

Aus dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Brandt, FRCP, FEAN, FANA

Effekte der Kopforientierung, visueller und galvanischer Stimulation
auf die Richtung der Fortbewegung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stanislavs Bardins

aus Riga, Lettland

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ingo Borggräfe
PD Dr. rer. nat. Markus Drexl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Erich Schneider

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.08.2020

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Effekte der Kopforientierung, visueller und galvanischer Stimulation auf die Richtung der Fortbewegung

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen Literatur keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter der Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 07.10.2019

Stanislavs Bardins:

[Stanislavs Bardins]

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
2	Eigene Publikationen und Kongressbeiträge	3
3	Abbildungsverzeichnis	8
4	Abkürzungsverzeichnis	9
5	Einleitung	10
5.1	Vestibuläres System	11
5.2	Stimulation des vestibulären Systems	13
5.3	Visuelles System	16
5.4	Stimulation des visuellen Systems	18
5.5	Untersuchung der Gangparameter	20
5.6	Einfluss der Stimulation auf die Gangparameter	21
5.6.1	Vestibuläre Stimulation.....	21
5.6.2	Visuelle Stimulation	23
5.6.3	Wechselwirkung zwischen visuellem und vestibulärem System.....	23
5.7	Fragestellung	26
6	Methoden	28
6.1	Multimodales Stimulations- und Messsystem	28
6.2	Messung der Gangparameter	29
6.2.1	Übersicht über die bekannten Messmethoden.....	29
6.2.2	Implementierung und Evaluierung der Methode	30
6.3	Augenpositions und -torsionsmessung	32
6.3.1	Übersicht über die bekannten Messmethoden.....	32
6.3.2	Implementierung und Evaluierung der Methode	33
7	Experimente	39
7.1	Experiment 1 : Abhängigkeit der stimulationsbedingten Gangabweichung von der Kopforientierung	39
7.1.1	Beschreibung	39
7.1.2	Methoden	39
7.1.3	Ergebnisse	41
7.1.4	Diskussion der Ergebnisse von Experiment 1.....	41
7.2	Experiment 2: Einfluss von gleichzeitig applizierter vestibulärer und visueller Stimulation auf die Gangabweichung	43
7.2.1	Beschreibung	43
7.2.2	Methoden	43
7.2.3	Ergebnisse	45
7.2.3.1	Gangparameter.....	45
7.2.3.2	Lineares Modell für die Gangparameter	47
7.2.3.3	Augenbewegungen.....	51
7.2.4	Diskussion der Ergebnisse von Experiment 2.....	54
7.2.4.1	Gangabweichung	54
7.2.4.2	Augenbewegungen und deren Zusammenhang mit der Gangabweichung... ..	57
8	Schlussfolgerungen und Ausblick	60

9 Danksagung	65
10 Literaturverzeichnis	66

2 Eigene Publikationen und Kongressbeiträge

1. **Bardins, S.**, Dera, T., Boening, G., Wagner, P., Schneider, E., Brandt, T. (2005) Eye Movement Driven Head-Mounted Camera. Proceedings of the ESF-EMBO Conference on Three-Dimensional Sensory and MotorSpace 2005, San Feliu de Guixols, Spain.
2. Schneider, E., Dera, T., Bartl, K., **Bardins, S.**, Boening, G., & Brand, T. (2005). Eye movement driven head-mounted camera: It looks where the eyes look. In Proceedings of the 2005 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (Vol. 3, pp. 2437-2442). IEEE.
3. Gunthner, W., Glasauer, S., Wagner, P., **Bardins, S.**, & Ulbrich, H. (2005) Technical realisation of adaptive sensor and plant compensation for three-dimensional gaze stabilisation., Society for Neuroscience, (391.8).
4. Glasauer, S., Günthner, W., Wagner, P., **Bardins, S.**, & Ulbrich, H. (2005). Adaptation in the vestibulo-ocular motor system: Technical realisation. In Proceedings of the ESF-EMBO Conference on Three-Dimensional Sensory and Motor Space, San Feliu de Guixols, Spain.
5. Dera, T., Boening, G., **Bardins, S.**, & Schneider, E. (2006). Low-latency video tracking of horizontal, vertical, and torsional eye movements as a basis for 3DOF realtime motion control of a head-mounted camera. In Proceedings of the 2006 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (Vol. 6, pp. 5191-5196). IEEE.
6. Boening, G., Bartl, K., Dera, T., **Bardins, S.**, Schneider, E., & Brandt, T. (2006). Mobile eye tracking as a basis for real-time control of a gaze driven head-mounted video camera. In Proceedings of the 2006 Symposium on Eye Tracking Research & Applications (pp. 56-56). ACM.
7. Schneider, E., Bartl, K., Boening, G., Dera, T., Wagner, P., **Bardins, S.**, Enzmann, M., Brandt, T. (2006). Movies made through the eyes of a mobile user with a gaze-aligned camera. In Proceedings of the 2006 IEEE International Conference on Multimedia and Expo (pp. 2121-2124). IEEE.
8. Günthner, W., Glasauer, S., Wagner, P., **Bardins, S.**, & Ulbrich, H. (2006). A Highly Miniaturized Inertial Measurement Unit for Biomimetic Gaze Stabilization. In Proceedings of the Second International Conference on Dynamics, Vibration and Control ICDVC.
9. Vockeroth, J., Dera, T., Boening, G., Bartl, K., **Bardins, S.**, & Schneider, E. (2007). The combination of a mobile gaze-driven and a head-mounted camera in a hybrid perspective setup. In Proceedings of the 2007 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (pp. 2576-2581). IEEE.
10. Poitschke, T., Wallhoff, F., Rigoll, G., **Bardins, S.**, Schneider, E., Brandt, T. (2007) Eyetracker-Based Driver State and Intention Recognition for Realtime Control and Configuration of Human-Machine Interfaces in Vehicles. / DFG, Cognition for Technical Systems - CoTeSys, Cluster of Excellence, 2007. – CoTeSys Progress Report for First Funding Period.
11. Bartl, K., Schneider, E., Dera, T., **Bardins, S.**, Vockeroth, J., & Brandt, T. (2007). High sampling rate and low latency mobile binocular video eye tracking system enables realtime control applications. Abstract Journal of Eye Movement Research, vol. 1, 2007.
12. Kohlbecher, S., Poitschke, T., Ablaßmeier, M., Rigoll, G., **Bardins, S.**, Schneider, E. (2007). Gaze vector detection by stereo reconstruction of the pupil contours. Journal of Eye Movement Research 1-2007, S. 121. – Conference Abstracts of European Conference on Eye Movements, ECEM 2007, Potsdam, 19.-23.08.2007.

13. Bartl, K., Dera, T., Boening, G., **Bardins, S.**, Wittmann, D., Schneider, E., & Brandt, T. (2007) Mobiles Video-Okulographiesystem mit hoher Abtastrate und geringer Latenz. *Klinische Neurophysiologie*, 38(01), P271.
14. Halbrügge, M., Deml, B., Färber, B. A., & **Bardins, S.** (2007). ACT-CV–Die Erweiterung von ACT-R um Bildverarbeitungsalgorithmen erlaubt die schnelle Erzeugung mächtiger Benutzermodelle. M. Grandt & A. Bauch (Hg.), *Stand und Perspektiven der simulationsgestützten Systemgestaltung-DGLR-Bericht*, 4, 313-331.
15. Dera, T., Schneider, E., Böning, G., **Bardins, S.**, Bartl, K., & Brandt, T. (2007). Bestimmung der Listingschen Ebene mittels Videookulographie bei Galvanischer Vestibulärer Stimulation. *Klinische Neurophysiologie*, 38(01), P267.
16. Einhäuser, W., Schumann, F., **Bardins, S.**, Bartl, K., Böning, G., Schneider, E., & König, P. (2007). Human eye-head co-ordination in natural exploration. *Network: Computation in Neural Systems*, 18(3), 267-297.
17. Stephan, T., Kupferberg, A., Stein, A., Dera, T., **Bardins, S.**, Brandt, T., & Glasauer, S. (2007). Subjektiver visueller Zenit–funktionelle MRT der Schwerkraftwahrnehmung. *Klinische Neurophysiologie*, 38(01), P224.
18. **Bardins, S.**, Poitschke, T., & Kohlbecher, S. (2008). Gaze-based interaction in various environments. In *Proceedings of the 1st ACM Workshop on Vision Networks for Behavior Analysis* (pp. 47-54).
19. Poitschke, T., Ablaßmeier, M., Rigoll, G., **Bardins, S.**, Kohlbecher, S., & Schneider, E. (2008). Contact-analog information representation in an automotive head-up display. In *Proceedings of the 2008 Symposium on Eye tracking Research & Applications* (pp. 119-122). ACM.
20. **Bardins, S.**, Poitschke, T., Kohlbecher, S., Wallhoff, F, Schneider, E. (2008). A Framework for Gaze-Driven Interaction in Arbitrary Environments. In *Proceedings of 1st International Workshop on Cognition for Technical Systems, Cotesys, Technische Universität München*, 6-7 October 2008.
21. Poitschke, T., Wallhoff, F., Rigoll, G., **Bardins, S.**, Schneider, E., Brandt, T. (2008). Progress Report for CoTeSys Project (323), RealEYE - REmote And Low-latency EYEtracking. / DFG, Cognition for Technical Systems - CoTeSys, Cluster of Excellence. 2008. – CoTeSys Progress Report for Second Funding Period.
22. Schneider, E., Kohlbecher, S., Villgrattner, T., Bartl, K., **Bardins, S.**, Poitschke, T., Brandt, T. et al. (2008). Vision system for wearable and robotic uses. In *Robot and Human Interactive Communication. RO-MAN 2008. The 17th IEEE International Symposium on* (pp. 53-58). IEEE.
23. Kohlbecher, S., **Bardins, S.**, Bartl, K., Schneider, E., Poitschke, T., Ablaßmeier, M. (2008). Calibration-free eye tracking by reconstruction of the pupil ellipse in 3D space. *Proceedings of ACM 2008 Symposium on Eye tracking Research & Application, ETRA 2008, Savannah, Georgia, USA, ACM Press, NY, March 2008*, S. 135–138.
24. Schneider, E., Einhaeuser, W., Bartl, K., Villgrattner, T., Vockeroth, J., Kohlbecher, S., **Bardins, S.**, Brandt, T. (2008). Eyesecam: A novel tool for the examination of visual perception. *12th International Conference on Cognitive and Neural Systems*.
25. Poitschke, T., Bay, E., Laquai, F., Rigoll, G., **Bardins, S.**, Bartl, K., Schneider, E. et al. (2009). Using liquid lenses to extend the operating range of a remote gaze tracking system. In *Proceedings of the 2009 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics* (pp. 1250-1254). IEEE.

26. Schneider, E., Villgratner, T., Vockeroth, J., Bartl, K., Kohlbecher, S., **Bardins, S.**, Ulbrich, H., Brandt, T. (2009). Eyeseecam: An eye movement–driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1164(1), 461-467.
27. **Bardins, S.** & Schneider, E. (2009). Gait Deviations Induced by Visual Motion Stimulation in Roll Depend on Head Orientation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1164(1), 328-330.
28. Flanagin, V. L., Guenther, A. L., **Bardins, S.**, Brandt, T., & Glasauer, S. (2009). Dual task interference during linear distance estimation: an fMRI study. *Neuroimage*, 47, S111.
29. Kohlbecher, S., Bartl, K., **Bardins, S.**, & Schneider, E. (2010). Low-latency combined eye and head tracking system for teleoperating a robotic head in real-time. In *Proceedings of the 2010 Symposium on Eye-Tracking Research & Applications* (pp. 117-120). ACM.
30. Gramann, K., Onton, J., Riccobon, D., Mueller, H. J., **Bardins, S.**, & Makeig, S. (2010). Human brain dynamics accompanying use of egocentric and allocentric reference frames during navigation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(12), 2836-2849.
31. Claaßen, J., **Bardins, S.**, Schneider, E., Kalla, R., Spiegel, R., Strupp, M., & Jahn, K. (2011). The influence of dual task on gait during galvanic vestibular or visual motion stimulation. *Klinische Neurophysiologie*, 42(01), P324.
32. Claassen, J., **Bardins, S.**, Spiegel, R., Schneider, E., Kalla, R., Jahn, K., & Strupp, M. (2011). Body position and direction of moving object modulate visual motion perception. In *Journal of Neurology* (Vol. 258, pp. 144-144).
33. Lehnen, N., Bartl, K., **Bardins, S.**, Kohlbecher, S., Glasauer, S., Jahn, K., & Schneider, E. (2011). Der video-basierte Kopfpulstest zur Quantifizierung peripher-vestibulärer Funktion bei Kindern und Jugendlichen. *Klinische Neurophysiologie*, 42(01), P319.
34. Kalla, R., Spiegel, R., Claassen, J., **Bardins, S.**, Hahn, A., Schneider, E., Rettinger, N., Glasauer, S., Brandt, T., Strupp, M. (2011). Comparison of 10-mg doses of 4-aminopyridine and 3, 4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 2011 Dec; 31(4), 320-325.
35. Kalla, R., Claassen, J., Spiegel, R., Foldon, M., Kennard, C., Danchaivijitr, C., **Bardins, S.**, Dera, T., Rettinger, N., Schneider, E., Glasauer, S., Brandt, T., Bronstein, A & Strupp, M. (2011). A dual-centre, double-blind, cross-over trial of 4-aminopyridine in the downbeat nystagmus syndrome-effects of the drug on slow-phase eye velocity. *Journal of Neurology* (Vol. 258, pp. 40-40)..
36. Kalla R, Spiegel R, Claassen J, **Bardins S**, Hahn A, Schneider E, Rettinger N, Glasauer S, Brandt T, Strupp M. (2011). Comparison of 10-mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2011 Dec;31(4):320-5.
37. **Bardins, S.**, Claassen, J., Schneider, E., Kalla, R., Spiegel, R., Strupp, M., Jahn, K. (2012). Gait deviation during combined vestibular and visual stimulation in the roll plane. *Conference of the International Society for Posture and Gait Research (ISPGR, 2012)*.
38. Schneider, E., Lehnen, N., Bartl, K., **Bardins, S.**, Kohlbecher, S., Glasauer, S., & Jahn, K. (2012). Zentral oder peripher? Schwindelursachen auf der Spur mit dem video-basierten Kopfpulstest. *Klinische Neurophysiologie*, 43(01), V125.
39. Spiegel, R., Kalla, R., Claassen, J., **Bardins, S.**, da Silva, F. A., Farahmand, P., Hahn, A., Schneider, E., Rettinger, N., Jahn, K., Brandt, T., Strupp, M. (2012). Aminopyridine Treatment in a Patient with Bilateral Vestibular Failure and Cryptogenic Downbeat Nystagmus. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 32(2), 190.

40. Feil, K., Claaßen, J., **Bardins, S.**, Teufel, J., Krafczyk, S., Schneider, E., Schniepp, R., Jahn, K., Kalla, R., Strupp, M. (2013). Effect of chlorzoxazone in patients with downbeat nystagmus A pilot trial. *Neurology*, 81(13), 1152-1158.
41. Feil, K., Claaßen, J., **Bardins, S.**, Teufel, J., Habs, M., Kalla, R., Strupp, M. (2013). Transition from downbeat to upbeat nystagmus caused by 4-aminopyridine. *Journal of Neurology*, 260(5), pp. 1426-1428. Springer-Medizin-Verlag.
42. Claassen, J., Spiegel, R., Kalla, R., Faldon, M., Kennard, C., Danchaivijitr, C., **Bardins, S.**, Rettinger, N., Schneider, E., Brandt, T., Jahn, K., Teufel, J., Strupp, M., Bronstein, A. (2013). A randomised double-blind, cross-over trial of 4-aminopyridine for downbeat nystagmus—effects on slowphase eye velocity, postural stability, locomotion and symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(12), 1392-1399.
43. Claassen, J., Feil, K., **Bardins, S.**, Teufel, J., Spiegel, R., Kalla, R., Schneider, E., Jahn, K., Schniepp, R., Strupp, M. (2013). Dalfampridine in patients with downbeat nystagmus—an observational study. *Journal of Neurology*, 260(8), 1992-1996.
44. Strupp, M., Feil, K., **Bardins, S.**, Waidelich, R. (2014). 4-aminopyridine improves lower urinary tract symptoms in a patient with benign prostatic hyperplasia and downbeat nystagmus syndrome. *Int Neurourol J*. 2014 Dec;18(4):221-5.
45. Hübner, K., Frenzel, C., Kremmyda, O., Adrion, C., **Bardins, S.**, Glasauer, S., Brandt, T., Strupp, M. (2015) Esophoria or esotropia in adulthood: a sign of cerebellar dysfunction? *Journal of Neurology*. 2015 Mar;262(3):585-92.
46. Bergmann, J., Kreuzpointner, MA., Krewer, C., **Bardins, S.**, Schepermann, A., Koenig, E., Müller, F., Jahn, K. (2015) The subjective postural vertical in standing: reliability and normative data for healthy subjects. *Atten Percept Psychophys*. 2015 Apr;77(3):953-60.
47. Böttcher, N., Bremova, T., **Bardins, S.**, Dinca, N., Feil, K., Krafczyk, S., Lorenzl, S., Strupp, M. (2015). No evidence for an impairment of horizontal canal or otolithic organ function in patients with progressive supranuclear palsy. In *European Journal of Neurology* (vol. 22, pp. 561-561).
48. Spiegel R, Claassen J, Teufel J, **Bardins S**, Schneider E, Lehrer Rettinger N, Jahn K, da Silva FA, Hahn A, Farahmand P, Brandt T, Strupp M, Kalla R (2016). Resting in darkness improves downbeat nystagmus: evidence from an observational study. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016 Jul;1375(1):66-73.
49. Selge, C., Schoeberl, F., Bergmann, J., Kreuzpointner, A., **Bardins, S.**, Schepermann, A., Schniepp, R., Koenig, E., Mueller, F., Brandt, T., Dieterich, M., Zwergal, A., Jahn, K. (2016) Subjective body vertical: a promising diagnostic tool in idiopathic normal pressure hydrocephalus? *Journal of Neurology*. 2016 Sep;263(9):1819-27.
50. Claassen, J., **Bardins, S.**, Spiegel, R., Strupp, M., Kalla, R. (2016). Gravity matters: Motion perceptions modified by direction and body position. *Brain Cogn.*;106:72-7.
51. Bremova, T., Krafczyk, S., **Bardins, S.**, Reinke, J., & Strupp, M. (2016). Vestibular function in patients with Niemann-Pick type C disease. *Journal of Neurology*, 263(11), 2260-2270.
52. Teufel, J., Bardins, S., Spiegel, R., Kremmyda, O., Schneider, E., Strupp, M., & Kalla, R. (2016). Real-time computer-based visual feedback improves visual acuity in downbeat nystagmus—a pilot study. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 13(1), 1.
53. Bremova, T., Schiffmann, R., Patterson, M., Belmatoug, N., **Bardins, S.**, Malinova, V., Mengel, E., J. Reinke, J. & Strupp, M. (2016). Oculomotor findings and their correlation with clinical abnormalities in Gaucher disease type 3. *European Journal of Neurology*, 23, 453-454.

54. Bremova-Ertl, T., Schiffmann, R., Patterson, M., Belmatoug, N., Billette de Villemeur, T., **Bardins, S.**, Frenzel, C., Malinová, V., Naumann, S., Arndt, J. and Mengel, E., (2017). Oculomotor and vestibular findings in Gaucher disease type 3 and their correlation with neurological abnormalities. *Frontiers in Neurology*, 8, p.711.
55. Kremmyda, O., **Bardins, S.**, Straube, A., Eggert, T. (2017) Changes in quick phases of downbeat nystagmus during visual fixation. *Journal of Neurology*. 2017 Oct;264(Suppl 1):93-95
56. Möhwald, K., **Bardins, S.**, Müller, H., Jahn, K., Zwergal, A. (2017) Protocol for a prospective interventional trial to develop a diagnostic index test for stroke as a cause of vertigo, dizziness and imbalance in the emergency room (EMVERT study) *BMJ Open* 2017;7:e019073.
57. Schöberl F, Irving S, Pradhan C, **Bardins S**, Trapp C, Schneider E, Kugler G, Bartenstein P, Dieterich M, Brandt T, Zwergal A (2018) Prolonged allocentric navigation deficits indicate hippocampal damage in TGA. *Neurology*. 2018 Dec 14.
58. Thaler, FS., Koriath, C., Vollmar, C., **Bardins, S.**, Kremmyda, O., Danek, A. (2019) Acute frontal eye field infarction: A topodiagnostic challenge. *Neurology*. 2019 Jan 22;92(4):193-195.
59. Kremmyda, O., Kirsch, V., **Bardins, S.**, Lohr, H., Vollmar, C., Noachtar, S., Dieterich, M. (2019) Electrical brain stimulation of the parietal lobe impairs the perception of verticality. *Journal of Neurology*. 2019 Sep;266(Suppl 1):146-148.
60. Schepermann, A., **Bardins, S.**, Penkava, J., Brandt, T., Huppert, D., Wuehr, M. (2019) Approach to an experimental model for Mal de Debarquement Syndrome, *Journal of Neurology*. 2019 Sep;266(Suppl 1):74-79.
61. Goldschagg, N., Bremova-Ertl, T., **Bardins, S.** Dinca, N., Feil, K., Krafczyk, S., Lorenzl, S., Strupp, M. (2019). No evidence of a contribution of the vestibular system to frequent falls in progressive supranuclear palsy. *Journal of Clinical Neurology*, 15(3), 339-346.

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Struktureller Aufbau und Funktionsweise der Bogengänge im vestibulären Organ.....	12
Abbildung 2. Modell der Reaktionen der Bogengänge auf die bipolare galvanische Stimulation.....	15
Abbildung 3. Schematische Darstellung der visuellen Bahnen	16
Abbildung 4. Torsionelle Augenbewegungen während der optokinetischen Stimulation.....	20
Abbildung 5. Gangtrajektorien in Abhängigkeit von der Kopforientierung	22
Abbildung 6. Schematische Darstellung des multimodalen Systems	28
Abbildung 7. Schematische Darstellung des Ganganalyse-Systems	31
Abbildung 8. Messung der Genauigkeit des Ganganalyse-Systems.....	32
Abbildung 9. Torsionsberechnung: Algorithmus.....	34
Abbildung 10. Berechnung der Torsion im Augenmodell	36
Abbildung 11. Gegenüberstellung von zwei Methoden zur Berechnung der Augentorsion...	37
Abbildung 12. Gangtrajektorien in unterschiedlichen Kopforientierungen	40
Abbildung 13. Ergebnisse: Gangabweichungen bei unterschiedlichen Kopforientierungen .	41
Abbildung 14. Gangabweichungen unter den unterschiedlichen Bedingungen	46
Abbildung 15. Gegenüberstellung von geschätzten und gemessenen Gangabweichungen	50
Abbildung 16. Stimulationsbedingte Mittelwerte der tSPV und der Gangabweichung	51
Abbildung 17. Beispieldaten einer Versuchsperson.	53
Abbildung 18. Zusammenhang zwischen visuellen und kongruenten Bedingungen.....	54

4 Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall (engl. confidence interval)
CCW	gegen den Uhrzeigesinn (engl. counterclockwise)
CW	im Uhrzeigesinn (engl. clockwise)
CV	zirkuläre Vektion (engl. Circular vection)
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie (engl. functional magnetic resonance imaging)
GVS	galvanische vestibuläre Stimulation
HMD	Head-Mounted-Display
LLR	Likelihood Ratio Test
OKN	optokinetischer Nystagmus
SPV	Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus (engl. slow phase velocity)
SVV	subjektive visuelle Vertikale
Std	Standardabweichung
tOKN	torsioneller optokinetischer Nystagmus
tSPV	torsionelle SPV
VMS	visuelle Stimulation (engl. Visual motion stimulation)
VOG	Video-Okulographie
VOR	vestibulookulärer Reflex

5 Einleitung

Die Fähigkeit, sich im dreidimensionalen Raum fortzubewegen, ist für praktisch alle Lebewesen lebenswichtig. Unser Körper ist mit propriozeptiven, visuellen und vestibulären Sensoren ausgestattet, die uns die dazu notwendigen Informationen über unsere Umgebung, den eigenen Zustand und unsere Position im Raum liefern. Verschiedene Erkrankungen können zu Funktionsstörungen auf unterschiedlichen Ebenen führen: auf Ebene der Sinnesorgane, der Nervenbahnen sowie der jeweiligen Hirnareale, in denen diese Signale verarbeitet werden. Dies hat in vielen Fällen auch eine Auswirkung auf die Balance und das Gehvermögen (Brandt, Strupp et al. 2014). Zu diesen Erkrankungen gehört z.B. auch der Ausfall eines Vestibularorgans, der akut mit starkem Drehschwindel einhergeht. In einem solchen Fall ist es in der Akutphase kaum möglich, sich sicher fortzubewegen (Brandt 2000) und zwar vor allem bei langsamen Geschwindigkeiten (Brandt, Strupp et al. 2001) (Jahn, Strupp et al. 2001). Zur Diagnostik der Störungen der Stand- und Haltungsregulation sowie des Gehvermögens bei solchen Erkrankungen dienen insbesondere die Posturographie (Krafczyk, Tietze et al. 2006) und Ganganalysen (Schniepp, Wuehr et al. 2012). Darüber hinaus erfolgen Untersuchungen der Augen und der Funktion des vestibulo-okulären Reflexes (Schneider, Lehnen et al. 2012). Die statischen Defizite einer solchen akuten einseitigen Läsion werden durch die zentrale Kompensation weitgehend aber nicht vollständig ausgeglichen. Dies ist ein komplexer Prozess unter Neugewichtung der sensorischen Informationen, der durch Balance- und Gehübungen, unter Verbesserung der vestibulospinalen Haltungsregulation, beschleunigt werden kann (Brandt, Strupp et al. 1997) (Strupp, Arbusow et al. 1998) (Brandt, Dieterich et al. 2004) (Strupp & Brandt 2016) (McDonnell & Hillier 2015). Dies ist ein Beispiel dafür, wie z.B. das Wissen über das Zusammenspiel der verschiedenen sensorischen Systeme, z.B. der visuellen Informationen (Glasauer, Amorim et al. 1994), der Information über die Geschwindigkeit der Fortbewegung (Brandt, Strupp et al. 1999) (Jahn, Strupp et al. 2000) (Brandt, Strupp et al. 2001) und der Informationen über die Augenbewegungen (Glasauer, Schneider et al. 2005)

auch zur Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Methoden genutzt werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die folgenden Themen bearbeitet:

1. Ein Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung von Werkzeugen und Methoden zur Messung der Gangparameter und der Auswertung torsioneller Augenbewegungen. Schließlich befasst sich diese Arbeit auch mit Methoden zur Erzeugung von visuellen und vestibulären Stimulationen.
2. In einer Versuchsreihe soll untersucht werden, ob die Größe einer durch visuelle Stimulation verursachten Gangabweichung von der Kopforientierung abhängt.
3. In einem weiteren Experiment soll der Einfluss von gleichzeitig applizierten visuellen und vestibulären Reizen auf die Richtung der Fortbewegung sowie die Wechselwirkung zwischen visuellen und vestibulären sensorischen Eingängen untersucht werden. Ob es einen Zusammenhang zwischen der Größe der Gangabweichung und der Intensität der torsionellen Augenbewegungen gibt, soll hier ebenfalls geklärt werden.

5.1 Vestibuläres System

Die Informationen über die Lage und die Bewegung des Kopfes werden von dem im Innenohr liegenden Gleichgewichtsorgan geliefert (Goltz 1870). Es besteht aus den drei zueinander senkrecht gelegenen Bogengängen und den Makulaorganen (Sakkulus, Utriculus). Die Rotationsbeschleunigungen in allen drei Achsen werden in den Bogengängen und den Makulaorganen aufgrund der Translationsbeschleunigungen sowie der schwerkraftbedingten Lageänderungen der Otolithen gemessen (Mach 1875). Die so gewonnenen Lage- und Bewegungsinformationen werden in den vestibulären Afferenzen als Drehgeschwindigkeit oder Linearbeschleunigung kodiert (Fernandez & Goldberg 1971) und gelangen in den vestibulären Kern des Hirnstammes.

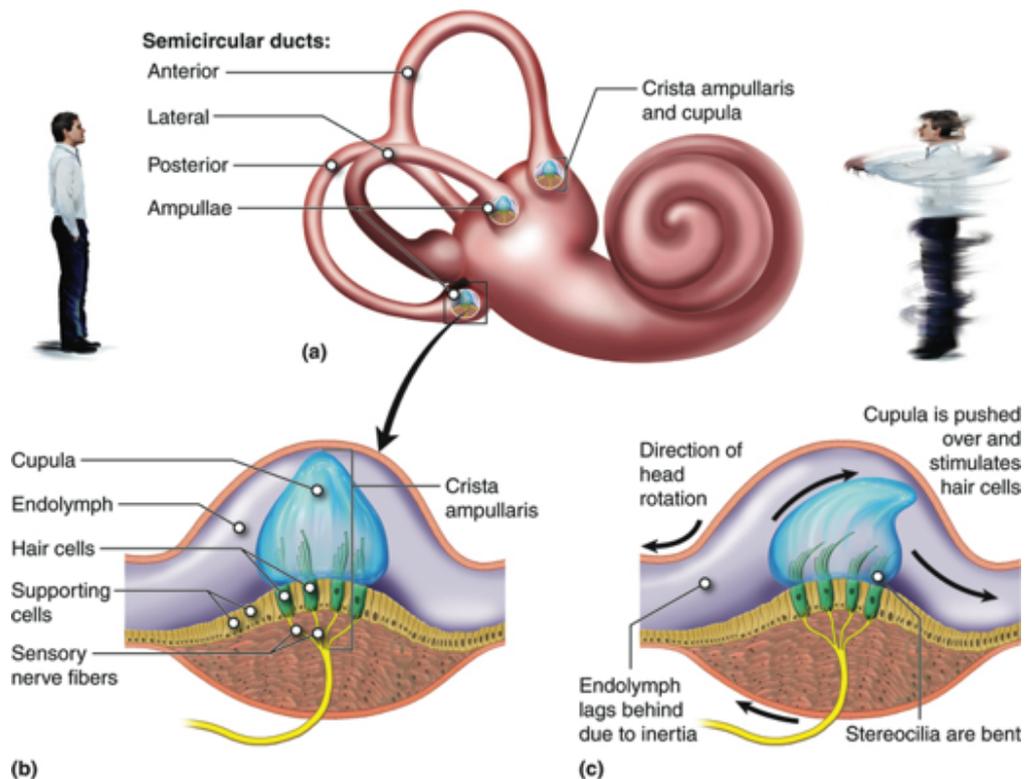


Abbildung 1. Struktureller Aufbau und Funktionsweise der Bogengänge im vestibulären Organ

Alle drei unterschiedlich angeordnete Bogengänge besitzen Bogengangsampullen mit einer Crista Ampullaris und einer Cupula (a,b). Eine Drehbewegung des Kopfes führt zur Bewegung der Endolymphe im Bogengang in der entgegengesetzten Richtung. Das führt zu einer Auslenkung der Sinneshaare von Haarzellen in der Crista ampullaris und damit zu einer Veränderung der Aktionspotentialfrequenz in den Nervenfasern (c). (Angepasst nach: Anatomy and Physiology, Chapter 8: The Nervous System, Figure 8.44, <https://courses.lumenlearning.com/nemcc-ap/chapter/special-senses-hearing-audition-and-balance/>).

Von dort werden diese Informationen an die vestibulo-spinalen Bahnen (Haltungsregulation) und über den Thalamus an die vestibulären Kortexareale weitergeleitet (Raumwahrnehmung) (Brandt & Dieterich 1994) (Brandt, Dieterich et al. 1994). Zusätzlich gelangen die Signale über den Vestibulariskern und die okulomotorischen Kerne (Nuclei oculomotorius, trochlearis und abducens) zu den Augenmuskeln. Über diese Hirnstammverschaltung (vestibulo-okulärer Reflex, VOR) werden zu den Kopfbewegungen gegenläufige Augenbewegungen generiert, wodurch es zu einer retinalen Bildstabilisierung kommt. Ein Zusammenhang zwischen Vestibularorgan und Augenbewegungen wurde bereits

im Jahr 1830 von Flourens (Flourens 1830) gezeigt. Er berichtete über oszillatorische Augenbewegungen und posturale Beeinträchtigungen nach einer Labyrinthektomie. So wird im Falle eines einseitigen Ausfalls des Vestibularorgans der torsionelle VOR aktiviert, was zu einer Augenverrollung in der torsionellen Ebene führt.

5.2 Stimulation des vestibulären Systems

Die Bewegungsstimulation des vestibulären Eingangs erlaubte es in den letzten Jahrhunderten, die Funktionsweise des vestibulären Systems besser zu verstehen. Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts untersuchte der englische Physiker Joseph Mason Cox (1763-1818) Patienten in einem rotierenden Stuhl (Wade 2005) (Wade, Norrsell et al. 2005). Purkinje (1820) beobachtete Augenbewegungen während und nach der Behandlung von Patienten in einem Drehstuhl (Purkinje 1820). Um die Funktionalität der Bogengänge zu untersuchen, benutzte Mach (1875) einen Stuhl in einem rotierenden Käfig. Mit Hilfe dieser Konstruktion war es möglich, die Effekte der horizontalen und vertikalen Rotationen zu erforschen (Wade 2005).

Eine weitere Methode der vestibulären Stimulation bietet die kalorische Labyrinthreizung. Die äußeren Gehörgänge werden mit unterschiedlich temperiertem Wasser oder Luft gespült, wodurch eine vestibuläre Reizung erzeugt wird. Durch den VOR wird eine Bewegung der Augen, ein sogenannter Nystagmus ausgelöst (Barany 1907), dessen Stärke sich analog zur Reizstärke verhält. Diese Art der Stimulation gilt auch derzeit als eine der wichtigsten klinischen Untersuchungsmethoden zur Prüfung der Funktion der Gleichgewichtsorgane. Durch eine Temperaturänderung im Bogengang kommt es zu einer Dichteänderung der Endolymphe. Eine daraus resultierende Konvektionsströmung verursacht eine Kupulaauslenkung (nach Hypothese von Bárány (Barany 1907)). Bedingt durch die räumliche Anordnung wird dabei in erster Linie die Funktion der horizontalen Bogengänge getestet.

Eine andere Art der vestibulären Stimulation bietet die galvanische vestibuläre Stimulation (GVS). Bei der GVS wird ein elektrischer Gleichstrom von mehreren mA am Mastoid zur Reizung des Vestibularnerven appliziert. Hierzu werden zwei Oberflächenelektroden auf beiden Seiten des Kopfes auf den Warzenfortsatz des Schläfenbeins (Processus mastoideus) aufgeklebt. Durch die Reizung am Gleichgewichtsnerv (De- bzw. Hyperpolarisation) wirkt der Strom gleichzeitig auf Bogengangs- und Otolithenfasern (Goldberg, Smith et al. 1984) (Kleine & Grusser 1996). Dadurch werden horizontale und torsionelle (tonische Positionsänderung und Nystagmus) Augenbewegungen sowie ein galvanisch induzierter Schwindel ausgelöst. Dies führt zur Reduzierung des Körpergleichgewichts während der Stimulation beim aufrechten Stand (Augustin 1803) (Purkinje 1820). Die durch die GVS hervorgerufene Fallneigung zur Seite der Anode wurde als Folge einer Kompensationsbewegung interpretiert, die entgegen der in Richtung der Kathode wahrgenommenen Bewegung erfolgt, (Hitzig 1871) (Hitzig 1874). Die Fallneigung erfolgt im kopffesten Koordinatensystem, wobei die Richtungen der Körperschwankungen von der Ausrichtung des Kopfes abhängig sind. Ein Modell zur Wirkung von GVS auf die einzelnen Bogengänge wurde von Schneider vorgeschlagen (Schneider 2002). Auf Basis dieses Modells haben Fitzpatrick und Day die Abhängigkeit des Drehgefühls von der Lage des Kopfes untersucht (Fitzpatrick & Day 2004) (Abbildung 2).

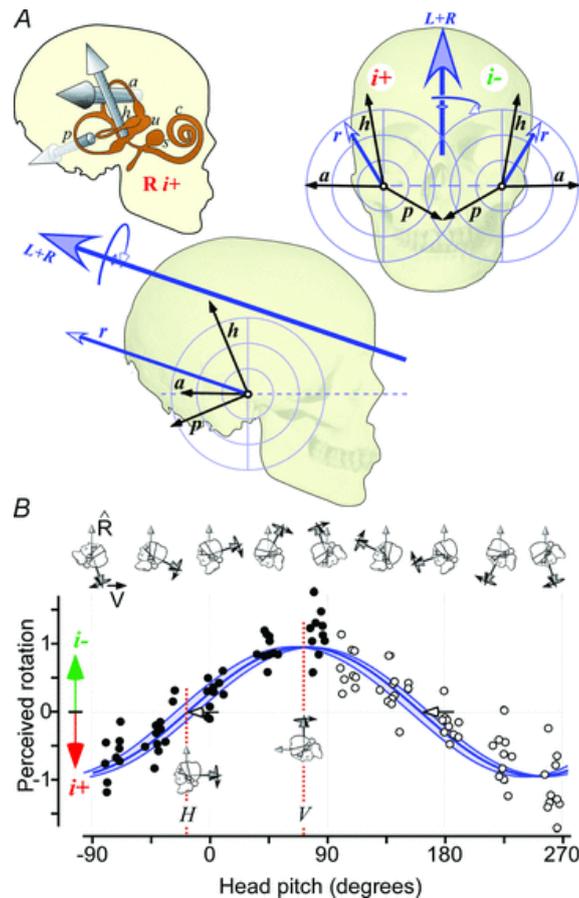


Abbildung 2. Modell der Reaktionen der Bogengänge auf die bipolare galvanische Stimulation

Modell der Reaktionen von Bogengängen auf die bipolare galvanische Stimulation mit der Anode auf der linken Seite (i-). Die Einheitsvektoren der Bogengänge sind senkrecht zueinander ausgerichtet. Rotationsvektor des horizontalen (h), anterioren (a) und posterioren (p) Bogenganges (Bild A, oben links). Die Summe aus diesen drei Vektoren (r, blauer Pfeil. Bild A, oben rechts) für das jeweilige vestibuläre Organ ist ausgerichtet nach oben, posterior und lateral. Der Summenvektor aus den beiden vestibulären Organen (L+R, größerer blauer Pfeil. Bild A, unten) zeigt nach oben und posterior. Bei einer galvanischen Stimulation würde das einer Kopfverrollung um diesen Vektor zur Seite der Kathode entsprechen. Bild (B) zeigt die wahrgenommene Drehung (normalisiert) während der bipolaren galvanischen Stimulation für unterschiedliche Lagen des Kopfes. Bei einer Auslenkung von 16,4 Grad wurde kein Drehgefühl empfunden. Die maximalen Werte wurden während der horizontalen Orientierung des Kopfes erreicht. (Angepasst nach (St George & Fitzpatrick 2011))

Hitzig fand ebenfalls heraus, dass die ausgelösten schnellen Nystagmusphasen immer zur Seite der Kathode zeigen (Hitzig 1871) (Hitzig 1874). Die Entwicklung der Videokulographie, (VOG) mit der Möglichkeit der Augenbewegungsmessung in drei Dimensionen, erlaubte eine detaillierte Erforschung der tonischen Augenverrollung und des

galvanischen Nystagmus in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Person und Stimulationsstärke, sowie den Vergleich zur natürlichen Rotation (Jahn, Naessl et al. 2003) (Zink, Steddin et al. 1997) (Zink, Bucher et al. 1998) (MacDougall, Brizuela et al. 2002) (Schneider, Glasauer et al. 2002). Mit Hilfe dieser oben erwähnten Stimulationstechniken konnte man im Verlauf der vergangenen Jahre viele wissenschaftliche Theorien über die Funktionsweise des vestibulären Systems entwickeln.

5.3 Visuelles System

Das visuelle System liefert uns den größten Teil der Information über die Umwelt und über uns selbst. Eine über unser Auge wahrgenommene Bewegung einer Szene wird vom Zentralnervensystem (ZNS) als Bewegung der Umwelt oder als Eigenbewegung relativ zur Umwelt interpretiert.

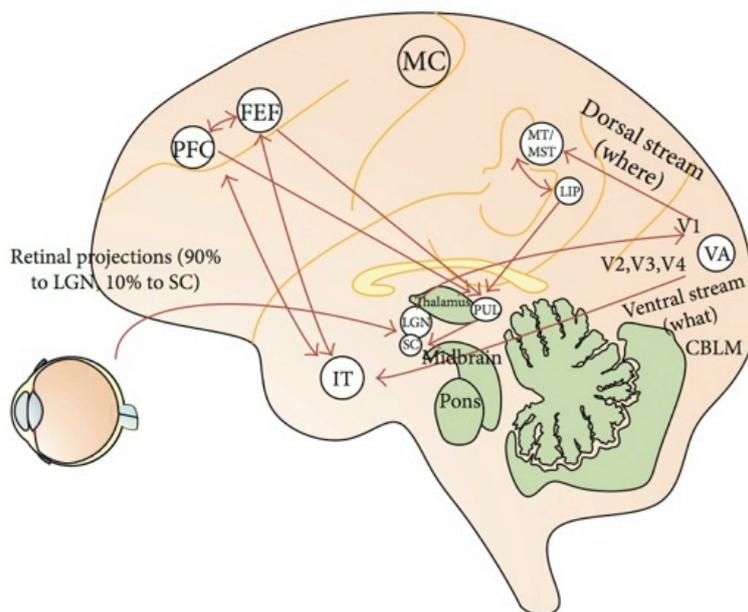


Abbildung 3. Schematische Darstellung der visuellen Bahnen

Die visuellen Merkmale der Umgebung werden über die Retina und das LGN zum visuellen Kortex (V1) geschickt. Die Bewegungsinformationen werden im weiteren Schritt im MT/MST Areal verarbeitet. Abkürzungen (engl.) MC: motor cortex. IN: interpositus nucleus. PN: pons. VL: ventrolateral nucleus. SC: superior colliculi. LGN: lateral geniculate nuclei. Visual areas (VA): V1, V2, V3, V4, and MT (medial temporal). MST: medial superior temporal. PFC: prefrontal cortex. FEF: frontal eye fields. LIP: lateral intraparietal cortex. (Modifizierte Abbildung aus (Veneri, Federico et al. 2014), BioMed Research International).

Um als eine Bewegung wahrgenommen zu werden, wird das im Auge eintreffende Licht über die Rezeptoren im Auge zu den für die visuelle Verarbeitung zuständigen Hirnarealen weitergeleitet und dort verarbeitet (Mishkin, Ungerleider et al. 1983) (Trevarthen 1968). Die richtungssensitiven Zellen im primären visuellen Kortex V1 (engl.: primary visual cortex) projizieren die Informationen in das in das MT Areal (engl.: medial temporal area). Albright (1984) zeigte die Wichtigkeit der MT Areale für die Erkennung der Bewegungsrichtung (Albright 1984) (Albright, Desimone et al. 1984). Die Zellen aus dem MT projizieren ihrerseits in das MST Areal (engl.: medial superior temporal area), das sich im posterioren parietalen Kortex befindet. MST beinhaltet Zellen, die empfindlich auf die Rotation und kohärente Bewegungsfelder reagieren (Saito, Yukie et al. 1986) (Morrone, Tosetti et al. 2000). Im Unterschied zum MT sind die verarbeiteten Signale im MST unabhängig vom Ort der Präsentation des Blickziels im Gesichtsfeld (Newsome & Wurtz 1988). Reichardt (1961) beschrieb in einem Modell, wie die Prozesse der Bewegungserkennung möglicherweise ablaufen können (Reichardt 1961). Der Reichardt-Detektor berechnet die Richtung der Bewegung aus der Korrelation von zwei zeitversetzten unterschiedlichen räumlichen Signalen.

Um die Bewegungsinformation in korrekter Weise zu interpretieren, integriert das ZNS die visuellen mit den vestibulären und sensomotorischen Signalen. In einem weiteren Verarbeitungsschritt kann die visuell wahrgenommene Bewegung den multisensorischen vestibulären Kortex (engl.: multisensory vestibular cortex, PIVC) inhibitorisch beeinflussen, wodurch die vestibulären Signale unterdrückt werden (Dieterich 2007) (Brandt, Bartenstein et al. 1998). Im Gegensatz dazu empfängt das für die visuelle Verarbeitung zuständige MST-Areal für die Eigenbewegung relevante vestibuläre Signale (Gu, DeAngelis et al. 2007). Falls zu einer visuell wahrgenommenen Bewegung einer Szene die erwartete vestibuläre Information fehlt, kann es bei der Verarbeitung zur Fehlinterpretation der visuellen Signale kommen. Das wohl bekannteste Phänomen ist, dass die Bewegung eines benachbarten Zuges als eigene Bewegung wahrgenommen wird. Diese illusorische Eigenbewegung ist unter dem Begriff „Vektion“ bekannt (Dichgans & Brandt 1978) (Tschermak 1931).

5.4 Stimulation des visuellen Systems

Unterschiedliche Merkmale des visuellen Eingangs wie die Größe des visuellen Feldes, Sehschärfe, Augen-Objektstand und Parallaxe (scheinbare Änderung der Position eines Objektes) sind von wesentlicher Bedeutung für die Körperhaltung und Bewegung (Bronstein & Buckwell 1997). Ähnlich wie eine GVS, kann auch eine bewegte visuelle Szene oder ein Muster den visuellen Eingang beeinflussen und so eine Vektion induzieren - ein Gefühl von Eigenbewegung. Das führt zu einer erhöhten Körperschwankung (Lee & Aronson 1974), einer Verdrehung der wahrgenommenen Vertikalen (Dichgans, Held et al. 1972) und einer Neigung des Körpers (engl. *postural sway*) (Dichgans, Mauritz et al. 1976) in Richtung des rotierenden Stimulus. Die Wirkung der um die visuelle Achse rotierenden Szene wurde von Fischer und Kornmüller (Fischer & Kornmüller 1930) unter dem Begriff ‚zirkuläre Vektion‘ (*circular vection* -CV) eingeführt. Über die Abhängigkeit der CV von den Eigenschaften des Stimulus wie Größe, Exzentrizität, Tiefe und Fixation wurde von Dichgans und Brandt (Dichgans & Brandt 1978) sowie Zacharias und Young (Zacharias & Young 1981) berichtet. Die Latenz, mit der eine CV auftritt, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Für die durch eine um die visuelle Achse rotierenden Szene erzeugte CV wurden Latenzen von 10,4 Sekunden (Mast, Berthoz et al. 2001) und zwischen 8 und 15 Sekunden (Tanahashi, Ujike et al. 2007) gemessen. Für die horizontale Stimulation wurden Latenzen von 3–4 Sek. (Brandt, Dichgans et al. 1973) und von 6,6 Sek (Jurgens, Kliegl et al. 2016) gemessen. Die Latenzen der CV sind zwar unabhängig von der Stimulusgeschwindigkeit (Brandt, Dichgans et al. 1973), allerdings zeigte Kuno (Kuno, Kawakita et al. 1999) die Abhängigkeit der Stärke der CV von der Geschwindigkeit des Stimulus, die ihrerseits mit der Magnitude der Körperschwankungen korreliert. Auch die Konflikte zwischen visuellen und vestibulären Eingängen beeinflussen die Stärke der CV (Zacharias & Young 1981). So wird in Folge der Abwesenheit von erwarteten vestibulären Aktivitäten während der visuellen Stimulation die CV reduziert. Howard, Cheung und Landolt (Howard 1987) zeigten, dass die CV stärker um die vertikale als um die horizontale Erdachse reduziert wird. Dabei ist die Anwesenheit von CV nicht unbedingt notwendig um die posturale Kontrolle zu beeinflussen. Previc (Previc &

Mullen 1990) zeigte einen Zuwachs der posturalen Instabilität schon mehrere Sekunden bevor die Probanden über eine CV berichteten. Die Stimulation um die visuelle Achse verursacht den torsionellen optokinetischen Nystagmus (tOKN), mit einer langsamen Phase, die in die Richtung des Stimulus zeigt (Brecher 1934) (Abbildung 4). Die Amplitude der optokinetischen Torsion hängt von der Rotationsgeschwindigkeit und der räumlichen Frequenz des Stimulus ab (Kertesz & Jones 1969), wobei die Anwesenheit von OKN nicht unbedingt die Voraussetzung für die CV sondern die Folge davon ist (Thilo, Probst et al. 1999). So fanden Cheung und Howard (Cheung & Howard 1991) heraus dass der Gain der Geschwindigkeit der langsamen Phase ($g = \text{SPV} / \text{Stimulus Geschwindigkeit}$) sehr variabel zwischen unterschiedlichen Probanden ist und keine Evidenz zwischen dem Gain und dem Empfinden der Selbstrotation besteht. Auch Brandt (Brandt, Dichgans et al. 1973) zeigte, dass trotz der Abwesenheit eines OKN (Suppression) die zirkuläre Vektion bestehen bleibt, und dass diese auch unabhängig von der Richtung der Augenbewegungen ist. Die CV kann sich sogar während der willkürlichen OKN-Unterdrückung verstärken (Becker, Raab et al. 2002). Andere Studien zeigten hingegen, dass sich der Gain (slow-phase velocity von tOKN / stimulus velocity) signifikant erhöht sobald die Probanden eine CV verspüren (Thilo KV 1998). Der Gain hängt auch von der Körperlage ab - beim Wechsel von der waagerechten in die senkrechte Position beobachtet man einen Zuwachs von 29% (Thilo, Probst et al. 1999). Die Intensität des tOKN hängt auch vom Alter der Probanden ab (Farooq, Gottlob et al. 2008). Der Gain und die tSPV hängen zudem von der Rotationsgeschwindigkeit des Stimulus ab (Morrow & Sharpe 1993). Die mittlere SPV des optokinetischen Nystagmus korreliert dabei linear mit dem Logarithmus der Stimulusgeschwindigkeit (Farooq, Proudlock et al. 2004).

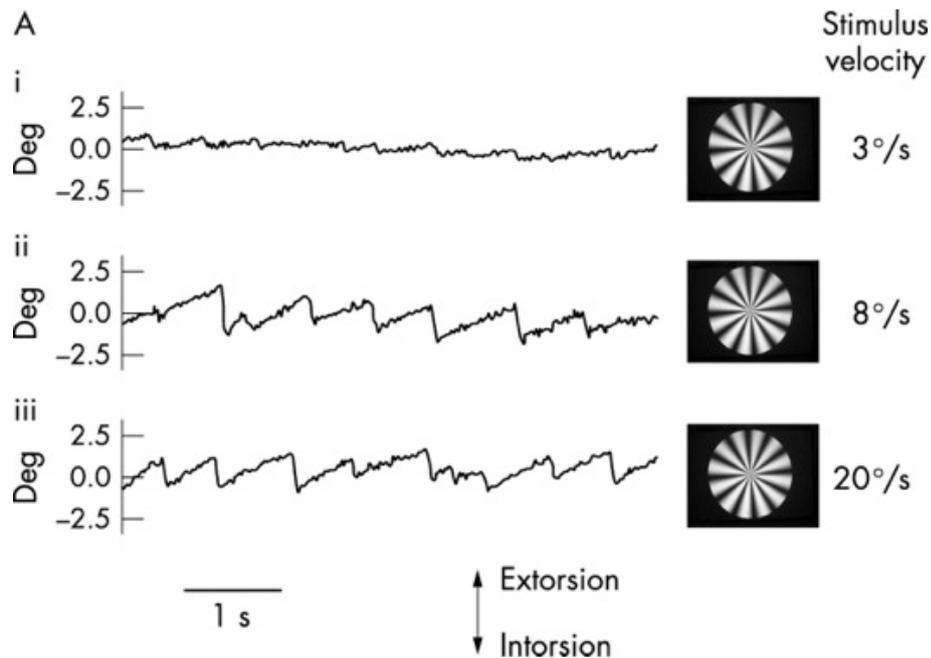


Abbildung 4. Torsionelle Augenbewegungen während der optokinetischen Stimulation

(A) Originalaufnahmen der Augenbewegungen einer Normalperson zeigen den Effekt der Stimulusgeschwindigkeit auf den torsionellen optokinetischen Nystagmus (tOKN). Das Stimulationsmuster wurde in den Geschwindigkeiten 3, 8 und 20 °/s im Uhrzeigersinn rotiert. Der größte Gain (Verhältnis der tSPV zu der Stimulusgeschwindigkeit) wurde bei 8°/s erreicht. (Modifizierte Abbildung aus Br. J. Ophthalmol. (Farooq, Proudlock et al. 2004)).

5.5 Untersuchung der Gangparameter

Eine von der Norm abweichende Art der Fortbewegung mittels Gang kann als ein Indiz für eine bestimmte Erkrankung interpretiert werden (Pradhan, Wuehr et al. 2015) (Schniepp, Wuehr et al. 2012). Eine unilaterale vestibuläre Läsion verursacht in der akuten Phase eine Gangabweichung in Richtung der betroffenen Seite (Halmagyi, Baloh et al. 1996) (Lacour, Sun et al. 1997). Patienten mit einer Neuritis vestibularis (Strupp, Dieterich et al. 2013) und mit einem Labyrinthdefekt (Glasauer, Amorim et al. 1994) zeigten eine Abweichung zur betroffenen Seite. Eine Reduzierung der Gehgeschwindigkeit bei unilateralen vestibulären Erkrankungen führt zu einer signifikanten Abweichung zur betroffenen Seite (Brandt, Strupp et al. 1999) (Jahn, Strupp et al. 2000) (Brandt, Strupp et al. 2001). Neben diesen Abweichungen werden auch andere Gangparameter für die Diagnostik ausgewertet. Der am häufigsten verwendete Parameter ist der Variations-Koeffizient (engl. coefficient of variation of stride time) (Konig, Taylor et al. 2016). Eine erfolgreiche Behandlung einer zerebellären

Ataxie führt auch zu einer signifikanten Verbesserung des Variations-Koeffizienten (Schniepp, Strupp et al. 2016). Patienten mit funktionellem Schwindel (Schniepp, Wuehr, Huth, Pradhan, Brandt et al. 2014) und Downbeat Nystagmus (Schniepp, Wuehr, Huth, Pradhan, Schlick et al. 2014) wählten spontan eine langsamere Gang-Geschwindigkeit und hatten eine kleinere Schrittlänge (engl. stride length) als die Normgruppe.

5.6 Einfluss der Stimulation auf die Gangparameter

5.6.1 Vestibuläre Stimulation

Um die Zusammenhänge zwischen dem vestibulären System und den unterschiedlichen Gangparametern besser zu untersuchen, kann bei gesunden Probanden ein Ausfall oder eine Funktionsstörung des vestibulären Organs stimuliert werden. Eine gut erprobte Methode hierfür liefert die GVS. Die Anwendung der GVS verursacht eine Gangabweichung, die in Richtung der anodischen Seite der Stimulation zeigt (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999), (Jahn, Strupp et al. 2000). Die Erhöhung der Intensität der GVS verursacht dabei auch eine Erhöhung der Gangabweichung (Bent, McFadyen et al. 2000). Eine Erhöhung der Geschwindigkeit bewirkt hingegen die Verringerung der Gangabweichung (Jahn, Strupp et al. 2000). Die Größe der Abweichung hängt dabei auch vom Zeitpunkt der Stimulation ab. Wird die Stimulation exakt beim Auftreten eines Fußes angewandt, hat sie einen größeren Effekt auf die Abweichung (Bent, Inglis et al. 2004). Eine weitere Abweichung ergibt sich auch aus der Lage des Kopfes. So konnte man in der senkrechten Kopfposition eine durch die Stimulation verursachte, deutliche posturale Instabilität und Gangabweichung beobachten, die nur während der ersten vier Schritte zu sehen war. Wenn die GVS hingegen beim nach vorne gesenkten Kopf appliziert wird, ist die Gangabweichung signifikant größer und hält über eine längere Distanz an (Fitzpatrick, Butler et al. 2006) (Abbildung 5). Diese Ergebnisse sprechen für die duale Rolle der Bogengänge in Bezug auf das Gleichgewicht und die Bewegungsrichtung. Dies wäre eine mögliche Erklärung, wieso die Patienten mit vestibulären Erkrankungen neben Gleichgewichtsproblemen auch über Schwierigkeiten bei

der Navigation berichten (Fitzpatrick, Butler et al. 2006) (Wuehr, Nusser et al. 2016). Die Bogengänge und Makulaorgane spielen eine unterschiedliche Rolle bei der Wahrnehmung von zurückgelegten Trajektorien. Ivanenko (Ivanenko, Grasso et al. 1997) zeigte, dass die genauere Rekonstruktion der zurückgelegten Trajektorie nach einer rotatorischen Stimulation der daraus resultierenden Antwort der Bogengänge entspricht und nicht einer Antwort der Otholitenorgane.

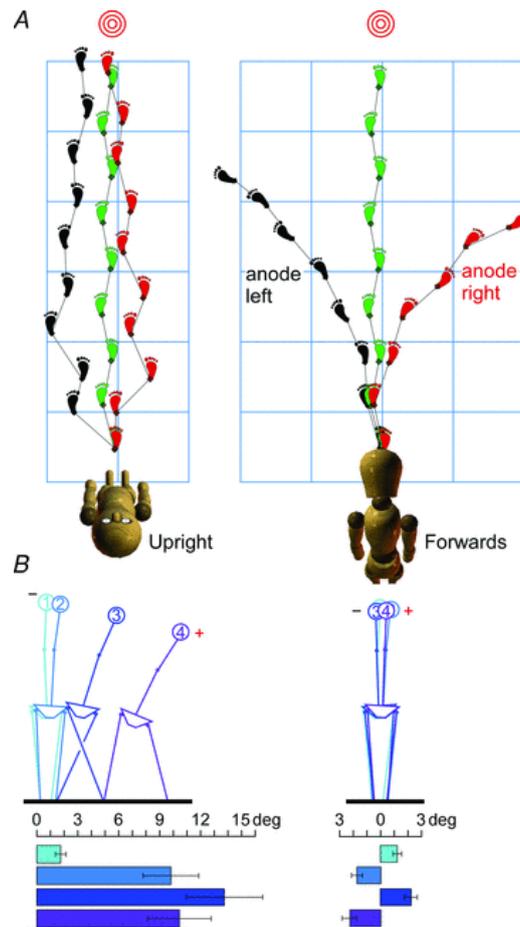


Abbildung 5. Gangtrajektorien in Abhängigkeit von der Kopforientierung

(A): Gangtrajektorien dargestellt als Fußmarkierungen von einem Probanden nach der Aufforderung, sich geradeaus zu bewegen. Schwarze Markierungen zeigen die Trajektorie während der galvanischen Stimulation mit der Anode auf der linken Seite, rote Markierungen mit der Anode auf der rechten Seite und grüne Markierungen ohne Stimulation. Auf dem linken Bild sind die Trajektorien mit aufrechtem Kopf und auf dem rechten mit nach unten gesenktem Kopf dargestellt. (B): Körperauslenkungen während der ersten vier Schritten. Auf dem linken Bild (senkrechter Kopf) ist eine große Auslenkung während den ersten vier Schritten zu erkennen. Auf dem rechten Bild (gesenkter Kopf) wird das Gleichgewicht kaum von der galvanischen Stimulation beeinträchtigt. (Angepasst nach (St George & Fitzpatrick 2011)).

5.6.2 Visuelle Stimulation

Während der Fortbewegung liefert der erzeugte optische Fluss zusätzliche Informationen zur Abschätzung der Eigenbewegung und der Bewegungsrichtung (Gibson 1958) (Rossignol 1996). Wird der visuelle Eingang durch die Stimulation in der Roll-Ebene während der Lokomotion gestört, verursacht dies, ähnlich wie bei der GVS, eine Gangabweichung (Schneider, Jahn et al. 2008). Dieser Effekt verursacht aber nur initial Gleichgewichtsveränderungen und hält meistens nur für die ersten zwei Meter an. Im weiteren Verlauf verringert sich die Wirkung der Stimulation oder sie wird sogar ganz unterdrückt. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der Abwesenheit der Information über die Eigenbewegung (Schneider, Jahn et al. 2008). Die Amplitude der durch die visuelle Stimulation verursachten Gangabweichung hängt unter anderem von der Art der Stimulation (z.B. Größe des Stimulationsfeldes, wie in CAVE (Keshner & Kenyon 2000)) sowie von der Gehgeschwindigkeit ab (Jahn, Naessl et al. 2003),.

5.6.3 Wechselwirkung zwischen visuellem und vestibulärem System.

Das visuelle und das vestibuläre System übermitteln in den meisten Situationen ähnliche Informationen über die Bewegung und die Lage des Körpers. Bei einem Ausfall eines der Vestibularorgane kann die visuelle Information erfolgreich zur Kompensation der Dysfunktion benutzt werden – die visuelle Information ersetzt oder vervollständigt dabei die fehlenden vestibulären Signale (Marchand & Amblard 1990) (Glasauer, Amorim et al. 1994). Die Wirkung der vestibulären Störungen auf die Gangabweichung kann reduziert werden, wenn die Probanden die Augen offen halten (Kubo, Kumakura et al. 1997), da die visuelle Information die vestibulären Fehlersignale kompensieren kann (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999) (Roberts, Ahmad et al. 2017). Die vestibuläre Information kann situationsbedingt unterschiedlich gewichtet werden. Während der Fortbewegung spielt die vestibuläre Information eine größere Rolle als beim Stehen - hier erhalten die vestibuläre Signale eine geringere Gewichtung und man verlässt sich mehr auf die visuelle Information (Bent,

McFadyen et al. 2002). Der relative Beitrag des vestibulären Systems kann sich auch dann erhöhen, wenn die visuelle Information fehlt oder unzuverlässig ist (Kennedy, Carlsen et al. 2003). In früheren Studien wurde gezeigt, dass sich während einer kombinierten vestibulären (GVS) und visuellen (Prismen-Brille) Stimulation die Gangabweichung vergrößerte, falls beide Stimulationen kongruent waren. Die Gangabweichung verschwand hingegen fast, falls die Stimulationen gegensinnig appliziert wurden (Carlsen, Kennedy et al. 2005). Butler (2010) zeigte, dass die Ergebnisse von bimodalen Bedingungen durch die gewichtete lineare Kombination aus unimodalen, visuellen und vestibulären Bedingungen simuliert werden können (Butler, Smith et al. 2010). Auch Deshpande (Deshpande & Patla 2005) berichtete über den additiven Effekt der GVS während der bimodalen, ipsilateralen Stimulation. Während der Bewegung in der realen Umgebung oder während der simulierten Körperbewegung spielt der visuelle Eingang eine dominante Rolle (Prokop, Schubert et al. 1997) (Brandt, Bartenstein et al. 1998). Fitzpatrick (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999) zeigte, dass die korrekte visuelle Information den Destabilisierungseffekt des künstlich gestörten vestibulären Systems ausgleichen kann. Die Gewichtung der vestibulären und visuellen Eingänge ist sehr dynamisch. Der Gain des vestibulären Systems wird, abhängig von der Verfügbarkeit und Qualität der visuellen Information, vom ZNS moduliert. Deshpande (Deshpande & Patla 2007) fand darüber hinaus heraus, dass auch in verschiedenen Altersgruppen die beiden Informationen unterschiedlich gewichtet werden. So konnten jüngere Probanden die Wirkung des gestörten vestibulären Eingangs mit Hilfe der korrekten visuellen Information stärker unterdrücken, als älteren Probanden. Einer der Gründe für die unterschiedliche Gewichtung könnte die im Alter erhöhte Empfindlichkeit der vestibulären Afferenzen sein (als Folge der altersbedingten Degeneration) (Jahn, Naessl et al. 2003). Unter bestimmten Bedingungen können auch nur Teile der vestibulären Information eine höhere Gewichtung bekommen. Wie Lepecq (Lepecq, De Waele et al. 2006) berichtete, werden die vestibulären Eingänge (z.B. ein bestimmter Bogengang) abhängig von der Richtung des optokinetischen Stimulus ausgewählt. Die dynamische, visuell-vestibuläre Interaktion beobachtet man auch während der Lokomotion. In der Anfangsphase, vor dem

ersten Schritt, ist der vestibuläre Eingang höher gewichtet als der visuelle. Während der zielgerichteten Lokomotion verstärkt sich die Gewichtung des visuellen Eingangs (Stolbkov & Gerasimenko 2014). Aber auch die propriozeptive und taktile Information kann die Gewichtung des visuellen Eingangs verändern. So fanden Keshner und Kenyon (Keshner & Kenyon 2000) heraus, dass die Wirkung der visuellen Stimulation in der Rollebene während der Lokomotion im Vergleich zur statischen Bedingung nachlässt. Das geschieht aufgrund von zusätzlichen propriozeptiven und taktilen Rückmeldungen, welche die korrekte Wahrnehmung der Vertikalen verstärkt.

5.7 Fragestellung

Über die vestibulären und visuellen Sinneskanäle erhalten wir die Information über die Eigenbewegung und die Körperorientierung im Raum. In den meisten Situationen erwartet unser Gehirn, dass beide Sinneskanäle ein ähnlich zu interpretierendes Signal liefern. So wird z.B. eine Beschleunigung vom vestibulären System detektiert und gleichzeitig das visuelle System durch den entsprechenden optischen Fluss stimuliert. Die Übereinstimmung in der Interpretation der visuellen und vestibulären Reize wurde auch in Bezug auf die Richtung der Fortbewegung gezeigt. Die galvanische Stimulation des vestibulären Systems (GVS) und die visuelle Stimulation in der Rollebene haben einen vergleichbaren Einfluss auf die Gangabweichung (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999) (Schneider, Jahn et al. 2008). Fitzpatrick (Fitzpatrick, Butler et al. 2006) fand heraus, dass die GVS, abhängig von der Kopforientierung auf unterschiedliche Weise interpretiert wird. Anders als in der senkrechten Kopflage, in der nur die Balance beeinträchtigt wird, wirkt die GVS in der waagrechten Kopflage stärker auf die Bewegungsrichtung (Fitzpatrick, Butler et al. 2006). In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die visuelle Stimulation (VMS) eine ähnliche Abhängigkeit von der Kopforientierung wie die GVS zeigt.

Beide sensorischen Eingänge interagieren dauernd miteinander - fehlt die Information eines der Sinneskanäle (z.B. im Dunkeln), wird die Priorität und Gewichtung der restlichen aktiven Eingänge erhöht (Glasauer, Amorim et al. 1994). Stimmen die Interpretationen über die Bewegung nicht überein, entsteht eine Konfliktsituation, in der ein Schwindelgefühl oder Übelkeit entstehen kann, wie z.B. auf einem Schiff oder bei Ausfall eines der vestibulären Organe (Strupp, Dieterich et al. 2013) (Brandt, Dieterich et al. 2004).

fMRI-Studien haben belegt, dass beide Systeme gegenseitig inhibitorisch aufeinander wirken (Brandt, Bartenstein et al. 1998). Die Reizung des vestibulären Systems führt zur Aktivierung des vestibulären und zur gleichzeitigen Deaktivierung des visuellen Kortex. Auch wird durch die visuelle Stimulation nicht nur der visuelle Kortex aktiviert, sondern auch der vestibuläre Kortex deaktiviert (Brandt, Bartenstein et al. 1998) (Brandt, Glasauer et al. 2002) (Bense, Deutschländer et al. 2004). Wie sich diese Interaktion auf die Fortbewegung auswirkt, soll im

zweiten Teil dieser Arbeit untersucht werden. In einem Experiment soll der Einfluss von gleichzeitig applizierter vestibulärer und visueller Stimulation auf die Gangabweichung untersucht und dabei überprüft werden, ob sich die Interaktion der beiden sensorischen Eingänge durch ein lineares mathematisches Modell simulieren lässt.

Neben der Gangabweichung und der posturalen Instabilität werden durch beide Stimulationsarten auch torsionelle Augenbewegungen induziert (Hitzig 1871) (Brecher 1934).

Ob es einen Zusammenhang zwischen der Größe der Gangabweichung und der Intensität der torsionellen Augenbewegungen gibt, soll hier ebenfalls geklärt werden.

Um die Durchführung der geplanten Experimente zu ermöglichen, sollten zusätzlich im Rahmen der Arbeit die Methoden zur Erzeugung der Stimulationen, zur Messung und Auswertung der Gangtrajektorie und zur Augentorsion implementiert und in ein Software-Framework eingebaut werden.

6 Methoden

6.1 Multimodales Stimulations- und Messsystem

In den hier vorgestellten Experimenten sollten galvanische und visuelle Stimulationen appliziert und die Augenpositionen sowie die Gangabweichung gemessen und ausgewertet werden. Um diese Aufgaben zu bewältigen, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein bereits für die Steuerung einer blickgesteuerten Kamera verwendetes System, die sogenannte „EyeSeeCam“ (Bardins, Dera et al. 2005) (Dera, Boning et al. 2006) (Schneider, Dera et al. 2005) (Schneider, Villgrattner et al. 2009) weiterentwickelt und durch zusätzliche Module erweitert.

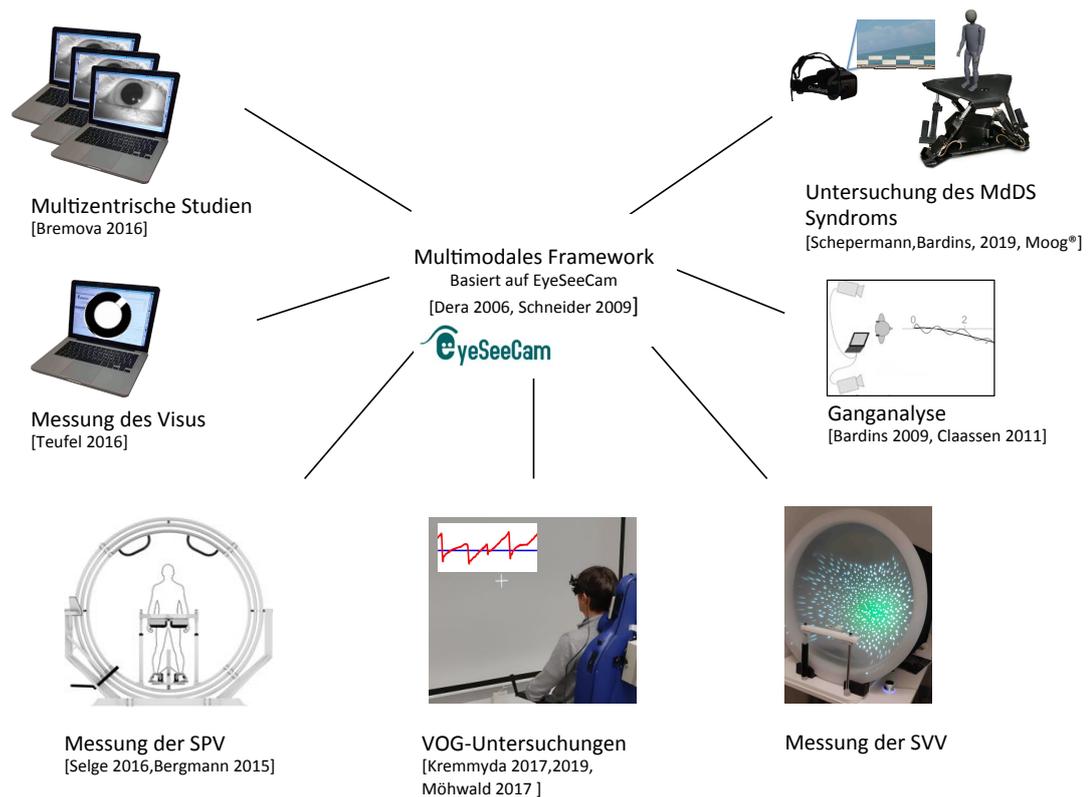


Abbildung 6. Schematische Darstellung des multimodalen Systems

Schematische Darstellung des multimodalen Systems mit den implementierten Modulen zur Durchführung von unterschiedlichen Arten der Stimulationen und Messungen von Körper-, Gang- und Augenbewegungen.

Neben den Erweiterungen der galvanischen und visuellen Stimulation (Claassen, Bardins et al. 2016) (Kremmyda, Bardins et al. 2017) (Schepermann, Bardins et al. 2019), wurden weitere Module zur Analyse der okulomotorischen Untersuchungen (Bremova, Krafczyk et al. 2016) (Goldschagg, Bremova-Ertl et al. 2019) (Teufel, Bardins et al. 2016) (Kalla, Spiegel et al. 2011) (Mohwald, Bardins et al. 2017), zur Messung und Analyse der torsionellen Augenbewegungen, zur Messung und Analyse der subjektiven visuellen und posturalen Vertikalen (Bergmann, Kreuzpointner et al. 2015) (Selge, Schoeberl et al. 2016) und zur Analyse des Kopfpulstests (Schneider, Lehnen et al. 2012) implementiert (Abbildung 6). Zur Verwaltung von Probanden- und Experimenten wurde dem Framework eine Datenbankfunktionalität hinzugefügt (Schneider 1997), welche eine multizentrische Verwaltung und Analyse der Daten ermöglicht hat (Bremova-Ertl, Schiffmann et al. 2017). Durch die Erweiterung des Systems um ein Stereo-Kamera Modul zur Aufnahme der Umweltszenerie war es möglich, die Gangtrajektorie (Bardins & Schneider 2009) (Claaßen, Bardins et al. 2011) (Bardins, Claassen et al. 2012) oder das Blickverhalten im Raum (Bardins, Poitschke, & Kohlbecher 2008; Bardins, Poitschke, Kohlbecher et al. 2008) zu messen und zu analysieren.

6.2 Messung der Gangparameter

6.2.1 Übersicht über die bekannten Messmethoden

Für die Analyse der Lokomotion existieren zahlreiche Systeme, basierend auf unterschiedlichen technischen Lösungen (Muro-De-La-Herran, Garcia-Zapirain et al. 2014). Man kann grundsätzlich zwischen tragbaren und nicht-tragbaren Systemen unterscheiden. Nicht-tragbare Systeme sind präziser und besser geeignet für komplexe Analysen mit vielen Parametern, haben aber meistens einen eingeschränkten Aktionsradius. Ein Sensor-basiertes System (GAITRite (CIR Systems Inc., Clifton, NJ, USA), Tekscan (Gait Analysis with Pressure Mapping, <http://www.tekscan.com/>) berechnet die Ergebnisse aus den Daten

der im Teppich eingebauten Sensoren (Wuehr, Schniepp et al. 2013). Ein kamerabasiertes System (GRAIL (Gait Real-Time Analysis Interactive Lab, Motekforce Link, Amsterdam, NL), BTS-Gaitlab, (BTS Bioengineering, Milan, Italy)) besteht meistens aus einem Set von kalibrierten Kameras oder so genannten „depth sensing“ Kameras. In „depth sensing“ Kamerasystemen werden die Tiefeninformationen von Objekten mit Hilfe von Infrarotstrahlen erfasst. Es wird typischerweise ein Modell der skelettieren Struktur berechnet und daraus werden Parameter extrahiert wie z.B. Schrittlänge, Geschwindigkeit, Variationen der Schrittlänge oder der Gelenk-Winkel (OpenKinect. <http://openkinect.org>) (Stone & Skubic 2011) (Procházka, Vyšata et al. 2015). Viele der relevanten Parameter können auch mit Hilfe einer einzelnen 2D-Kamera ohne Verwendung von zusätzlichen reflektierenden Markern berechnet werden (Verlekar, Correia et al. 2017). Die tragbare Systeme, wie z.B. Mobility Lab (Mobility Lab, APDM Inc., Portland, OR, USA) oder Xsens MVN (Xsens Technologies, Enschede, the Netherlands) sind kostengünstiger und erlauben längere Analysen in der täglichen Umgebung. Damit kann aber nur eine geringere Anzahl von Parametern gemessen werden. Bei Untersuchungen der Richtung der Fortbewegung muss ein zusätzlicher Parameter berechnet werden – die Gangtrajektorie. Dies kann entweder in Segmenten (régoire Courtine, Papaxanthis et al. 2003), über die Berechnung der Tangenten zwischen zwei nachfolgenden Punkten (Grasso, Glasauer et al. 1996), oder mit Hilfe eines mathematischen Fits (Rabuffetti, Folegatti et al. 2013) (Schneider, Jahn et al. 2008) erfolgen.

6.2.2 Implementierung und Evaluierung der Methode

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Methode zur Berechnung der Gangtrajektorie (angelehnt an (Schneider, Jahn et al. 2008)) implementiert und verwendet. Das System besteht aus einem Rechner (MacBook, Apple Inc., USA) und zwei Kameras (Firefly MV, Point Grey Research, Vancouver). Dabei wird die 3D-Position des Probanden berechnet (graue wellenförmig verlaufende Linie, (Abbildung 7)). Vor dem Objektiv jeder Kamera wurde ein abnehmbarer Infrarotfilter befestigt. Das erlaubte eine bessere und von der Außenbeleuchtung unabhängige Erkennung von Infrarotmarkern (Osram SFH 487 P, halb

Winkel 65°, Wellenlänge 880 nm). Nach der Installation der Kameras wurde das System mit Hilfe der „Camera calibration toolbox for Matlab®“ kalibriert (Bouquet 2000). Während der Kalibrierungsprozedur wurden Serien von Eichbildern aufgenommen und daraus extrinsische und intrinsische Parameter der Kameras berechnet.

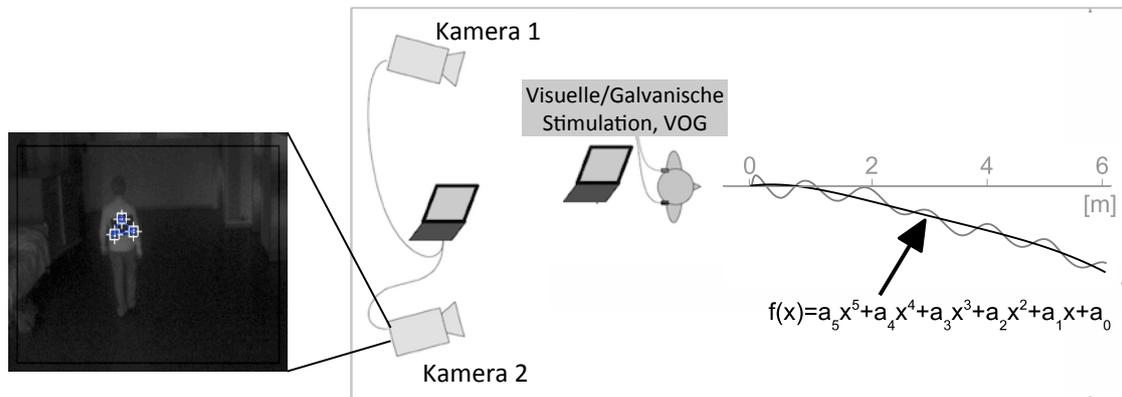


Abbildung 7. Schematische Darstellung des Ganganalyse-Systems

Das System, bestehend aus einem Rechner und zwei Kameras, berechnet die 3D-Position des Probanden (graue wellenförmig verlaufende Linie). Mit Hilfe eines polynomialen Fits 5. Ordnung wird in der horizontalen Ebene eine Trajektorie der Bewegung errechnet. Der resultierende Winkel der Gangabweichung wird als die Differenz zwischen finaler und initialer Tangente an die Trajektorie definiert. Links ist das Kamerabild im infraroten Lichtspektrum dargestellt. Auf dem Probanden befestigte IR-LEDs sind als helle Punkte gut sichtbar. Deren Bildkoordinaten werden zur Berechnung der 3D-Position benutzt.

Die Berechnung der 3D-Position von Infrarot-Markern erfolgt in mehreren Schritten. Beide Kameras nehmen synchronisiert Bilder im infraroten Bereich auf. Im nächsten Schritt werden die Positionen der hellen Punkte im Kamerabild bestimmt. Danach werden diese Positionen aus der rechten und linken Kamera mit Hilfe von extrinsischen und intrinsischen Parametern zu den 3D-Positionen im Raum verrechnet. Die kontinuierliche Messung der Position während der Fortbewegung wird in Folge der lateralen Abweichungen als eine wellenförmige Linie dargestellt (Abbildung 7). Um die Richtung der Bewegung und deren Veränderung zu bestimmen, wurde eine Trajektorie der Bewegung mit Hilfe eines polynomialen Fits 5. Ordnung in der horizontalen Ebene errechnet.

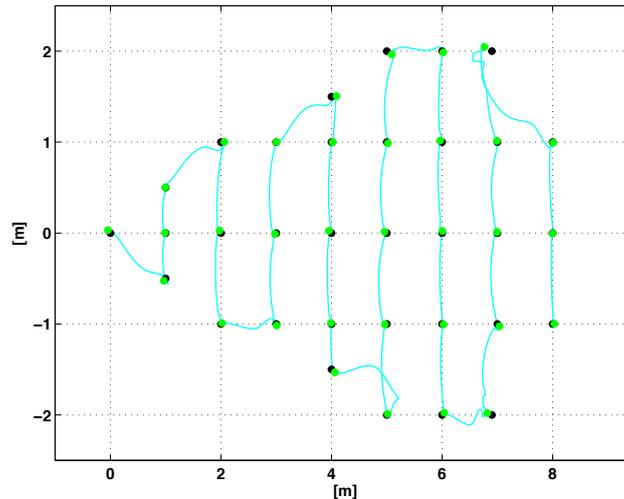


Abbildung 8. Messung der Genauigkeit des Ganganalyse-Systems

Schwarze Punkte markieren die bekannten Positionen (Markierungen auf dem Boden). Grüne Punkte markieren die Mittelwerte von jeweiligen durch das System errechneten Positionen.

Die Genauigkeit des Systems wurde in einer Testmessung bestimmt (Abbildung 8). Dazu wurden auf dem Boden 33 Markierungen angebracht. Während der Testmessung wurde eine Person mit den Infrarot-Markern an jeder Markierung positioniert. Mit dem System war es möglich die Position mit der mittleren Genauigkeit von 4,7 cm zu detektieren. Die Genauigkeit wurde als „root-mean-squared error“ (RMS) zwischen der gemessenen und tatsächlichen Position bestimmt. Die Auflösung, gemessen als die Standardabweichung der Position eines statischen Markers, beträgt 0,05 cm im vorderen und 0,5 cm im hinteren Bereich des Raumes.

6.3 Augenpositions und -torsionsmessung

6.3.1 Übersicht über die bekannten Messmethoden

Bei der Analyse der Augenbewegungen während der galvanischen und visuellen Stimulation wird ein besonderes Augenmerk auf die Detektion der torsionellen Komponente der Augenbewegungen gelegt. Im Laufe der Jahre wurden viele verschiedene Methoden für die Messung der Augenbewegungen in drei Dimensionen entwickelt. Eine der bekanntesten und

genauesten Methoden ist die Messung mit der Search-Coil Technik (Robinson 1963) (Remmel 1984) (Bergamin, Ramat et al. 2004). Die Entwicklung der Video-Okulographie (VOG) hat es erlaubt, die torsionellen Augenbewegungen auch nicht-invasiv zu messen. Eine etablierte Methode ist die Messung der Torsion mit Sklera-Markern (Clarke, Engelhorn et al. 1999) (Schneider, Glasauer et al. 2002) (Dera, Boning et al. 2006). Des Weiteren existieren noch Methoden, die auf der Analyse der Iris-Struktur basieren. Die Kreuzkorrelations-Methoden (engl.: Cross-correlation) berechnen aus der Iris-Signatur einen eindimensionalen Vektor und bestimmen die Torsion mittels einer Kreuzkorrelation mit einem der vorhergehenden Bilder (Moore, Curthoys et al. 1991) (Haslwanter & Moore 1995) (Ivins, Porrill et al. 1998). Die „Template-matching“ Methode wird in beiden Dimensionen des Bildes durchgeführt. Diese Methode ist robuster in Bezug auf Wimpern-Artefakte. Solche Artefakte können beispielsweise entstehen, wenn die Pupille des gemessenen Auges durch die Wimpern abgedeckt wird. Die Erweiterungen dieser Methode durch entweder ein adaptives Pupillenmodell, welches die Größenveränderungen der Pupille kompensiert (Zhu, Moore et al. 2004), oder die Berücksichtigung von optischen Eigenschaften der Cornea, erhöhen die Genauigkeit der Ergebnisse (Paliulis & Daunys 2015). Eine weitere Möglichkeit, die Augentorsion zu messen, ist die Benutzung der „pattern recognition“ Methode. Hier werden die besonderen Merkmale in der Iris-Struktur mit Hilfe der speziellen Algorithmen automatisch gesucht und verfolgt. Dies ist die zeitaufwändigste Methode (Chung, Eizenman et al. 1994) (Groen, Bos et al. 1996) (Ong & Haslwanter 2010). Eine ausführliche Übersicht unterschiedlicher Methoden zur Torsionsberechnung findet sich bei Otero-Milan (Otero-Millan, Roberts et al. 2015).

6.3.2 Implementierung und Evaluierung der Methode

Die Effizienz von allen Methoden, die Irismerkmale zur Berechnung der Torsion benutzen, hängt von verschiedenen Faktoren ab: von der Qualität der Bilder, von der vorhandenen Iris-Struktur, von der Veränderung in der Pupillengröße und von Artefakten (z.B. durch die

Wimpern) (Abbildung 9, a). Zur Berechnung der torsionellen Augenbewegungen wurde ein Algorithmus, basierend auf der „template-matching“ Methode (Zhu, Moore et al. 2004) (Paliulis & Daunys 2015) (Ong & Haslwanter 2010), entwickelt um die Augenbilder mit geringem Kontrast (Jansen, Kingma et al. 2010) oder mit unzureichend sichtbarer Iris-Struktur zu verarbeiten.

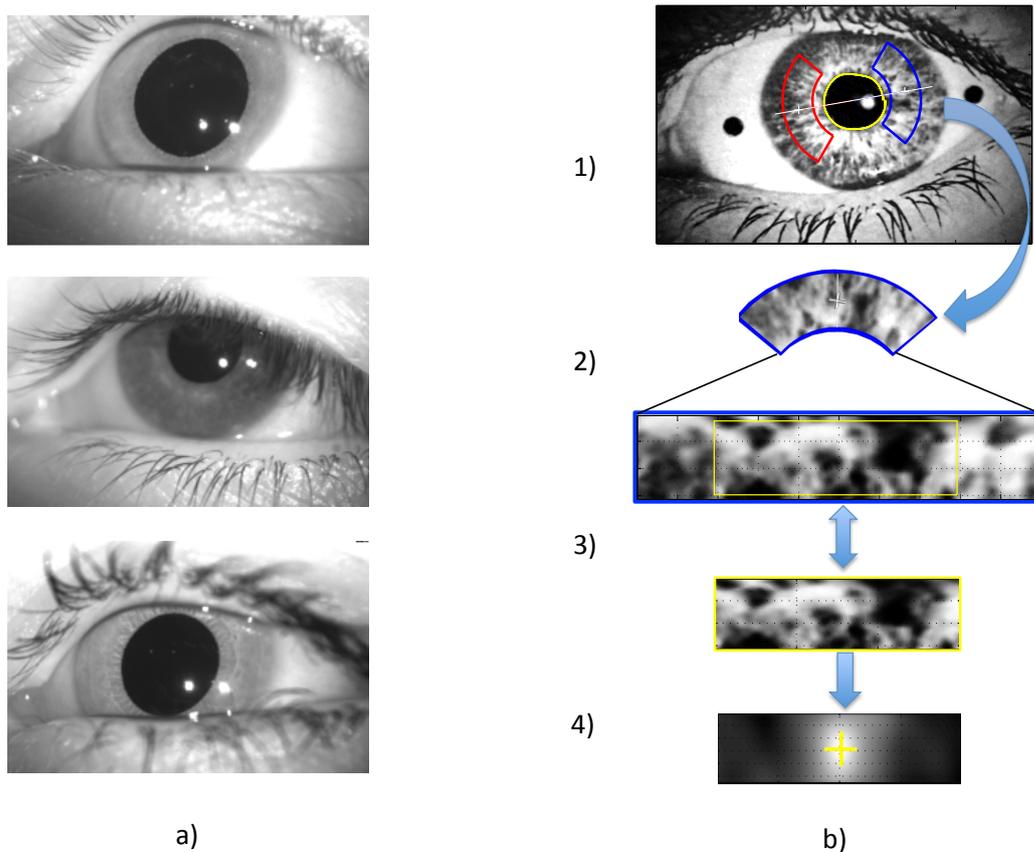


Abbildung 9. Torsionsberechnung: Algorithmus

Die Beispielbilder des Auges auf der linken Abbildung zeigen unterschiedliche Gegebenheiten für die auf der Irissignatur basierenden Algorithmen. Eine erweiterte Pupille und wenig vorhandene Irisstruktur (Bild a, oben); eine stark durch die Wimpern verdeckte Iris (Bild a, Mitte); eine verdeckte, durch die Augenlider aber gut sichtbare Irisstruktur (Bild a, unten). Auf der rechten Abbildung sind die Berechnungsschritte des implementierten Algorithmus dargestellt. Im ersten Schritt werden das Zentrum und der Rand der Pupille detektiert (Bild b, 1). Der vordefinierte Bereich der Iris wird in ein 2D-Bild transformiert (Bild b, 2). In diesem wird nach einem vorher abgespeicherten Ausschnitt (engl.: template) gesucht (Bild b, 3.). Die Position mit der höchsten Korrelation (Bild b, 4.) wird in die ursprünglichen Bildkoordinaten transformiert und dann weiter im Augen-Kamera-Modell zur Berechnung des Rotationsvektors benutzt.

In der Initialisierungsphase können bis zu fünf unterschiedlich große Irisbereiche automatisch oder manuell ausgewählt werden. Im ersten Berechnungsschritt werden zunächst das Zentrum und der Rand der Pupille detektiert. Danach werden die Positionen von relevanten Bereichen der Iris berechnet und aus Polar- in Linearkoordinaten transformiert. Der Kontrast der Bereiche wird anschließend erhöht, um die Sichtbarkeit der Iris-Merkmale zu verbessern. Mit Hilfe der Template-Matching Methode wird dann die relative Verschiebung (die Position mit der höchsten Korrelation) der Bereiche zu dem vorher abgespeicherten Referenzbild berechnet und in das ursprüngliche Koordinatensystem rücktransformiert und anschließend weiter im Augen-Kamera-Modell zur Berechnung des Rotationsvektors benutzt (Abbildung 9, b).

Für die aktuellen Berechnungen wurden zwei horizontal möglichst gegenüberliegende Bereiche ausgewählt (Abbildung 10, b). Somit konnten die berechneten neuen Pixelkoordinaten von Iris-Bereichen, ähnlich wie die Koordinaten von Limbus-Markern (Dera, Boning et al. 2006), als Eingangswerte für Berechnung der Blickrichtung im 3D-Modell verwendet werden (Abbildung 10).

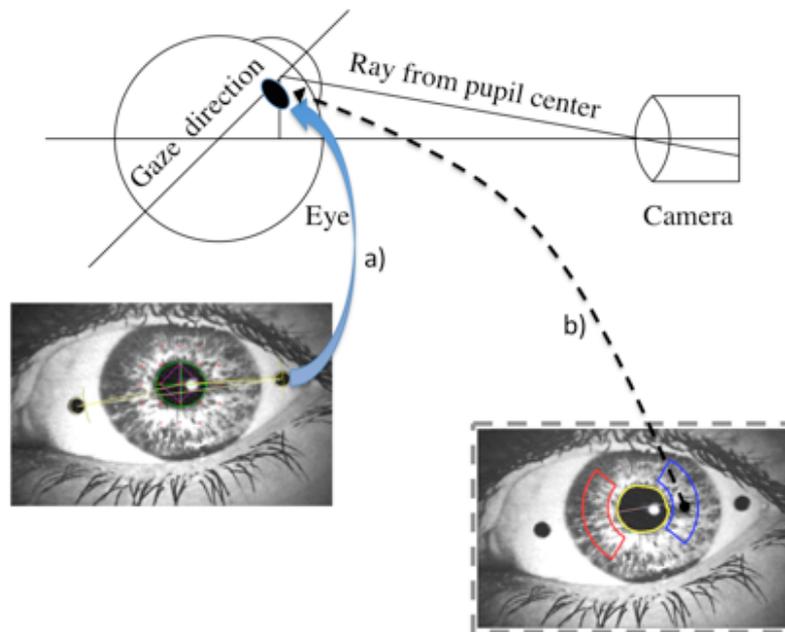


Abbildung 10. Berechnung der Torsion im Augenmodell

Geometrisches Modell des Augapfels und einer Kamera. In der idealisierten Konfiguration ist die Kamera direkt auf das Zentrum des Auges ausgerichtet. Bei der exzentrischen Augenposition wird das Zentrum der Pupille mit einer Verschiebung auf die Kamera-Ebene projiziert. Das Modell funktioniert am besten für eine Pupille, die sich hinter der Oberfläche des Augapfels aber vor der Iris-Ebene befindet. Die optischen Eigenschaften der Kornea wurden hier nicht berücksichtigt. Im ursprünglichen Modell werden die detektierten Limbus-Marker auf den Augapfel projiziert (a). Auf die gleiche Art werden statt Limbus-Markern auch die berechneten Positionen der Irisbereiche in das Modell integriert (b). Angepasst an (Dera, Boning et al. 2006), © [2006, IEEE].

Die Auflösung und die Genauigkeit dieser Iris-basierten Methode wurde mit der Methode unter Verwendung der künstlichen Limbus-Marker verglichen (Schneider, Glasauer et al. 2002) (Dera, Boning et al. 2006) (Abbildung 11, a).

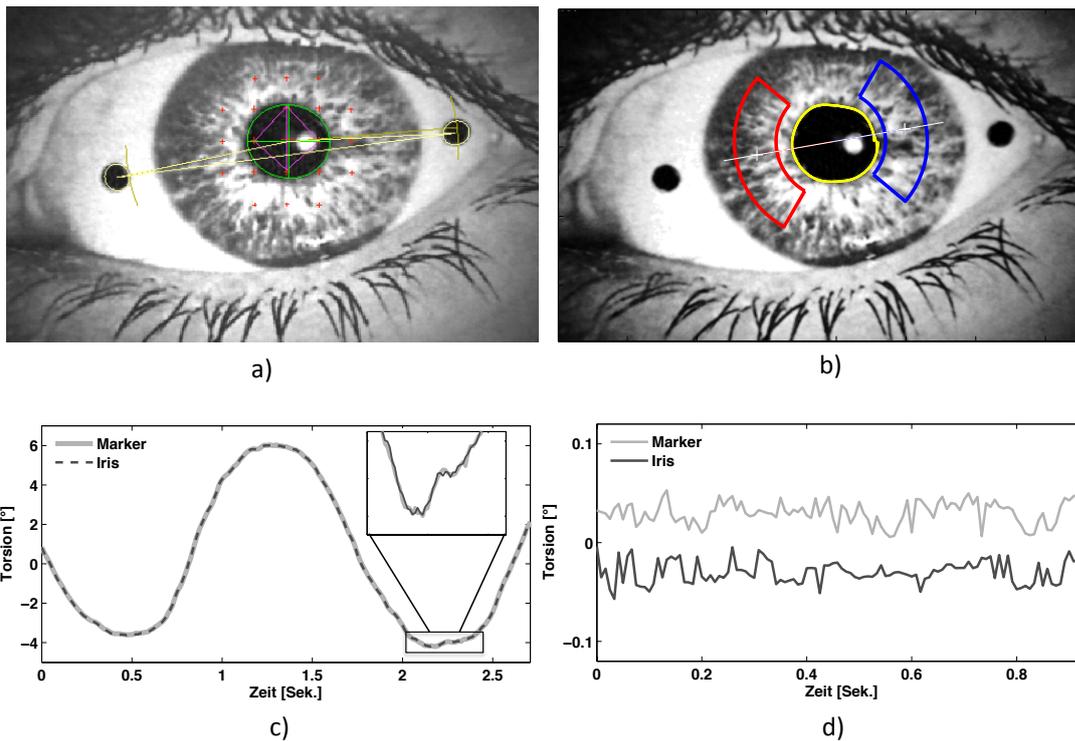


Abbildung 11. Gegenüberstellung von zwei Methoden zur Berechnung der Augentorsion

Die oberen Abbildungen zeigen die Visualisierungen einzelner Berechnungsschritte der Torsionsberechnung mit Hilfe von Limbus-Markern (Bild a, EyeSeeCam, [Dera 2006]) und mit Hilfe der Template-Matching Methode (Bild b). Mit roter und blauer Linie sind die Suchbereiche markiert, die vom Algorithmus zur Suche nach den Templates verwendet wurden. Um mögliche Artefakte (z.B. durch die Wimpern) zu vermeiden, kann die Größe und die Positionierung dieser Bereiche durch den Benutzer verändert werden. Abbildung c) zeigt die Ergebnisse beider Methoden: mit den Markern (graue Linie) und der Irissignatur (schwarze gestrichelte und durchgehende Linie). Abbildung d) zeigt eine vom linearen Fit bereinigte konstante torsionelle Position der Marker-Methode (grau) und der Iris-Methode (schwarz).

Mit Hilfe von beiden Methoden wurde die torsionelle Augenposition eines künstlichen Auges während einer 47 Sekunden- (5700 Bilder-) langen Testmessung registriert. Das künstliche Auge wurde in unterschiedlichen Richtungen mit einer Variation von 10° in der torsionellen, 23° in der horizontalen und 14° in der vertikalen Position bewegt. Die Auflösungen der aktuellen und der Marker-Methode sind ähnlich groß und betragen entsprechend $0,0116^\circ$

und $0,0118^\circ$. Die Werte wurden aus der Standardabweichung des Positionssignals (bei vorübergehender Entfernung des linearen Fits) in einem einsekündigen Intervall berechnet (Abbildung 11, d). Die Genauigkeit relativ zu der Marker-Methode beträgt $0,1316^\circ$ (berechnet als RMSE: Root Mean Squared Error - Differenz zwischen dem Positionssignal der aktuellen und Marker-Methode während einer 47-sekündigen Testmessung). Die mittlere absolute Differenz zwischen den beiden Signalen beträgt $0,055^\circ$ (Abbildung 11, c). Diese Werte sind vergleichbar und liegen in der Größenordnung von bereits bekannter ähnlicher Methode mit der Standardabweichung von $0,04^\circ$ und der Differenz zum berechneten Signal von $0,02^\circ$ (Ong & Haslwanter 2010).

7 Experimente

7.1 Experiment 1: Abhängigkeit der stimulationsbedingten Gangabweichung von der Kopforientierung

7.1.1 Beschreibung

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, haben die galvanische Stimulation des vestibulären Systems (GVS) und die visuelle Stimulation (VMS) in der Rollebene einen vergleichbaren Einfluss auf die Gangabweichung (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999) (Schneider, Jahn et al. 2008). Die Interpretation der vestibulären Stimulation hängt von der Kopforientierung ab. Anderes als in der senkrechten Kopflage, in der die Balance beeinträchtigt wird, wirkt die GVS in der waagrechten Lage des Kopfes stärker auf die Bewegungsrichtung (Fitzpatrick, Butler et al. 2006). Ob die VMS in Bezug auf die Gangabweichung eine ähnliche Abhängigkeit von der Kopforientierung hat, wurde im nachfolgend beschriebenen Experiment untersucht.

7.1.2 Methoden

Gemessen wurde die Gangabweichung einer Gruppe von 9 Normalpersonen (2 Frauen, Alter: 23–33 Jahre, mittleres Alter 27) in sechs verschiedenen Bedingungen. Mit dem Kopf in der senkrechten und waagrechten Lage wurde die visuelle Stimulation (VMS) in der Rollebene in (CW) und gegen den Uhrzeigersinn (CCW) sowie die Kontrollbedingung ohne Stimulation jeweils drei Mal appliziert. Vor jedem Durchgang wurde den Versuchspersonen die initiale, gerade Richtung gezeigt und sie wurden aufgefordert beim Gehen diese möglichst genau beizubehalten. Die VMS bestand aus um die optische Achse rotierenden (mit 15 °/s) Punkten in unterschiedlicher Helligkeit und wurde auf einem Head-Mounted-Display (HMD) dargestellt (Proview 80, Kaiser Electro-Optics, Inc., Carlsbad, CA, mit dem Sichtfeld von 80° in der Diagonale). Außer der Stimulation, bekamen die Probanden kein weiteres visuelles Feedback über die Umgebung (Abbildung 12). Die Gangabweichung wurde mit einem Stereo-Kamerasystem über die Distanz von sechs Metern gemessen (zur detaillierten Beschreibung, siehe Kapitel 6.2). Die visuelle Stimulation und die Analyse der

Gangtrajektorien wurden unter Verwendung von Matlab (Version R2007b, The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) und der Psychophysics Toolbox (Brainard & Vision 1997) (Kleiner, Brainard et al. 2007) implementiert und mit Hilfe eines tragbaren Computers mit dem EyeSeeCam Software-Framework durchgeführt. Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit der Helsinki Deklaration (Declaration of Helsinki, (BMJ 1991)) durchgeführt und es lag ein Zulassungsvotum der zuständigen Ethikkommission vor (Projekt Nr. 333-07).

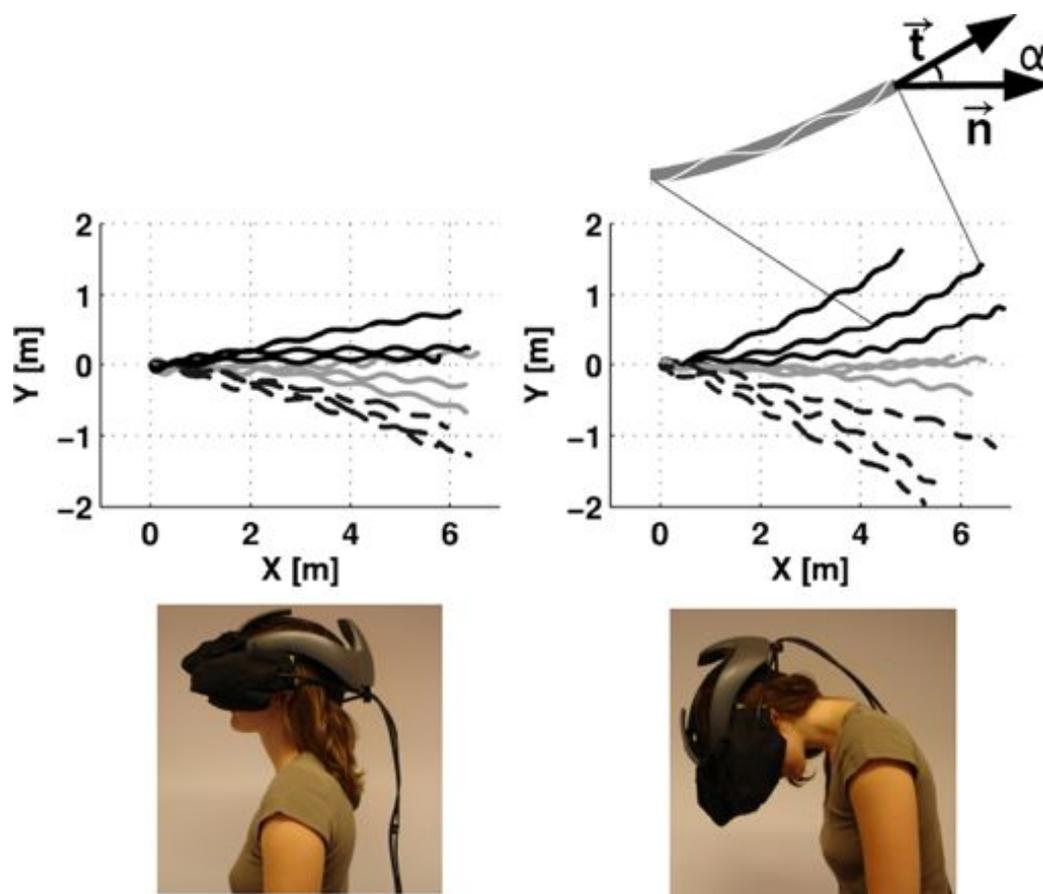


Abbildung 12. Gangtrajektorien in unterschiedlichen Kopforientierungen

Gemessene Trajektorien einer Person mit dem Kopf in der senkrechten (links) und in der waagrechten Position (rechts). Die Trajektorien während der CW Stimulation (im Uhrzeigersinn, gestrichelten Linie), CCW Stimulation (gegen Uhrzeigersinn, schwarze Linie) und ohne Stimulation (graue Linie). Der obere rechte Graph verdeutlicht die Berechnung der Gangabweichung – der Winkel zwischen der Tangente am Ende der Trajektorie (\vec{t}) und der initialen Bewegungsrichtung (\vec{n}). Die unteren Bilder zeigen die Versuchsteilnehmerin mit einem Head-Mounted Display mit dem Kopf in der senkrechten (links) und in der waagrechten Position (rechts), (Angepasst nach (Bardins & Schneider 2009)).

7.1.3 Ergebnisse

Die Gangabweichungen während der visuellen Stimulation mit dem Kopf in der senkrechten Lage fielen relativ klein aus und waren nicht andauernd (Mittelwert \pm Standardabweichung: $2,26 \pm 7,23^\circ$). Dagegen wurde mit dem Kopf in der waagrechten Lage eine größere Gangabweichung gemessen (Mittelwert: $18,84 \pm 9,56^\circ$), (Abbildung 13). Es wurde eine Interaktion zwischen der Kopforientierung und der Stimulationsrichtung festgestellt mit einer stärkeren Gangabweichung in der Bedingung mit dem Kopf in der waagrechten Position ($F = 21,23$; $p = 0,0003$, Varianzanalyse mit Messwiederholungen: Repeated Measures ANOVA).

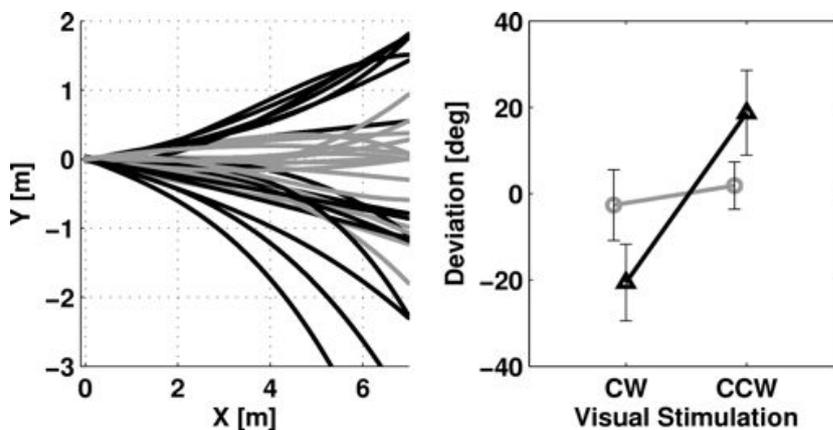


Abbildung 13. Ergebnisse: Gangabweichungen bei unterschiedlichen Kopforientierungen

Links: Fit der Trajektorien von allen Probanden in allen Bedingungen. Jede Linie repräsentiert eine durchschnittliche Trajektorie aus 3 Durchgängen einer Bedingung. Rechts: mittlerer Winkel der Gangabweichung über alle Probanden gemessen in der jeweiligen Bedingung. Auf beiden Graphen sind die Trajektorien mit dem senkrechten Kopf (grau) und mit dem waagrechten Kopf (schwarz) markiert. (Angepasst nach Bardins, 2009).

7.1.4 Diskussion der Ergebnisse von Experiment 1

Der relativ kleine Effekt der visuellen Simulation in der senkrechten Kopflage wurde bereits in der Studie von Schneider et al. (Schneider, Jahn et al. 2008) gezeigt, wo ein signifikanter Effekt auf die Gangabweichung nur auf den ersten zwei Metern zu sehen war. Auch während der galvanischen Stimulation mit dem Kopf in der senkrechten Lage wurde der Effekt nur auf den ersten vier Schritten sichtbar (Fitzpatrick, Butler et al. 2006). Dagegen wurde mit dem Kopf in der waagrechten Lage unter der galvanischen Stimulation (Fitzpatrick, Butler et al.

2006) und, in diesem Experiment, unter der visuellen Stimulation eine signifikant größere Gangabweichung gemessen. Die Ähnlichkeit dieser Ergebnisse bekräftigt die Hypothese, dass die VMS in der Rollenebene und die GVS in Bezug auf die Wirkungsrichtung ähnlich sind (Schneider, Jahn et al. 2008). Dies lässt vermuten, dass sich die in der kopf-aufrechten (senkrechten) Lage angewandte visuelle Stimulation, ähnlich wie die galvanische Stimulation, vermehrt auf die posturale Instabilität und die Abweichung auswirkt, während sie sich in der waagrechten Lage auf die Richtung der Fortbewegung auswirkt. Durch die Stimulation um die optische Achse wird oft ein Gefühl der Selbstbewegung, die sogenannte Zikularvektion (CV) erzeugt. Die CV hängt ihrerseits auch von der Kopflage ab. Bei der visuellen Stimulation in der waagrechten Kopflage erhöht sich die tSPV des Auges (Thilo, Probst et al. 1999) und verstärkt sich das Empfinden der CV (Howard 1987) im Vergleich zur Stimulation in der senkrechten Lage. Howard (Howard 1987) begründete dies durch die fehlende erwartete Aktivität aus den Otolithenorganen. Bei einer realen Rotation um die horizontale Achse würde man Signale von den Bogengängen und Otolithenorganen erwarten. Die Rotation um die senkrechte Achse (oder mit dem Kopf in der senkrechten Lage) wird zum größten Teil nur von den Bogengängen signalisiert. So erzeugt die visuelle Stimulation um die optische Achse in der waagrechten Lage weniger in Konflikt tretende vestibuläre Signale, als die Stimulation in der senkrechten Lage. Die CV hat einen Einfluss auf die posturale Abweichung. Die Abweichung vergrößerte sich während die Probanden die CV verspürten (Thurrell & Bronstein 2002) (Tanahashi, Ujike et al. 2007). Ein ähnlicher Effekt könnte möglicherweise auch die Gangabweichung beeinflussen. Das durch die waagrechte Lage des Kopfes verstärkte Empfinden der CV kann als zusätzlicher Faktor zählen, der die Gangabweichung vergrößern kann. Der genaue Einfluss der Anwesenheit und der Stärke der CV auf die Gangabweichung sollte in zukünftigen Studien gemessen und untersucht werden.

7.2 Experiment 2: Einfluss von gleichzeitig applizierter vestibulärer und visueller Stimulation auf die Gangabweichung

7.2.1 Beschreibung

Einzel angewandt haben galvanische, vestibuläre und visuelle Stimulation in der Rollebene viele Gemeinsamkeiten bei der Wirkung auf die Gangabweichung (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999) (Schneider, Jahn et al. 2008) (Bardins & Schneider 2009). Während der realen Bewegung in der Umwelt empfangen unsere Sinnesorgane unterschiedliche sensorische Informationen, welche meistens ähnlich interpretiert werden. Durch fehlende visuelle (z.B. im Dunkeln) oder vestibuläre (Ausfall eines Vestibularorgans) Informationen, kann es zu Konflikten in der Interpretation der Signale kommen. Das kann zu Schwindel führen. Unser zentrales Nervensystem reagiert auf solche Situationen mit einer Verschiebung der Gewichtung in Richtung der vermutlich korrekteren sensorischen Informationsquelle. In einem Experiment sollen die Gewichtungen von gleich- und gegensinnig gerichteten, visuellen und vestibulären Stimulationen und deren Auswirkung auf die Gangabweichung überprüft werden. Es soll geklärt werden ob sich die Interaktion der beiden Sinneseingänge durch ein lineares Modell simulieren lässt. Weiterhin soll der Zusammenhang zwischen Stimulus-induzierten Augenbewegungen und Gangabweichung untersucht werden.

7.2.2 Methoden

In diesem Experiment wurde die Gangabweichung von 10 Normalpersonen (4 Frauen, Alter: 26–36 Jahre, mittleres Alter 30 Jahre) unter der Wirkung von unterschiedlichen Stimulationsarten untersucht. Die Messungen wurden in einem fensterlosen Raum (16x6 Meter) durchgeführt. Die Probanden trugen einen Helm mit einer Projektionsfläche für die visuelle Stimulation, eine VOG-Brille zur Registrierung der Augenbewegungen und einen Kopfhörer zur Unterdrückung externer akustischer Wahrnehmungen. Die visuelle Stimulation (VMS) bestand aus einem im (CW) und gegen (CCW) den Uhrzeigersinn rotierenden Feld von Punkten in unterschiedlicher Helligkeit. Die Rotationsgeschwindigkeit um die zentrale visuelle Achse betrug 15°/Sek. Die Punkte wurden mit einem Miniprojektor (3M, Minnesota,

USA, Bildrate 60 Hz) auf eine sphärische Projektionsfläche projiziert. Das visuelle Sichtfeld wurde durch die VOG-Brille eingeschränkt ($H \times W = 70^\circ \times 130^\circ$; Auflösung der visuellen Stimulation: 4,4 Pixel/°). Das komplette Sichtfeld der Probanden wurde durch die Stimulation abgedeckt. Sie bekamen daher kein weiteres visuelles Feedback über die Umgebung. Das vestibuläre System der Probanden wurde mit Hilfe der bipolaren galvanischen Stimulation (GVS) gereizt. Dazu wurden zwei Elektroden auf dem Mastoideus der Probanden befestigt. Die Stromstärke der galvanischen Stimulation betrug 0,9–2,5 mA (DC current) und wurde abhängig vom Akzeptanzniveau der Versuchspersonen eingestellt. GVS und VMS wurden unter Verwendung von Matlab (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) und der Psychophysics Toolbox (Brainard & Vision 1997) (Kleiner, Brainard et al. 2007) erstellt und mit Hilfe eines tragbaren Rechners mit dem auf der EyeSeeCam (Schneider, Villgrattner et al. 2009) basierenden Software-Framework angesteuert. Mit dem gleichen Rechner wurden auch die Augenbewegungen registriert (für detaillierte Beschreibung siehe Kapitel 6.3). Zu Beginn jeder Messung wurden die Probanden durch den Versuchsleiter an einem Startpunkt positioniert. Jeder der Teilnehmer erhielt die Anweisung, sich möglichst gleichmäßig geradeaus in Richtung der Mitte der gegenüberliegenden Wand zu bewegen. Diese vorgegebene Richtung markierten die Probanden vor jedem Start mit ihren ausgestreckten Händen. Die Messungen wurden mit einem nach vorne geneigten Kopf (ca. 90°) durchgeführt. Jede Messung bestand aus zwei Teilen – einem statischen und einem dynamischen Teil. Im statischen Teil wurden die Probanden im Stehen stimuliert. Das diente dazu, eine möglichst starke Wirkung der visuellen Stimulation zu erzielen – die Probanden sollten ein Gefühl der Vektion verspüren. Im zweiten, dynamischen Teil bewegten sich die Teilnehmer selbständig vorwärts. Die minimale erforderliche Distanz betrug sechs Meter. Die Gangtrajektorie wurde mit einem Stereo-Kamera-System gemessen (siehe Kapitel 6.2). Die Marker bestanden aus drei Infrarot-LEDs, die auf dem Rücken des Probanden befestigt wurden. Um die Richtung der Bewegung und deren Veränderung zu bestimmen, wurde mit Hilfe eines polynomialen Fits fünfter Ordnung in der horizontalen Ebene eine Trajektorie der Bewegung errechnet. Die Gangabweichung wurde als Differenz zwischen dem Start- und

dem Endvektor definiert. Die Position des Startvektors wurde an der Stelle berechnet, an der die Probanden 75% ihre Maximalgeschwindigkeit erreicht hatten. Die positive Gangabweichung wurde zur linken Seite relativ zur initialen Richtung definiert. Die Länge der Trajektorie wurde mit Hilfe der Pfadintegration der gefitteten polynomialen Funktion berechnet (Schneider et al. 2007). Die Geschwindigkeit der Fortbewegung wurde als die Veränderung der Distanz über die Zeit definiert. Aufgrund der bekannten Abhängigkeit der Gangabweichung von der Distanzlänge (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999) (Schneider, Jahn et al. 2008), wurden die Gangparameter für die unterschiedlichen Distanzlängen über die komplette Distanz (0-6 Meter), über den initialen (0-3 Meter) und über den finalen (3-6 Meter) Teil der Strecke ausgewertet.

Visuelle und vestibuläre Stimulation wurden einzeln (unimodal) und simultan (bimodal) appliziert. In der unimodalen visuellen Bedingung wurde die VMS in der Rollebene CW und CCW angewandt und in der unimodalen vestibulären Bedingung die GVS mit der Anode zur rechten und zur linken Seite appliziert. In der bimodalen, ipsilateralen (kongruenten) Bedingung wirkten die VMS und die GVS gemeinsam zur gleichen Seite. In der bimodalen, kontralateralen (inkongruenten) Bedingung wurden VMS und GVS entgegengesetzt appliziert. Pro Bedingung wurden jeweils drei Durchgänge gemessen. Bei allen Probanden wurden die Messungen in der gleichen, pseudorandomisierten Reihenfolge durchgeführt. Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit der Helsinki Deklaration (Declaration of Helsinki, (BMJ 1991)) durchgeführt und es lag ein Zulassungsvotum der zuständigen Ethikkommission vor (Projekt Nr. 333-07). Die Datenanalyse und die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS® und mit dem Softwarepaket Matlab (Version R2007b, R2010b, The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA).

7.2.3 Ergebnisse

7.2.3.1 Gangparameter

Bei jedem Durchgang wurden die Gangabweichung, Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge und die tSPV des Auges ausgewertet. Da die Probanden aufgefordert wurden, die

Ganggeschwindigkeit möglichst konstant zu halten, wurde in den Faktoren Geschwindigkeit (Mittelwert: 0,8 m/s; $F(4,36)=1,926$, $p=0,127$) und Schrittlänge (Mittelwert: 55,8 cm; $F(4,36)=0,417$, $p=0,795$), wie erwartet keine signifikante Abhängigkeit zur Stimulationsart gefunden (Varianzanalyse mit Messwiederholungen: Repeated Measures ANOVA).

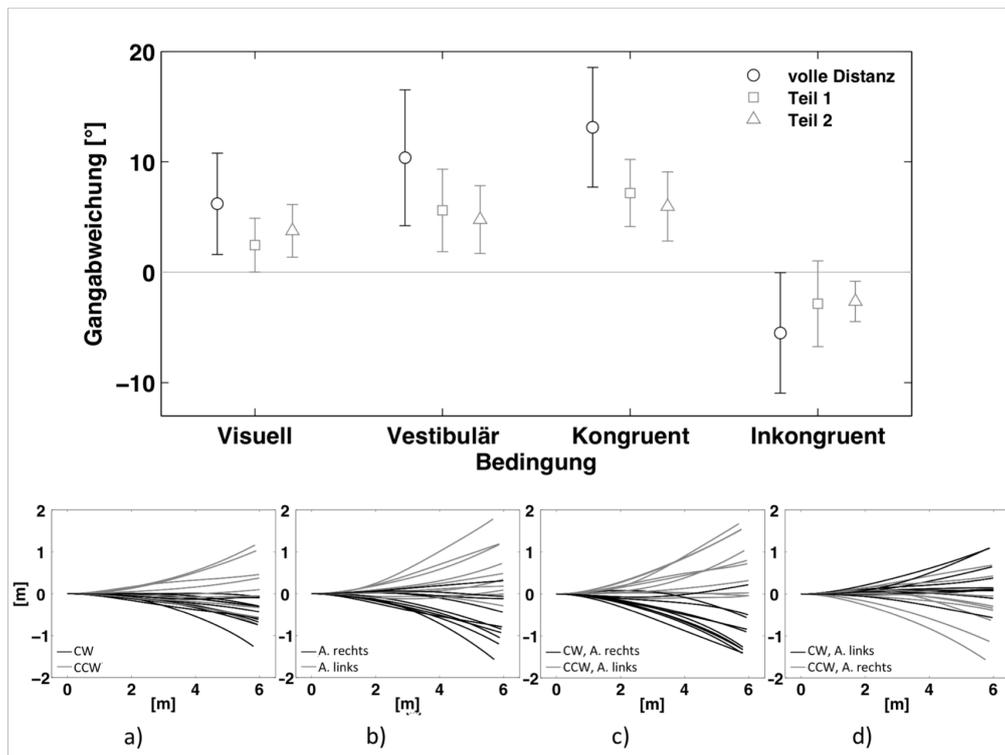


Abbildung 14. Gangabweichungen unter den unterschiedlichen Bedingungen

Stimulationsbedingte Gangabweichung unter den unterschiedlichen Bedingungen: über die volle Distanz (0-6 m), den initialen (Teil 1: 0-3 m) und den finalen (Teil 2: 3-6 m) Teil der Strecke (oberes Bild). Die Markierungen repräsentieren Mittelwerte (schwarze Kreise für volle, graue Vierecke für initiale und graue Dreiecke für finale Teile). Die Fehlerbalken repräsentieren die 95% Konfidenzintervalle. Auf den unteren Bildern: Fit der Trajektorien von allen Probanden bei unterschiedlichen Bedingungen (a – Visuell, b – Vestibulär, c – Kongruent, d - Inkongruent). Jede Linie repräsentiert eine durchschnittliche Trajektorie aus drei Durchgängen einer Bedingung

Die gleiche Stimulationsart wurde in zwei unterschiedlichen Stimulationsrichtungen, zur linken und zur rechten Seite, angewandt. Der Effekt auf die Gangabweichung für die Stimulationen zur rechten (Anode rechts, CW) und zur linken (Anode links, CCW) Seite war vergleichbar ($F(1,9)=0,03$; $p=0,867$, Varianzanalyse mit Messwiederholungen: Repeated

Measures ANOVA: RMANOVA) – es bestand keine Seitendifferenz. Für den Faktor Gangabweichung gab es einen signifikanten Effekt der angewandten Stimulation ($F(3,27)=28,875$; $p<0,001$, RMANOVA). Die Gangabweichung wurde für die unterschiedlichen Distanzlängen ausgewertet – über die komplette Distanz (0-6 Meter), den initialen (0-3 Meter) und den finalen (3-6 Meter) Teil der Distanz. Trotz der einzelnen Differenzen in manchen Bedingungen konnte beim Vergleich der Gangabweichungen im initialen und finalen Teil der Strecke kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($F(1,18)=0,011$; $p=0,916$, RMANOVA). Aufgrund der Vergleichbarkeit zwischen den angewandten Stimulationen zur rechten und zur linken Seite wurden die Ergebnisse mit der gleichen Stimulationsart, aber unterschiedlichen Stimulationsrichtungen, zusammengefasst (Abbildung 14). Die verwendeten Daten wurden positiv auf die Normalverteilung überprüft (Shapiro-Wilk Test, $p>0,15$). Die zusammengefassten Mittelwerte der Gangabweichungen zu der jeweiligen Stimulationsart betragen für die visuelle $6,20^\circ$ (Std=4,69), für die vestibuläre $10,37^\circ$ (Std=6,28), für die kongruente $13,13^\circ$ (Std=5,53) und für die inkongruente Bedingung $-5,49^\circ$ (Std=5,56). In der inkongruenten Bedingung entsprach die Richtung der Gangabweichung der Richtung der angewandten vestibulären Stimulation.

7.2.3.2 Lineares Modell für die Gangparameter

Mit Hilfe eines linearen Modells sollen die gemessenen Gangabweichungen in den bimodalen kongruenten und inkongruenten Bedingungen durch eine gewichtete Addition bzw. Subtraktion von unimodalen visuellen und vestibulären Bedingungen vorhergesagt werden. Es wurden zwei Modelle definiert. Erstes Modell H1 mit jeweils eigenen Gewichtungen für die Vorhersage von kongruenten und inkongruenten Bedingungen (Gleichung 1 und 2).

$$E\Delta^{gvC} = \Delta^v u^v + \Delta^g u^g \quad (\text{Gleichung 1), kongruent}$$

$$E\Delta^{gvI} = \Delta^v v^v - \Delta^g v^g \quad (\text{Gleichung 2), inkongruent}$$

Gleichung 1 und 2 Lineares Modell H1 mit jeweils eigenen Gewichtungen für die kongruenten und die inkongruenten Bedingungen. Beide bimodalen Bedingungen Δ^{gvC}

(kongruent) und Δ^{gvl} (inkongruent) sollen durch ein lineares Modell mit gewichteter Addition bzw. Subtraktion von unimodalen Bedingungen Δ^v (visuell) und Δ^g (galvanisch, vestibulär) vorhergesagt werden. Die Variablen u^v und u^g bezeichnen die vorhergesagte visuelle und vestibuläre Gewichtung für die geschätzte kongruente Bedingung $E\Delta^{gvC}$. Die Variablen v^v und v^g sind die vorhergesagte visuelle und vestibuläre Gewichtung für die geschätzte inkongruente Bedingung $E\Delta^{gvl}$. Die hochgestellten Buchstaben bezeichnen eine der Bedingungen – “v” für die visuelle, “g” für die vestibuläre (galvanisch), “gvC” für die kongruente und “gvl” für die inkongruente Bedingung.

Ein zweites Modell H0 wurde für die Vorhersage von beiden bimodalen Bedingungen mit gemeinsamen Gewichtungen aufgestellt (Gleichung 3 und 4).

$$E\Delta^{gvC} = \Delta^v w^v + \Delta^g w^g \quad (\text{Gleichung 3), kongruent}$$

$$E\Delta^{gvl} = \Delta^v w^v - \Delta^g w^g \quad (\text{Gleichung 4), inkongruent}$$

Gleichung 3 und 4 Lineares Modell H0 mit gemeinsamen Gewichtungen für die kongruente und die inkongruente Bedingung. Beide bimodale Bedingungen Δ^{gvC} (kongruent) und Δ^{gvl} (inkongruent) sollen durch ein gemeinsames lineares Modell mit gewichteter Addition bzw. Subtraktion von unimodalen Bedingungen Δ^v (visuell) und Δ^g (galvanisch, vestibulär) vorhergesagt werden. Die Variablen w^v und w^g bezeichnen die vorhergesagte gemeinsame visuelle und vestibuläre Gewichtung für die geschätzte kongruente $E\Delta^{gvC}$ und inkongruente $E\Delta^{gvl}$ Bedingung. Die hochgestellten Buchstaben bezeichnen eine der Bedingungen – “v” für die visuelle, “g” für die vestibuläre (galvanisch), “gvC” für die kongruente und “gvl” für die inkongruente Bedingung.

Mit Hilfe des Likelihood Ratio Tests (LLR) wurde bestätigt, dass die bimodalen Bedingungen ähnlich gut mit dem Modell H1 (vier Gewichtungen) wie mit dem „reduzierten“ Modell H0 (zwei Gewichtungen) vorhergesagt werden können (LLR: $\chi^2(2, N=20)=0,46$, $p=0,8$). Die

berechneten gemeinsamen Gewichtungen betragen für die visuelle Bedingung $w^v=0,65$, und für die vestibuläre Bedingung $w^s=0,79$. Mit den berechneten gemeinsamen Gewichtungen konnten die bimodalen Bedingungen gut vorhergesagt werden ($R^2=0,87$ $p<0,0001$). Für das Modell H1 (Gleichung 1 und 2) wurden die Gewichtungen $u^v=0,78$, $u^s=0,7$ separat für die kongruente und $v^v=0,77$, $v^s=0,88$ für die inkongruente Bedingung berechnet (jeweils visuelle und vestibuläre Gewichtung). Es war ebenfalls möglich, den Zusammenhang zwischen beiden unimodalen und bimodalen Bedingungen durch ein lineares Modell mit gemeinsamen Gewichten im initialen (LLR: $\chi^2(2,N=20)=0,48$, $p=0,79$, Gewichtungen $w_1^v=0,86$, $w_1^s=0,73$) und im finalen Teil der Strecke (LLR: $\chi^2(2,N=20)=3,95$, $p=0,14$, Gewichtungen $w_2^v=0,47$, $w_2^s=0,79$) zu beschreiben (die untergestellte Ziffern 1 und 2 in der Variablenbezeichnung bedeuten den initialen und finalen Teil der Strecke). Für das Modell H1 (Gleichung 1 und 2) wurden für die zwei Distanzhälften ebenfalls die Gewichtungen berechnet. Für den initialen Teil betragen die Gewichtungen $u_1^v=0,67$, $u_1^s=0,8$ für die kongruente und $v_1^v=1,14$, $v_1^s=0,86$ für die inkongruente Bedingung. Für den zweiten Teil der Strecke betragen die Gewichtungen $u_2^v=0,68$, $u_2^s=0,8$ für die kongruente und $v_2^v=0,09$, $v_2^s=0,53$ für die inkongruente Bedingung (jeweils visuelle und vestibuläre Gewichtung), (Abbildung 15).

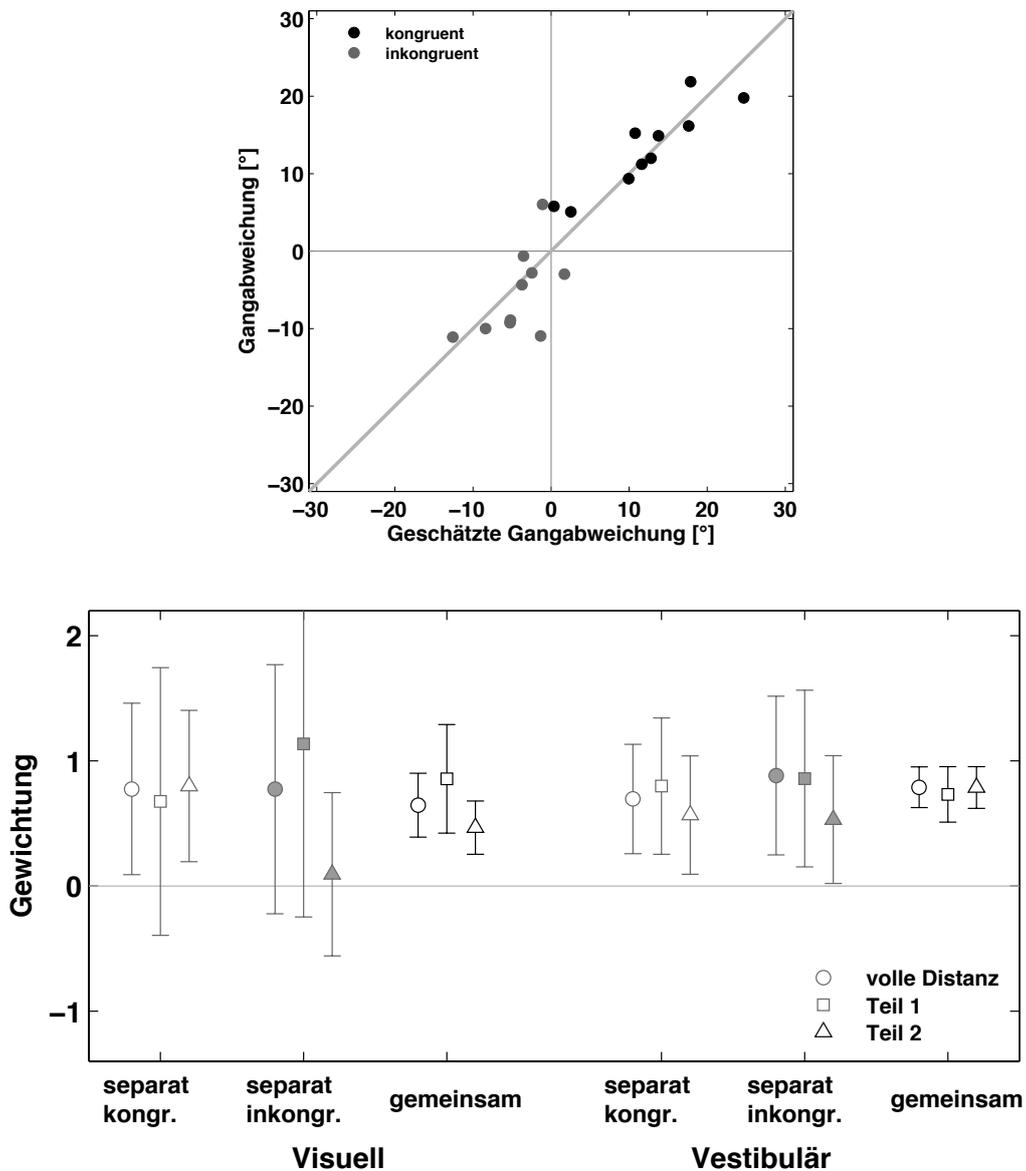


Abbildung 15. Gegenüberstellung von geschätzten und gemessenen Gangabweichungen

Auf dem oberen Bild: Gegenüberstellung von geschätzten (horizontale Achse) versus gemessenen (vertikale Achse) Gangabweichungen in den kongruenten (schwarze Kreise) und inkongruenten (graue Kreise) Bedingungen, gemessen über die komplette Trajektorie. Die graue Linie repräsentiert das ideale Verhältnis zwischen den beiden Größen. Auf dem unteren Bild: Berechnete Gewichtungen für die Vorhersage von Gangabweichungen in beiden bimodalen Bedingungen (schwarze Symbole mit weißem Hintergrund). Mit grauen Symbolen sind die Gewichtungen gekennzeichnet, die jeweils unter Berücksichtigung von nur kongruenten (graue mit weißem Hintergrund) und nur inkongruenten (graue mit grauem Hintergrund) Bedingung berechnet wurden. Das jeweilige Gewicht wurde für die drei Distanzabschnitte berechnet (Kreis für die volle Distanz, Viereck für den initialen und Dreieck für den finalen Teil der Distanz). Die Fehlerbalken bezeichnen 95% - Konfidenzintervalle.

7.2.3.3 Augenbewegungen

Die Wirkung der beiden hier angewendeten Stimulationsarten - GVS und VMS - war zusätzlich zur Veränderung der Gangtrajektorie auch in den torsionellen Augenbewegungen messbar. Als entsprechende Größe wurde die Geschwindigkeit der langsamen Phase des torsionellen Nystagmus (tSPV) ausgewertet. Bei allen vier Bedingungen im statischen Teil des Experiments wurde ein signifikanter Effekt der Stimulation auf die tSPV gemessen ($F(3,27)=8,237$; $p=0,011$, RMANOVA). Der Effekt auf die tSPV für die Stimulationen zur rechten (Anode rechts, CW) und zur linken (Anode links, CCW) Seite ist vergleichbar ($F(1,9)=4,254$; $p=0,069$, RMANOVA mit Bonferoni post hoc Korrektur für Mehrfachvergleiche) – es bestand keine Seitendifferenz. Aufgrund der Vergleichbarkeit zwischen den angewandten Stimulationen zur rechten und zur linken Seite wurden die Ergebnisse mit gleicher Stimulationsart aber unterschiedlichen Stimulationsrichtungen zusammengefasst (Abbildung 16).

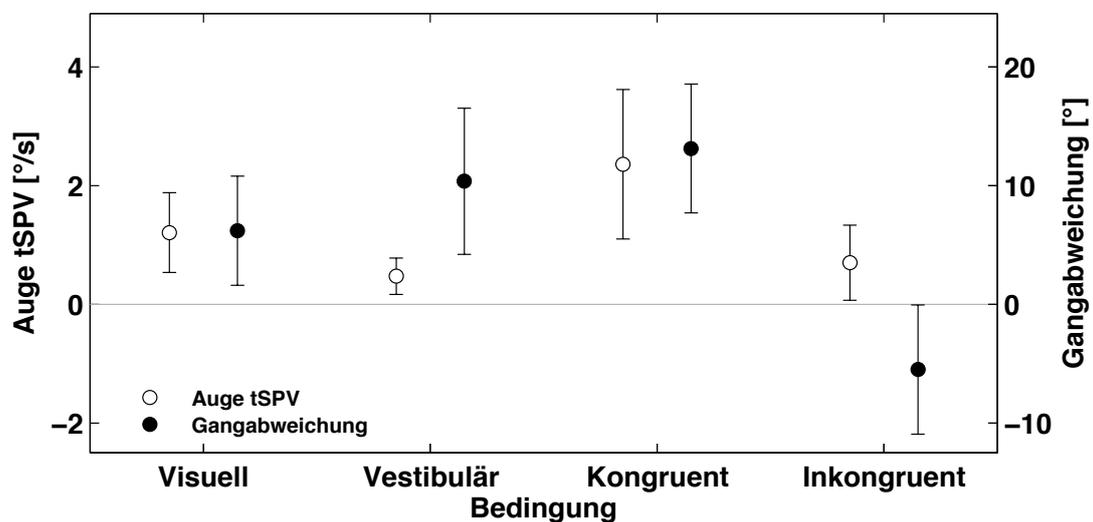


Abbildung 16. Stimulationsbedingte Mittelwerte der tSPV und der Gangabweichung

Stimulationsbedingte Mittelwerte der tSPV und der Gangabweichung in unterschiedlichen Bedingungen. Die Markierungen repräsentieren Gruppen-Mittelwerte (weiße Kreise für tSPV, schwarz gefüllte Kreise für die Gangabweichung). Fehlerbalken repräsentieren eine Standardabweichung.

In den unimodalen Bedingungen betrug die mittlere tSPV $1,2^\circ/\text{s}$ während der visuellen und $0,48^\circ/\text{s}$ in der vestibulären Stimulation. In den beiden bimodalen Bedingungen wurde eine tSPV von $2,36^\circ/\text{s}$ während der kongruenten und $0,70^\circ/\text{s}$ während der inkongruenten Stimulation gemessen. Unter der vestibulären Stimulation betrug die mittlere Sensitivität des tSPV zur galvanischen Stimulation $0,27^\circ/\text{s}/\text{mA}$ (berechnet als Verhältnis zwischen der tSPV und der Stimulationsstärke der galvanischen Stimulation mit $I=1,78\text{ mA}$). In der inkongruenten Bedingung wurde die tSPV zum größten Teil durch die visuelle und nicht durch die galvanische Stimulation bestimmt – die Richtung der langsamen Phase der torsionellen Augenbewegungen entsprach der angewandten visuellen und nicht der entgegengesetzten vestibulären Stimulation (Abbildung 16). Es konnte kein lineares Modell mit gemeinsamen Gewichtungen (Gleichungen 1 und 2) analog zu den Gangabweichungen gefunden werden (LLR: $\chi^2(2, N=20)=6,4805$, $p=0,04$). Zwischen der visuellen und der kongruenten Bedingung bestand eine signifikante Korrelation (Bestimmtheitsmaß der linearen Regression $R^2=0,71$ $p=0,02$) und es konnte ein linearer Steigungsfaktor $k_A=1,81$ berechnet werden.

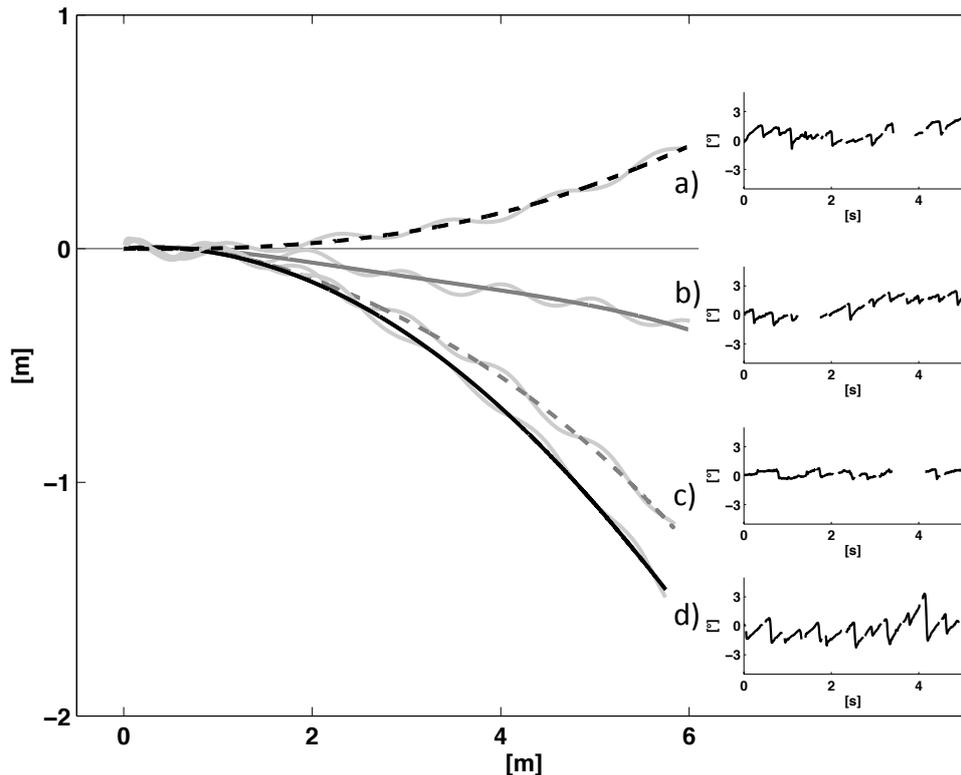


Abbildung 17. Beispieldaten einer Versuchsperson.

Links: Sicht von oben auf die stimulationsbedingte Gangtrajektorie während der a) inkongruenten, b) visuellen, c) vestibulären und d) kongruenten Bedingung. Die graue wellenförmige Linie markiert die gemessene Position des Oberkörpers der Versuchsperson. Rechts: torsionelle Augenposition während der entsprechenden Bedingungen.

Beim direkten Vergleich der tSPV mit der Gangabweichung konnte innerhalb der einzelnen Bedingungen keine signifikante Korrelation zwischen diesen Größen gefunden werden. Am besten korrelierten die Ergebnisse in der kongruenten Bedingung (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient $r_s=0,53$, $p=0,12$). Eine Ähnlichkeit zwischen der Gangabweichung und der tSPV bestand hingegen beim Betrachten der Ergebnisse in der visuellen und der kongruenten Bedingung. Hier wurde eine signifikante Korrelation zwischen der visuellen und der kongruenten Bedingung sowohl für die tSPV (Spearman's $r_s =0,75$ $p=0,02$) als auch für die Gangabweichung (Spearman's $r_s =0,70$, $p=0,03$) gefunden. Beide Messgrößen erhöhten sich um ähnliche Zuwachsfaktoren: $k_G=1,73$ (Konfidenzintervall CI: 0,55) bei der Gangabweichung und $k_A=1,81$ (CI: 0,55) bei der tSPV. Es konnte auch ein

gemeinsamer Zuwachsfaktor bestimmt werden: $k_{GA}=1,77$ (CI: 0,33, LLR: $\chi^2(1,N=20)=0,08$, $p=0,96$), (Abbildung 18).

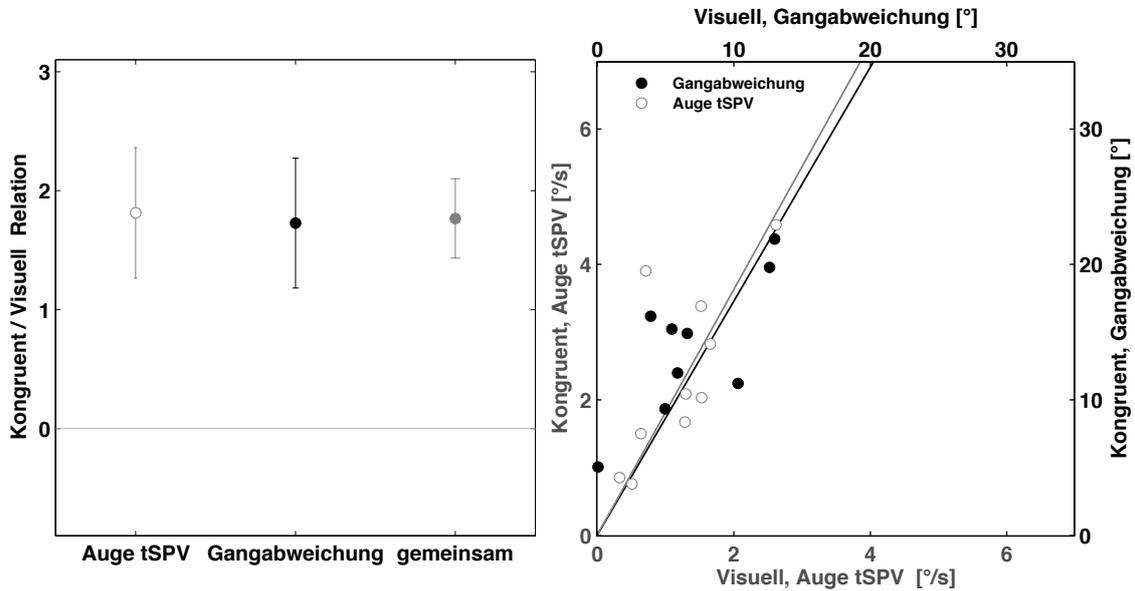


Abbildung 18. Zusammenhang zwischen visuellen und kongruenten Bedingungen

Abbildung links: Zuwachsfaktoren zwischen visuellen und kongruenten Bedingungen (weißer Kreis für die tSPV, schwarzer Kreis für die Gangabweichung, grauer Kreis für den gemeinsamen Zuwachsfaktor). Fehlerbalken repräsentieren 95% Konfidenzintervalle. Abbildung rechts: Gegenüberstellung von visueller (horizontale Achse) versus kongruenter (vertikale Achse) Bedingung der Gangabweichung (schwarze Kreise) und der tSPV (graue offene Kreise). Die graue Linie repräsentiert den berechneten Fit der Gangabweichung, die graue Linie den Fit der tSPV.

7.2.4 Diskussion der Ergebnisse von Experiment 2

7.2.4.1 Gangabweichung

In der inkongruenten Bedingung entspricht die Richtung der Gangabweichung der Richtung der angewandten vestibulären Stimulation. Die Dominanz des vestibulären Eingangs zeigt sich in dieser Bedingung durch die etwas stärkeren Abweichungen bei der unimodalen galvanischen im Vergleich zur visuellen Stimulation ($p=0,03$). Dies ist auch durch die Höhe der gewählten Stimulationsstärken bei den beiden unimodalen Stimulationen bedingt. Die deutliche Verringerung der Gewichtung des visuellen Anteils im letzten Abschnitt der Strecke

(initialer Teil $w_1^v=0,86$, finaler Teil $w_2^v=0,47$) deutet darauf hin, dass die visuelle Stimulation auf die Gangabweichung eine weniger konstante Wirkung hat. Dies ist auch bei der Berechnung der Gewichtung für die inkongruente Bedingung sichtbar – das visuelle Gewicht im finalen Teil ist deutlich geringer (finaler Teil $v^v=0,09$) als im initialen Teil der Strecke (initialer Teil $v_1^v=1,14$). Somit wird die Gangabweichung in diesem Fall fast nur durch die vestibuläre Stimulation bestimmt (finaler Teil $v_2^s=0,53$). Die vestibuläre Gewichtung bleibt dagegen ohne große Veränderung sowohl im initialen ($w_1^s=0,73$) als auch im finalen ($w_2^s=0,79$) Teil der Strecke.

Die Korrelation zwischen den visuellen und den inkongruenten Bedingungen im finalen Teil der Distanz (Spearman's $r_s=0,19$) fällt im Vergleich zu der Korrelation der beiden Bedingungen im initialen Teil (Spearman's $r_s=0,56$) ebenfalls geringer aus. Eine ähnliche Reduzierung der Wirkung der visuellen Stimulation auf die Gangabweichung im finalen Teil der Distanz wurde auch von Schneider et al. (Schneider, Jahn et al. 2008) beschrieben - wobei bei der visuellen Stimulation in der aufrechten Kopfposition eine Wirkung nur auf den ersten zwei Metern zu sehen war. In der aktuellen Studie kann man den Effekt der Stimulation zwar über die komplette Distanz beobachten, aber die Gewichtung der visuellen Stimulation verändert sich mit der Distanz.

Die hier angewandten Stimulationsarten führen zu Aktivierungen in den unterschiedlichen Gehirnregionen. Die in der unimodalen Bedingung angewandte Reizung des vestibulären Systems mit einer galvanischen (oder auch kalorischen) Stimulation führt zu einer Aktivierung des vestibulären Kortex und zur gleichzeitigen Deaktivierung des okzipitalen visuellen Kortex. Ebenso wird durch eine unimodale visuelle Stimulation nicht nur der visuelle Kortex aktiviert, sondern auch der parietoinsuläre vestibuläre Kortex (Brandt, Bartenstein et al. 1998) (Brandt, Glasauer et al. 2002) (Bense, Deutschländer et al. 2004). Eine zeitgleiche kongruente Stimulation des vestibulären und visuellen Systems (kalorische Reizung und optokinetische Stimulation) führt zu einer erhöhten Aktivierung im primären und sekundären visuellen Kortex (Roberts, Ahmad et al. 2017). Im Falle der entgegengesetzten

Stimulation wird der visuo-vestibuläre Konflikt durch bevorzugte Aktivierung der multisensorischen vestibulären Areale aufgelöst (Roberts, Ahmad et al. 2017). Diese Aktivierung der vestibulären Areale könnte die dominante Rolle der vestibulären Stimulation in der inkongruenten Bedingung erklären.

Über einen ähnlichen additiven Effekt der GVS während der bimodalen ipsilateralen Stimulation berichteten Deshpande et al., Carlsen et al. und Kennedy et al. (Deshpande & Patla 2005) (Carlsen, Kennedy et al. 2005) (Kennedy, Carlsen et al. 2003). In diesen Studien wurde der vestibuläre Eingang durch GVS stimuliert und mit der teilweise gestörten (durch Prismen), aber dennoch vorhandenen, visuellen Information kombiniert. Bei fehlender oder unzuverlässiger visueller Information kann sich der relative Beitrag des vestibulären Systems erhöhen (Kennedy, Carlsen et al. 2003). Mit zunehmender Reliabilität der visuellen Information wird die Gewichtung des vestibulären Eingangs reduziert und dem visuellen Eingang eine dominierende Rolle zugeteilt (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999). Diese höhere Gewichtung der korrekten visuellen Information kann erfolgreich zur Kompensation bei Ausfall der Labyrinthfunktion benutzt werden (Marchand & Amblard 1990) (Glasauer, Amorim et al. 1994). In der aktuellen Studie wurde der visuelle Eingang vollständig durch den rotierenden Stimulus gestört wodurch die Probanden kein für die Fortbewegung typisches visuelles Feedback (engl. optical flow) bekamen. Der vestibuläre Eingang wurde zwar auch durch den galvanischen Stimulus gestört, dennoch wäre zu erwarten gewesen, dass die vestibulären Eingänge während der Fortbewegung eine zum Teil beeinträchtigte Rückmeldung über die Kopf- bzw. Körperbeschleunigung geliefert hätten. Diese Zusammensetzung der visuellen und vestibulären Information, sowie die in Roberts et al. (Roberts, Ahmad et al. 2017) beschriebene, erhöhte Aktivierung der vestibulären Areale während der gegensinnigen Stimulation, kann die Dominanz der vestibulären Stimulation in der inkongruenten Bedingung erklären. Aufgrund der fehlenden korrekten visuellen Information konnte man hier, anderes als in den zuvor erwähnten Studien, keine höhere Gewichtung des visuellen Eingangs beobachten. Allerdings besagt das Postulat von Fitzpatrick et al. (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999), dass die Gewichtung des vestibulären

und des visuellen Eingangs von der Reliabilität der visuellen Information abhängt. Dies konnte gut in der inkongruenten Bedingung bestätigt werden. Die Gewichtung wurde zum vestibulären Eingang verschoben, da der visuelle Eingang vollständig durch den Stimulus gestört wurde und keine korrekten Signale erhielt.

7.2.4.2 Augenbewegungen und deren Zusammenhang mit der Gangabweichung

Die Wirkung der beiden hier angewandten Stimulationsarten ist zusätzlich zur Veränderung in der Gangtrajektorie auch bei den torsionellen Augenbewegungen messbar (Hitzig 1898) (Brecher 1934). In der unimodalen vestibulären Bedingung fällt die mittlere gemessene Intensität der tSPV ($0,48^\circ/\text{s}$) kleiner aus, als in der visuellen ($1,20^\circ/\text{s}$). Die durch die galvanische Stimulation verursachten torsionellen Augenbewegungen bestehen aus zwei Komponenten – einer tonischen und einer dynamischen Nystagmuskomponente. Der Unterschied zur tSPV aus der visuellen Bedingung erklärt sich durch die geringe mittlere Sensitivität des torsionellen Nystagmus auf die galvanischen Stimulation (hier: $0,27^\circ/\text{s}/\text{mA}$) (MacDougall, Brizuela et al. 2003). In der inkongruenten Bedingung entsprach die Richtung der langsamen Phase der torsionellen Augenbewegungen jener der angewandten visuellen und nicht jener der entgegengesetzten vestibulären Stimulation. Das erklärt sich durch die deutlich stärkere Intensität der tSPV während der unimodalen visuellen im Vergleich zu jener der vestibulären Stimulation. In der kongruenten Bedingung erhöhte sich die tSPV relativ zu den unimodalen Bedingungen deutlich. Durch eine Multiplikation der Ergebnisse der visuellen Bedingung mit einem Faktor (Steigerung $k_{GA}=1,77$) konnte die kongruente Bedingung gut vorhergesagt werden - es bestand eine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Stimulationsarten.

Eine ähnliche Steigerung zwischen der visuellen und der kongruenten Bedingung konnte man auch in der Gangabweichung beobachten. Beide Stimulationsarten verursachen ein Drehempfinden, das sich in der posturalen Instabilität, in einer Gangabweichung und in den torsionellen Augenbewegungen auswirkte. Werden die Stimulationen kongruent angewandt, vergrößert sich die Gangabweichung und erhöht sich die Geschwindigkeit der torsionellen

Augenbewegungen. Die Erhöhung der Werte der beiden gemessenen Parameter deutet auf ein verstärktes Drehempfinden in der kongruenten Bedingung.

Eine Erhöhung der Intensität des torsionellen Nystagmus wurde bereits während der Verstärkung der CV beobachtet (Thilo KV 1998) (Thilo, Probst et al. 1999). Auch zwischen der posturalen Stabilität und dem Drehempfinden existiert ein Zusammenhang - die posturale Abweichung erhöht sich wenn die Probanden eine Zirkulavektion (CV) wahrnehmen (Thurrell & Bronstein 2002) (Tanahashi, Ujike et al. 2007). Die aktuellen Ergebnisse und die Ergebnisse aus den oben erwähnten Studien zeigen, dass unter bestimmten Bedingungen die Verstärkung des Drehempfindens genauso wie das Auftreten oder die Verstärkung der CV zu einer größeren Gangabweichung, zu einer posturalen Abweichung und zu einer höheren tSPV führen. Allerdings kann die Veränderung in der tSPV, trotz bestehender CV, durch die zusätzlichen Stimuli unterdrückt oder gar in der Richtung umgekehrt werden (Brandt, Dichgans et al. 1973).

So auch in der inkongruenten Bedingung - die Richtung der Gangabweichung wurde dort primär durch die vestibuläre Stimulation bestimmt. Die Richtung der im Stehen gemessenen tSPV ist aber entgegengesetzt und stimmt überein mit der Richtung der visuellen Stimulation. Somit ist sie entgegengesetzt zum durch die galvanische Stimulation verursachten Drehempfinden. Über den fehlenden Zusammenhang zwischen der Rollvektion und dem optokinetischen torsionellen Nystagmus berichteten bereits Cheung und Howard (Cheung & Howard 1991). Sie fanden heraus, dass der Gain der Geschwindigkeit der langsamen Phase (SPV/Stimulus Geschwindigkeit) sehr variabel zwischen den Probanden ist und dass keine Evidenz zwischen dem Gain und einem Empfinden von Selbstrotation besteht.

Auf Grund der nicht signifikanten Korrelation zwischen den beiden gemessenen Größen konnte nicht belegt werden, dass bei einer einzelnen Person mit einer relativ hohen, im Stehen gemessenen tSPV eine größere Gangabweichung zu erwarten wäre (vor allem in den visuellen, vestibulären und kongruenten Bedingungen). Nur bei der Betrachtung der einzelnen Bedingungen (visuell und kongruent) wurden Ähnlichkeiten gefunden. So z.B. eine

gut getrennte Schätzung der bimodalen Bedingungen mit den gemeinsamen Gewichten sowie ein vergleichbarer Steigungsfaktor und eine ähnlich signifikante Korrelation innerhalb der Messgrößen zwischen diesen beiden Bedingungen. Dies spricht dafür, dass zumindest in den visuellen und kongruenten Bedingungen die Intensität des torsionellen Nystagmus als Indikator für die Größe der Gangabweichung durchaus verwendbar ist (Abbildung 18).

Im Stehen konnte man in den torsionellen Augenbewegungen meist ein klares, durch die Stimulation verursachtes „Nystagmus-Muster“ beobachten. Während der Fortbewegung verschwand dieses Muster. Eine analoge Unterdrückung des spontanen vestibulären Nystagmus wurde bei Patienten mit akutem einseitigen Vestibularisausfalls während des Gehens beobachtet (Jahn, Strupp et al. 2002). Jedoch könnten auch Bewegungsartefakte oder eine Überlagerung des Nystagmus durch VOR-verursachte Augenbewegungen während des Gehens für das Verschwinden des Nystagmus-Musters während des Gehens verantwortlich sein. So konnte die tSPV nicht zuverlässig von den VOR-verursachten Augenbewegungen während des Gehens getrennt werden. Eine mögliche Variante für eine Fortsetzung dieses Experiments wäre es, den Aufbau so zu verbessern, dass die Augenbewegungen möglichst frei von Bewegungsartefakten aufgenommen werden können.

8 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die drei wesentlichen Ergebnisse dieser experimentellen Arbeit sind – kurz zusammengefasst - wie folgt:

1. Es konnten Software- bzw. Hardwaremodule zur Messung der Gangparameter, der Auswertung torsioneller Augenbewegungen sowie zur galvanischen und visuellen Stimulation entwickelt und implementiert werden, die inzwischen in vielen experimentellen und klinischen Studien eingesetzt worden sind.
2. In einer Versuchsreihe wurde gezeigt, dass die Größe einer durch visuelle Stimulation verursachten Gangabweichung von der Kopforientierung abhängt.
3. In einem weiteren Experiment konnte mit Hilfe eines linearen gewichteten Modells die Wirkung von einzeln und simultan angewandten galvanischen und visuellen Stimulationen auf die Gangabweichung beschrieben werden. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte bei den durch die Stimulation verursachten Augenbewegungen und der Gangabweichung zwischen der visuellen und der ipsilateral angewandten Stimulation gefunden werden.

In folgenden wird deren Bedeutung und Einsatz zusammenfassend dargestellt und deren Bedeutung eingeordnet.

Ad 1. Entwicklung neuer Software- und Hardwaremodule

Es war möglich, ein bereits für die Steuerung einer blickgesteuerten Kamera verwendetes System, die sogenannte „EyeSeeCam“ (Bardins, Dera et al. 2005) (Dera, Boning et al. 2006) (Schneider, Dera et al. 2005) (Schneider, Villgratner et al. 2009), weiterzuentwickeln und durch zusätzliche Module zu erweitern. Dabei wurden Module zur Messung von Gangparametern (Bardins & Schneider 2009) (Claaßen, Bardins et al. 2011) (Bardins, Claassen et al. 2012) und zur Auswertung von torsionellen Augenbewegungen implementiert und evaluiert. Zusätzlich wurden weitere Module zur galvanischen und visuellen Stimulation (Claassen, Bardins et al. 2016) (Kremmyda, Bardins et al. 2017) (Schepermann, Bardins et

al. 2019) zur Messung und Analyse von okulomotorischen Untersuchungen (Bremova, Krafczyk et al. 2016) (Goldschagg, Bremova-Ertl et al. 2019) (Teufel, Bardins et al. 2016) (Kalla, Spiegel et al. 2011) (Mohwald, Bardins et al. 2017) und zur Messung und Analyse von subjektiven visuellen und posturalen Vertikalen (Bergmann, Kreuzpointner et al. 2015) (Selge, Schoeberl et al. 2016) sowie des Kopfpulstests (Schneider, Lehnen et al. 2012) implementiert. Für eine bessere Verwaltung der Probanden- und der Experimente wurde dem Framework eine Datenbankfunktionalität (Schneider 1997) hinzugefügt, die eine multizentrische Verwaltung und Analyse der Daten ermöglicht (Bremova-Ertl, Schiffmann et al. 2017).

Ad 2. Die Ergebnisse der Versuchsreihen zur visuellen Stimulation

Im ersten Experiment wurde gezeigt, dass die Größe einer durch visuelle Stimulation verursachten Gangabweichung von der Kopforientierung abhängt. Ähnliche Effekte wurden auch bereits für galvanische Stimulationen gezeigt (Fitzpatrick, Butler et al. 2006). Die Ähnlichkeit dieser Ergebnisse bekräftigt das Postulat, dass die VMS in der Rollebene und die GVS in Bezug auf ihre Wirkungsrichtung ähnlich sind (Schneider, Jahn et al. 2008). Dies lässt vermuten, dass sich eine in der kopf-senkrechten Lage angewandte visuelle Stimulation, ähnlich wie eine galvanische Stimulation, vermehrt auf die posturale Instabilität und die Gangabweichung auswirkt, während sich eine visuelle Stimulation in der kopf-waagrechten Lage vermehrt auf die Richtung der Fortbewegung auswirkt. Ein weiterer Faktor der von der Kopforientierung abhängt ist das Gefühl der Selbstbewegung - die sogenannte Zirkularvektion (CV) (Howard 1987) (Thilo, Probst et al. 1999). Die Anwesenheit der CV erhöht ihrerseits die posturale Abweichung (Thurrell & Bronstein 2002) (Tanahashi, Ujike et al. 2007). Der gleiche Effekt beeinflusst möglicherweise auch die Gangabweichung. Ein durch die waagrechte Lage des Kopfes verstärktes Empfinden der CV könnte ein zusätzlicher Faktor sein, welcher die Gangabweichung vergrößern kann. Der genaue Einfluss der Anwesenheit und der Stärke der CV auf die Gangabweichung sollte in zukünftigen Studien psychophysisch gemessen und untersucht werden.

Ad 3. Ergebnisse der Versuchsreihen zur uni- und bimodalen Stimulation

Im zweiten Experiment wurde der Einfluss von einzelner (unimodal) und simultaner (bimodal) galvanischer bzw. visueller Stimulation auf die Gangabweichung untersucht. Mit Hilfe eines linearen Modells konnten die gemessenen Gangabweichungen in den bimodalen, kongruenten und inkongruenten Bedingungen durch eine gewichtete Addition bzw. Subtraktion von unimodalen visuellen und vestibulären Bedingungen vorhergesagt werden. Über den ähnlichen additiven Effekt der beiden Stimulationsarten wurde bereits in vorhergehenden Studien berichtet (Deshpande & Patla 2005) (Carlsen, Kennedy et al. 2005) (Kennedy, Carlsen et al. 2003). Im Gegensatz zu den aktuellen Experimenten, in denen der visuelle Kanal vollständig durch die Stimulation beeinflusst war, wurde dort das reale visuelle Signal nur teilweise gestört (durch Prismen) und mit der GVS kombiniert. Mit zunehmender Genauigkeit der visuellen Information wird die Gewichtung des vestibulären Eingangs reduziert und dem visuellen Eingang eine dominierende Rolle zugeteilt (Fitzpatrick, Wardman et al. 1999). Dagegen erhöht sich bei fehlender oder unzuverlässiger visueller Information der relative Beitrag des vestibulären Systems (Kennedy, Carlsen et al. 2003), so auch im aktuellen Experiment. Die Dominanz der vestibulären Stimulation in der inkongruenten Bedingung kann durch eine etwas stärkere Wirkung auf die Gangabweichung in der unimodalen Bedingung und auch durch eine erhöhte Aktivierung der vestibulären Areale während der inkongruenten Stimulation (Roberts, Ahmad et al. 2017) erklärt werden. Die Auswertung der Daten für die unterschiedlichen Distanzen hat eine Abschwächung des Einflusses der visuellen Stimulation im hinteren Streckenabschnitt gezeigt. Das entspricht den Ergebnissen aus der Studie von Schneider et al., in der die Wirkung der visuellen Stimulation nur auf den ersten 2 Metern zu sehen war (Schneider, Jahn et al. 2008).

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen stimulations-induzierten Augenbewegungen und Gangabweichung konnte nur zwischen der visuellen und der kongruenten Bedingung gefunden werden. Werden die Stimulationen kongruent angewandt, vergrößert sich die Gangabweichung und erhöht sich die Geschwindigkeit der torsionellen Augenbewegungen.

Hier wurde ein ähnlicher Steigungsfaktor zwischen beiden Bedingungen berechnet. Eine Vergrößerung der Intensität des torsionellen Nystagmus wurde bereits während der Verstärkung der CV beobachtet (Thilo KV 1998) (Thilo, Probst et al. 1999). Die Verstärkung der CV ihrerseits führt zu einer höheren posturalen Abweichung (Thurrell & Bronstein 2002) (Tanahashi, Ujike et al. 2007). Die aktuellen Ergebnisse und die Ergebnisse aus den oben erwähnten Studien zeigen, dass unter bestimmten Bedingungen die Verstärkung des Drehempfindens sowie das Auftreten oder die Verstärkung der CV zu größeren Gangabweichung, einer größeren posturalen Abweichung und zu höheren tSPV führen. Somit würde man erwarten, dass während der Wahrnehmung einer CV sowohl eine größere posturale Instabilität als auch eine größere Intensität der torsionellen Augenbewegungen gemessen werden kann. Andere Studien fanden jedoch im Gegenteil keine Abhängigkeit zwischen der CV und den Augenbewegungen: in der Studie von Brandt et al. konnten die Augenbewegungen trotz der bestehenden CV unterdrückt oder sogar in der Richtung umgekehrt werden (Brandt, Dichgans et al. 1973). Auch in der inkongruenten Bedingung entsprach dabei die Richtung der langsamen Phase der torsionellen Augenbewegungen jener der angewandten visuellen und nicht jener der entgegengesetzten vestibulären Stimulation.

So konnte hier einerseits (in der kongruenten Bedingung) eine Anhängigkeit zwischen den torsionellen Augenbewegungen und der Gangabweichung gezeigt werden. Andererseits wurde in der inkongruenten Bedingung die Richtung der Augenbewegungen umgekehrt und zeigte somit entgegengesetzt zur Richtung der Gangabweichung, vermutlich weil die unimodal ermittelte Augengeschwindigkeit mit visueller Stimulation um einen Faktor 2X größer war als mit einer vestibulären Stimulation. Die torsionellen Augenbewegungen konnten deshalb nicht zuverlässig als Indikator für die Größe der Gangabweichung benutzt werden.

Ausblick

Durch eine Verbesserung des Aufbaus oder durch die Benutzung von Neuentwicklungen wie einem HMD mit eingebauter Eyetracker-Funktion (HTC Vive, www.vive.com, Pupil Labs, www.pupil-labs.com) sollten die 3D Augenbewegungen während der Fortbewegung möglichst genau und frei von Bewegungsartefakten registriert werden. Zusätzlich sollte auch ein messbarer Zusammenhang zwischen den Gangparametern, den Augenbewegungen und der CV erforscht werden. Die Effekte der visuellen und vestibulären Stimulation sollten auch über weit längere Distanzen gemessen werden, um den möglichen Adaptationsmechanismus zu beschreiben. Ein Einsatz des visuellen Stimulationssystems zum Training und zur Verbesserung der Gangunsicherheit von Patienten mit funktionellem Schwindel (Habituation) sollte ebenfalls untersucht werden.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an meinen Doktorvater, Prof. Dr. Michael Strupp. Vor allem möchte ich mich bei ihm auch für die Unterstützung in allen inhaltlichen und organisatorischen Belangen der Promotion bedanken.

Für die große Unterstützung bei der Themenfindung und wichtige inhaltliche Beiträge, die für das Implementieren der Messmethoden und das Gelingen der Experimente mitentscheidend waren, bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. Erich Schneider.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Thomas Brandt, bedanken der mir die Möglichkeit gegeben hat, in vielen unterschiedlichen wissenschaftlichen Projekten tätig zu sein und mir in zahlreichen Diskussionen viele wertvolle Anregungen und Hinweise gegeben hat.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Dr. Jens Claassen und Prof. Dr. Roger Kalla, die mich bei der Vorbereitung und der Durchführung der Experimente unterstützt haben und mir während meiner Promotionszeit fachlich zur Seite standen.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an Prof. Dr. Andreas Straube, Dr. Thomas Eggert sowie an Dr. Max Wühr die mich durch hilfreiche wissenschaftliche, mathematische und statistische Tipps unterstützt haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Olympia Kremmyda, Dr. Siegbert Krafczyk und Dr. Andreas Schepermann für zahlreiche Anregungen und Diskussionen während der Promotionszeit und für ihre Unterstützung bei allen deutsch-muttersprachlichen Fragen.

10 Literaturverzeichnis

- Albright, T. D. (1984). Direction and orientation selectivity of neurons in visual area MT of the macaque. *J Neurophysiol*, 52(6), 1106-1130.
- Albright, T. D., Desimone, R., & Gross, C. G. (1984). Columnar organization of directionally selective cells in visual area MT of the macaque. *J Neurophysiol*, 51(1), 16-31.
- Augustin, F. L. (1803). *Versuch einer vollständigen systematischen Geschichte der galvanischen Electricität und ihrer medicinischen Anwendung*: Felisch.
- Barany, R. (1907). XLIX. New Methods of Examination of the Semicircular Canals and Their Practical Significance. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*, 16(4), 755-761.
- Bardins, S., Claassen, J., Schneider, E., Kalla, R., Spiegel, R., Strupp, M., & Jahn, K. (2012). *Gait deviation during combined vestibular and visual stimulation in the roll plane*. Paper presented at the Proc. Conference of the International Society for Posture and Gait Research (ISPGR).
- Bardins, S., Dera, T., Boening, G., Wagner, P., Schneider, E., & Brand, T. (2005). *Eye Movement Driven Head-Mounted Camera*. Paper presented at the 2005 ESF-EMBO Conference on Three-Dimensional Sensory and MotorSpace, San Feliu de Guixols, Spain.
- Bardins, S., Poitschke, T., & Kohlbecher, S. (2008). *Gaze-based interaction in various environments*. Paper presented at the Proceedings of the 1st ACM workshop on Vision networks for behavior analysis.
- Bardins, S., Poitschke, T., Kohlbecher, S., Wallhoff, F., & Schneider, E. (2008). *A Framework for Gaze-Driven Interaction in Arbitrary Environments*. Paper presented at the Proc. 1st Intern. Workshop on Cognition for Technical Systems, Cotesys 2008, Munich, Germany.
- Bardins, S., & Schneider, E. (2009). Gait deviations induced by visual motion stimulation in roll depend on head orientation. *Ann N Y Acad Sci*, 1164, 328-330. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03846.x
- Becker, W., Raab, S., & Jurgens, R. (2002). Circular vection during voluntary suppression of optokinetic reflex. *Exp Brain Res*, 144(4), 554-557. doi: 10.1007/s00221-002-1104-y
- Bense, S., Deutschländer, A., Stephan, T., Bartenstein, P., Schwaiger, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2004). Preserved visual-vestibular interaction in patients with bilateral vestibular failure. *Neurology*, 63(1), 122-128.
- Bent, L. R., Inglis, J. T., & McFadyen, B. J. (2004). When is vestibular information important during walking? *J Neurophysiol*, 92(3), 1269-1275. doi: 10.1152/jn.01260.2003
- Bent, L. R., McFadyen, B. J., & Inglis, J. T. (2002). Visual-vestibular interactions in postural control during the execution of a dynamic task. *Exp Brain Res*, 146(4), 490-500. doi: 10.1007/s00221-002-1204-8
- Bent, L. R., McFadyen, B. J., Merkle, V. F., Kennedy, P. M., & Inglis, J. T. (2000). Magnitude effects of galvanic vestibular stimulation on the trajectory of human gait. *Neurosci Lett*, 279(3), 157-160.
- Bergamin, O., Ramat, S., Straumann, D., & Zee, D. S. (2004). Influence of orientation of exiting wire of search coil annulus on torsion after saccades. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(1), 131-137.
- Bergmann, J., Kreuzpointner, M. A., Krewer, C., Bardins, S., Schepermann, A., Koenig, E., . . . Jahn, K. (2015). The subjective postural vertical in standing: reliability and normative data for healthy subjects. *Atten Percept Psychophys*, 77(3), 953-960. doi: 10.3758/s13414-014-0815-z
- BMJ, W. M. A. (1991). Code of Ethics: declaration of Helsinki. *BMJ*, 302, 1194.
- Bouguet, J.-Y. (2000). Matlab camera calibration toolbox. *Caltech Technical Report*.
- Brainard, D. H., & Vision, S. (1997). The psychophysics toolbox. *Spatial vision*, 10, 433-436.
- Brandt, T. (2000). Vestibulopathic gait: you're better off running than walking. *Curr Opin Neurol*, 13(1), 3-5.
- Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A., & Dieterich, M. (1998). Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain*, 121 (Pt 9), 1749-1758. doi: 10.1093/brain/121.9.1749

- Brandt, T., Dichgans, J., & Koenig, E. (1973). Differential effects of central versus peripheral vision on egocentric and exocentric motion perception. *Exp Brain Res*, *16*(5), 476-491.
- Brandt, T., & Dieterich, M. (1994). Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol*, *36*(3), 337-347. doi: 10.1002/ana.410360304
- Brandt, T., Dieterich, M., & Danek, A. (1994). Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol*, *35*(4), 403-412. doi: 10.1002/ana.410350406
- Brandt, T., Dieterich, M., & Strupp, M. (2004). *Vertigo: Leitsymptom Schwindel*: Springer.
- Brandt, T., Glasauer, S., Stephan, T., Bense, S., Yousry, T. A., Deutschländer, A., & Dieterich, M. (2002). Visual-vestibular and visuovisual cortical interaction: new insights from fMRI and PET. *Ann N Y Acad Sci*, *956*(1), 230-241.
- Brandt, T., Strupp, M., Arbusow, V., & Dieringer, N. (1997). Plasticity of the vestibular system: central compensation and sensory substitution for vestibular deficits. *Adv Neurol*, *73*, 297-309.
- Brandt, T., Strupp, M., & Benson, J. (1999). You are better off running than walking with acute vestibulopathy. *Lancet*, *354*(9180), 746. doi: 10.1016/s0140-6736(99)03179-7
- Brandt, T., Strupp, M., Benson, J., & Dieterich, M. (2001). Vestibulopathic gait. Walking and running. *Adv Neurol*, *87*, 165-172.
- Brandt, T., Strupp, M., & Dieterich, M. (2014). Five keys for diagnosing most vertigo, dizziness, and imbalance syndromes: an expert opinion. *J Neurol*, *261*(1), 229-231. doi: 10.1007/s00415-013-7190-x
- Brecher, G. A. (1934). Die optokinetische Auslösung von Augenrollung und rotatorischem Nystagmus. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, *234*(1), 13-28.
- Bremova, T., Krafczyk, S., Bardins, S., Reinke, J., & Strupp, M. (2016). Vestibular function in patients with Niemann-Pick type C disease. *J Neurol*, *263*(11), 2260-2270. doi: 10.1007/s00415-016-8247-4
- Bremova-Ertl, T., Schiffmann, R., Patterson, M. C., Belmatoug, N., Billette de Villemeur, T., Bardins, S., . . . Strupp, M. (2017). Oculomotor and Vestibular Findings in Gaucher Disease Type 3 and Their Correlation with Neurological Findings. *J Neurol*, *8*, 711. doi: 10.1007/s00415-019-09345-6
- Bronstein, A. M., & Buckwell, D. (1997). Automatic control of postural sway by visual motion parallax. *Exp Brain Res*, *113*(2), 243-248.
- Butler, J. S., Smith, S. T., Campos, J. L., & Bulthoff, H. H. (2010). Bayesian integration of visual and vestibular signals for heading. *J Vis*, *10*(11), 23. doi: 10.1167/10.11.23
- Carlsen, A. N., Kennedy, P. M., Anderson, K. G., Cressman, E. K., Nagelkerke, P., & Chua, R. (2005). Identifying visual-vestibular contributions during target-directed locomotion. *Neurosci Lett*, *384*(3), 217-221. doi: 10.1016/j.neulet.2005.04.071
- Cheung, B. S., & Howard, I. P. (1991). Optokinetic torsion: dynamics and relation to circularvection. *Vision Res*, *31*(7-8), 1327-1335.
- Chung, D. W., Eizenman, M., Cheung, B., & Frecker, R. (1994). *Estimation of ocular torsion with dynamic changes in pupil size*. Paper presented at the Proceedings of 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.
- Claaßen, J., Bardins, S., Schneider, E., Kalla, R., Spiegel, R., Strupp, M., & Jahn, K. (2011). The influence of dual task on gait during galvanic vestibular or visual motion stimulation. *Klinische Neurophysiologie*, *42*(01), P324.
- Claassen, J., Bardins, S., Spiegel, R., Strupp, M., & Kalla, R. (2016). Gravity matters: Motion perceptions modified by direction and body position. *Brain Cogn*, *106*, 72-77. doi: 10.1016/j.bandc.2016.05.003
- Clarke, A., Engelhorn, A., Hamann, C., & Schönfeld, U. (1999). Measuring the otolith-ocular response by means of unilateral radial acceleration. *Ann N Y Acad Sci*, *871*(1), 387-391.
- Dera, T., Boning, G., Bardins, S., & Schneider, E. (2006). *Low-latency video tracking of horizontal, vertical, and torsional eye movements as a basis for 3dof realtime motion control of a head-*

- mounted camera. Paper presented at the 2006 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics.
- Deshpande, N., & Patla, A. E. (2005). Dynamic visual-vestibular integration during goal directed human locomotion. *Exp Brain Res*, *166*(2), 237-247. doi: 10.1007/s00221-005-2364-0
- Deshpande, N., & Patla, A. E. (2007). Visual-vestibular interaction during goal directed locomotion: effects of aging and blurring vision. *Exp Brain Res*, *176*(1), 43-53. doi: 10.1007/s00221-006-0593-5
- Dichgans, J., & Brandt, T. (1978). Visual-vestibular interaction: Effects on self-motion perception and postural control *Perception* (pp. 755-804): Springer.
- Dichgans, J., Held, R., Young, L. R., & Brandt, T. (1972). Moving visual scenes influence the apparent direction of gravity. *Science*, *178*(4066), 1217-1219.
- Dichgans, J., Mauritz, K.-H., Allum, J., Brandt, T., & Kornmüller, A. E. (1976). Postural sway in normals and atactic patients: Analysis of the stabilizing and destabilizing effects of vision. *Agressologie: revue internationale de physio-biologie et de pharmacologie appliquées aux effets de l'agression*, *17*, 15-24.
- Dieterich, M. (2007). Functional brain imaging: a window into the visuo-vestibular systems. *Curr Opin Neurol*, *20*(1), 12-18. doi: 10.1097/WCO.0b013e328013f854
- Farooq, S. J., Gottlob, I., Benskin, S., & Proudlock, F. A. (2008). The effect of aging on torsional optokinetic nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *49*(2), 589-593. doi: 10.1167/iovs.07-0899
- Farooq, S. J., Proudlock, F. A., & Gottlob, I. (2004). Torsional optokinetic nystagmus: normal response characteristics. *Br J Ophthalmol*, *88*(6), 796-802.
- Fernandez, C., & Goldberg, J. M. (1971). Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *J Neurophysiol*, *34*(4), 661-675. doi: 10.1152/jn.1971.34.4.661
- Fischer, M. H., & Kornmüller, A. E. (1930). Der Schwindel *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* (pp. 442-494): Springer.
- Fitzpatrick, R. C., Butler, J. E., & Day, B. L. (2006). Resolving head rotation for human bipedalism. *Curr Biol*, *16*(15), 1509-1514. doi: 10.1016/j.cub.2006.05.063
- Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *J Appl Physiol* (1985), *96*(6), 2301-2316. doi: 10.1152/jappphysiol.00008.2004
- Fitzpatrick, R. C., Wardman, D. L., & Taylor, J. L. (1999). Effects of galvanic vestibular stimulation during human walking. *J Physiol*, *517* (Pt 3), 931-939.
- Flourens, P. (1830). Expériences sur les canaux semicirculaires de l'oreille dans les mammifères. *Acad. roy. Soc. Paris*, *9*, 467-477.
- Gibson, J. J. (1958). Visually controlled locomotion and visual orientation in animals. *Br J Psychol*, *49*(3), 182-194.
- Glasauer, S., Amorim, M. A., Vitte, E., & Berthoz, A. (1994). Goal-directed linear locomotion in normal and labyrinthine-defective subjects. *Exp Brain Res*, *98*(2), 323-335.
- Glasauer, S., Schneider, E., Jahn, K., Strupp, M., & Brandt, T. (2005). How the eyes move the body. *Neurology*, *65*(8), 1291-1293. doi: 10.1212/01.wnl.0000175132.01370.fc
- Goldberg, J. M., Smith, C. E., & Fernandez, C. (1984). Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey. *J Neurophysiol*, *51*(6), 1236-1256. doi: 10.1152/jn.1984.51.6.1236
- Goldschagg, N., Bremova-Ertl, T., Bardins, S., Feil, K., Krafczyk, S., Lorenzl, S., & Strupp, M. (2019). No evidence of a contribution of the vestibular system to frequent falls in progressive supranuclear palsy. *Journal of Clinical Neurology (JCN)*, (submitted).
- Goltz, F. (1870). Ueber die physiologische Bedeutung der Bogengänge des Ohrlabyrinths. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, *3*(1), 172-192.
- Grasso, R., Glasauer, S., Takei, Y., & Berthoz, A. (1996). The predictive brain: anticipatory control of head direction for the steering of locomotion. *Neuroreport*, *7*(6), 1170-1174.
- Groen, E., Bos, J. E., Nacken, P. F., & De Graaf, B. (1996). Determination of ocular torsion by means of automatic pattern recognition. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *43*(5), 471-479.

- Gu, Y., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2007). A functional link between area MSTd and heading perception based on vestibular signals. *Nat Neurosci*, *10*(8), 1038-1047. doi: 10.1038/nn1935
- Halmagyi, G., Baloh, R., Baloh, R., & Halmagyi, G. (1996). Overview of common syndromes of vestibular disease. *Disorders of the vestibular system*, *291*(9).
- Haslwanter, T., & Moore, S. T. (1995). A theoretical analysis of three-dimensional eye position measurement using polar cross-correlation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *42*(11), 1053-1061.
- Hitzig, E. (1871). Über galvanischen Schwindel. *Reich-ertz und du Bois Reymond's Archiv Hft.*, *5*, 6.
- Hitzig, E. (1874). *Untersuchungen über das Gehirn: Abhandlungen physiologischen und pathologischen Inhalts*: A. Hirschwald.
- Hitzig, E. (1898). *Der Schwindel (Vertigo)* (Vol. 12): Alfred Hölder.
- Howard, I. (1987). *Influence of vection axis and body posture on visually-induced self rotation and tilt*. Paper presented at the Proceedings of the AGARD Conference on Motion Cues in Flight Simulation and Simulator Sickness, 1987.
- Ivanenko, Y. P., Grasso, R., Israel, I., & Berthoz, A. (1997). The contribution of otoliths and semicircular canals to the perception of two-dimensional passive whole-body motion in humans. *J Physiol*, *502* (Pt 1), 223-233. doi: 10.1111/j.1469-7793.1997.223bl.x
- Ivins, J., Porrill, J., & Frisby, J. (1998). Deformable model of the human iris for measuring ocular torsion from video images. *IEE Proceedings-Vision, Image and Signal Processing*, *145*(3), 213-220.
- Jahn, K., Naessl, A., Schneider, E., Strupp, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2003). Inverse U-shaped curve for age dependency of torsional eye movement responses to galvanic vestibular stimulation. *Brain*, *126*(Pt 7), 1579-1589. doi: 10.1093/brain/awg163
- Jahn, K., Strupp, M., & Brandt, T. (2002). Both actual and imagined locomotion suppress spontaneous vestibular nystagmus. *Neuroreport*, *13*(16), 2125-2128.
- Jahn, K., Strupp, M., Schneider, E., Dieterich, M., & Brandt, T. (2000). Differential effects of vestibular stimulation on walking and running. *Neuroreport*, *11*(8), 1745-1748.
- Jahn, K., Strupp, M., Schneider, E., Dieterich, M., & Brandt, T. (2001). Visually induced gait deviations during different locomotion speeds. *Exp Brain Res*, *141*(3), 370-374. doi: 10.1007/s002210100884
- Jansen, S., Kingma, H., Peeters, R., & Westra, R. (2010). *A torsional eye movement calculation algorithm for low contrast images in video-oculography*. Paper presented at the 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology.
- Jurgens, R., Kliegl, K., Kassubek, J., & Becker, W. (2016). Optokinetic circular vection: a test of visual-vestibular conflict models of vection nascency. *Exp Brain Res*, *234*(1), 67-81. doi: 10.1007/s00221-015-4433-3
- Kalla, R., Spiegel, R., Claassen, J., Bardins, S., Hahn, A., Schneider, E., . . . Strupp, M. (2011). Comparison of 10-mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *J Neuroophthalmol*, *31*(4), 320-325. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182258086
- Kennedy, P. M., Carlsen, A. N., Inglis, J. T., Chow, R., Franks, I. M., & Chua, R. (2003). Relative contributions of visual and vestibular information on the trajectory of human gait. *Exp Brain Res*, *153*(1), 113-117. doi: 10.1007/s00221-003-1633-z
- Kertesz, A. E., & Jones, R. W. (1969). The effect of angular velocity of stimulus on human torsional eye movements. *Vision Res*, *9*(8), 995-998.
- Keshner, E. A., & Kenyon, R. V. (2000). The influence of an immersive virtual environment on the segmental organization of postural stabilizing responses. *J Vestib Res*, *10*(4-5), 207-219.
- Kleine, J. F., & Grusser, O. J. (1996). Responses of rat primary afferent vestibular neurons to galvanic polarization of the labyrinth. *Ann N Y Acad Sci*, *781*, 639-641.
- Kleiner, M., Brainard, D., Pelli, D., Ingling, A., Murray, R., & Broussard, C. (2007). What's new in Psychtoolbox-3. *Perception*, *36*(14), 1.

- Konig, N., Taylor, W. R., Baumann, C. R., Wenderoth, N., & Singh, N. B. (2016). Revealing the quality of movement: A meta-analysis review to quantify the thresholds to pathological variability during standing and walking. *Neurosci Biobehav Rev*, *68*, 111-119. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.035
- Krafczyk, S., Tietze, S., Swoboda, W., Valkovic, P., & Brandt, T. (2006). Artificial neural network: a new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clin Neurophysiol*, *117*(8), 1692-1698. doi: 10.1016/j.clinph.2006.04.022
- Kremmyda, O., Bardins, S., Straube, A., & Eggert, T. (2017). Changes in quick phases of downbeat nystagmus during visual fixation. *J Neurol*, *264*(Suppl 1), 93-95. doi: 10.1007/s00415-017-8493-0
- Kubo, T., Kumakura, H., Hirokawa, Y., Yamamoto, K., Imai, T., & Hirasaki, E. (1997). 3D analysis of human locomotion before and after caloric stimulation. *Acta Otolaryngol*, *117*(2), 143-148.
- Kuno, S., Kawakita, T., Kawakami, O., Miyake, Y., & Watanabe, S. (1999). Postural adjustment response to depth direction moving patterns produced by virtual reality graphics. *Jpn J Physiol*, *49*(5), 417-424.
- Lacour, M., Sun, J., & Harlay, F. (1997). Kinematic analysis of locomotion in unilateral vestibular neurectomized cats. *J Vestib Res*, *7*(2-3), 101-118.
- Lee, D. N., & Aronson, E. (1974). Visual proprioceptive control of standing in human infants. *Perception & Psychophysics*, *15*(3), 529-532.
- Lepecq, J. C., De Waele, C., Mertz-Josse, S., Teyssedre, C., Huy, P. T., Baudonniere, P. M., & Vidal, P. P. (2006). Galvanic vestibular stimulation modifies vection paths in healthy subjects. *J Neurophysiol*, *95*(5), 3199-3207. doi: 10.1152/jn.00478.2005
- MacDougall, H. G., Brizuela, A. E., & Curthoys, I. S. (2003). Linearity, symmetry and additivity of the human eye-movement response to maintained unilateral and bilateral surface galvanic (DC) vestibular stimulation. *Exp Brain Res*, *148*(2), 166-175. doi: 10.1007/s00221-002-1289-0
- MacDougall, H. G., Brizuela, A. E., Curthoys, I. S., & Halmagyi, G. M. (2002). Three-dimensional eye-movement responses to surface galvanic vestibular stimulation in normal subjects and in patients: a comparison. *Ann N Y Acad Sci*, *956*, 546-550.
- Mach, E. (1875). *Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen*: w. engelmann.
- Marchand, A. R., & Amblard, B. (1990). Early sensory determinants of locomotor speed in adult cats: I. Visual compensation after bilabyrinthectomy in cats and kittens. *Behav Brain Res*, *37*(3), 215-225.
- Mast, F. W., Berthoz, A., & Kosslyn, S. M. (2001). Mental imagery of visual motion modifies the perception of roll-vection stimulation. *Perception*, *30*(8), 945-957. doi: 10.1068/p3088
- McDonnell, M. N., & Hillier, S. L. (2015). Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, *1*, Cd005397. doi: 10.1002/14651858.CD005397.pub4
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in neurosciences*, *6*, 414-417.
- Mohwald, K., Bardins, S., Muller, H. H., Jahn, K., & Zwergal, A. (2017). Protocol for a prospective interventional trial to develop a diagnostic index test for stroke as a cause of vertigo, dizziness and imbalance in the emergency room (EMVERT study). *BMJ Open*, *7*(10), e019073. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019073
- Moore, S., Curthoys, I., & McCoy, S. (1991). VTM—an image-processing system for measuring ocular torsion. *Computer methods and programs in biomedicine*, *35*(3), 219-230.
- Morrone, M. C., Tosetti, M., Montanaro, D., Fiorentini, A., Cioni, G., & Burr, D. C. (2000). A cortical area that responds specifically to optic flow, revealed by fMRI. *Nat Neurosci*, *3*(12), 1322-1328. doi: 10.1038/81860
- Morrow, M. J., & Sharpe, J. A. (1993). The effects of head and trunk position on torsional vestibular and optokinetic eye movements in humans. *Exp Brain Res*, *95*(1), 144-150.

- Muro-De-La-Herran, A., Garcia-Zapirain, B., & Mendez-Zorrilla, A. (2014). Gait analysis methods: An overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications. *Sensors*, *14*(2), 3362-3394.
- Newsome, W. T., & Wurtz, R. H. (1988). Probing visual cortical function with discrete chemical lesions. *Trends in neurosciences*, *11*(9), 394-400.
- Ong, J. K., & Haslwanter, T. (2010). Measuring torsional eye movements by tracking stable iris features. *Journal of neuroscience methods*, *192*(2), 261-267.
- Otero-Millan, J., Roberts, D. C., Lasker, A., Zee, D. S., & Kheradmand, A. (2015). Knowing what the brain is seeing in three dimensions: A novel, noninvasive, sensitive, accurate, and low-noise technique for measuring ocular torsion. *J Vis*, *15*(14), 11. doi: 10.1167/15.14.11
- Paliulis, E., & Daunys, G. (2015). Determination of eye torsion by videooculography including cornea optics. *Elektronika Ir Elektrotechnika*, *69*(5), 83-86.
- Pradhan, C., Wuehr, M., Akrami, F., Neuhaeuser, M., Huth, S., Brandt, T., . . . Schniepp, R. (2015). Automated classification of neurological disorders of gait using spatio-temporal gait parameters. *J Electromyogr Kinesiol*, *25*(2), 413-422. doi: 10.1016/j.jelekin.2015.01.004
- Previc, F. H., & Mullen, T. J. (1990). A comparison of the latencies of visually induced postural change and self-motion perception. *J Vestib Res*, *1*(3), 317-323.
- Procházka, A., Vyšata, O., Vališ, M., Ťupa, O., Schätz, M., & Mařík, V. (2015). Bayesian classification and analysis of gait disorders using image and depth sensors of Microsoft Kinect. *Digital Signal Processing*, *47*, 169-177.
- Prokop, T., Schubert, M., & Berger, W. (1997). Visual influence on human locomotion. Modulation to changes in optic flow. *Exp Brain Res*, *114*(1), 63-70.
- Purkinje, J. (1820). Beiträge zur näheren Kenntnis des Schwindels aus heautognostischen Daten. *Medicinische Jahrbücher des kaiserlich-koöniglichen österreichischen Staates*, *6*(1), 79-125.
- Rabuffetti, M., Folegatti, A., Spinazzola, L., Ricci, R., Ferrarin, M., Berti, A., & Neppi-Modona, M. (2013). Long-lasting amelioration of walking trajectory in neglect after prismatic adaptation. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 382.
- Raguse, M. (1995). Entwicklung im ersten Lebensjahr. *Kinderheilkunde für Kinderkrankenschwestern und -pfleger*, 63-66. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-79074-4_12
- régoire Courtine, G., Papaxanthis, C., Laroche, D., & Pozzo, T. (2003). Gait-dependent integration of neck muscle afferent input. *Neuroreport*, *14*(18), 2365-2368.
- Reichardt, W. (1961). Autocorrelation, a principle for the evaluation of sensory information by the central nervous system. *Sensory communication*, 303-317.
- Rommel, R. S. (1984). An inexpensive eye movement monitor using the scleral search coil technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*(4), 388-390.
- Roberts, R. E., Ahmad, H., Arshad, Q., Patel, M., Dima, D., Leech, R., . . . Bronstein, A. M. (2017). Functional neuroimaging of visuo-vestibular interaction. *Brain Struct Funct*, *222*(5), 2329-2343. doi: 10.1007/s00429-016-1344-4
- Robinson, D. A. (1963). A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Transactions on bio-medical electronics*, *10*(4), 137-145.
- Rossignol, S. (1996). Visuomotor regulation of locomotion. *Can J Physiol Pharmacol*, *74*(4), 418-425.
- Saito, H., Yukie, M., Tanaka, K., Hikosaka, K., Fukada, Y., & Iwai, E. (1986). Integration of direction signals of image motion in the superior temporal sulcus of the macaque monkey. *J Neurosci*, *6*(1), 145-157.
- Schepermann, A., Bardins, S., Penkava, J., Brandt, T., Huppert, D., & Wuehr, M. (2019). Approach to an experimental model of Mal de Debarquement Syndrome. doi: 10.1007/s00415-019-09345-6
- Schneider, E. (1997). *Der Einfluß der zeitlichen Summation afferenter Aktionspotentiale in zentralen Neuronen auf die menschliche vestibuläre Wahrnehmungsschwelle von Rotation in der horizontalen Ebene; Diplomarbeit*: Neurologie, Klinikum der LMU – Großhadern.
- Schneider, E., Dera, T., Bard, K., Bardins, S., Boening, G., & Brand, T. (2005). *Eye movement driven head-mounted camera: it looks where the eyes look*. Paper presented at the 2005 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics.

- Schneider, E., Glasauer, S., & Dieterich, M. (2002). Comparison of human ocular torsion patterns during natural and galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol*, *87*(4), 2064-2073. doi: 10.1152/jn.00558.2001
- Schneider, E., Jahn, K., Dieterich, M., Brandt, T., & Strupp, M. (2008). Gait deviations induced by visual stimulation in roll. *Exp Brain Res*, *185*(1), 21-26. doi: 10.1007/s00221-007-1134-6
- Schneider, E., Lehnen, N., Bartl, K., Bardins, S., Kohlbecher, S., Glasauer, S., & Jahn, K. (2012). Zentral oder peripher? Schwindelursachen auf der Spur mit dem video-basierten Kopfpulstest. *Klinische Neurophysiologie*, *43*(01), V125.
- Schneider, E., Villgratner, T., Vockeroth, J., Bartl, K., Kohlbecher, S., Bardins, S., . . . Brandt, T. (2009). Eyeseecam: An eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Ann N Y Acad Sci*, *1164*(1), 461-467.
- Schniepp, R., Strupp, M., Wuehr, M., Jahn, K., Dieterich, M., Brandt, T., & Feil, K. (2016). Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia-a case series. *Cerebellum Ataxias*, *3*, 8. doi: 10.1186/s40673-016-0046-2
- Schniepp, R., Wuehr, M., Huth, S., Pradhan, C., Brandt, T., & Jahn, K. (2014). Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input. *J Neurol*, *261*(4), 738-746. doi: 10.1007/s00415-014-7259-1
- Schniepp, R., Wuehr, M., Huth, S., Pradhan, C., Schlick, C., Brandt, T., & Jahn, K. (2014). The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome. *PLoS One*, *9*(8), e105463. doi: 10.1371/journal.pone.0105463
- Schniepp, R., Wuehr, M., Neuhaeuser, M., Kamenova, M., Dimitriadis, K., Klopstock, T., . . . Jahn, K. (2012). Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Mov Disord*, *27*(1), 125-131. doi: 10.1002/mds.23978
- Selge, C., Schoeberl, F., Bergmann, J., Kreuzpointner, A., Bardins, S., Schepermann, A., . . . Jahn, K. (2016). Subjective body vertical: a promising diagnostic tool in idiopathic normal pressure hydrocephalus? *J Neurol*, *263*(9), 1819-1827. doi: 10.1007/s00415-016-8186-0
- St George, R. J., & Fitzpatrick, R. C. (2011). The sense of self-motion, orientation and balance explored by vestibular stimulation. *J Physiol*, *589*(Pt 4), 807-813. doi: 10.1113/jphysiol.2010.197665
- Stolbkov lu, K., & Gerasimenko lu, P. (2014). [Vestibular influences on human locomotion: results obtained using galvanic vestibular stimulation]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, *100*(6), 684-698.
- Stone, E. E., & Skubic, M. (2011). Passive in-home measurement of stride-to-stride gait variability comparing vision and Kinect sensing. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, *2011*, 6491-6494. doi: 10.1109/iembs.2011.6091602
- Strupp, M., Arbusow, V., Maag, K. P., Gall, C., & Brandt, T. (1998). Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology*, *51*(3), 838-844.
- Strupp, M., & Brandt, T. (2016). [Diagnosis and current therapy of vestibular syndromes]. *Dtsch Med Wochenschr*, *141*(23), 1698-1710. doi: 10.1055/s-0042-117336
- Strupp, M., Dieterich, M., & Brandt, T. (2013). The treatment and natural course of peripheral and central vertigo. *Dtsch Arztebl Int*, *110*(29-30), 505-515; quiz 515-506. doi: 10.3238/arztebl.2013.0505
- Tanahashi, S., Ujike, H., Kozawa, R., & Ukai, K. (2007). Effects of visually simulated roll motion on vection and postural stabilization. *J Neuroeng Rehabil*, *4*(1), 39.
- Teufel, J., Bardins, S., Spiegel, R., Kremmyda, O., Schneider, E., Strupp, M., & Kalla, R. (2016). Real-time computer-based visual feedback improves visual acuity in downbeat nystagmus - a pilot study. *J Neuroeng Rehabil*, *13*, 1. doi: 10.1186/s12984-015-0109-2
- Thilo KV, G. M., Probst T. (1998). Torsional nystagmus slow phase velocity is enhanced during roll vection. *Eur J Neurosci*, *10*(187).
- Thilo, K. V., Probst, T., Bronstein, A. M., Ito, Y., & Gresty, M. A. (1999). Torsional eye movements are facilitated during perception of self-motion. *Exp Brain Res*, *126*(4), 495-500.
- Thurrell, A., & Bronstein, A. (2002). Vection increases the magnitude and accuracy of visually evoked postural responses. *Exp Brain Res*, *147*(4), 558-560.

- Trevarthen, C. B. (1968). Two mechanisms of vision in primates. *Psychologische Forschung*, 31(4), 299-337.
- Tschermak, A. v. (1931). Optischer raumsinn *Receptionsorgane II* (pp. 834-1000): Springer.
- Veneri, G., Federico, A., & Rufa, A. (2014). Evaluating the influence of motor control on selective attention through a stochastic model: the paradigm of motor control dysfunction in cerebellar patient. 2014, 162423. doi: 10.1155/2014/162423
- Verlekar, T. T., Correia, P. L., & Soares, L. D. (2017). View-invariant gait recognition system using a gait energy image decomposition method. *IET Biometrics*, 6(4), 299-306.
- Wade, N. J. (2005). The original spin doctors--the meeting of perception and insanity. *Perception*, 34(3), 253-260. doi: 10.1068/p3403ed
- Wade, N. J., Norrsell, U., & Presly, A. (2005). Cox's chair: 'a moral and a medical mean in the treatment of maniacs'. *Hist Psychiatry*, 16(61 Pt 1), 73-88. doi: 10.1177/0957154x05046093
- Wuehr, M., Nusser, E., Krafczyk, S., Straube, A., Brandt, T., Jahn, K., & Schniepp, R. (2016). Noise-Enhanced Vestibular Input Improves Dynamic Walking Stability in Healthy Subjects. *Brain Stimul*, 9(1), 109-116. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.017
- Wuehr, M., Schniepp, R., Pradhan, C., Ilmberger, J., Strupp, M., Brandt, T., & Jahn, K. (2013). Differential effects of absent visual feedback control on gait variability during different locomotion speeds. *Exp Brain Res*, 224(2), 287-294. doi: 10.1007/s00221-012-3310-6
- Zacharias, G. L., & Young, L. R. (1981). Influence of combined visual and vestibular cues on human perception and control of horizontal rotation. *Exp Brain Res*, 41(2), 159-171.
- Zhu, D., Moore, S. T., & Raphan, T. (2004). Robust and real-time torsional eye position calculation using a template-matching technique. *Computer methods and programs in biomedicine*, 74(3), 201-209.
- Zink, R., Bucher, S. F., Weiss, A., Brandt, T., & Dieterich, M. (1998). Effects of galvanic vestibular stimulation on otolithic and semicircular canal eye movements and perceived vertical. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107(3), 200-205.
- Zink, R., Stedding, S., Weiss, A., Brandt, T., & Dieterich, M. (1997). Galvanic vestibular stimulation in humans: effects on otolith function in roll. *Neurosci Lett*, 232(3), 171-174.