

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Univ.Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN



Untersuchungen der Blicksteuerung bei Patienten mit peripheren und zentralen okulomotorischen und vestibulären Störungen

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. Olympia Kremmyda

2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Zusammenfassung der eigenen Arbeiten	4
2.1 Dreidimensionale Blickbewegungen	4
2.1.1 Untersuchungen an Normalpersonen.....	4
2.1.2 Patienten mit Mittelhirnläsionen	9
2.2 Der vestibulookuläre Reflex bei zerebellärer Ataxie	15
2.3 Bilaterale Vestibulopathie (BV)	18
2.3.1 Räumliche Orientierung.....	18
2.3.2 Otolithenfunktion	21
2.4 Visuelle Fixation bei zerebellären Störungen.....	22
2.5 Der Video-Kopfimpulstest	25
2.6 Zusammenfassung und Ausblick	28
2.7 Referenzen	30
3. Erklärung.....	34
4. Publikationsverzeichnis	35
5. Danksagung	38

1. Einleitung

Die Blicksteuerung dient vor allem dazu, das Bild der Umgebung unter unterschiedlichen Bedingungen auf der Retina scharf zu sehen, und zwar sowohl mono- als auch binokulär (Büttner und Büttner-Ennever 2006). Das menschliche Auge besitzt - wie bei allen Primaten - eine Fovea centralis, das Zentrum des schärfsten Sehens, sodass es das primäre Ziel der Blicksteuerung ist, das Sehziel stets auf die Fovea zu bringen. Zu diesem Zweck gibt es sechs unterschiedliche Arten von Augenbewegungen (Büttner-Ennever 2007; Büttner und Büttner-Ennever 2006):

1. Sakkaden: schnelle, konjugierte Augenbewegungen, die das Auge rasch auf eine neue Position bringen. Dafür ist kein konkretes Sehziel nötig; Sakkaden folgen z. B. auch als Reaktion auf akustische Stimuli. Es gibt viele Subtypen wie Antisakkaden, Memory-Sakkaden und Mikro- oder Fixationssakkaden.
2. Vestibulookulärer Reflex (VOR): der VOR generiert kompensatorische, konjugierte Augenbewegungen mit derselben Winkelgeschwindigkeit wie die Kopfbewegung, sodass das Auge im Raum stabil bleibt. Der VOR wird bei kombinierten Augen- und Kopfbewegungen supprimiert.
3. Optokinetische Reaktion: langsame, konjugierte Augenbewegungen als Reaktion auf die Bewegung des optischen Felds. Kontinuierliche Stimulation führt zum optokinetischen Nystagmus.
4. Langsame Blickfolge: konjugierte Augenbewegungen zur kontinuierlichen Verfolgung eines bewegten Ziels (optimal bis zu $100^\circ/s$). Für die Generierung der langsamen Blickfolge ist ein konkretes Sehziel erforderlich.
5. Konvergenz: diskonjugierte Augenbewegungen bei Nahfixation im Rahmen der Konvergenztrias
6. Blickhaltefunktion: Dieses System steuert keine eigentliche Augenbewegung, sondern es hält die Augen in einer exzentrischen Position. Ohne dieses System würde sich das Auge unmittelbar nach einer exzentrischen Bewegung in Richtung der Nullposition (Blick geradeaus) bewegen. Die Strukturen, die für die Blickhaltefunktion zuständig sind, werden als neuronaler Integrator bezeichnet (Cannon und Robinson 1987).

Diese sechs verschiedenen neuronalen Systeme der Blicksteuerung, welche anatomische Strukturen vom Kortex bis zum Hirnstamm einschließen, steuern über die Augenmuskelkerne (III, IV und VI) im Hirnstamm die Augenmuskeln. Abbildung 1 zeigt

eine vereinfachte Version dieser Netzwerke im Hirnstamm mit den beteiligten Hirnnervenkernen und Zentren (Büttner-Ennever 2007).

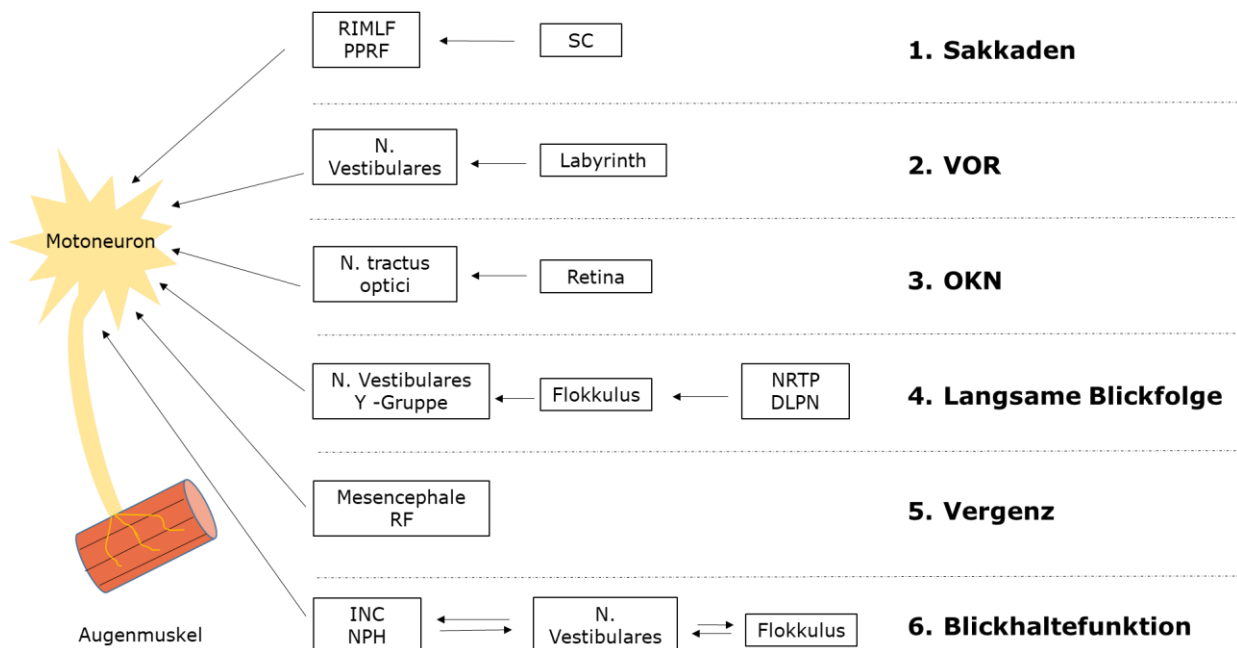


Abbildung 1. Anatomische Bahnen für die Steuerung verschiedener Augenbewegungen im Hirnstamm. In Kästchen werden die wichtigsten Kerne bzw. Regionen dargestellt. Endpunkt aller dieser Bahnen sind die Motoneuronen in den Augenmuskelkernen (III, IV und VI).

riMLF: rostraler interstitieller Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus, PPRF: parapon-tine Formatio reticularis, SC: Colliculus superior, NRTP: Nucleus vestibularis tegmentis pontis, DLPN: dorsolateraler pontiner Nukleus, INC: Nucleus interstitialis Cajal, NPH: Nucleus prepo-situs hypoglossi (adaptiert von (Büttner-Ennever 2007))

Das vestibuläre System ist mit dem okulomotorischen System durch gemeinsame Strukturen wie den zerebellären Flokkulus und den Nucleus interstitialis Cajal im Mit-telhirn sehr eng verbunden. Beide Systeme trennt über den vestibulookulären Reflex nur ein Neuron. Deshalb führen periphere und zentrale vestibuläre Störungen meist zu Störungen der Augenposition und der Blickbewegungen, wie Spontannystagmus und vertikale Deviation beider Augen. Das ist auch der Grund, weshalb bei der Diag-nostik vestibulärer Störungen primär die Augenbewegungen im Rahmen eines Be-aside-Tests und/oder mit apparativen Methoden beurteilt werden müssen.

Für die genaue Registrierung von Augenbewegungen mit Winkelgeschwindigkeiten von wenigen bis mehreren Hundert Grad pro Sekunde sind teilweise aufwendige tech-nische Messgeräte erforderlich, die auch eine enge Kooperation von Medizinern mit Ingenieuren und Physikern erforderlich machen. Ferner sind aufgrund der anatomi-

schen Verbindungen, der besonderen Struktur des Auges mit seinen sechs extraokulären Muskeln und der komplexen Physiologie für das tiefere Verständnis der Okulomotorik auch teilweise komplizierte mathematische Berechnungen notwendig.

Ein Ziel der dieser Habilitationsschrift zugrunde liegenden Versuche war es, durch ein tieferes Verständnis der Mechanismen, die der Blicksteuerung zugrunde liegen, die klinische Diagnostik peripherer und zentraler okulomotorischer und vestibulärer Störungen zu verbessern.

Der Fokus lag auf den folgenden fünf unterschiedlichen Projekten mit verschiedenen methodischen Zugängen, die von Untersuchungen bei Patienten mit strukturellen Läsionen im Mittelhirn bis hin zu methodischen Analysen zur Messung der Funktion des VOR reichten und damit ein weites Spektrum erfassten:

- 1) Systematische Untersuchung dreidimensionaler, kombinierter Augen- und Kopfbewegungen (Blickbewegungen) bei Normalpersonen und bei Patienten mit Mittelhirnläsionen
- 2) Analyse des VOR und Korrelation mit bildmorphologischen Veränderungen bei Patienten mit bilateralen vestibulären Defiziten und zusätzlichen zerebellären Störungen
- 3) Untersuchung der räumlichen Orientierung in Korrelation mit Veränderungen der Anatomie des limbischen Systems und der weißen Substanz bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie
- 4) Visuelle Fixation bei Patienten mit zerebellären Störungen, insbesondere mit Downbeat-Nystagmus
- 5) Ein direkter methodischer Vergleich von zwei Video-Kopfimpuls- (vHIT) Systemen zur Quantifizierung des angulären VOR

Dazu wurde ein breites Spektrum an Messmethoden eingesetzt: Zum Beispiel wurden Kopf- und Augenbewegungen von Probanden und Patienten mittels der *Search Coil-Methode* (Robinson 1963) und der *Videookulografie* analysiert (Übersicht in (Bedell und Stevenson 2013; Eggert 2007)). Zusätzlich wurde sehr eng mit Ingenieuren, Physikern und Mathematikern zusammengearbeitet, um Methodik und Analyse der experimentellen Ergebnisse zu optimieren. Veränderungen in der kraniellen Bildgebung wurden mittels Verfahren wie der *voxelbasierten Morphometrie* in der Magnetresonanztomographie erfasst. Verhaltensaufgabenbezogene Veränderungen wurden unter anderem mit dem virtuellen *Morris-Wasserlabyrinth* analysiert. So konnten anatomische und verhaltensbezogene Veränderungen mit der Blicksteuerung korreliert werden.

2. Zusammenfassung der eigenen Arbeiten

2.1 Dreidimensionale Blickbewegungen

2.1.1 Untersuchungen an Normalpersonen

Einleitung

Die meisten Säugetiere, insbesondere Primaten, nutzen nicht nur das Auge, sondern auch den Kopf, um eine optimale Blickstabilisierung zu erreichen. Die koordinierte Mitbewegung von Auge und Kopf wird in der Fachliteratur als Blickbewegung (*gaze movement*) bezeichnet. Blickbewegungen werden vor allem eingesetzt, wenn das Ziel außerhalb der Bewegungsweite des Auges (ungefähr $\pm 45^\circ$) liegt. Dagegen wird der sogenannte vestibulookuläre Reflex (VOR) eingesetzt, der das Auge mit der gleichen Geschwindigkeit des Kopfes in die Gegenrichtung bewegt, wenn das Auge im Raum trotz Kopfbewegung (wie zum Beispiel beim Laufen) stabil bleiben soll (Büttner und Büttner-Ennever 2006). Das Ziel beider Bewegungen (Blick und VOR) ist, dass das Sehziel stets in der Fovea bleibt.

Bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts sind Physiologen, Mediziner und Ingenieure an den Gesetzen der Blickkontrolle interessiert. Donders (Donders 1848) postulierte als Erster, dass für eine bestimmte Blickposition nach einer Blickbewegung nur eine Torsion möglich ist, unabhängig davon, wie diese Blickposition erreicht wird (Donders-Gesetz). Das gilt sowohl für das Auge als auch für den Kopf und deren kombinierte Bewegungen (Blick) (Crawford, Martinez-Trujillo und Klier 2003; Glenn und Vilis 1992). Eine Variation des Donders-Gesetzes bei fixiertem Kopf ist das Listing-Gesetz (Haslwanter 1995; Wong 2004). Dabei bilden die Rotationsvektoren des Auges eine flache Ebene (*Listing's plane* – Abbildung 2 (A)) (Tweed und Vilis 1990). Das Listing-Gesetz gilt sogar für Tiere ohne fusioniertes Binokularsehen wie das Chamäleon (Sandor, Frens und Henn 2001).

Bei Blickbewegungen bilden die Rotationsvektoren eine verdrehte Oberfläche (*Donders's surface* – Abbildung 2 (B)). Diese Form repräsentiert die Bewegungsstrategie eines Objektes, das sich primär auf einer horizontalen Achse dreht, die wiederum auf einer festen vertikalen Achse befestigt ist (*Fick's gimbal*) (Ceylan et al. 2000; Tweed, Glenn und Vilis 1995), wie zum Beispiel der Kopf auf der Wirbelsäule. Diese Oberfläche nimmt eine andere Form an, wenn die Blickstrategie verändert wird, wie zum Beispiel, wenn man eine Lochblende trägt (Ceylan et al. 2000); das Donders-Gesetz gilt trotzdem. Das Donders-Gesetz für den Kopf ist auch bei Bewegungsstörungen wie Dystonien gültig (Medendorp et al. 1999).

Bezüglich der Kopf- und Augenkoordination bei und nach der Blickbewegung ist relevant, dass die Geschwindigkeit der Augenbewegungen höher ist als die der Kopfbewegungen. Dies bedeutet, dass das Auge zuerst auf dem Ziel landet, während sich der Kopf noch bewegt. Zudem wird am Ende der Blickbewegung der VOR aktiviert, das heißt, dass das Auge zum Schluss im Kopf zurückrollt (Glenn und Vilis 1992).

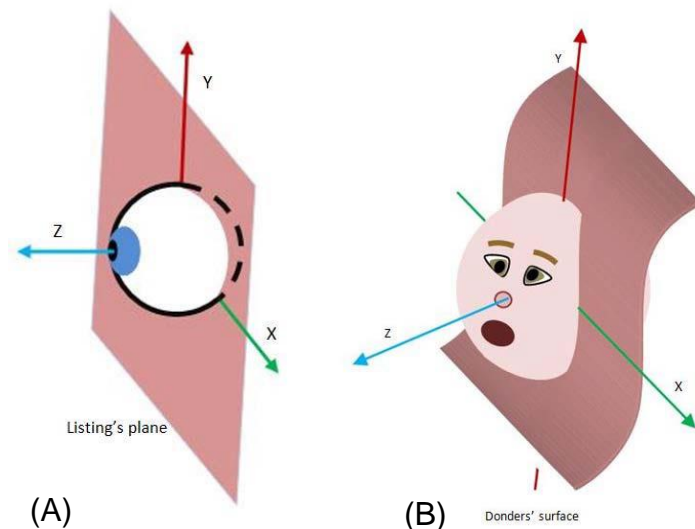


Abbildung 2.

(A) Koordinatensystem des Auges bei fixiertem Kopf (Listings-Ebene)

(B) Koordinatensystem des Kopfes bei fixiertem Körper (Donders-Oberfläche)

(Wijayasinghe et al. 2014)

Fragestellung

Obwohl die Anwendung der Fick-Strategie bei Blickbewegungen in Vorstudien gut dokumentiert ist (Tweed, Glenn und Vilis 1995), ergab sich die Fragestellung, was das Ziel dieser Strategie ist: die Minimalisierung der Muskelkraft oder die optimale Funktion von drei senkrecht zueinander stehenden Drehmomenten (*Torques*)? Die erste Strategie wird als *potenzielle Kontrolle* und die zweite als *optimale Kontrolle* bezeichnet.

Methoden

Sechs Normalpersonen ohne neurologische Erkrankungen wurden bei zielgesteuerten Blickbewegungen mittels der sogenannten „Search-Coil-Methode“ (Robinson 1963) untersucht. Die Probanden saßen mit dem Kopf im Zentrum eines metallischen Würfels (Größe: 140 cm^3) von Remmel Labs (Ashland, Massachusetts, USA). Dieser Würfel produziert drei Magnetfelder, die senkrecht zueinander stehen. Die Probanden wurden instruiert, ein bewegtes Laserziel (Größe $0,1^\circ$), das randomisiert zwischen einer zentralen Position und neuen peripheren Positionen (28°) sprang, mit freien, möglichst natürlichen Blickbewegungen zu verfolgen. Die Augen- und Kopfbewegungen wurden mit speziellen Spulen (*Coils*) gemessen. Für die Erfassung der Torsion

wurden die sogenannten *3-D-Coils* benutzt. Diese entsprechen zwei vertikal zueinander stehenden Spulen, die aneinander befestigt sind.

Die 3-D-Augenspulen (Coils) waren in einer Kontaktlinse integriert (*Skalar, Delft, The Netherlands*), die der Proband für maximalen Komfort mit vorheriger Lokalanästhesie im linken Auge trug. Die selbst angefertigte 3-D-Kopfspule war auf der Stirn mit einem speziellen Kopfring befestigt. Es wurde eine spezielle Kalibrationsmethode für 3-D-Coils verwendet, die in Vorstudien in unserer Abteilung etabliert wurde (Glasauer et al. 2003).

Die Analyse dieser Daten wurde in Kooperation mit der mathematischen Abteilung der Texas Tech Universität, USA (Arbeitsgruppe Prof. Bijoy Ghosh) durchgeführt (Wijayasinghe et al. 2015; Wijayasinghe et al. 2014).

Für die Kalkulation der Kopfdrehungen wurden Kardanwinkel oder *Tait-Bryan-Winkel* verwendet. Diese entsprechen einer Form von Euler'schen Winkeln für die Berechnung von nacheinander stattgefundenen Drehungen in drei verschiedenen Achsen anhand der Fick-Strategie (Wijayasinghe et al. 2014). Die Daten für die Blickpositionen und -bewegungen wurden simuliert: 1) anhand der Strategie der *optimalen Kontrolle* und 2) anhand der Strategie der *potenziellen Kontrolle*. Eine Funktion, die den motorischen Aufwand der Bewegung berechnet, wurde für jede Bedingung definiert (*Kostenfunktion - cost function*).

Ergebnisse

Bezüglich der Daten für die Kopfbewegungen zeigte die Simulation der Daten anhand der Tait-Bryan-Parametrisierung, dass die kleinste Kostenfunktionswerte für die Kopfbewegungen aller Probanden (obwohl jeder eine unterschiedlich ausgeprägte Torsion zeigte) durch die optimale Torque-basierte-Kontrolle erreicht wurde, wie Abbildung 3 zeigt (Wijayasinghe et al. 2014). Das bedeutet auch, dass die Kopfstrategie während der gesamten Bewegung ständig adjustiert wurde. Die Werte der Kostenfunktion für die auf potenzieller Muskelkraft basierte Strategie waren bei allen Probanden viel höher. Es muss allerdings betont werden, dass die Probanden gelegentlich während der Kopfbewegung einige Grad von der Donders-Ebene abwichen, wenn sie z. B. zögerten, bevor sie sich für eine Endposition des Kopfs entschieden.

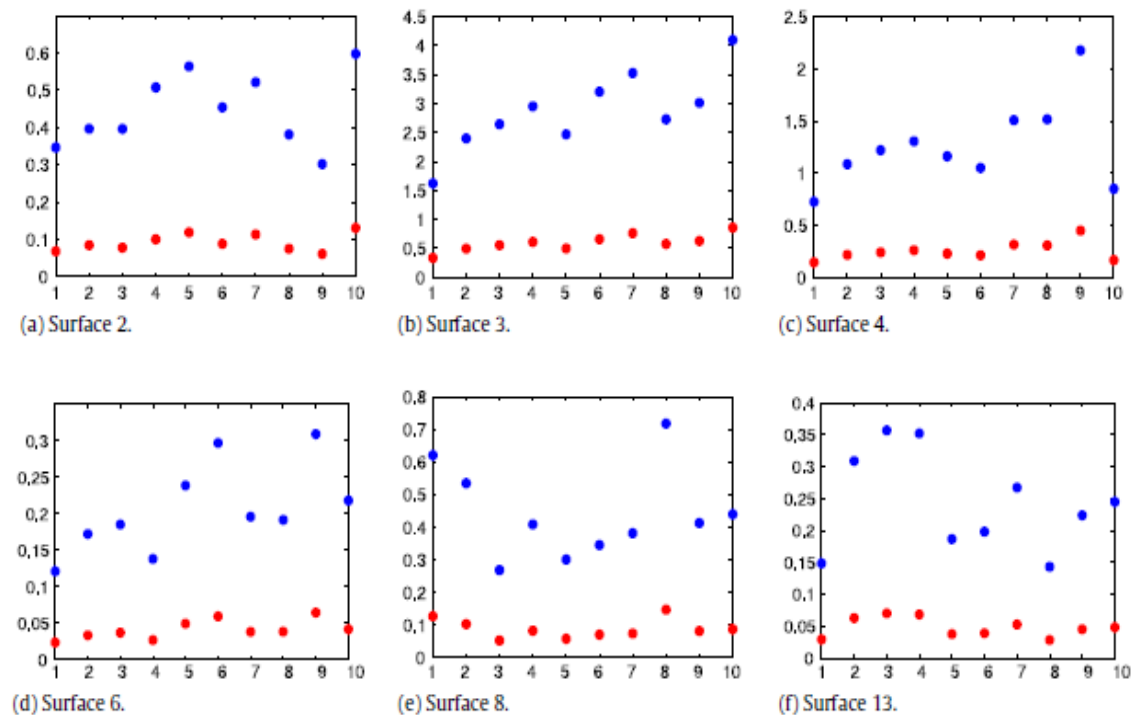


Abbildung 3. Werte der Kostenfunktion für alle sechs Probanden und 10 Trajektorien (x-Achse). Rot repräsentiert die Werte der Kostenfunktion für die optimale Kontrolle und blau für die potenzielle Kontrolle (Wijayasinghe et al. 2014).

Für das Auge wurde eine andere Strategie benutzt. Das Auge ist schneller als der Kopf und mit völlig anderen anatomischen Einschränkungen verbunden. Die Simulation der Augenbewegungen bei und nach einer Blickbewegung (Wijayasinghe et al. 2015) zeigte eine Kombination aus optimaler und potenzieller Strategie (Abbildung 4). Die potenzielle Strategie alleine würde das Auge so schnell wie möglich auf das Ziel bringen, allerdings mit einem Überschießen (Abbildung 4c). Die optimale Strategie ist stabiler; nur diese würde das Auge präzise, aber langsam auf die Endposition bringen (Abbildung 4b). Die tatsächliche Augentrajektorie zeigte, dass das Auge unter Einsatz beider Strategien präzise und schnell im Ziel ankommt. Das wäre allerdings nur möglich durch einen Kompromiss zwischen optimaler und potenzieller Kontrolle (Abbildung 4a). Die gleiche Simulation für die Kopfbewegung zeigte, dass der Kopf eher der optimalen Strategie folgte (Abbildungen 4d und e).

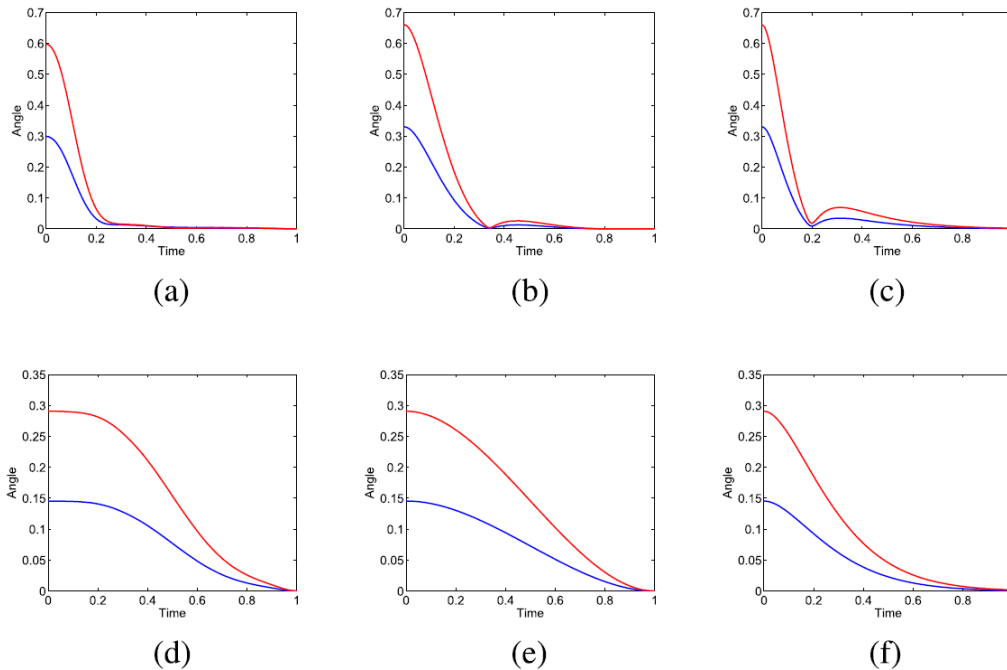


Abbildung 4. Daten einer Versuchsperson: retinaler Fehler (Abstand des Auges vom Ziel ausgedrückt als Quaternionen – blau – und Richtung – rot) bei der eigentlichen Augenbewegung (a), bei der optimalen (b) und potenziellen (c) Simulation. (d) zeigt den gemessenen, eigentlichen Abstand zwischen der initialen und finalen Kopfposition (blau: Quaternionen, rot: Richtung), bei der optimalen (e) und potenziellen (f) Simulation (Wijayasinghe et al. 2015)

Diskussion

Unsere Daten zeigen, dass das Donders-Gesetz für den Kopf und die Augen bei Blickbewegungen gültig bleibt, allerdings nutzen der Kopf und die Augen separate Strategien, um einem Ziel zu folgen. Für das Auge ist es wichtig, dass das Ziel nicht nur schnell, sondern auch genau erreicht wird, deshalb wird ein Kompromiss zwischen Präzision (optimale Strategie) und Schnelligkeit (potenzielle Strategie) gewählt. Für den Kopf, der mehr Einschränkungen in seiner Beweglichkeit hat, zählt vor allem die Stabilität, deshalb wird die optimale Kontrolle bevorzugt.

2.1.2 Patienten mit Mittelhirnläsionen

Einleitung

Für die komplizierte neuronale Kontrolle der Blickbewegungen sind sämtliche Kerne im Hirnstamm und im Kleinhirn zuständig. Diese Kerne integrieren Informationen sowohl des visuellen als auch des vestibulären Systems (Bogengänge und Otolithen). Die horizontalen Bewegungen sind vor allem im Pons und im pontomedullären Übergang vertreten (parapontine Formatio reticularis, PPRF und Nucleus prepositus hypoglossi, NPH) und die vertikalen und torsionellen Bewegungen im rostralen Mittelhirn (rostraler interstitieller Nukleus des medialen longitudinalen Fasciculus, riMLF und der Nucleus interstitialis Cajal, INC) (Büttner und Büttner-Ennever 2006). Entsprechend sind auch die peripheren Organe organisiert: Die Bewegung in der vertikalen Ebene ist immer mit einer Torsionsbewegung gekoppelt, sowohl in den vier vertikalen Augenmuskeln als auch im anterioren und posterioren Bogengang im Innenohr.

Anfang der 90er-Jahre haben Brandt und Dieterich gezeigt, dass einseitige periphere und zentrale vestibuläre Läsionen zu bestimmten Änderungen der Augen- und Kopftorsion führen (*Ocular Tilt-Reaktion – OTR*) (Brandt und Dieterich 1993; Brandt, Dieterich und Danek 1994). Läsionen des INC im Mittelhirn verursachen eine kontralaterale statische Augen- und Kopftorsion im Blick geradeaus, eine vertikale Deviation der Augen (Skew Deviation) sowie eine verkippte Wahrnehmung der visuellen Vertikalen. Diese OTR-Störung kann auch paroxysmal und verzögert, sogar Jahre nach einer Mittelhirnläsion, auftreten (Kremmyda, Frenzel und Strupp 2016). Zudem führen riMLF- und INC-Läsionen zur vertikalen Blickparese und zum torsionellen Nystagmus. Der Nystagmus schlägt kontralateral zur Läsion, wenn beide Kerne involviert sind, und ipsilateral zur Läsion, wenn nur der INC betroffen ist (Helmchen et al. 1996; Helmchen et al. 1998; Helmchen et al. 2002).

Bei Makaken wurde bereits mittels Mikrostimulation des Colliculus superior (SC) gezeigt, dass das Donders-Gesetz abwärts des Colliculus superior (SC) implementiert wird (Klier, Wang und Crawford 2003). Als mögliche Stellen für diese Implementation wurden Mittelhirnstrukturen wie INC, riMLF und die zentrale mesenzephalische Formatio reticularis (cMRF) vermutet. Der riMLF kodiert ipsilaterale Augentorsion bei Sakkaden (Crawford und Vilis 1992). Der INC gilt als der vertikale/torsionelle neuronale Integrator für das Auge und den Kopf (Klier et al. 2002) und moduliert die Kopfhaltung und insbesondere die Kopftorsion in Fick-Koordinaten (Klier, Wang und Crawford 2007). Dessen kurzfristige Deaktivierung durch lokale Injektion vom GABA-Agonist Muscimol führte zu einer erheblichen kontralateralen Verkippung der Donders-Oberfläche (Farshadmanesh et al. 2007; Klier et al. 2002). Die zentrale mesenzephalische Formatio

reticularis (cMRF) hat bei Primaten direkte anatomische Verbindungen mit den Motoneuronen der ipsilateralen Halsmuskulatur und ist bei der Kontrolle der Blickbewegungen involviert (Pathmanathan et al. 2006; Perkins, Warren und May 2009).

Fragestellung

Die oben genannten Veränderungen in den dreidimensionalen Kopf- und Augenbewegungen konnten bisher nur bei Primaten unter experimentellen Bedingungen (Mikrostimulation oder Deaktivierung) gezeigt werden. Die klinische Signifikanz von Veränderungen in diesen Mittelhirnkernen beim Menschen war nur unter statischen Bedingungen während des Blicks geradeaus bekannt; es handelte sich um die oben bereits erwähnte Ocular Tilt-Reaktion (Dieterich und Brandt 1993). Ziel unserer Studien (Kremmyda et al. 2008; Kremmyda et al. 2011) war es, zu demonstrieren, welche Veränderungen bei der dynamischen Blicksteuerung Schäden von Mittelhirnstrukturen verursachen und ob das Donders-Gesetz auch bei diesen Läsionen bestehen bleibt.

Methoden

Die Messungen der Augen- und Kopfbewegungen wurden mit der 3-D-Coil-Methode, wie im Kapitel 2.1.1. beschrieben, durchgeführt. Neben den dort beschriebenen Messungen wurden für diese Fragestellung zusätzliche Messungen ohne Kopfbewegung durchgeführt. Der Kopf der Probanden lag ruhig auf einer Kinnstütze und sie wurden instruiert, das Ziel nur mit den Augen zu verfolgen. Hierbei waren die exzentrischen Ziele nur 18° und nicht 28° von der Mitte entfernt.

Die Patientengruppe bestand aus fünf Patienten mit akuten, unilateralen, rostralen Mittelhirnschlaganfällen (vier Infarkte und eine Einblutung). Der Läsionsort wurde mittels MRT identifiziert. Drei Patienten hatten eine rechtsseitige Läsion und die übrigen zwei eine linksseitige. Die Messungen fanden in den ersten fünf Tagen nach dem Schlaganfall statt, da diese Defizite schnell kompensiert werden, wie man es von der Kopfneigung bei der OTR kennt. Alle Patienten hatten klinisch eine vertikale Blickparese, aber keiner von ihnen hatte eine Okulomotoriusparese. Neun Normalpersonen (Alter 52 – 83 Jahre) ohne neurologische Erkrankungen wurden als Kontrollgruppe gemessen.

Ergebnisse

Analyse der Kopf- und Augengeschwindigkeit und Amplitude:

Sakkaden ohne Kopfbewegung:

Bei allen Patienten war die vertikale Komponente der Sakkadengeschwindigkeit (unabhängig davon, ob es sich um rein vertikale oder schräge Sakkaden handelte) signifikant ($p < 0,001$) reduzierter als bei gesunden Probanden. Das Gleiche galt für die Sakkadenamplitude ($p < 0,001$). Weder die horizontale Geschwindigkeit noch die horizontale Amplitude waren durch die Mittelhirnläsionen beeinflusst.

Blickbewegungen (Augen und Kopf):

Die vertikale Augengeschwindigkeit und die Blickgeschwindigkeit (Kombination von Augen und Kopf) dieser Patienten waren deutlich vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die vertikalen Augen- und Blickamplituden waren auch reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe, statistische Signifikanz wurde allerdings nur für die Abwärtsbewegung erreicht. Die Kopfgeschwindigkeit und -amplitude blieben zwischen den beiden Gruppen gleich, d. h., der Kopf bewegte sich auch nicht schneller, um das Augendefizit auszugleichen (Abbildung 5).

Analyse der 3-D-Oberflächen der End-(Fixations-)positionen:

Die Endpositionen nach jeder Blickbewegung (bei Geschwindigkeit $< 10^\circ/s$) für Auge, Kopf und Blick wurden in Quaternionen (Haslwanter 1995) transformiert und nach folgender Formel (Glenn und Vilis 1992) berechnet:

$$q_1 = a_1 + a_2q_2 + a_3q_3 + a_4q_2q_3 + a_5 (q_2)^2 + a_6 (q_3)^2$$

q_1 , q_2 und q_3 entsprechen torsionellen, horizontalen und vertikalen Quaternionen. Die Parameter $a_1 - 6$ beschreiben verschiedene Aspekte der Form der entstehenden Oberfläche. Die Endpositionen wurden dreidimensional dargestellt und eine Oberfläche wurde anhand der gemittelten Daten berechnet. Die torsionelle Abweichung zwischen der gemittelten Oberfläche und den eigentlichen Daten wurde als torsionelle Variabilität bezeichnet. Je niedriger die torsionelle Variabilität, desto eher gilt das Donders-Gesetz.

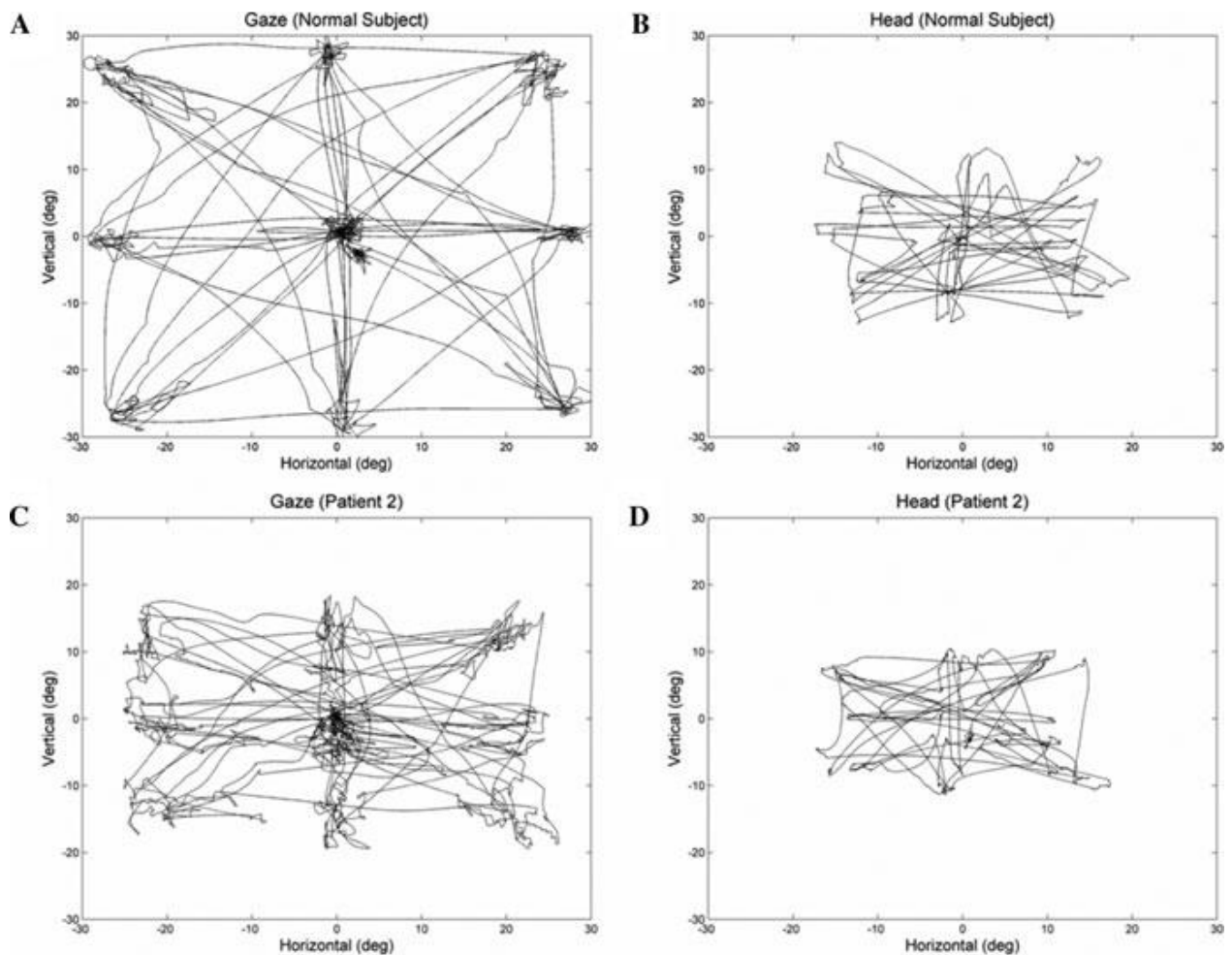


Abbildung 5. Ableitung mittels Search Coil von Blick (A, C) und Kopf (B, D) von einer Normalperson (A, B) und einem Mittelhirnpatienten während zielgesteuerter Blickbewegungen. Obwohl die Amplitude der gesamten Blickbewegung reduziert war, ist die Amplitude der Kopfbewegung gleich geblieben. (Kremmyda et al. 2011), persönliche Copyright-Lizenz-Nr. 4605310368434, Wiley and Sons, Inc.

Die torsionelle Variabilität war nur marginal erhöht für die Blickbewegungen ($p = 0.05$). Augen- und Kopfbewegungen bei Patienten versus Kontrollen unterschieden sich nicht signifikant, obwohl sie bei Patienten immer größer waren. Dies spricht für die Gültigkeit des Donders-Gesetzes auch bei Mittelhirn-Läsionen.

Am auffälligsten war allerdings die Form der Oberfläche der Kopfposition. Die normale Oberfläche ähnelt einem Doppelsattel (Abbildung 6C). Die Donders-Oberfläche dieser Patienten war wie bei den Primaten (Farshadmanesh et al. 2007) kontralateral zur Läsion verkippt (Abbildung 6) (Kremmyda et al. 2008; Kremmyda et al. 2011).

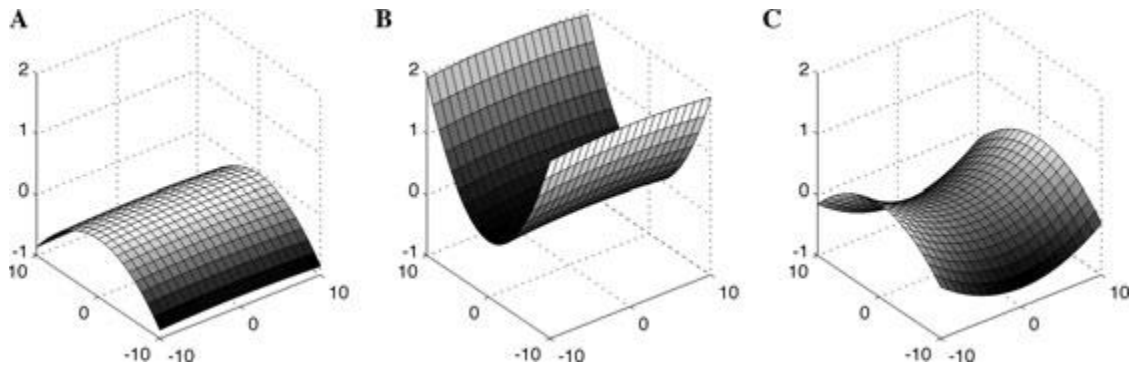


Abbildung 6. Gefettete Oberfläche der Kopfbewegungen von einem Mittelhirnpatienten mit einer rechtsseitigen (A), einem Patienten mit einer linksseitigen Läsion (B) und von einer Normalperson (C). Die normale Oberfläche ähnelt einem Doppelsattel (C), bei den Patienten ist die Oberfläche kontralateral zur Läsion gebogen (gegen den Uhrzeigersinn für die rechtsseitige Läsion, A und im Uhrzeigersinn für die linksseitige Läsion). (von (Kremmyda et al. 2011), persönliche Copyright-Lizenz-Nr. 4605310368434, Wiley and Sons, Inc.

Die dreidimensionalen Ableitungen von Augenbewegungen zeigten außerdem bei den zwei Patienten mit isolierter riMLF-Läsion (Abbildung 7) eine große (bis 10°) kontralaterale Augentorsion bei jeder vertikalen Blickbewegung (Abbildung 8) (Kremmyda et al. 2007; Kremmyda et al. 2009).

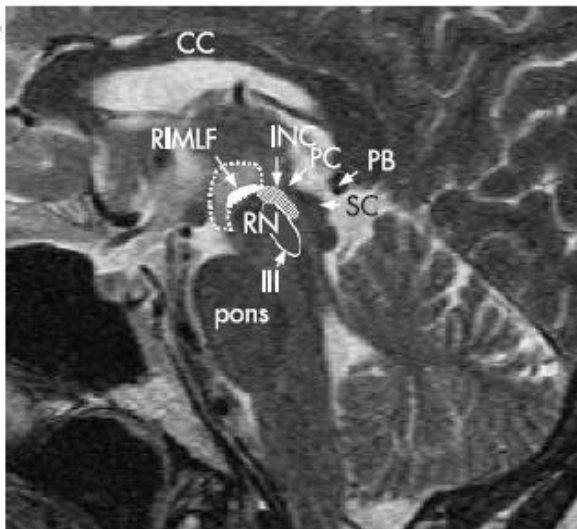
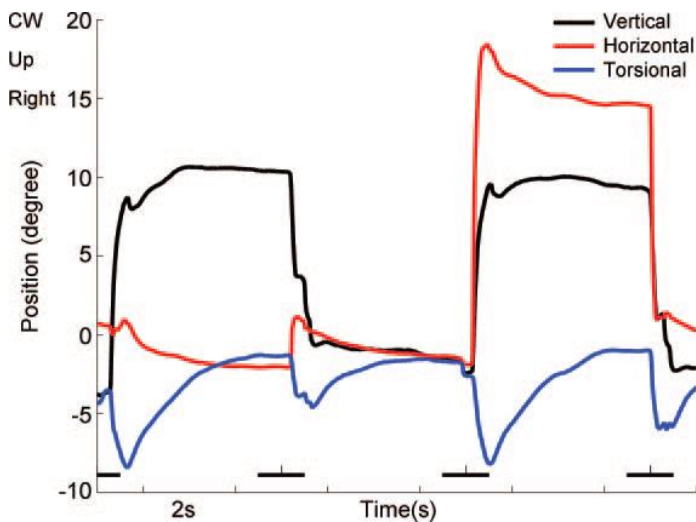


Abbildung 7.

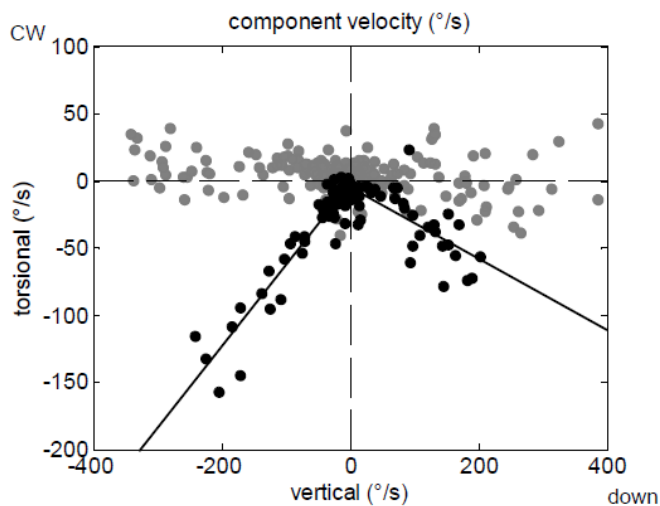
Lokalisation der Mittelhirnläsion (gestrichelte Linie) bei einer Patientin mit kontralateraler Torsionsbewegung während der vertikalen Sakkaden. Bei dieser Patientin ist nur die riMLF betroffen und nicht der INC. (Kremmyda et al. 2007) – persönliche Copyright-Lizenz-Nr. 4605310736514, BMJ Publishing Group, Ltd.

Dies unterstützte die Theorie von Crawford und Vilis (Crawford und Vilis 1992) über die Organisation der supranukleären Kontrolle der Blickbewegungen im Mittelhirn, die auf Primatendaten basiert (Abbildung 9). Diese abnormale Torsion bei vertikalen Augenbewegungen konnte auch im klinischen Setting mittels Videoaufnahme bestätigt werden (Kremmyda et al. 2009). Dies zusammen mit einer vertikalen Blickparese und dem Verlust der ipsilateralen schnellen Phasen des VORs (Leigh et al. 1993) stellen das pathognomonische Zeichen für eine isolierte riMLF-Läsion dar.

**Abbildung 8.**

Ableitung des linken Auges mittels Search-Coil drei Tage nach einer ischämischen riMLF-Läsion, die eine vertikale Blickparese verursachte (vertikal wurde nur eine maximale Strecke von 10° trotz eines 18°-Ziels erreicht – schwarze Linie). Jede vertikale Sakkade hat eine abnormale kontralaterale torsionelle Komponente, das Auge driftet nach der Sakkade langsam in die Nullposition zurück (blaue Linie). (von (Kremmyda et al. 2009))

Der Grund für diese Auffälligkeit ist ein ipsilaterales Auftreten der Torsion im riMLF (und das, obwohl für die Auf- und Abwärtsbewegungen beide riMLF zuständig sind): Das heißt, dass im Normalfall die Torsion bei vertikalen Blickbewegungen gleich null ist, weil beide Seiten gleichzeitig aktiviert sind und sich gegenseitig aufheben. Bei einer einseitigen Läsion werden die vertikalen Blickbewegungen torsionell zur gesunden Seite gezogen.

**Abbildung 9.**

Torsionelle Sakkadengeschwindigkeit bei einer Patientin mit rechter riMLF-Läsion (schwarze Punkte) gegen den Uhrzeigersinn, geplottet gegen die Sakkadengeschwindigkeit von vier Normalpersonen (graue Punkte). (Kremmyda et al. 2007) – persönliche Copyright-Lizenz-Nr. 4605310736514, BMJ Publishing Group, Ltd.

2.2 Der vestibulookuläre Reflex bei zerebellärer Ataxie

Einleitung

Wie bereits einleitend erwähnt, wird eine Blickstabilisierung auch über den vestibulookulären Reflex (VOR) erreicht. Der VOR ist ein Drei-Neuronen Reflex, der über die vestibulären Kerne das Labyrinth direkt mit den Augenmuskelkernen verbindet (Büttner und Büttner-Ennever 2006).

Das Zerebellum und insbesondere das Vestibulozerebellum spielen eine wichtige Rolle in der VOR-Adaptation; insbesondere der Flokkulus, der die Relation zwischen Augen- und Kopfgeschwindigkeit (den sogenannten *Gain*) reguliert (Lisberger, Miles und Zee 1984). Der wichtigste klinische Test zur Untersuchung des VORs ist der schnelle Kopfpulstest nach Halmagyi und Curthoys (*head impulse test, HIT*) (Halmagyi und Curthoys 1988). Dieser Test galt lange Zeit als Zeichen einer rein peripheren vestibulären Störung und wird zusammen mit der bithermalen Kalorik als Funktionstest der horizontalen Bogengänge in der klinischen Routine eingesetzt.

Patienten mit zerebellärer Ataxie haben oft einen beidseitigen klinisch-pathologischen HIT (Zingler et al. 2007). Außerdem haben zerebelläre Patienten niedrigere Gains bei rotatorischem VOR (Crane, Tian und Demer 2000). In Hinblick auf die Rolle des Zerebellums in der VOR-Kontrolle stellte sich uns daher die Frage, ob diese VOR-Auffälligkeit Ausdruck einer zusätzlichen bilateralen peripheren Störung ist oder ob sie einem zentralen Defizit entspricht.

Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung haben wir 31 Patienten mit zerebellärer Ataxie und klinisch-pathologischem HIT ausführlich klinisch und apparativ untersucht (Kirchner et al. 2011): Es wurde bei allen Patienten eine neuro-orthoptische Untersuchung, eine bithermale Wasserkalorik (44° und 30°), eine EMG-NLG-Untersuchung, cVEMPs (cervical vestibular evoked myogenic potentials), Audiometrie und MRT mit voxelbasierter Morphometrie durchgeführt. Zudem untersuchten wir 16 dieser Patienten mithilfe einer Search-Coil-Messung des VORs mittels handgesteuertem schnellem und langsamem VOR und VOR-Suppression.

Ergebnisse

Trotz pathologischem bilateralem HIT hatten nur 17 von 31 Patienten zusätzlich eine pathologische Kalorik (ab hier bezeichnet: CACR-), bei den übrigen Patienten zeigte sich ein Normalbefund (ab hier bezeichnet: CACR+). Bei den CACR- Patienten wurde

zusätzlich häufiger eine Polyneuropathie nachgewiesen (in 82,4% der Fälle vs. 63,6% in der CACR+ Gruppe), die häufig mit peripherer vestibulärer Störung assoziiert ist (Palla et al. 2009). In der zweiten Gruppe (CACR+) wurde ein zentrales VOR-Defizit durch die zerebelläre Störung angenommen. In beiden Patientengruppen wurde mittels voxelbasierter Morphometrie eine Atrophie des Flokkulus nachgewiesen (Abbildung 10).

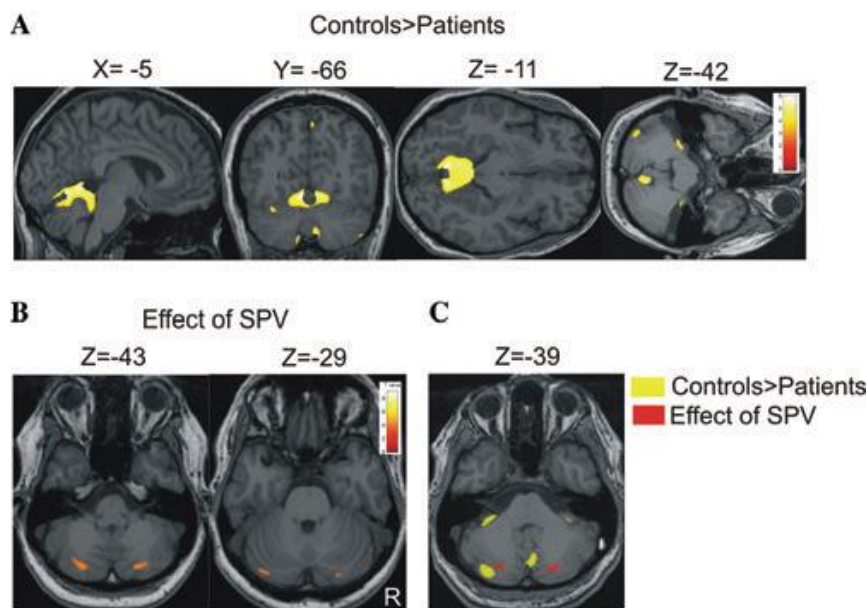


Abbildung 10.

Voxelbasierte Morphometrie (VBM): (A) Verlust der zerebellären grauen Substanz (grey matter-GM) bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (B) Effekt der mittleren Geschwindigkeit des kalorischen Nystagmus auf die graue Substanz des Zerebellums (positive Korrelation) (C) Die Überlagerung der beiden Analysen zeigte keine Kolo-kalisation. (Kirchner et al. 2011) persönliche Copyright-Lizenz-4611130625261, John Wiley and Sons, Inc.

Der Unterschied des VOR Defizits zwischen diesen zwei Patientengruppen konnte in der Ableitung der Kopf- und Augenbewegungen mit Search-Coil bei 16 Patienten nachgewiesen werden (Abbildung 11). Die CACR- Patienten hatten deutlich reduzierte VOR-Gains und führten viel früher Korrektursakkaden aus, um das Defizit zu kompensieren, wohingegen die CACR+ Patienten nur einen konstanten, marginal niedrigen VOR hatten und viel später Korrektursakkaden vornahmen (Kremmyda et al. 2012).

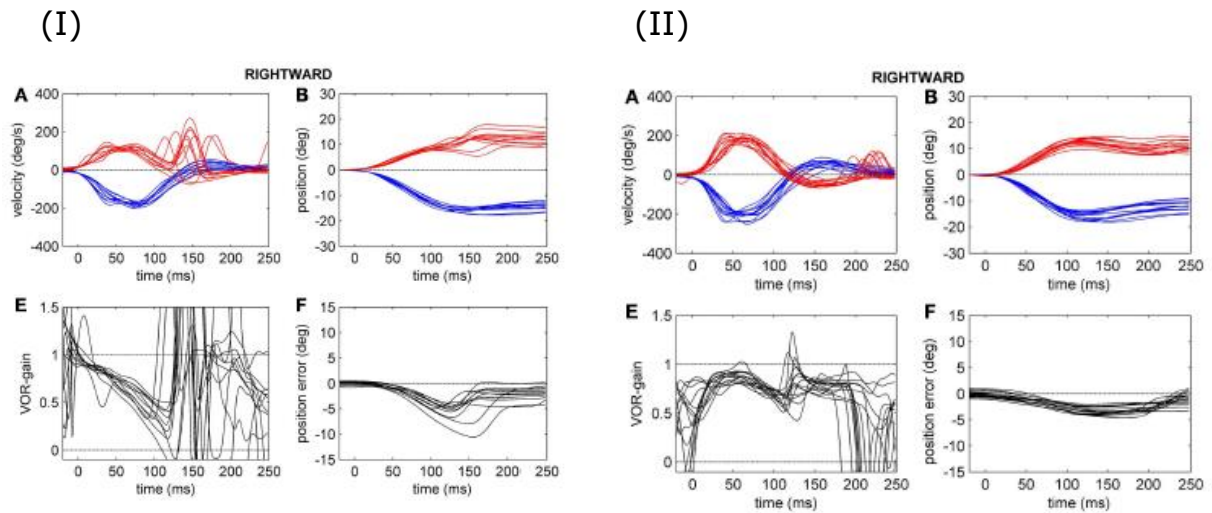


Abbildung 11.

Search Coil-Ableitungen (Auge und Kopf) des rechtsseitigen Kopfpulstests in einem CACR- (I) und in einem CACR+ (II) Patienten. Bei den CACR- Patienten ist der VOR-Gain im Verlauf niedriger (E) und die Korrektursakkade tritt früher auf (A). (Kremmyda et al. 2012)

Dieser Unterschied ist allerdings mit dem klinischen HIT nicht sichtbar: Außer einer pathologischen Kalorik ist die langsame Durchführung des VORs notwendig, um zwischen den beiden Patientengruppen zu differenzieren (Kremmyda et al. 2012).

Ein klarer klinischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich erst beim langsamen VOR (Abbildung 12). Bei Fixation eines Lichtpunktes (VOR im Hellen: VOR Light) sind die zerebellären Patienten mit normaler Kalorik (CACR+) in der Lage, durch den intakten VOR bei niedrigen Frequenzen den Blick stabil zu halten (Gain von 1), wogegen die Patienten mit pathologischer Kalorik (CACR-) daran scheitern (Gain < 0,7) (Kremmyda et al. 2012).

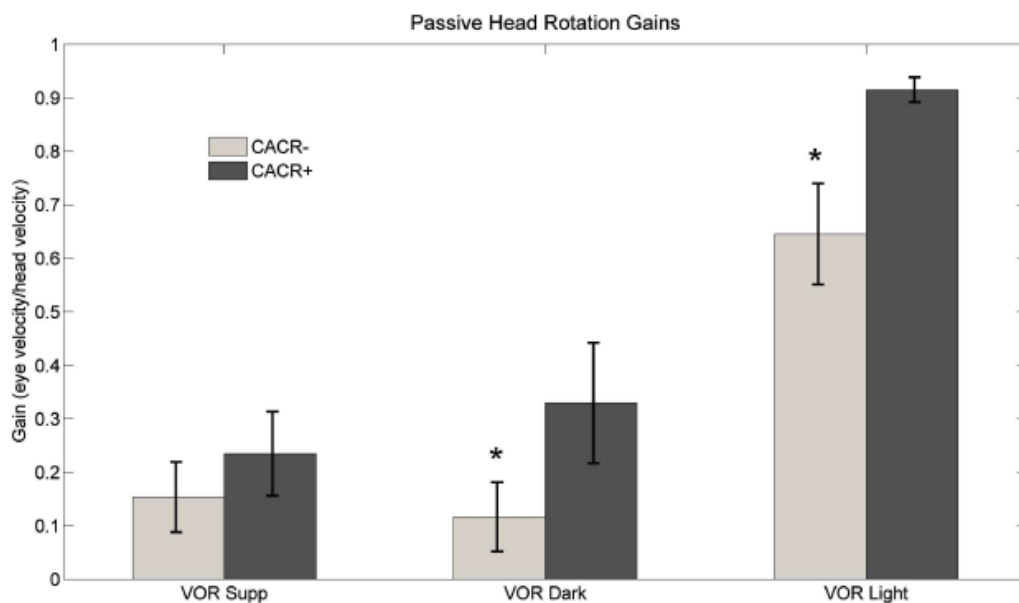


Abbildung 12. Mittlerer Gain (Augen-/Kopfgeschwindigkeit) bei VOR-Suppression, VOR im Dunklen und VOR im Hellen bei passiver Kopffrotation (0,33 Hz) für beide zerebelläre Gruppen

Diskussion

Unsere Studie belegte erstmals, dass der pathologische HIT im klinischen Test bei Patienten mit zerebellärer Ataxie kein Beweis für eine periphere vestibuläre Läsion ist, wie bis dahin angenommen wurde.

Das Syndrom einer kombinierten bilateralen Vestibulopathie, zerebellären Ataxie und vorwiegend sensorischen Neuropathie wird als CANVAS (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome) bezeichnet (Szmulewicz, Waterston, Halmagyi, et al. 2011; Szmulewicz, Waterston, MacDougall, et al. 2011). Das charakteristische klinische Zeichen für diese Erkrankung ist eine pathologische VOR-Reaktion bei langsamer Kopfdrehung (Migliaccio et al. 2004; Petersen, Wichmann und Weber 2013). Der Grund dafür ist eine fehlende Kompensationsmöglichkeit über eine normale langsame Blickfolge, da diese bei der zerebellären Ataxie ebenfalls gestört ist.

Das neuroanatomische Korrelat für den pathologischen VOR bei den CACR+ Patienten ist am ehesten eine Unterfunktion des Flokkulus, der bei diesen Patienten, wie unsere voxelbasierten Morphometrie-Daten zeigten, atrophiert ist. Passend dazu zeigten experimentelle Daten bei Primaten (Lisberger, Miles und Zee 1984; Rambold et al. 2002; Zee et al. 1981), dass der zerebelläre Flokkulus eine Kernfunktion in der VOR-Adaptation hat. Das heißt praktisch, dass bei vorhandener zerebellärer Ataxie die Kalorik und die VOR-Testung durch langsames Kopfdrehen hilfreicher sind als der klassische schnelle HIT, um eine zusätzliche periphere vestibuläre Läsion zu erkennen.

2.3 Bilaterale Vestibulopathie (BV)

2.3.1 Räumliche Orientierung

Einleitung

Die Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Brandt zeigte 2005 (Brandt et al. 2005), dass Patienten mit kompletter bilateraler Vestibulopathie (BV) nach beidseitiger vestibulärer Neurektomie zusätzlich zu Gleichgewichtsstörungen auch Störungen der räumlichen Wahrnehmung aufweisen. In dieser Arbeit wurde erstmals bei Patienten mit peripheren vestibulären Defiziten gezeigt, dass sie in einem räumlichen Orientierungstest (virtuelles Morris-Wasserlabyrinth - Abbildung 13) deutliche Defizite beim räumlichen Lernen und beim Gedächtnis aufwiesen.

Es stellte sich dann die Frage, ob Patienten mit häufig inkompletter BV auch an solchen Defiziten leiden und ob diese Defizite alltagsrelevant sind.

Methoden

Um diese Frage zu beantworten, haben wir 15 Patienten mit inkompletter BV verschiedener Ursachen auf kognitive Defizite, Störungen der räumlichen Orientierung und strukturelle Hirnveränderungen untersucht. Die 15 Patienten und ihre 15 geschlechts- und altersgematchten Probanden mussten eine virtuelle Version des Morris-Wasserlabyrinths (Hamilton, Driscoll und Sutherland 2002) absolvieren. Zudem mussten sie zwei standardisierte Fragebögen in Papierversion ausfüllen: Der erste Fragebogen (Spatial Anxiety Scale (Lawton et al. 1994)) betraf die subjektive Einschätzung ihrer Anstrengung bei täglichen räumlichen Tätigkeiten (z. B. ihr Auto auf einem Parkplatz wiederfinden) und der zweite (Wayfinding Scale (Lawton et al. 1994)) betraf ihre Orientierungsstrategie. Außerdem wurde die Kognition aller Testpersonen mittels Wechsler-Memory-Scale-Test, Doors-Test und dem MWI-B-Sprachtest untersucht. Schließlich wurde bei den Testpersonen eine MRT mit diffusion tensor imaging (DTI) und voxelbasierter Morphometrie durchgeführt.

Die DTI-Daten dieser Patienten und ihrer geschlechts- und altersgematchten Kontrollen wurden mit einer Kohorte vestibulär trainierter Probanden (z. B. Balletttänzer) verglichen (Hummel et al. 2014).

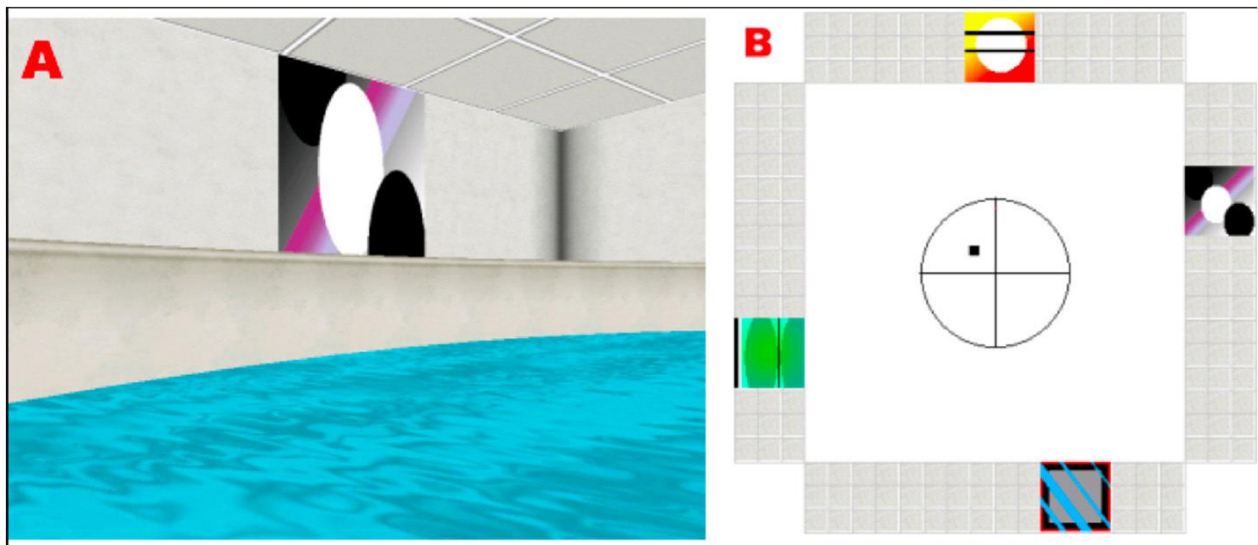


Abbildung 13. (A) Beispiel eines visuellen Hinweises aus der Sicht des Probanden im virtuellen Morris-Wasserlabyrinth (B) Aufsicht auf das Morris-Wasserlabyrinth, die die Position der Plattform und der visuellen Hinweise zeigt. (Kremmyda et al. 2016)

Ergebnisse

Es zeigte sich, dass die Patientenkohorte mit BV Schwierigkeiten hatte, die virtuelle Version des Morris-Wasserlabyrinths zu erlernen, obwohl sie sich in den allgemeinen kognitiven Tests von der altersgematchten Probandengruppe nicht unterschied (Kremmyda et al. 2016). Zudem hatten die Patienten eine höhere Punktzahl im Spatial Anxiety-Test (Lawton 1994), der die subjektiven Schwierigkeiten der getesteten Personen in täglichen räumlichen Aufgaben erfasst (BV: $14,96 \pm 5,13$ vs. CON: $11,00 \pm 3,77$, $p = 0,023$). In der Orientierungsstrategie (Wayfinding Scale) hingegen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Patienten mit BV wurde in der voxelbasierte Morphometrie (VBM) eine Teilatrophie des Hippocampus und des Parahippocampus nachgewiesen (Abbildung 14). Beide Strukturen sind für die räumliche Orientierung essenziell (Kremmyda et al. 2016).

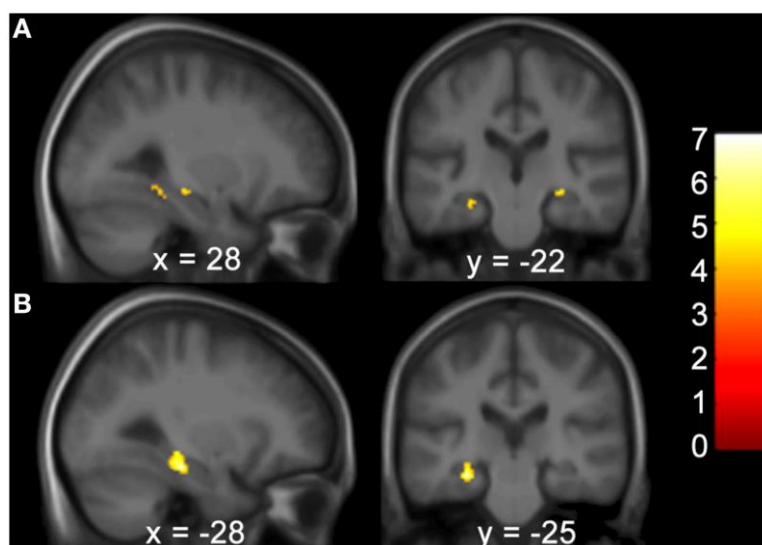
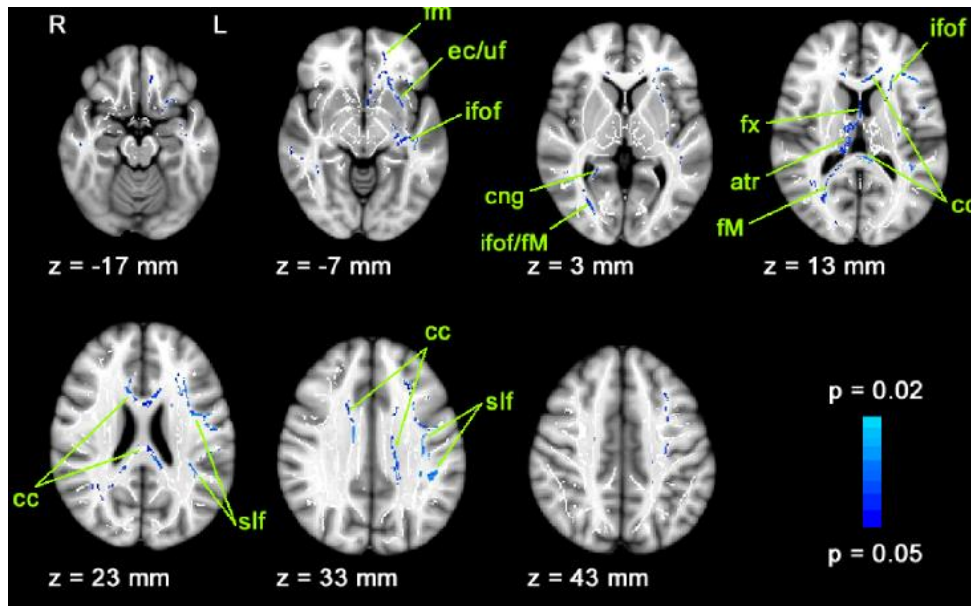


Abbildung 14.

Die voxelbasierte Morphometrie zeigte eine Verminderung der grauen Substanz im linken Hippocampus und posterioren Parahippocampus bei Patienten mit inkompletter bilateraler Vestibulopathie im Vergleich zur Kontrollgruppe. (Kremmyda et al. 2016)

Die DTI- Daten dieser Patienten zeigten eine reduzierte fraktionelle Anisotropie (FA) mehrerer zentraler neuronaler Bahnen (Abbildung 15). Die FA ist ein Maß der Dichte der Faserbündel der weißen Substanz.

Eine Änderung der von uns beobachteten neuronalen Bahnen ist in einer ähnlichen Weise auch bei vestibulär trainierten Probanden (z. B. Balletttänzer) beschrieben (Hummel et al. 2014).

**Abbildung 15.**

FA-Reduktion bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie im Vergleich zu Kontrollpersonen (Hummel et al. 2014)

Diskussion

Unsere Studie zeigte, dass auch inkomplette Defizite der peripheren vestibulären Funktion zu anatomischen Änderungen, vor allem der hippokampalen Formation, führen können, was mit Defiziten im räumlichen Lernen assoziiert ist. Diese Defizite können durch den fehlenden räumlichen Input durch das vestibuläre System oder sekundär aufgrund des erhöhten Stressniveaus und der Immobilität dieser Patienten entstanden sein.

Die anatomische Umstrukturierung des zentralen Nervensystems durch das periphere vestibuläre System wird durch die Reduzierung der FA unterstrichen (Hummel et al. 2014). Die DTI-Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse für BV-Patienten (ohne vestibulären Input) und für vestibulär trainierte Probanden. Dies liegt darin begründet, dass Letztere ihre vestibulären Inputs funktionell unterdrücken und sich auf den visuellen Input verlassen.

2.3.2 Otolithenfunktion

Eine erweiterte Gruppe von 33 Patienten mit inkompletter BV wurde in Hinblick auf die Funktion der Otolithen untersucht (Agrawal, Bremova, Kremmyda und Strupp 2013). Für diesen Zweck wurde eine komplette klinische und elektrophysiologische Evaluation der Patienten durchgeführt, u. a. mit kalorischer Testung (Testung des horizontalen Bogengangs) und okulären und zervikalen vestibulären evozierten myogenen Potenzialen (oVEMPS- und cVEMPs-Testung des Utrikulus und Sakkulus).

Die Studie zeigte, dass die Otolithenfunktion weniger beeinträchtigt ist als die Funktion der Bogengänge (Agrawal, Bremova, Kremmyda und Strupp 2013). Bei der bilateralen Vestibulopathie ist die Utrikulusfunktion öfter nach Ototoxizität durch Aminoglykoside betroffen als durch den Morbus Menière. Bei den Patienten mit M. Meniere ist der gemessene Gain des Kopfpulstests trotz gleicher Ergebnisse der kalorischen Testung höher als bei den restlichen Patienten. Diese Unterschiede entsprechen dem unterschiedlichen Pathomechanismus und Verlauf dieser Erkrankungen.

Zudem wurde in einer zusätzlichen Studie die Bewegungswahrnehmung dieser Patienten auf einer Plattform mit sechs Freiheitsgraden (*Hexapod*) getestet (Agrawal, Bremova, Kremmyda, Strupp, et al. 2013). Diese psychomotorische Studie zeigte erhöhte Schwellen für die Bewegungswahrnehmung auf allen Ebenen, insbesondere auf der torsionellen und horizontalen Ebene. Die letzten Ergebnisse korrelierten negativ mit dem Ergebnis der oVEMPS, was die Annahme, dass die oVEMPs ein gutes Maß für die Utrikulusfunktion sind, weiter unterstützt.

2.4 Visuelle Fixation bei zerebellären Störungen

Einleitung

Das Zerebellum reguliert nicht nur den VOR (siehe 2.3), sondern auch die Sakkadensteuerung (Büttner und Büttner-Ennever 2006). Dabei spielen der Nucleus fastigii und der okulomotorische Vermis (Lobuli VII und VIII) eine Hauptrolle in der Regulation der Sakkadengenauigkeit. Das Gleiche gilt nicht nur für die größeren Augenbewegungen („Makrosakkaden“), sondern auch für die Sakkaden um einen Fixationspunkt („Mikrosakkaden“) (Martinez-Conde, Otero-Millan und Macknik 2013).

Zerebelläre Störungen führen zu Störungen der visuellen Fixation, je nach Lokalisation der Läsion. Eine Atrophie des Flokkulus löst in der Regel einen Aufwärtsdrift des Auges und Downbeat-Nystagmus aus (Wagner et al. 2008) (Hüfner et al. 2007). Störungen des N. fastigii führen zur Sakkadenasymmetrie und hypermetrischen Mikrosakkaden (Otero-Millan et al. 2013). Zusätzlich klagen zerebelläre Patienten häufig über Doppelbilder (Versino, Hurko und Zee 1996).

In dem Kontext stellt sich die Frage, wie genau sich Fixationsstörungen bei zerebellären Erkrankungen manifestieren, und dementsprechend, wie sie klinisch optimal zu untersuchen sind.

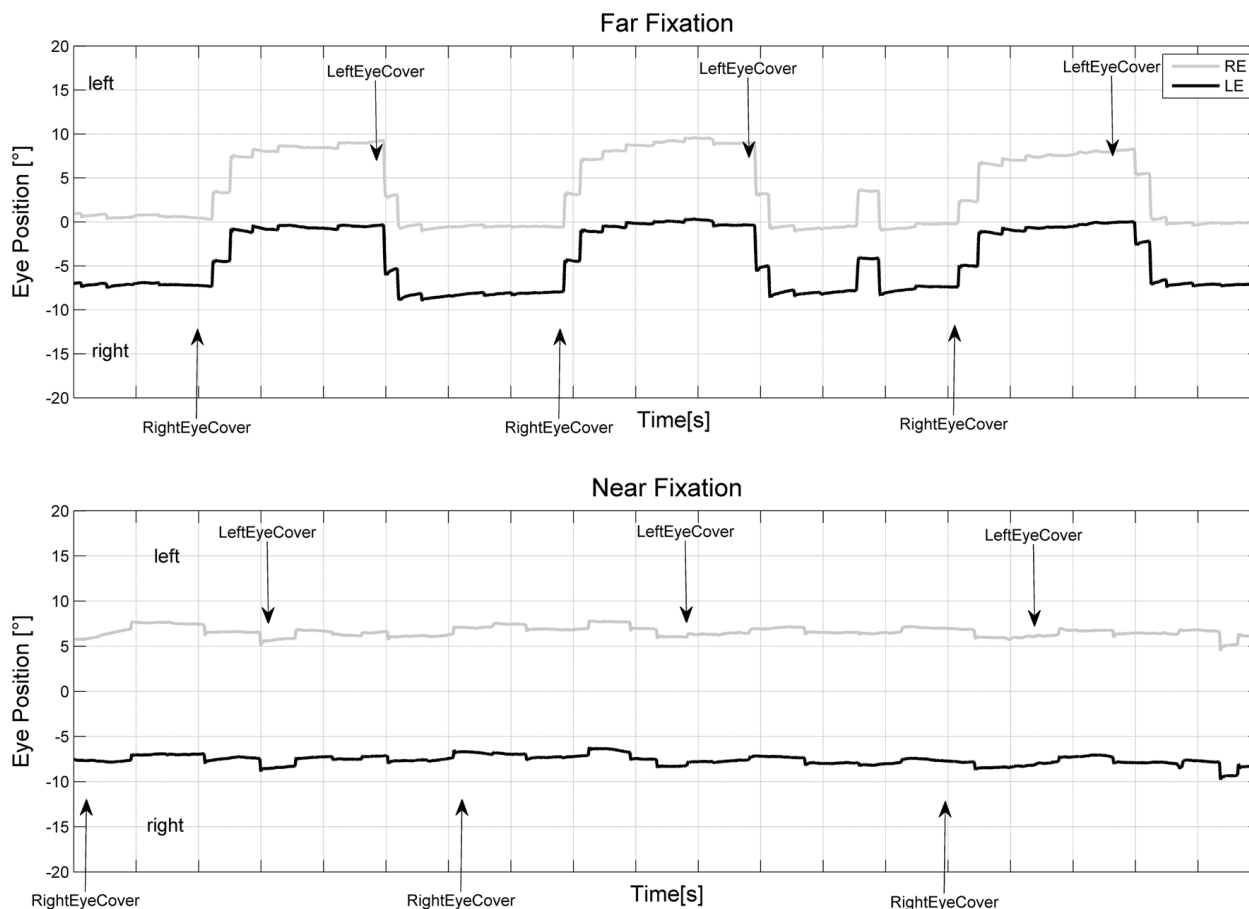


Abbildung 16. Binokuläre VOG-Ableitungen der horizontalen Augenbewegungen eines zerebellären Patienten beim Cover-Test in Fern- (4 m) und Nah- (30 cm) fixation. Die 7°-Esophorie ist nur in der Ferne vorhanden.

(Hüfner et al. 2015) persönliche Copyright-Lizenz-Nr. 4605310030712, Springer Nature

Methoden

Die neuro-orthoptischen Befunde von 400 Patienten wurden retrospektiv ausgewertet; 199 davon hatten ein zerebelläres Syndrom, bei den restlichen Patienten wurden eine andere vestibuläre Erkrankung diagnostiziert. Die Fern- und Nahfixation von vier Patienten mit zerebellärem Syndrom wurde mit binokulärer Videookulografie untersucht.

In einem zusätzlichen Experiment haben wir die Fixationsstrategie von 16 Patienten mit Downbeat-Nystagmus mittel Videookulografie analysiert. Um einen zusätzlichen Einfluss der binokulären Fixation auszuschließen, wurden diese Messungen monokulär durchgeführt.

Ergebnisse

Die retrospektive Studie von 400 Patienten zeigte, dass zerebelläre Patienten ein 13-fach höheres Risiko für eine erworbene Esophorie/Esotropie für die Ferne haben (Hüfner et al. 2015). Diese Diskrepanz zwischen Fern- und Nahfixation wurde auch mittels Videookulografie bestätigt (Abbildung 16). In der zerebellären Gruppe zeigten die Patienten mit Downbeat-Nystagmus häufiger die Esophorie/Esotropie für die Ferne (χ^2 test, $p < 0,0001$).

Die genauen monokulären videookulografischen Messungen der visuellen Fixation bei Downbeat-Nystagmus-Patienten zeigten außerdem, dass die schnelle Phase des Nystagmus eine unerwartete horizontale Komponente hatte (Kremmyda et al. 2017). Diese ist nicht, wie bisher angenommen, rein kompensatorisch, sondern entspricht einer zusätzlichen Fixationsstörung (Abbildung 17). Die schnellen Phasen des Nystagmus wurden, im Gegensatz zu den langsamen Phasen, durch die Präsenz eines Fixationspunkts modifiziert.

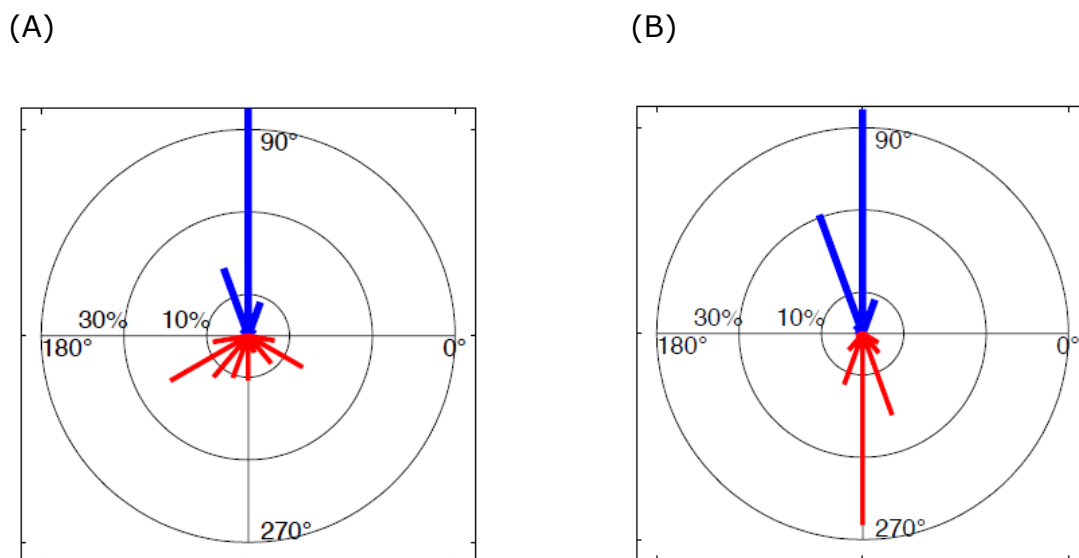


Abbildung 17. Richtung der schnellen (rot) und langsamen (blau) Phase des Downbeat-Nystagmus bei einem Patienten beim Blick geradeaus im Dunklen (A) und unter Fixation eines zentralen Ziels (B). Vor allem im Dunklen hat die schnelle Phase des Nystagmus eine deutliche zusätzliche horizontale Komponente, die unter Fixation geringer wird, obwohl die Richtung der langsamen Phase im Wesentlichen unverändert bleibt.

Diskussion

Ein sehr häufig in der klinischen Routine übersehenes Problem sind Doppelbilder und Fixationsstörungen bei Patienten mit zerebellären Pathologien. Das Zerebellum spielt eine wichtige Rolle in der binokulären Augenstellung, hauptsächlich durch vier Strukturen: den Flokkulus, den Nukleus fastigii, den posterioren Nukleus interpositus und den okulomotorischen Vermis. Der Flokkulus inhibiert in Tierexperimenten den M. rectus medialis und aktiviert den M. rectus lateralis (Ito, Nisimaru und Yamamoto 1977) (Kheradmand und Zee 2011). Pharmakologische Inhibition des Nukleus fastigii in Primaten führt zur Exophorie und des N. interpositus zu Esophorie (Joshi und Das 2013). Zudem weisen Patienten mit Vermisläsionen häufiger Vergenzstörungen auf (Sander et al. 2009).

Der genaue Mechanismus der binokulären Steuerung durch das Zerebellum ist nicht bekannt, da weitere tierexperimentelle Daten fehlen. Es wird vermutet, dass das Zerebellum die Innervation des M. rectus lateralis und medialis an die Ferne des Targets anpasst und dass zerebelläre Läsionen diese Adaptation beeinflussen.

Wir konnten zeigen, dass die schnellen Phasen des Downbeat-Nystagmus nicht rein kompensatorisch sind, sondern eine „unpassende“ horizontale Komponente aufweisen, die durch visuelle Fixation beeinflusst wird (Kremmyda et al. 2017). Das lässt vermuten, dass bei Downbeat-Nystagmus-Patienten zusätzlich eine Störung der Fixationssakkaden vorliegt, ähnlich wie die makrosakkadischen Oszillationen (Fahey et al. 2008). Unsere Daten zeigten auch, dass die Änderung des Downbeat-Nystagmus durch die Fixation (die klinisch immer wieder postulierte „Zunahme bei Fixation“) nicht durch eine Zunahme der langsamen Phase entsteht (wie z. B. die Abnahme der langsamen Phase bei Fixation bei peripheren vestibulären Nystagmen), sondern durch Änderungen der schnellen Phase.

2.5 Der Video-Kopfimpulstest

Einleitung

Durch die technische Entwicklung von Kameras mit besserer räumlicher und zeitlicher Auflösung (dank der raschen Entwicklung der Smartphones) war es in den letzten Jahren zunehmend möglich, den Kopfimpulstest (HIT-head impulse test) mittels Videookulografie aufzuzeichnen und zu analysieren (Bartl et al. 2009; MacDougall et al. 2009). Der videoassistierte Kopfimpulstest wird als Video-HIT (vHIT) abgekürzt (Halmagyi et al. 2017). Der erhobene Messwert ist der HIT Gain (Augengeschwindigkeit/Kopfgeschwindigkeit), der idealerweise einen Wert von 1 hat. Es gibt aktuell

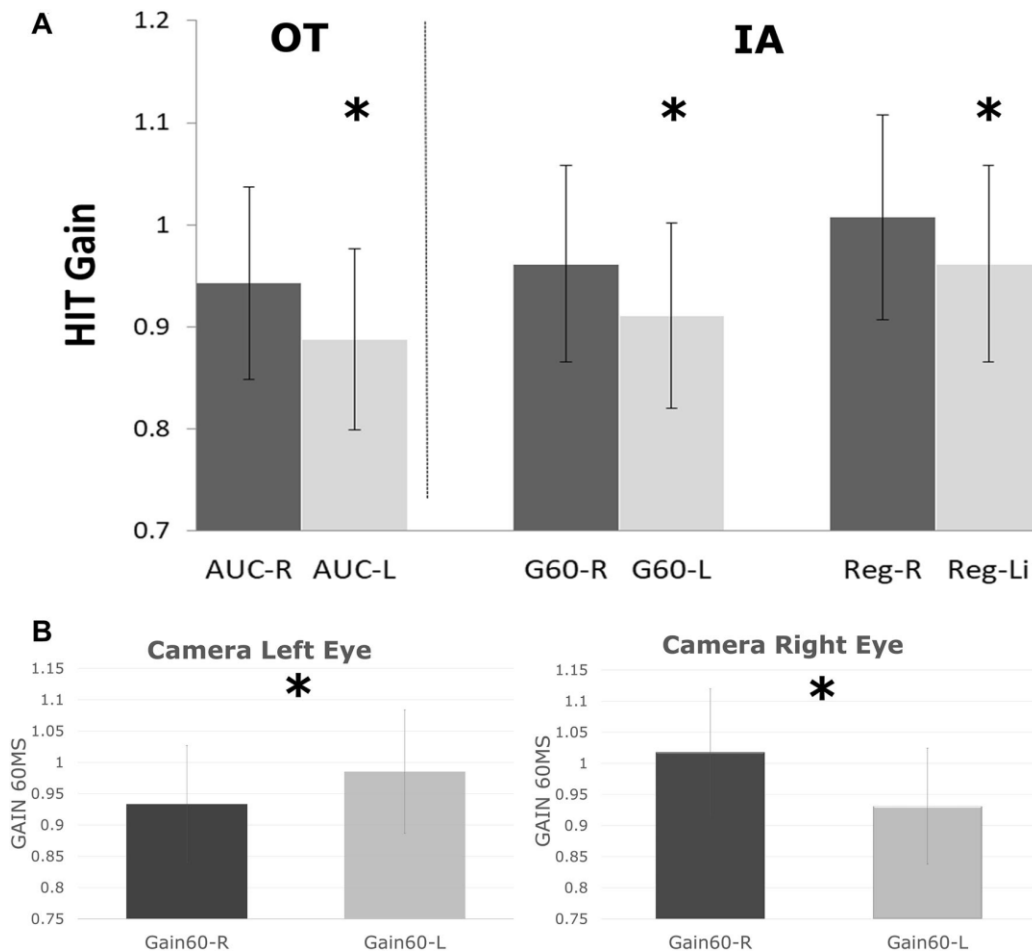
mehrere kommerzielle Systeme auf dem Markt, die verschiedene Methoden zur Berechnung des Gains benutzen und unterschiedliche Kamerapositionen haben. Um die optimale Einschätzung des Gains zu evaluieren und die Schwächen und Stärken der unterschiedlichen Systeme einzuschätzen, haben wir zwei der Systeme, die auf dem Markt verfügbar sind, verglichen.

Methoden

Bei 100 Normalpersonen wurden zwei dieser Systeme verglichen: den ICS Impulse® von Otometrics (OT) (MacDougall et al. 2013; McGarvie et al. 2015) und den EyeSeeCamHIT® von Interacoustics (IA) (Mossman et al. 2015). Beim ersten System ist die Kamera am rechten Auge seitlich befestigt und der Gain wird als „Area Under the Curve“ (AUC) über die gesamte Bewegung berechnet (MacDougall et al. 2013). Beim zweiten System wird die Kamera beliebig über dem rechten oder linken Auge befestigt und der Gain wird punktuell bei 60 ms nach Beginn des HITs durch Regressionsanalyse berechnet (Mossman et al. 2015).

Ergebnisse

Die Ergebnisse des Vergleichs bei Normalpersonen (Strupp et al. 2018) zeigten, dass beide Systeme trotz verschiedener Methoden ähnliche Ergebnisse liefern (Abbildung 18A). Außerdem war in beiden Systemen, wenn sich die Kamera auf der rechten Seite befand, der Gain bei Rechtsrotation größer als bei Linksrotation (Strupp et al. 2018). Wir haben 33 Probanden mit dem IA-System mit der Kamera auf dem rechten und auf dem linken Auge getestet: Es zeigte sich weiterhin ein etwa 5 % höherer Gain bei Drehung zur Seite des gemessenen Auges (Abbildung 18B).

**Abbildung 18.**

A. Direkter Vergleich des OT und des IA Gains bei Normalpersonen, wenn die Kamera das rechte Auge ableitet. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse.

B. Der gemessene Gain bei Linksrotation ist unter Einsatz des IA-Systems größer als bei Rechtsrotation, wenn die Kamera links befestigt ist, und größer bei Rechtsrotation, wenn die Kamera rechts befestigt ist.

(Strupp et al. 2018) – *persönliche Copyright-Lizenz-Nr. 4605300970996*, Springer Nature

Diskussion

Unser Direktvergleich zeigte, dass die zwei Messsysteme trotz unterschiedlicher Methodik zur Berechnung des Gains ähnliche Ergebnisse liefern. Es fiel allerdings je nach Kameraposition eine Seitendifferenz des berechneten Gains auf: Bei den gleichen Patienten ist der Gain auf der Seite höher, auf der das Auge gemessen wird: Das liegt daran, dass das abduzierte Auge viel schneller die Hochgeschwindigkeit beim Kopfpuls erreicht und somit die Steigerung des Gains steiler und die Berechnung des Gains höher ist (Strupp et al. 2018).

2.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten befassen sich mit verschiedenen Aspekten der Blicksteuerung bei Gesunden und Patienten mit unterschiedlichen peripheren vestibulären und zentralen Erkrankungen; dabei wurde ein breites Spektrum unterschiedlicher Messmethoden eingesetzt – von der Search-Coil Methode über die voxelbasierte Morphometrie im MRT bis hin zum virtuellen Morris-Wasserlabrynth -, um projektbezogen die einzelnen Fragestellungen spezifisch zu untersuchen. Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1) A. Bei freien Blickbewegungen setzt der Kopf eine sog. Torque-basierte Strategie (optimale Kontrolle) ein, wogegen das Auge einen Mittelweg zwischen optimaler und potenzieller Strategie zur Minimierung der angewendeten Kraft verwendet.

B. Mittelhirnläsionen führen zur kontralateralen Verkippung des Kopfs bei und nach einer Blickbewegung.

C. Isolierte, einseitige riMLF-Läsionen bei Menschen führen bei vertikalen Sakkaden zu einer kontralateralen torsionellen Abweichung des Auges.
- 2) Zerebelläre Ataxien können auch ohne peripheres vestibuläres Funktionsdefizit klinisch mit einem (falsch-)pathologischen Kopfpulstest einhergehen. Dies ist am ehesten auf eine Flokkulusdysfunktion zurückzuführen. In diesem Fall ist die niedrigfrequente VOR-Testung mittels kalorischer Testung zuverlässiger zur Detektion einer konkomitanten peripheren vestibulären Störung als die hochfrequente VOR-Testung mittels des Kopfpulstests.
- 3) Die bilaterale Vestibulopathie verursacht Defizite in der räumlichen Orientierung und strukturelle Veränderungen im limbischen System und in der weißen Substanz.
- 4) Die schnellen Phasen des Downbeat-Nystagmus sind nicht immer rein kompensatorisch und verändern sich unter visueller Fixation, unabhängig von der langsamen Phase.
- 5) A. Die beiden am häufigsten eingesetzten kommerziellen Video-HIT-Systeme liefern identische Ergebnisse.

B. Bei der Auswertung und Beurteilung des Video-HIT muss beachtet werden, dass der VOR-Gain in die Richtung des registrierten Auges um 5 % höher ist als in die entgegengesetzte Richtung.

Diese Arbeiten tragen zum besseren Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie sowie zur korrekten topografisch-anatomischen Diagnose innerhalb der komplexen peripheren und zentralen okulomotorischen Systeme bei.

Aktuell sind folgende Projekte in Bearbeitung:

- 1) Differenzialdiagnose zwischen peripheren und zentralen Paresen der Augenmuskelnerven
- 2) Pharmakologische Therapie des erworbenen Pendelnystagmus und anderer Nystagmusformen
- 3) Langzeitverlauf des CANVAS (Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrom) und weiterer vor allem zerebellärer Schwindelsyndrome

2.7 Referenzen

- Agrawal, Y., Bremova, T., Kremmyda, O., and Strupp, M. 2013. 'Semicircular canal, saccular and utricular function in patients with bilateral vestibulopathy: analysis based on etiology', *J Neurol*, 260: 876-83.
- Agrawal, Y., Bremova, T., Kremmyda, O., Strupp, M., and MacNeilage, P. R. 2013. 'Clinical testing of otolith function: perceptual thresholds and myogenic potentials', *J Assoc Res Otolaryngol*, 14: 905-15.
- Bartl, K., Lehnen, N., Kohlbecher, S., and Schneider, E. 2009. 'Head impulse testing using video-oculography', *Ann N Y Acad Sci*, 1164: 331-3.
- Bedell, H. E., and Stevenson, S. B. 2013. 'Eye movement testing in clinical examination', *Vision Res*, 90: 32-7.
- Brandt, T., and Dieterich, M. 1993. 'Skew deviation with ocular torsion: a vestibular brainstem sign of topographic diagnostic value', *Ann Neurol*, 33: 528-34.
- Brandt, T., Dieterich, M., and Danek, A. 1994. 'Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality', *Ann Neurol*, 35: 403-12.
- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D. A., Bruning, R., Markowitsch, H. J., Kalla, R., Darlington, C., Smith, P., and Strupp, M. 2005. 'Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans', *Brain*, 128: 2732-41.
- Büttner-Ennever, J. A. 2007. 'Anatomy of the oculomotor system', *Dev Ophthalmol*, 40: 1-14.
- Büttner, U., and Büttner-Ennever, J. A. 2006. 'Present concepts of oculomotor organization', *Prog Brain Res*, 151: 1-42.
- Cannon, S. C., and Robinson, D. A. 1987. 'Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey', *J Neurophysiol*, 57: 1383-409.
- Ceylan, M., Henriques, D. Y., Tweed, D. B., and Crawford, J. D. 2000. 'Task-dependent constraints in motor control: pinhole goggles make the head move like an eye', *J Neurosci*, 20: 2719-30.
- Crane, B. T., Tian, J. R., and Demer, J. L. 2000. 'Initial vestibulo-ocular reflex during transient angular and linear acceleration in human cerebellar dysfunction', *Exp Brain Res*, 130: 486-96.
- Crawford, J. D., Martinez-Trujillo, J. C., and Klier, E. M. 2003. 'Neural control of three-dimensional eye and head movements', *Curr Opin Neurobiol*, 13: 655-62.
- Crawford, J. D., and Vilis, T. 1992. 'Symmetry of oculomotor burst neuron coordinates about Listing's plane', *J Neurophysiol*, 68: 432-48.
- Dieterich, M., and Brandt, T. 1993. 'Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs', *Ann Neurol*, 33: 292-9.
- Donders, FC. 1848. 'Beiträge zur Lehre von den Bewegungen des menschlichen Augen', *Holländische Beiträge zu den anatomischen und physiologischen Wissenschaften 1* 104-45.
- Eggert, T. 2007. 'Eye movement recordings: methods', *Dev Ophthalmol*, 40: 15-34.
- Fahey, M. C., Cremer, P. D., Aw, S. T., Millist, L., Todd, M. J., White, O. B., Halmagyi, M., Corben, L. A., Collins, V., Churchyard, A. J., Tan, K., Kowal, L., and Delatycki, M. B. 2008. 'Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia', *Brain*, 131: 1035-45.
- Farshadmanesh, F., Klier, E. M., Chang, P., Wang, H., and Crawford, J. D. 2007. 'Three-dimensional eye-head coordination after injection of muscimol into the interstitial nucleus of Cajal (INC)', *J Neurophysiol*, 97: 2322-38.
- Glasauer, S., Hoshi, M., Kempermann, U., Eggert, T., and Büttner, U. 2003. 'Three-dimensional eye position and slow phase velocity in humans with downbeat nystagmus', *J Neurophysiol*, 89: 338-54.
- Glenn, B., and Vilis, T. 1992. 'Violations of Listing's law after large eye and head gaze shifts', *J Neurophysiol*, 68: 309-18.
- Halmagyi, G. M., Chen, L., MacDougall, H. G., Weber, K. P., McGarvie, L. A., and Curthoys, I. S. 2017. 'The Video Head Impulse Test', *Front Neurol*, 8: 258.
- Halmagyi, G. M., and Curthoys, I. S. 1988. 'A clinical sign of canal paresis', *Arch Neurol*, 45: 737-9.

- Hamilton, D. A., Driscoll, I., and Sutherland, R. J. 2002. 'Human place learning in a virtual Morris water task: some important constraints on the flexibility of place navigation', *Behav Brain Res*, 129: 159-70.
- Haslwanter, T. 1995. 'Mathematics of three-dimensional eye rotations', *Vision Res*, 35: 1727-39.
- Helmchen, C., Glasauer, S., Bartl, K., and Büttner, U. 1996. 'Contralesionally beating torsional nystagmus in a unilateral rostral midbrain lesion', *Neurology*, 47: 482-6.
- Helmchen, C., Rambold, H., Fuhry, L., and Büttner, U. 1998. 'Deficits in vertical and torsional eye movements after uni- and bilateral muscimol inactivation of the interstitial nucleus of Cajal of the alert monkey', *Exp Brain Res*, 119: 436-52.
- Helmchen, C., Rambold, H., Kempermann, U., Büttner-Ennever, J. A., and Büttner, U. 2002. 'Localizing value of torsional nystagmus in small midbrain lesions', *Neurology*, 59: 1956-64.
- Hüfner, K., Frenzel, C., Kremmyda, O., Adrion, C., Bardins, S., Glasauer, S., Brandt, T., and Strupp, M. 2015. 'Esophoria or esotropia in adulthood: a sign of cerebellar dysfunction?', *J Neurol*, 262: 585-92.
- Hüfner, K., Stephan, T., Kalla, R., Deutschländer, A., Wagner, J., Holtmannspotter, M., Schulte-Altedorneburg, G., Strupp, M., Brandt, T., and Glasauer, S. 2007. 'Structural and functional MRIs disclose cerebellar pathologies in idiopathic downbeat nystagmus', *Neurology*, 69: 1128-35.
- Hummel, N., Hüfner, K., Stephan, T., Linn, J., Kremmyda, O., Brandt, T., and Flanagan, V. L. 2014. 'Vestibular loss and balance training cause similar changes in human cerebral white matter fractional anisotropy', *PLoS One*, 9: e95666.
- Ito, M., Nisimaru, N., and Yamamoto, M. 1977. 'Specific patterns of neuronal connexions involved in the control of the rabbit's vestibulo-ocular reflexes by the cerebellar flocculus', *J Physiol*, 265: 833-54.
- Joshi, A. C., and Das, V. E. 2013. 'Muscimol inactivation of caudal fastigial nucleus and posterior interposed nucleus in monkeys with strabismus', *J Neurophysiol*, 110: 1882-91.
- Kheradmand, A., and Zee, D. S. 2011. 'Cerebellum and ocular motor control', *Front Neurol*, 2: 53.
- Kirchner, H., Kremmyda, O., Hüfner, K., Stephan, T., Zingler, V., Brandt, T., Jahn, K., and Strupp, M. 2011. 'Clinical, electrophysiological, and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test', *Ann N Y Acad Sci*, 1233: 127-38.
- Klier, E. M., Wang, H., Constantin, A. G., and Crawford, J. D. 2002. 'Midbrain control of three-dimensional head orientation', *Science*, 295: 1314-6.
- Klier, E. M., Wang, H., and Crawford, J. D. 2003. 'Three-dimensional eye-head coordination is implemented downstream from the superior colliculus', *J Neurophysiol*, 89: 2839-53.
- Klier, E. M., Wang, H., and Crawford, J. D. 2007. 'Interstitial nucleus of cajal encodes three-dimensional head orientations in Fick-like coordinates', *J Neurophysiol*, 97: 604-17.
- Kremmyda, O., Bardins, S., Straube, A., and Eggert, T. 2017. 'Changes in quick phases of downbeat nystagmus during visual fixation', *J Neurol*, 264: 93-95.
- Kremmyda, O., Büttner-Ennever, J. A., Büttner, U., and Glasauer, S. 2007. 'Torsional deviations with voluntary saccades caused by a unilateral midbrain lesion', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78: 1155-7.
- Kremmyda, O., Frenzel, C., and Strupp, M. 2016. 'Late attacks of paroxysmal ocular tilt reaction', *Neurology*, 87: 1304.
- Kremmyda, O., Glasauer, S., Eggert, T., and Büttner, U. 2008. 'Eye and head torsion is affected in patients with midbrain lesions', *Prog Brain Res*, 171: 591-5.
- Kremmyda, O., Glasauer, S., Guerrasio, L., and Büttner, U. 2011. 'Effects of unilateral midbrain lesions on gaze (eye and head) movements', *Ann N Y Acad Sci*, 1233: 71-7.
- Kremmyda, O., Hüfner, K., Flanagan, V. L., Hamilton, D. A., Linn, J., Strupp, M., Jahn, K., and Brandt, T. 2016. 'Beyond Dizziness: Virtual Navigation, Spatial Anxiety and Hippocampal Volume in Bilateral Vestibulopathy', *Front Hum Neurosci*, 10: 139.

- Kremmyda, O., Kirchner, H., Glasauer, S., Brandt, T., Jahn, K., and Strupp, M. 2012. 'False-positive head-impulse test in cerebellar ataxia', *Front Neurol*, 3: 162.
- Kremmyda, O., Rettinger, N., Strupp, M., Büttner, U., and Glasauer, S. 2009. 'Teaching video neuroimages: unilateral RIMLF lesion: pathologic eye movement torsion indicates lesion side and site', *Neurology*, 73: e92-3.
- Lawton, C.A. 1994. 'Gender differences in was-finding strategies-relationship to spatial ability and spatial anxiety', *Sex Roles*, 30: 765-79.
- Leigh, R. J., Seidman, S. H., Grant, M. P., and Hanna, J. P. 1993. 'Loss of ipsidirectional quick phases of torsional nystagmus with a unilateral midbrain lesion', *J Vestib Res*, 3: 115-21.
- Lisberger, S. G., Miles, F. A., and Zee, D. S. 1984. 'Signals used to compute errors in monkey vestibuloocular reflex: possible role of flocculus', *J Neurophysiol*, 52: 1140-53.
- MacDougall, H. G., McGarvie, L. A., Halmagyi, G. M., Curthoys, I. S., and Weber, K. P. 2013. 'Application of the video head impulse test to detect vertical semicircular canal dysfunction', *Otol Neurotol*, 34: 974-9.
- MacDougall, H. G., Weber, K. P., McGarvie, L. A., Halmagyi, G. M., and Curthoys, I. S. 2009. 'The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy', *Neurology*, 73: 1134-41.
- Martinez-Conde, S., Otero-Millan, J., and Macknik, S. L. 2013. 'The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function', *Nat Rev Neurosci*, 14: 83-96.
- McGarvie, L. A., MacDougall, H. G., Halmagyi, G. M., Burgess, A. M., Weber, K. P., and Curthoys, I. S. 2015. 'The Video Head Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function - Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects', *Front Neurol*, 6: 154.
- Medendorp, W. P., van Gisbergen, J. A., Horstink, M. W., and Gielen, C. C. 1999. 'Donders' law in torticollis', *J Neurophysiol*, 82: 2833-8.
- Migliaccio, A. A., Halmagyi, G. M., McGarvie, L. A., and Cremer, P. D. 2004. 'Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign', *Brain*, 127: 280-93.
- Mossman, B., Mossman, S., Purdie, G., and Schneider, E. 2015. 'Age dependent normal horizontal VOR gain of head impulse test as measured with video-oculography', *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 44: 29.
- Otero-Millan, J., Schneider, R., Leigh, R. J., Macknik, S. L., and Martinez-Conde, S. 2013. 'Saccades during attempted fixation in parkinsonian disorders and recessive ataxia: from microsaccades to square-wave jerks', *PLoS One*, 8: e58535.
- Palla, A., Schmid-Priscoveanu, A., Studer, A., Hess, K., and Straumann, D. 2009. 'Deficient high-acceleration vestibular function in patients with polyneuropathy', *Neurology*, 72: 2009-13.
- Pathmanathan, J. S., Presnell, R., Cromer, J. A., Cullen, K. E., and Waitzman, D. M. 2006. 'Spatial characteristics of neurons in the central mesencephalic reticular formation (cMRF) of head-unrestrained monkeys', *Exp Brain Res*, 168: 455-70.
- Perkins, E., Warren, S., and May, P. J. 2009. 'The mesencephalic reticular formation as a conduit for primate collicular gaze control: tectal inputs to neurons targeting the spinal cord and medulla', *Anat Rec (Hoboken)*, 292: 1162-81.
- Petersen, J. A., Wichmann, W. W., and Weber, K. P. 2013. 'The pivotal sign of CANVAS', *Neurology*, 81: 1642-3.
- Rambold, H., Churchland, A., Selig, Y., Jasmin, L., and Lisberger, S. G. 2002. 'Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR', *J Neurophysiol*, 87: 912-24.
- Robinson, D. A. . 1963. 'A Method of Measuring Eye Movement Using a Scieral Search Coil in a Magnetic Field', *IEEE Transactions on Bio-medical Electronics*, 10: 137-45.
- Sander, T., Sprenger, A., Neumann, G., Machner, B., Gottschalk, S., Rambold, H., and Helmchen, C. 2009. 'Vergence deficits in patients with cerebellar lesions', *Brain*, 132: 103-15.

- Sandor, P. S., Frens, M. A., and Henn, V. 2001. 'Chameleon eye position obeys Listing's law', *Vision Res*, 41: 2245-51.
- Strupp, M., Kichler, A., McGarvie, L., and Kremmyda, O. 2018. 'The video head impulse test: a right-left imbalance', *J Neurol*, 265: 40-43.
- Szmulewicz, D. J., Waterston, J. A., Halmagyi, G. M., Mossman, S., Chancellor, A. M., McLean, C. A., and Storey, E. 2011. 'Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome', *Neurology*, 76: 1903-10.
- Szmulewicz, D. J., Waterston, J. A., MacDougall, H. G., Mossman, S., Chancellor, A. M., McLean, C. A., Merchant, S., Patrikios, P., Halmagyi, G. M., and Storey, E. 2011. 'Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis', *Ann N Y Acad Sci*, 1233: 139-47.
- Tweed, D., Glenn, B., and Vilis, T. 1995. 'Eye-head coordination during large gaze shifts', *J Neurophysiol*, 73: 766-79.
- Tweed, D., and Vilis, T. 1990. 'Geometric relations of eye position and velocity vectors during saccades', *Vision Res*, 30: 111-27.
- Versino, M., Hurko, O., and Zee, D. S. 1996. 'Disorders of binocular control of eye movements in patients with cerebellar dysfunction', *Brain*, 119 (Pt 6): 1933-50.
- Wagner, J. N., Glaser, M., Brandt, T., and Strupp, M. 2008. 'Downbeat nystagmus: aetiology and comorbidity in 117 patients', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 672-7.
- Wijayasinghe, I., Aulisa, E., Büttner, U., Ghosh, B.K., Glasauer, S., and Kremmyda, O. 2015. 'Potential and Optimal Target Fixating Control of the Human Head/Eye Complex', *IEEE Transactions on control system technology*, 23: 796-804.
- Wijayasinghe, I., Ruths, J., Büttner, U., B.K., Bhosh;, Glasauer, S., Kremmyda, O., and Li, Jr-Shin. 2014. 'Potential and optimal control of human head movement using Tait-Bryan parametrization', *Automatica*, 50: 519-29.
- Wong, A. M. 2004. 'Listing's law: clinical significance and implications for neural control', *Surv Ophthalmol*, 49: 563-75.
- Zee, D. S., Yamazaki, A., Butler, P. H., and Gucer, G. 1981. 'Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate', *J Neurophysiol*, 46: 878-99.
- Zingler, V. C., Cnyrim, C., Jahn, K., Weintz, E., Fernbacher, J., Frenzel, C., Brandt, T., and Strupp, M. 2007. 'Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients', *Ann Neurol*, 61: 524-32.

3. Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht ist. Ich erkläre, nicht schon ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet zu haben und keines akademischen Grades entzogen worden zu sein. Zudem erkläre ich, dass kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 22.03.2020

Olympia Kremmyda

4. Publikationsverzeichnis

Kumulativer Impact Factor: 127.5

H-Index: 15

RG-Index: 31.08

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin

1. **Kremmyda O**, Frenzel C, Hüfner K, Goldschagg N, Brem C, Linn J, Strupp M (2020) Acute binocular diplopia: peripheral or central?-J Neurol, J Neurol 267(Suppl 1):136-142. doi: 10.1007/s00415-020-10088-y
IF: 3.956
2. Strupp M, Kichler A, McGarvie L, **Kremmyda O** (2018) The video head impulse test: a right-left imbalance. J Neurol 265 (Suppl 1):40-43. doi:10.1007/s00415-018-8986-5
IF: 3.578
3. Franco AC*, **Kremmyda O***, Remi J, Noachtar S (2018) Positive interictal epileptiform discharges in adults: A case series of a rare phenomenon. Clin Neurophysiol 129 (5):952-955. doi:10.1016/j.clinph.2018.01.059
* Geteilte erste Koauthorschaft
IF: 3.614
4. **Kremmyda O**, Bardins S, Straube A, Eggert T (2017) Changes in quick phases of down-beat nystagmus during visual fixation. J Neurol 264 (Suppl 1):93-95. doi:10.1007/s00415-017-8493-0
IF: 3.578
5. **Kremmyda O**, Hüfner K, Flanagan VL, Hamilton DA, Linn J, Strupp M, Jahn K, Brandt T (2016) Beyond Dizziness: Virtual Navigation, Spatial Anxiety and Hippocampal Volume in Bilateral Vestibulopathy. Front Hum Neurosci 10:139. doi:10.3389/fnhum.2016.00139
IF: 3.634
6. Wijayasinghe I, Aulisa E, Büttner U, Ghosh BK, Glasauer S, **Kremmyda O** (2015) Potential and Optimal Target Fixating Control of the Human Head/Eye Complex. IEEE Transactions on control system technology 23 (2):796-804. doi:10.1109/TCST.2014.2335155
IF: 2.474
7. **Kremmyda O**, Kirchner H, Glasauer S, Brandt T, Jahn K, Strupp M (2012) False-positive head-impulse test in cerebellar ataxia. Front Neurol 3:162. doi:10.3389/fneur.2012.00162
IF: 3.508
8. **Kremmyda O**, Glasauer S, Guerrasio L, Büttner U (2011) Effects of unilateral midbrain lesions on gaze (eye and head) movements. Ann N Y Acad Sci 1233:71-77. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06173.x
IF: 3.155
9. **Kremmyda O**, Glasauer S, Eggert T, Büttner U (2008) Eye and head torsion is affected in patients with midbrain lesions. Prog Brain Res 171:591-595. doi:10.1016/S0079-6123(08)00686-9
IF: 4.03

Originalarbeiten als Koautorin

1. Kraus L, **Kremmyda O**, Bremova-Ertl T, Barceló S, Feil K, Strupp M (2019) An algorithm as a diagnostic tool for central ocular motor disorders, also to diagnose rare disorders. Orphanet J Rare Dis.14(1):193. doi: 10.1186/s13023-019-1164-8.
IF: 3.687

2. Conrad J, **Kremmyda O**, Högen T, Brendel M, Rominger A, Levin J, Danek A (2019) [Posterior cortical atrophy-a heterogeneous syndrome : A case series]. *Nervenarzt* (2019) Oct;90(10):1045-1050. doi:10.1007/s00115-019-0697-3
IF: 0.738
3. 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
IF: 2.419
4. 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? *J Neurol* 262 (3):585-592. doi:10.1007/s00415-014-7614-2
IF: 3.377
5. Hummel N, Hübner K, Stephan T, Linn J, **Kremmyda O**, Brandt T, Flanagan VL (2014) Vestibular loss and balance training cause similar changes in human cerebral white matter fractional anisotropy. *PLoS One* 9 (4):e95666. doi:10.1371/journal.pone.0095666
IF: 3.534
6. Wijayasinghe I, Ruths J, Büttner U, Ghosh BK, Glasauer S, **Kremmyda O**, Li J-S (2014) Potential and optimal control of human head movement using Tait-Bryan parametrization. *Automatica* 50 (2):519-529. doi:10.1016/j.automatica.2013.11.07
IF: 3.132
7. Bremova T, Bayer O, Agrawal Y, **Kremmyda O**, Brandt T, Teufel J, Strupp M (2013) Ocular VEMPs indicate repositioning of otoconia to the utricle after successful liberatory maneuvers in benign paroxysmal positioning vertigo. *Acta Otolaryngol* 133 (12):1297-1303. doi:10.3109/00016489.2013.829922
IF: 0.99
8. Agrawal Y, Bremova T, **Kremmyda O**, Strupp M, MacNeilage PR (2013) Clinical testing of otolith function: perceptual thresholds and myogenic potentials. *J Assoc Res Otolaryngol* 14 (6):905-915. doi:10.1007/s10162-013-0416-x
IF: 2.547
9. Agrawal Y, Bremova T, **Kremmyda O**, Strupp M (2013) Semicircular canal, saccular and utricular function in patients with bilateral vestibulopathy: analysis based on etiology. *J Neurol* 260 (3):876-883. doi:10.1007/s00415-012-6724-y
IF: 3.377
10. Kirchner H, **Kremmyda O**, Hübner K, Stephan T, Zingler V, Brandt T, Jahn K, Strupp M (2011) Clinical, electrophysiological, and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test. *Ann N Y Acad Sci* 1233:127-138. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06175.x
IF: 3.155
11. Kitraki E, **Kremmyda O**, Youlatos D, Alexis MN, Kittas C (2004) Gender-dependent alterations in corticosteroid receptor status and spatial performance following 21 days of restraint stress. *Neuroscience* 125 (1):47-55. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.12.024
IF: 3.456
12. Kitraki E, **Kremmyda O**, Youlatos D, Alexis M, Kittas C (2004) Spatial performance and corticosteroid receptor status in the 21-day restraint stress paradigm. *Ann N Y Acad Sci* 1018:323-327. doi:10.1196/annals.1296.039
IF: 1.789

Kasuistiken/Case Reports

1. **Kremmyda O**, Forbrig R, Heinrich J, Winkler T, Straube A. (2019) Subcortical lesions due to cobalamin deficiency: an unusual MRI lesion pattern. *Nutr Neurosci*, Aug 27:1-5. doi: 10.1080/1028415X.2019.1657659.
IF: 3.950
2. **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. *J Neurol* May 10. doi: 10.1007/s00415-019-09355-4.
* Geteilte erste Koautorschaft
IF: 3.377

3. **Kremmyda O**, Strupp M (2019) Cerebral Heartbreak/Zerebraler Herzinfarkt. Deutsches Ärzteblatt, Dtsch. Ärztebl Int, 116(18): 317; doi: 10.3238/arztebl.2019.0317
IF: 4.257
4. Thaler FS, Koriath C, Vollmar C, Bardins S, **Kremmyda O**, Danek A (2019) Acute frontal eye field infarction: A topodiagnostic challenge. Neurology 92 (4):193-195.
doi:10.1212/WNL.0000000000006813
IF: 8.055
5. **Kremmyda O**, Frenzel C, Strupp M (2016) Late attacks of paroxysmal ocular tilt reaction. Neurology 87 (12):1304. doi:10.1212/WNL.0000000000003139
IF: 7.592
6. **Kremmyda O***, Zwergal A*, la Fougere C, Brandt T, Jahn K, Strupp M (2013) 4-Aminopyridine suppresses positional nystagmus caused by cerebellar vermis lesion. J Neurol 260 (1):321-323. doi:10.1007/s00415-012-6737-6
IF: 3.377, * Geteilte erste Koautorschaft
7. **Kremmyda O**, Holtmannspoetter M, Hartl WH, Pfefferkorn T (2011) Symptomatic complete vertebral carotid steal syndrome caused by innominate artery stenosis and an arteriovenous right forearm fistula. J Ultrasound Med 30 (11):1601-1603
IF: 1.246
8. **Kremmyda O**, Rettinger N, Strupp M, Büttner U, Glasauer S (2009) Teaching video neuroimages: unilateral RIMLF lesion: pathologic eye movement torsion indicates lesion side and site. Neurology 73 (18):e92-93. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c04654
IF: 8.172
9. **Kremmyda O**, Büttner-Ennever JA, Büttner U, Glasauer S (2007) Torsional deviations with voluntary saccades caused by a unilateral midbrain lesion. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78 (10):1155-1157. doi:10.1136/jnnp.2007.119578
IF: 3.857
Republiziert in BMJ Case Rep 2009. doi:10.1136/bcr.08.2008.0807

Übersichtsartikel/Reviews

1. Feil K, Böttcher N, **Kremmyda O**, Muth C, Teufel J, Zwergal A, Brandt T, Strupp M (2018) [Pharmacotherapy of Vestibular Disorders, Nystagmus and Cerebellar Disorders]. Laryngo-rhinootologie 97 (1):14-23. doi:10.1055/s-0043-123487
IF: 0.922
2. Feil K, Böttcher N, **Kremmyda O**, Muth C, Teufel J, Zwergal A, Brandt T, Strupp M (2015) [Pharmacotherapy of Vestibular Disorders, Nystagmus and Cerebellar Disorders]. Fortschr Neurol Psychiatr 83 (9):490-498. doi:10.1055/s-0035-1553667
IF: 0.07
3. Strupp M, **Kremmyda O**, Adamczyk C, Böttcher N, Muth C, Yip CW, Bremova T (2014) Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. J Neurol 261 Suppl 2:S542-558. doi:10.1007/s00415-014-7385-9
IF: 3.841
4. Strupp M, Muth C, Böttcher N, Bayer O, Teufel J, Feil K, Bremova T, **Kremmyda O**, Fischer CS (2013) [Cardinal symptom vertigo from the neurologist's perspective]. HNO 61 (9):762-771. doi:10.1007/s00106-013-2746-8
IF: 0.42
5. Strupp M, **Kremmyda O**, Brandt T (2013) Pharmacotherapy of vestibular disorders and nystagmus. Semin Neurol 33 (3):286-296. doi:10.1055/s-0033-1354594
IF: 1.784
6. Büttner U, **Kremmyda O** (2007) Smooth pursuit eye movements and optokinetic nystagmus. Dev Ophthalmol 40:76-89. doi:10.1159/000100350
IF: 2.05

5. Danksagung

Zuerst möchte ich mich ganz besonders bei Prof. Ulrich Büttner bedanken, der meine Begeisterung für die Okulomotorik geweckt hat, die mich lebenslang begleiten wird.

Ich möchte mich außerdem bei Prof. Michael Strupp bedanken, der mich in seine Arbeitsgruppe aufgenommen hat, mich immer mit neuen Ideen motiviert hat und die notwendigen Strukturen für diese Ideen gefördert hat.

Ganz besonderer Dank gilt Prof. Stefan Glasauer und Dr. Thomas Eggert für die kreativen Anregungen und intensiven Gespräche, Frau Sigrid Langer für ihre wertvolle Hilfe in allen Bereichen und ihre ehrliche Meinung und Herrn Dipl.-Ing. Stanislavs Bardins für seine unverzichtbare technische Unterstützung.

Ein herzlicher Dank gilt ebenfalls unseren Orthoptistinnen, insbesondere Frau Claudia Frenzel, Frau Miriam Glaser und Frau Nicole Lehrer, für ihren Einsatz und die vielen wertvollen Anregungen.

Frau Prof. Marianne Dieterich, Prof. Thomas Brandt, den Oberärzten der Neurologischen Klinik, insbesondere Prof. Andreas Straube und Prof. Soheyl Noachtar, und meinen neurologischen Kollegen, insbesondere Dr. Kostas Dimitriadis und Dr. Caroline Ottomeyer, danke ich für ihre geschätzte Unterstützung und hochwertigen Ratschläge während meines klinischen und wissenschaftlichen Werdegangs.

Bei meiner Familie und Freunden, insbesondere bei meinem Ehemann, Dr. Lorenzo Guerrasio, und meiner Mutter, Maria Prokopi, möchte ich mich ganz besonders bedanken für ihre jederzeit liebevolle und uneingeschränkte Unterstützung, obwohl es nicht immer einfach war.

Die Arbeit widme ich meinen Kindern, Rocco und Christina, für die ich hoffentlich immer ein gutes Vorbild sein kann, und meiner Freundin, Frau Dr. Anna Dresel, die nie aufgibt.

