungsvermögen untersucht werden.

**Wer kann an der Studie teilnehmen?**

An der Studie teilnehmen können Vestibulopathiepatienten, bei denen bereits eine unilaterale oder bilaterale Vestibulopathie diagnostiziert wurde und die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden. Mit den Patienten sollen verschiedene Tests durchgeführt werden: Tests, die das Gleichgewicht, das räumliche Vorstellungsvermögen und die Konzentrationsfähigkeit untersuchen.

**Art und Ablauf der Untersuchungen**

**Magnetresonanztomographie (MRT):** Mit Hilfe der MRT werden wir untersuchen, welche strukturellen Veränderungen im Gehirn von Vestibulopathiepatienten festzustellen sind. Die MRT ermöglicht die Darstellung von Gehirnstrukturen und Aktivierungsänderungen im Gehirn mit Hilfe von Magnetfeldern und Radiowellen. Während der Messung liegen Sie in einer 70 bis 100 cm langen Röhre. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn Sie ruhig und entspannt liegen.

Des Weiteren werden **Klinische Gleichgewichtstests** sowie **Kognitive/Neuropsychologische Tests und Messungen zur räumlichen Orientierung** durchgeführt.

Nachfolgend fassen wir das Studienprotokoll für Sie nochmals zusammen:

<b>30 min</b>	<b>MRT-Messung</b>
<b>15 min</b>	<b>Klinischer Gleichgewichtstest</b>
<b>30 min</b>	<b>Orientierungsmessungen</b>
<b>15 min</b>	<b>Räumliche Navigation</b>
<b>15 min</b>	<b>Neuropsychologische Tests</b>
<b>10 min</b>	<b>VOR-Messung</b>

### Nutzen und Risiken

Bei den **MRT-Untersuchungen** sind keine gesundheitlichen Schäden oder Beeinträchtigungen zu erwarten. Das Verfahren arbeitet ohne Röntgenstrahlung, so dass Sie keiner Strahlenbelastung ausgesetzt sind. Kontrastmittel werden nicht verabreicht. Trotzdem sind folgende Risiken und Begleiterscheinungen möglich, auf die Sie achten sollten:

- Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind, könnten auftreten
- Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen
- Extrem selten: Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die zumeist nach der Untersuchung wieder verschwinden, ausgesprochen selten aber auch bleiben können
- Kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in die Untersuchungsrohre (den Tomographen)
- Während der Untersuchung liegen Sie in einer relativ engen Röhre und sollen sich möglichst wenig bewegen. Auch bei Personen, bei denen zuvor keine Angst vor engen Räumen bekannt ist, kann dies zu unangenehmen Empfindungen bis hin zur Panik führen.
- Bei unsachgemäßer Lagerung kann es durch die eingestrahlte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrennungen an Kontaktstellen an den Armen oder Beinen kommen. Die Lagerung erfolgt daher durch speziell geschultes Personal.

Die **klinischen Gleichgewichtstests**, sowie die **kognitive/neuropsychologische Testungen und die Messungen zur räumlichen Orientierung** sind mit keinerlei Risiken für Sie verbunden.

Durch Ihre Mithilfe würden Sie entscheidend zur Beantwortung unserer Studienfragen beitragen. Einen direkten persönlichen Vorteil haben Sie durch die Teilnahme an dieser Studie nicht.

Eine Information über die wissenschaftlichen Ergebnisse der Untersuchungen erfolgt nicht.

### Zufallsbefunde

Diese Untersuchungen werden nicht im Rahmen einer klinisch-diagnostischen Fragestellung durchgeführt, so dass möglicherweise bestehende Befunde nicht erfasst werden, falls sie außerhalb der wissenschaftlichen Fragestellung liegen. Jedoch kann es sein, dass im Rahmen der Untersuchungen

Zufallsbefunde erhoben werden, die weitere diagnostische Untersuchungen und/oder eine Behandlung notwendig machen.

Zufallsbefunde sind Befunde für die zuvor keine erkennbaren Hinweise bestanden und die nicht im Rahmen einer gezielten Suche festgestellt wurden.

Zufallsbefunde sind selten. Zu möglichen relevanten Auffälligkeiten zählen bildgebende Befunde wie Durchblutungsstörungen oder Hirntumore. Die Entdeckung von Auffälligkeiten kann ggf. die Therapie dieser Veränderungen in einem frühen Stadium ermöglichen. Die Entdeckung eines solchen Befundes kann aber auch psychisch belastend sein, insbesondere wenn es keine oder nur risikoreiche Behandlungsmöglichkeiten gibt. Bitte setzen Sie sich im Vorfeld der Studie mit dieser Situation auseinander und klären Sie Fragen im Gespräch mit Ihrem Ansprechpartner in der Studie.

Die Vorgehensweise bei Zufallsbefunden orientiert sich an Richtlinien, die von der Gruppe Neuroethik in Bonn entwickelt wurden. Diese Richtlinien sehen vor, dass Sie mit der Teilnahme an dieser Studie zustimmen, dass Ihnen diese Zufallsbefunde in jedem Fall mitgeteilt werden und zu diesem Zwecke die Pseudonymisierung aufgehoben wird (Wiederherstellung des Personenbezuges). Sie verzichten damit auf Ihr Recht auf „Nicht-Wissen“.

Die Entdeckung eines Zufallsbefundes kann eine weitere Diagnostik erforderlich machen. Daher ist die Studienteilnahme an die Voraussetzung gebunden, dass bei Ihnen ein ausreichender Krankenversicherungsschutz besteht. Zudem ist die Einwilligung zur Weitergabe der erhobenen Daten an weiterbehandelnde ärztliche Kollegen im Falle eines relevanten Zufallsbefundes Voraussetzung.

Bitte beachten Sie auch versicherungsrechtliche Konsequenzen aus Zufallsbefunden, insbesondere ggf. eine Mitteilungspflicht gegenüber privaten Kranken- oder Lebensversicherungen.

#### **Was geschieht mit meinen Daten?**

Im Rahmen der Studie werden persönliche Informationen über Sie erhoben und in der Prüfstelle in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet. Die Daten werden in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Namen, Initialen oder Geburtsdatum, mit einem Ihren Daten zugeordneten Code) im DZNE Magdeburg gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls anonymisiert (d.h., dass eine Zuordnung zu Ihrer Person nicht mehr möglich ist) weitergegeben. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Wenn die Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht werden, werden diese weder persönliche Informationen enthalten, noch Sie als Teilnehmer erkennbar machen.

#### **Versicherung**

Für die studienbezogenen Untersuchungen besteht für die Studienteilnehmer ein Versicherungsschutz über die Betriebshaftpflichtversicherung des DZNE. Folglich kann bei schuldhaft verursachten Schädigungen ein Entschädigungsanspruch geltend gemacht werden.

Zudem hat das DZNE eine Wegeunfallversicherung zu Ihren Gunsten abgeschlossen. Diese Versicherung greift, wenn Sie und/oder Ihre Begleitperson auf den Wegen zu und von den Untersuchungen einen Unfall haben.

Im Schadensfall werden Ihre personenbezogenen Daten an die Versicherung weitergeleitet, jedoch nur in dem Umfang, wie Sie für den Versicherungsfall relevant sind.

#### **Widerrufsrecht**

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden und Anonymisierung oder Löschung Ihrer Daten verlangen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Wenden Sie sich dazu bitte an die unten angegebene

Kontaktadresse. Wurden die Daten bereits anonymisiert (die Daten können nicht mehr mit Ihnen in Verbindung gebracht werden), ist eine Löschung nicht mehr möglich.

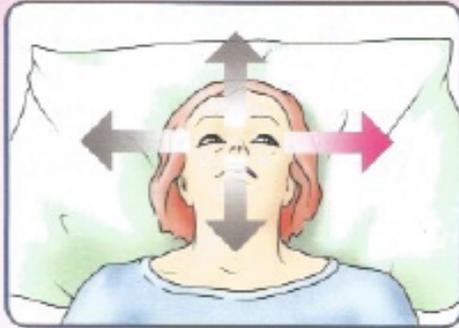
#### **Aufwandsentschädigung**

Für Ihre Teilnahme an der Studie erhalten sie eine Aufwandsentschädigung von 70 Euro. Eventuell entstehende Fahrtkosten sind in der Vergütung enthalten und werden nicht gesondert erstattet.

**Kontaktadresse: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE),  
Leipziger Straße 44, Haus 64, 39120 Magdeburg**

Übungsanleitungen für Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen  
(exemplarische Übungsauswahl) nach (117)

Übungen im Liegen



**1** Kopf stillhalten, nur die Augen bewegen – nach oben und nach unten – nach rechts und nach links (anfange langsam, später schneller).



**2** Kopf nach vorne anheben, innehalten, dabei bis 5 zählen, danach den Kopf wieder auf das Kissen legen.

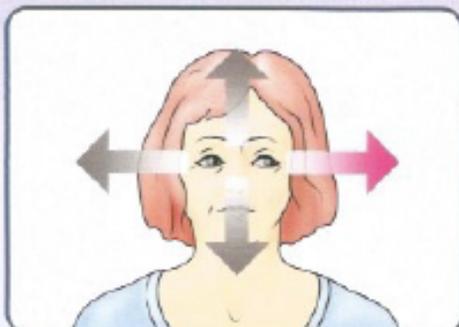


**3** Kopf nach rechts und links drehen (anfange langsam, später schneller).



**4** Arm ausstrecken, dann Zeigefinger langsam in Richtung Nase bewegen – dabei den Finger mit den Augen fixieren – Arm wieder ausstrecken.

Übungen im Sitzen

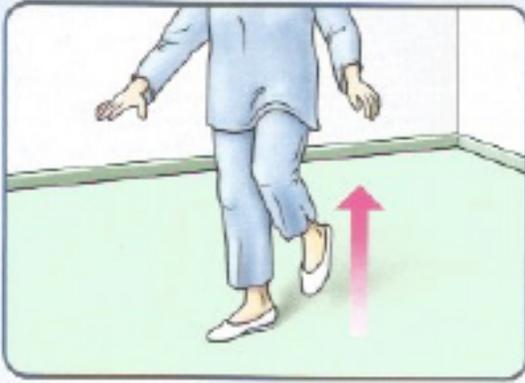


**5** Kopf stillhalten, nur die Augen bewegen – aufwärts und abwärts – nach rechts und nach links (anfange langsam, später schneller).



**6** Kopf neigen, erst nach vorne, dann nach hinten. Danach auf die rechte und dann auf die linke Schulter, dabei die Schultern nicht anheben. Jeweils in dieser Stellung verharren und bis 10 zählen.

## Übungen im Stehen



- 11 Auf einem Bein stehen bleiben (zunächst mit offenen, dann mit geschlossenen Augen).



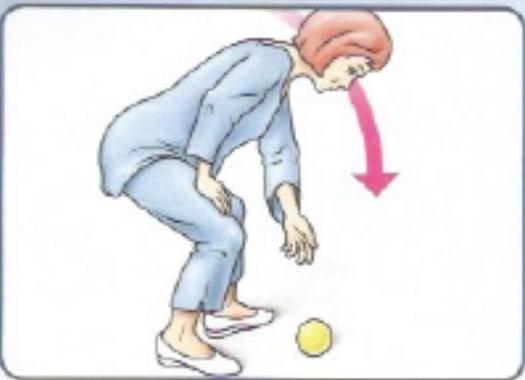
- 12 Kopf kurz neigen, erst nach vorne, dann nach hinten, auf die rechte und dann auf die linke Schulter, dabei die Schultern nicht anheben.



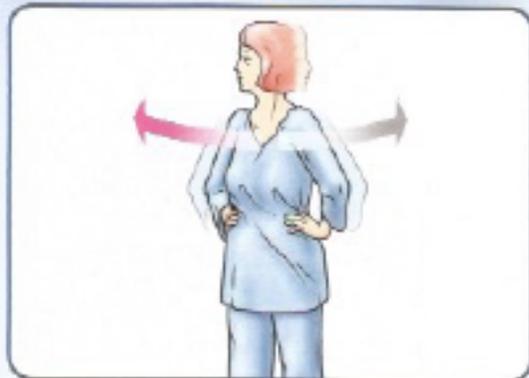
- 13 Kopf nach rechts und links drehen – Schultern nicht bewegen (anfangs langsam, später schneller).



- 14 Arm ausstrecken, dann Zeigefinger langsam in Richtung Nase bewegen – dabei den Finger mit den Augen fixieren – Arm wieder ausstrecken.



- 15 Vorwärts beugen und einen auf dem Boden platzierten Gegenstand aufheben (jeweils mit offenen und geschlossenen Augen).



- 16 Kopf, Schulter und Rumpf nach rechts und links drehen (jeweils mit offenen und geschlossenen Augen).