

Ernst · Basta



Vertigo – Neue Horizonte in Diagnostik und Therapie

9. Hennig Symposium

 Springer

Vertigo – Neue Horizonte in Diagnostik und Therapie

Arne Ernst
Dietmar Basta
(Hrsg.)

Vertigo – Neue Horizonte in Diagnostik und Therapie

9. Hennig Symposium

Herausgeber

Prof. Dr. Arne Ernst

Unfallkrankenhaus Berlin, Klinik für HNO
Berlin, Deutschland

PD Dr. Dietmar Basta

Unfallkrankenhaus Berlin, Klinik für HNO
Berlin, Deutschland

ISBN 978-3-7091-1653-1 ISBN 978-3-7091-1654-8 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-7091-1654-8

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Wien 2014

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier.

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort

Im Oktober 2012 fand wieder eine der traditionsreichsten Veranstaltungen im deutschsprachigen Raum, das 9. Hennig-Vertigo-Symposium, statt.

Im Berliner Langenbeck-Virchow-Haus diskutierten nationale und internationale Experten aus der HNO-Heilkunde, der Neurologie, der Ophthalmologie, der Pädiatrie und der Neurophysiologie unter dem Motto „Neue Horizonte in Diagnostik und Therapie“. Das Repertoire der Vorträge und Kurse war auch dieses Mal sehr weit gesteckt. Neuere Untersuchungstechniken (z. B. VEMP-Ableitungen, Kopf-Impuls-Test) wurden ebenso in Kursform dargeboten wie bewährte Behandlungsstrategien (z. B. medikamentöse Schwindeltherapie, Neurofeedbacktraining). Im Vortragsprogramm wurden viele Innovationen vorgestellt. So berichteten Herr Scherer (Berlin) über aktuelle experimentelle Befunde zur Entstehung des M. Ménière bzw. der Neuropathia vestibularis und Frau Dieterich (München) über neuere Erkenntnisse zur Entstehung zentraler Gleichgewichtsstörungen (z. B. ischämie-induzierte Läsionen und diffuse Kleinhirnschäden). Den Festvortrag hielt Herr Parnes (Ontario, Kanada), einer der Pioniere der Bogengangschirurgie, in dem er die Entstehung und die Behandlungsprinzipien darlegte. In einem Rundtischgespräch zu vaskulärem Schwindel und zu migräne-assoziierten Erkrankungen diskutierten Herr Lempert und Herr Andresen (Berlin) mit dem Auditorium Aspekte dieser sehr aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen. In weiteren Themenblöcken konnten Frau Wiener-Vacher (Paris) und Herr Jahn (München) über ihre Erfahrungen bei der Diagnostik und Therapie kindlicher Gleichgewichtsstörungen berichten. Der altersbedingte Schwindel und Erkrankungen des Otolithensystems wurden in separaten Sitzungen behandelt.

Der Hennig-Vertigo-Preis wurde 2012 zu gleichen Teilen an Herrn Waldfahrer (Erlangen) und Herrn Baier (Mainz) verliehen, wozu wir nochmals herzlich gratulieren!

Beide Preisträger sind in diesem Buch vertreten, sodass der interessierte Leser sich intensiver mit den Arbeiten der beiden Wissenschaftler auseinandersetzen kann.

Die Vielzahl der Besucher und die hervorragende Organisation durch Hennig Arzneimittel, vertreten durch Herrn Dr. K. Schleenhain für die Geschäftsführung des Unternehmens und Herrn Dr. W. Baumann mit seinem Team von der med.-wiss. Abteilung, sind seit Jahren der Garant für den Erfolg dieser Veranstaltung, wobei die Stadt Berlin auch 2012 wieder eine eindrucksvolle Kulisse abgab. Viel Spaß beim Lesen, das nächste Hennig-Symposium kommt bestimmt (2014 in Ulm), wünschen Ihnen

Prof. Dr. A. Ernst
PD Dr. D. Basta

Inhaltsverzeichnis

I Neues und Bewährtes aus Neurophysiologie und Pharmakologie

- 1 **Neues zur Physiologie des Labyrinths** 3
H. Scherer, J. Dervedde, W. Reutter, R. Tauber, V. Wittmann, A. Niederwieser
- 2 **Zerebelläre Kontrolle der Okulomotorik und mögliche Therapie zerebellärer Störungen** 11
A. Straube, W. Scheuerer, T. Eggert

II Erkrankungen des Otolithensystems und Trainingstherapie

- 3 **Anatomisches Korrelat der vertikalen Otolithenwahrnehmung: Topodiagnostische Erkenntnisse vom Hirnstamm bis zum Kortex** 21
B. Baier, M. Dieterich
- 4 **Otolithenfunktionsdiagnostik** 31
D. Basta, A. Ernst
- 5 **SpaceCurl – Therapieoption bei peripher-vestibulären Störungen** 37
A.-W. Scholtz, M. Jäkel

III Aktuelle Trends in klinischer Neurootologie

- 6 **Partitioning the Labyrinth: Indications for Transmastoid Semicircular Canal Occlusion** 47
L. S. Parnes
- 7 **Mobile Posturografie als Grundlage eines individualisierten Neurofeedbacktrainings** 63
D. Basta, A. Ernst
- 8 **Neuere Erkenntnisse zur Entstehung zentraler Gleichgewichtsstörungen** 71
M. Dieterich
- 9 **Neue Klassifikation der vestibulären Migräne** 81
T. Lempert
- 10 **Labyrinthfisteln** 89
R. Probst

11	Diagnostik und Therapie peripher-vestibulärer Erkrankungen	97
	<i>E. Schmäl</i>	
12	Neue und alte Begutachtungsleitlinien bei Kraftfahrern	105
	<i>E. Waldfahrer</i>	
13	Der Video-Kopfimpulstest	117
	<i>L. E. Walther</i>	
IV	Gleichgewichtsstörungen im Kindesalter und im Senium	
14	Schwindel bei Kindern	131
	<i>K. Jahn, T. Langhagen, N. Lehnen</i>	
15	Effiziente Schwindeltherapie (nicht nur) im Alter	145
	<i>E. Waldfahrer, H. A. Rambold</i>	
16	Sehstörungen und Altersschwindel	163
	<i>K. Rüter</i>	
17	Vertigo in children	171
	<i>S. Wiener-Vacher</i>	
18	Diagnostische Erfahrungen mit der mobilen Posturographie in der HNO-ärztlichen Praxis	187
	<i>K. Wonneberger</i>	

Autorenverzeichnis

Herausgeber

Basta, Dietmar, PD Dr.

HNO-Klinik im Unfallkrankenhaus Berlin
Warener Straße 7
12683 Berlin, Deutschland
Tel: 0049 (0)30 5681 4332
Fax: 0049 (0)30 5681 4303
E-Mail: dietmar.basta@ukb.de

Ernst, Arneborg, Prof. Dr. med.

HNO-Klinik im Unfallkrankenhaus Berlin
Warener Straße 7
12683 Berlin, Deutschland
Tel: 0049 (0)30 5681 4301
Fax: 0049 (0)30 5681 4303
E-Mail: Arneborg.Ernst@ukb.de

Beitragsautoren

Baier, Bernhard, PD Dr. med. Dr. phil.

Klinik für Neurologie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz, Deutschland
Tel.: 0049 (0)6131 17-4588
Fax: 0049 (0)6131 17-3271
E-Mail: baierb@uni-mainz.de

Dernedde, Jens, Dr. rer. nat.

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Laboratoriumsmedizin
Klinische Chemie und Pathobiochemie
Campus Virchow Klinikum
Augustaplatz 1
13353 Berlin, Deutschland
Tel.: 0049 (0)30 450569101
E-Mail: jens.dernedde@charite.de

Dieterich, Marianne, Univ. Prof. Dr. med., FANA

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München, Deutschland
Tel.: 0049 (0)89 7095-2570
Fax: 0049 (0)89 7095-8883
E-Mail: Marianne.Dieterich@med.uni-muenchen.de

Eggert, Thomas, PhD

Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München, Deutschland
Tel.: 0049 (0)89 7095 4834
Fax: 0049 (0)89 7095 4801
E-Mail: eggert@lrz.uni-muenchen.de

Jahn, Klaus, Prof. Dr.med.

Neurologische Klinik und Poliklinik und
Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
(DSGZ)
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München, Deutschland
Tel.: 0049 (0)89 7095-3671
Fax: 0049 (0)89 7095-6671
E-Mail: klaus.jahn@med.uni-muenchen.de

Jäkel, Mareike, Dr. med.

Klinik für Neurologie
Kliniken Villingen-Schwenningen
Klinikstr. 11
78052 Villingen-Schwenningen, Deutschland
E-Mail: mareike.jaekel@sbk-vs.de

Langhagen, Thyra

Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
(DSGZ)
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München, Deutschland
Tel.: 0049 (0)89 7095-0

Lehnen, Nadine, Dr. med.

Neurologische Klinik und Poliklinik und
Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
(DSGZ)
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München, Deutschland
Tel.: 0049 (0)89 7095-0

Lempert, Thomas, Prof. Dr. med.

Neurologische Abteilung
Schlosspark-Klinik
D-14059 Berlin, Deutschland
Tel.: 0049 (0)30 3264-1151
Fax: 0049 (0)30 3264-1150
E-Mail: thomas.lempert@schlosspark-klinik.de

Niederwieser, Andrea, Dipl. Chem.

Chemisches Institut
Universität Konstanz
78457 Konstanz, Deutschland
Tel.: 0049 (0)7531 88-5190
Fax: 0049 (0)7531 88-4573
E-Mail : andrea.niederwieser@uni-konstanz.de

Parnes, Lorne S., Dr.

Schulich School of Medicine & Dentistry,
Western University
London Health Sciences Centre, University Hospital
339 Windermere Rd
London, Ontario N6A 5A5, Canada
Tel: (519) 663-3604
Fax: (519) 663-3916
Email: lorne.parnes@lhsc.on.ca

Probst, Rudolf, Prof. Dr.

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Frauenklinikstr. 24
8091 Zürich, Schweiz
Tel.: 0041 (0)44 255-5900
Fax: 0041 (0)44 255-4164
E-Mail: direktion.ork@usz.ch

Rambold, Holger, Priv.-Doz. Dr. med.

Neurologische Klinik
Kreiskliniken Altötting-Burghausen
Vinzenz-von-Paul-Str. 10
84503 Altötting
h.rambold@krk-aoe.de

Reutter, Werner, Prof. Dr. med.

Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Charité-Universitätsmedizin
Campus Benjamin Franklin
Arnimallee 22
14195 Berlin-Dahlem, Deutschland
Tel.: 0049 (0)30 8445 1534
Fax: 0049 (0)30 8445 1541
E-Mail: werner.reutter@charite.de

Rüther, Klaus, Prof. Dr. med.

Augenabteilung Sankt Gertrauden-Krankenhaus
Paretzer Straße 12
10713 Berlin
Tel.: 0049 (0)30 22 91 61 0
Fax: 0049 (0)30 22 48 90 31
E-Mail: ruether@gertrauden.de

Scherer, Hans, Prof. Dr. em.

Oberhaardter Weg 2,
14193 Berlin, Deutschland
Tel.: 0049 (0)30 8262323
E-Mail: hans.scherer@charite.de

Scheuerer, Werner, MD

Neurologische Gemeinschaftspraxis am
Marienplatz
Burgstraße 7, 3. Stock
80331 München
Tel.: 0049 (0)89 24 22 48-68
Fax: 0049 (0)89 24 22 48-88
E-Mail: info@burgstrasse-neuro.de

Schmä, Frank, Prof. Dr. med.

HNO Zentrum Münsterland
Ärztehaus am MJH
Lindenstr. 37
48268 Greven
Tel. 0049 (0)2571 919393
Fax.0049 (0)2571 55460
E-Mail: schmael.hno@web.de

Scholtz, Arne W., Ao. Univ.-Prof. Dr. med.

Medizinische Universität Innsbruck
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Funktionsabteilung Neurootologie
Anichstraße 35
6020 Innsbruck, Österreich
Tel. 0043 (0)512 504-23158
Fax 0043 (0)512 504-23172
E-Mail: arne.scholtz@i-med.ac.at

Straube, Andreas, OA Prof. Dr. med.

Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Standort Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München, Deutschland
Tel.: 0049 (0)89 7095 3901
Fax: 0049 (0)89 7095 3677
E-Mail: andreas.straube@med.uni-muenchen.de

Tauber, Rudolf, Prof. Dr.

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Laboratoriumsmedizin
Klinische Chemie und Pathobiochemie
Campus Virchow Klinikum
Augustaplatz 1
13353 Berlin, Deutschland
Tel.: 0049 (0)30 450569101
Fax: 0049 (0)30 84454152
E-Mail: rudolf.tauber@charite.de

Waldfahrer, Frank, Dr. med.

Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Halschirurgie
Universitätsklinikum Erlangen
Waldstr. 1
91054 Erlangen, Deutschland
Tel.: 0049 (0)9131 853-3156
Fax: 0049 (0)9131 853-3833
Email: frank.waldfahrer@uk-erlangen.de

Walther, Leif Erik, Prof. Dr. med. habil.

HNO-Gemeinschaftspraxis
Main-Taunus Zentrum
65843 Sulzbach (Taunus), Deutschland
Tel.: 0049 (0)69 309905
Fax: 0049 (0)69 3089096
E-mail: leif.walther@hno-praxis-sulzbach.de

Wiener-Vacher, Sylvette, Dr. med.

Otorhinolaryngology Department
Robert Debré Pediatric Hospital
48, blvd Sérurier
75935 Paris CEDEX 19, Frankreich
E-Mail: sylvette.wiener@rdb.aphp.fr

Wittmann, Valentin, Prof. Dr.

Chemisches Institut
Universität Konstanz
78457 Konstanz, Deutschland
Tel.: 0049 (0)7531 884572
Fax: 0049 (0)7531 884573
E-Mail: valentin.wittmann@uni-konstanz.de

Wonneberger, Kai, Dr. med.

HNO-Gemeinschaftspraxis
Am Marktplatz 21
47829 Krefeld, Deutschland
Tel.: 0049 (0)2151-481444
Fax: 0049 (0)2151-483891
E-Mail: info@hno-uerdingen.de

Neues und Bewährtes aus Neurophysiologie und Pharmakologie

- Kapitel 1** **Neues zur Physiologie des Labyrinths – 3**
*H. Scherer, J. Dervedde, W. Reutter, R. Tauber,
V. Wittmann, A. Niederwieser*
- Kapitel 2** **Zerebelläre Kontrolle der Okulomotorik und
mögliche Therapie zerebellärer Störungen – 11**
A. Straube, W. Scheuerer, T. Eggert

Neues zur Physiologie des Labyrinths

*H. Scherer, J. Dervedde, W. Reutter, R. Tauber, V. Wittmann,
A. Niederwieser*

- 1.1 Einleitung – 4
- 1.2 Funktion und Zusammensetzung der azellulären
Strukturen des Innenohres – 5
- 1.3 Metabolismus der Cupula – 8
- 1.4 Mögliche Ursachen für akuten Funktionsverlust – 9
- 1.5 Übertragbarkeit der Ergebnisse – 9
- Literatur – 9

1.1 Einleitung

Der Pariser Physiologe Marie-Jean-Pierre Flourens (■ Abb. 1.1) hat als Erster die Bogengänge des Labyrinths der Statik und nicht dem Richtungshören zugeordnet. Die entscheidende Arbeit stammt aus dem Jahr 1861. Dieses Datum markiert die Entdeckung des 6. Sinnes, des statischen oder vestibulären Sinnes. Bis heute ist nicht richtig realisiert worden, dass wir 6 Sinne haben. Man spricht von 5 Sinnen, der 6. Sinn wird gewöhnlich benützt, wenn man eine besondere Schläue herausstreichen will.

In den 151 Jahren, die seither vergangen sind, wurde intensiv geforscht und viel entdeckt. Wir können heute feststellen, dass wir alle einzelnen Sensoren unseres Gleichgewichtssystem seitengetreunt sehr gut und z.T. mit hoher Genauigkeit untersuchen können. Wir haben gelernt, welche Reflexe bei adäquater Reizung der einzelnen Sensoren auftreten und welche Rückschlüsse man daraus treffen kann.

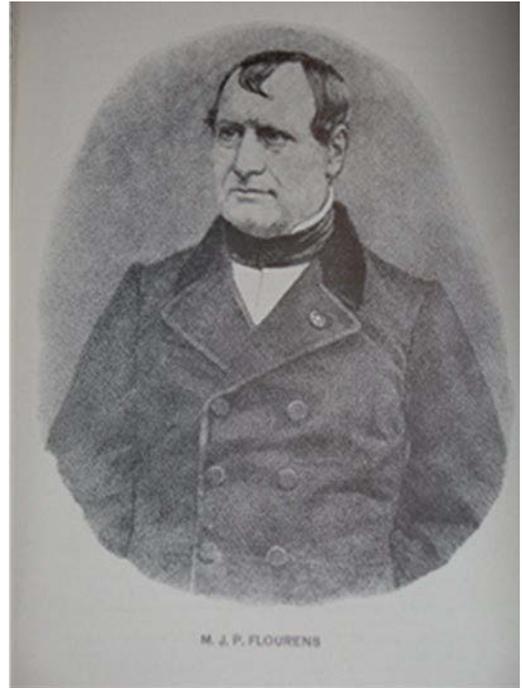
In ausgedehnten Untersuchungen in der Schwerelosigkeit des Weltalls konnten wir das System testen ohne den permanenten Einfluss der Schwerkraft.

Von physiologischer, neurologischer und HNO-ärztlicher Seite wurden die zentralen Verbindungsbahnen aufgeklärt und deren Wirkung auf das Gesamtsystem beschrieben. Es hat sich herausgestellt, dass das Kerngebiet des 6. Sinnes von nahezu allen anderen Sinnen Informationen über die Stellung und Bewegung des Körpers im Raum bezieht und mit den Informationen aus dem Gleichgewichtsorgan verarbeitet.

In den 151 Jahren, die seitdem vergangen sind, haben wir es aber nicht geschafft, die Ursache von Erkrankungen des Innenohres, die nicht von außen kommen, aufzuklären.

- Wir wissen nichts über die Ursache des Ausfalls eines Gleichgewichtsorgans!
- Wir wissen nichts über die Ursache des Hörsturzes!
- Wir wissen nichts über die Ursache eines spontan auftretenden Tinnitus!
- Wir wissen nichts über die Ursache der Menière'schen Erkrankung!

Entsprechend zielgenau ist unsere Therapie bei diesen Erkrankungen. Sie verläuft entweder sympto-



■ Abb. 1.1 Marie-Jean-Pierre Flourens, 1794–1867

matisch oder nach dem Prinzip: „Ut aliquid fiat“. Je nach vorherrschender Entstehungstheorie entstehen adaptierte Behandlungen, deren Auftreten und Abflauen manchmal wie die Wellen der Mode erscheinen.

Von Berlinger (2011) stammt in einer zusammenfassenden Arbeit über die Menière'sche Erkrankung die Bemerkung „Neue Theorien zentrieren sich auf die Tatsache, dass die Menière'sche Krankheit nicht eine einzige Ursache hat, sondern möglicherweise ein gemeinsamer Endpunkt ist von einer Vielzahl anatomischer und physiologischer Variablen inkl. ischaemischer und autoimmuner Erkrankungen.“

Dies ist eine besonders gekonnte Art, unser Nichtwissen auszudrücken.

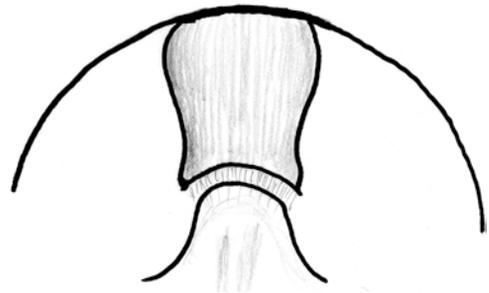
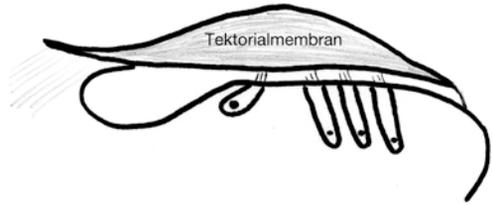
Wir wissen nicht einmal, ob das Gleichgewichtsorgan im Innenohr unser einziger vestibulärer Sensor ist. Mittelstedt ist von einem noch unentdeckten Sensor im Abdomen ausgegangen, der als zusätzlicher Gravirezeptor dient. Von Necker wurde 2002 beim Vogel ein Sensor im lumbalen Rückenmark entdeckt, der den Vogel im Schlaf aufrecht hält.

Von den diskutierten Ursachen (immunologische Probleme, Durchblutungsstörungen, Infektionen, Störungen im Bereich der Transmitter, der Kaliumbatterie, der Sinneszellen und der ableitenden Nervenfasern und dem Hydrops) soll hier auf eine mögliche Ursache eingegangen werden, die nach Ansicht des Autors dieser Zeilen eine Sackgasse darstellt. Es handelt sich um die Infektion des Ganglion Scarpae mit Herpes simplex Viren, die es grundsätzlich natürlich gibt.

Von neurologischer Seite wird aber diese Möglichkeit so stark für wahrscheinlich gehalten, dass der akute Ausfall des vestibulären Organs als „Neuritis Vestibularis“ (abgekürzt nur noch als „Neuritis“ oder „NV“ oder „VN“ im engl. Sprachraum) bezeichnet wird, was die an sich unbekannte Genese ungünstig in Richtung einer Infektion präjudiziert.

Beachtliche Gründe sprechen gegen eine alleinige virale Genese, der bedeutendste davon ist die Tatsache, dass es Patienten gibt, die einen Ausfall des vestibulären Organs und gleichzeitig des Hörorgans haben. Es ist nicht denkbar, dass die Viren gleichzeitig das Ganglion Scarpae und das akustische Ganglion im Modiolus befallen. Auch der oft plötzliche Beginn und die für eine Herpesvireninfektion geringe Rezidivrate sprechen gegen die alleinige Virusgenese.

In den 70er und 80er Jahren wurde viel geforscht über die azellulären Strukturen im Innenohr, die Cupula, das Netz, in denen die Otokonien gehalten werden, und über die Tektorialmembran, u. a. von Lim, Versäll, Spoendlin, Igarashi, Naunton und Dohlman, um nur einige zu nennen. Die damals verfügbaren Methoden, besonders die Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopie, erlaubten zwar die Beobachtung der Strukturen, nicht aber die Beobachtung und Zuordnung von Vorgängen. So gab Spoendlin 1994 noch an, dass in den Stützzellen auffällige Vesikeln sichtbar seien, deren Funktion man aber nicht kenne. Die heutigen Methoden der Immun- und Fluoreszenzhistologie, die Knock-out-Techniken und das Knock-down (Morfolino) erlauben es aber, weiter Schritte auf diesem Gebiet zu gehen. Der Autor beschäftigt sich mit den azellulären Strukturen des Innenohres, von denen hier in Auszügen berichtet wird (▣ Abb. 1.2).

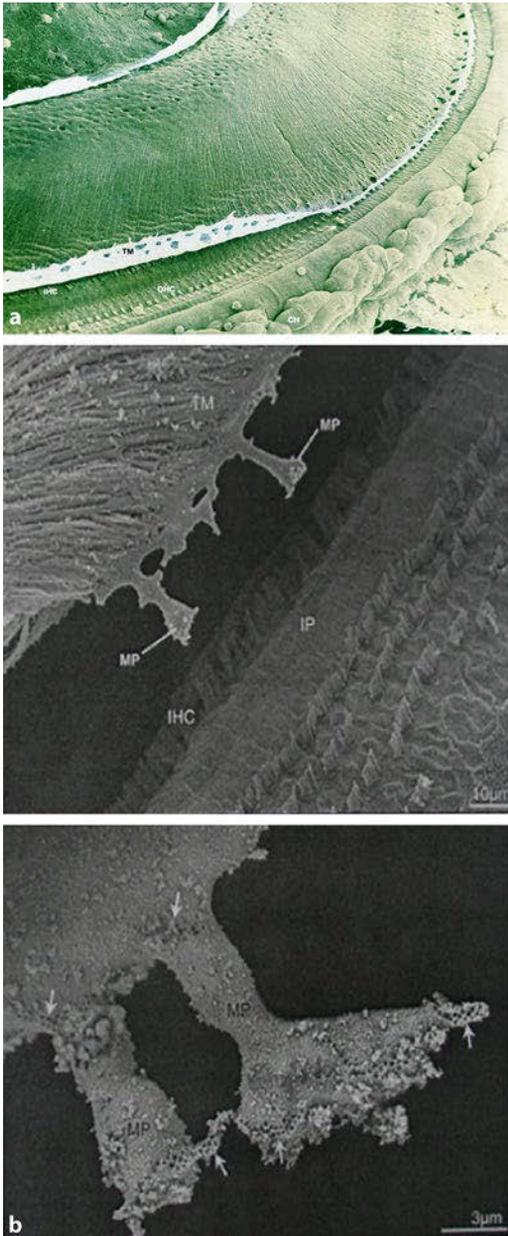


▣ Abb. 1.2 Die azellulären Strukturen des Innenohres, Cupula, Netz über den Maculaorganen Sakkulus und Utriculus und Tektorialmembran

1.2 Funktion und Zusammensetzung der azellulären Strukturen des Innenohres

Für zwei der drei azellulären Strukturen im Innenohr, der Cupulae und der Tektorialmembran, gilt:

1. Sie müssen sehr leicht sein, damit sie nicht als Schwereffektor wirken. Ihr spezifisches Gewicht ist identisch mit dem der sie umgebenden Endolymphe.
2. Für den Hörvorgang ist der Kontakt der Tektorialmembran mit den äußeren und inneren Haarzellen **essentielle Voraussetzung**. Zu geringer Kontakt führt zu Hörverlust, zu starker Kontakt führt zu einer dauerhaften Verbiegung der Zilien und zu einer Dauerdepolarisation, was ebenfalls einen Hörverlust bedeutet. Der richtige Kontakt wird gesteuert über die Zugfäden am Rand der Tektorialmembran, welche die Membran wie ein Zelt spannen (▣ Abb. 1.3a,b).
3. Für die Funktion des Beschleunigungssensors in der Bogengangsampulle ist die Abdichtung



▣ **Abb. 1.3** a Blick auf die Tektorialmembran. Sie ist mit Fäden aufgespannt (Schip 1983), b Darstellung der Spannfäden (aus: Glueckert et al. 2005)

der Cupula an der Wand **essentielle Voraussetzung**. Ein Leck führt zu einem Funktionsverlust, wie wir in chronischen Experimenten an Tauben nachweisen konnten (Helling et al. 2002). Dabei wurde der Endolymphdruck im

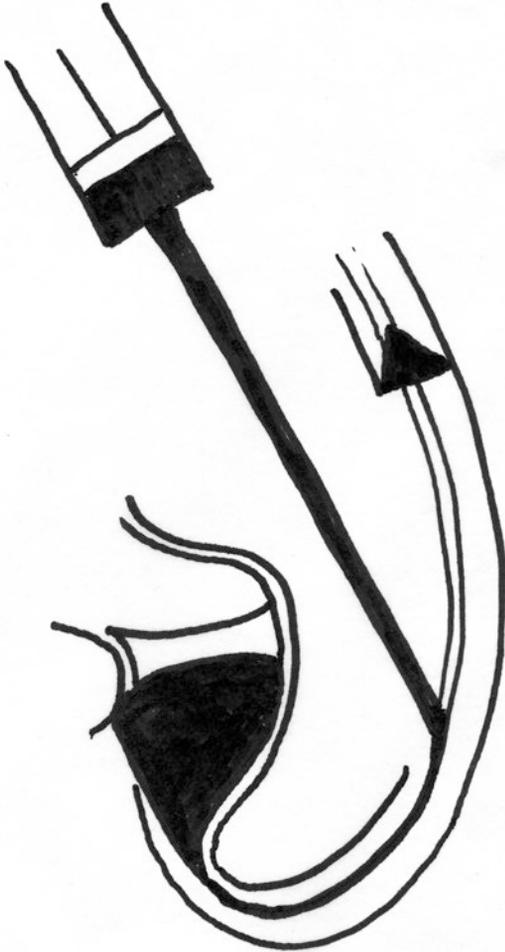
Bogengang auf einer Seite der Ampulle isoliert erhöht mit angefärbter künstlicher Endolympe, bis es zu einem Leck in der Membran kam (▣ Abb. 1.4). Die Tauben hatten alle Zeichen des Ausfalls eines Gleichgewichtsorgans mit Augen- und Kopfnystagmus zur Gegenseite, einem Kippen zur Seite der Läsion und der typischen raschen zentralen Kompensation. Die Symptome waren eine Woche nach der Operation nur noch nach Provokation sichtbar und 10 Tage danach konnten die Tauben wieder fliegen. Damit steht fest, dass ein Leck in der Cupula ein Grund für einen Ausfall des Gleichgewichtsorgans ist.

Die azellulären Strukturen des Innenohres bestehen aus Matrixproteinen, d. h. aus Proteinen, die Ketten bilden können und sich so zum Aufbau von Membranen eignen. Es handelt sich um Glykoproteine, deren Zuckermoleküle (i. W. Mannose und Galaktose) als potente Fänger zahlreicher Wassermoleküle fungieren. Strukturen haben dann einen sehr hohen Wassergehalt und damit in wässrigem Milieu das geforderte geringe Gewicht.

Bisher wurden verschiedene Proteine isoliert, die in der Regel den Namen des Ortes bekamen, wo sie vorzugsweise vorkommen (Übersicht bei Goodyear u. Richardsson 2002), so die Tectorine und Otogelin. In der Cupula fehlte bisher das wichtigste Protein. Es ist von uns aus Cupulae von Fischen und Hühnern isoliert worden und bekam die Bezeichnung „Cupulin“ (Dernedde J. et al.).

Dieses Protein haben wir von Colibakterien vermehren lassen und Kaninchen gespritzt. Diese haben Antikörper entwickelt, mit denen wir Cupulin im Gewebe nachweisen können (▣ Abb. 1.5).

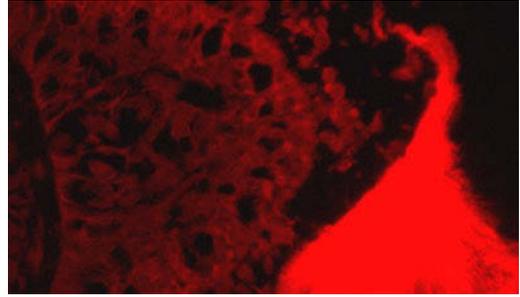
Das Protein „Cupulin“ kommt in zwei verschiedenen Formen vor, als gefaltetes und damit inaktives Protoprotein und als aktiviertes Matrixprotein. Als Protoprotein wird es von den Stützzellen in der Ampulle der Bogengänge an der Crista ampullaris produziert. Es ist sichtbar in den Zellen in Form von Vesikeln (▣ Abb. 1.6). Von den Stützzellen wird es sezerniert in den von Endolympe gefüllten Spalt unterhalb der Cupula dem subcupulären Raum. Die Endolympe darf das Protoprotein nicht verdünnen. Deshalb ist es in Kugeln (Mizellen) „verpackt“ (▣ Abb. 1.5, ▣ Abb. 1.7 und ▣ Abb. 1.8)



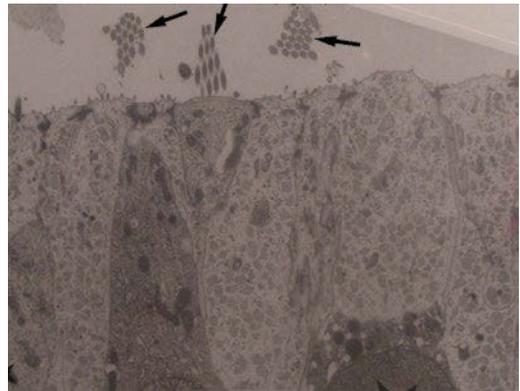
▣ **Abb. 1.4** Darstellung des Experiments an Tauben. Der knöcherne Bogengang wurde eröffnet, der eine Teil des häutigen Bogengangs wurde blockiert (Pfeilspitze), der andere Teil punktiert und mit angefärbter Endolymphe solange gefüllt, bis sich die Endolymphe vor der Cupula angesammelt hatte. Eine weitere Druckerhöhung führte zum Übertritt der Endolymphe zur anderen Seite der Cupula, was einem Leck durch Abriss der Cupula vom Ampullendach entsprach. (aus: Scherer u. Watanabe 2001)

wobei der hydrophobe Pol des Proteins im Zentrum der Kugel zu liegen kommt und der hydrophile Pol außen ist.

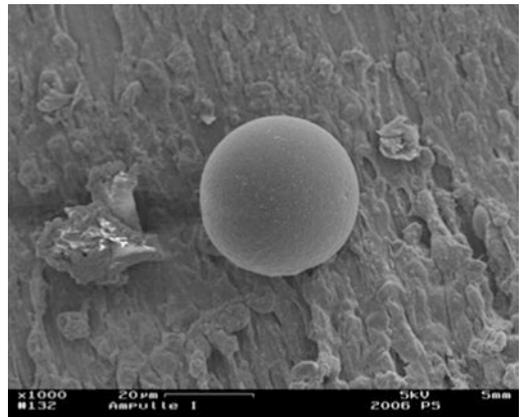
Von einer noch unbekanntem Protease wird dann ein Teil des Proteins abgespalten, das Protein entfaltet sich, es wird aktiviert und kann dann in die Cupula eingebaut werden (▣ [Abb. 1.9](#)).



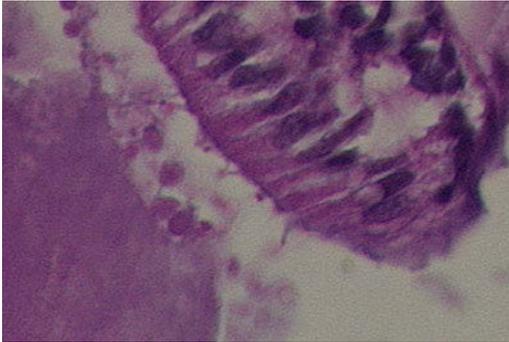
▣ **Abb. 1.5** Immunhistologisches Bild der Cupula (rechts unten) und der Crista ampullaris (links): Aufleuchten des vom Antikörpern besetzten Cupulins in Falschfarbe Rot



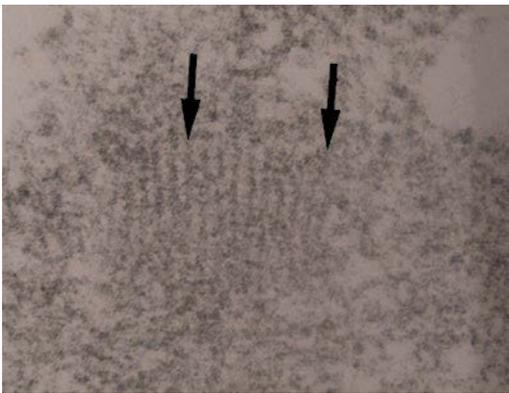
▣ **Abb. 1.6** Sinneszellen (dunkel) und Stützzellen (hell). Die Stützzellen sind voll mit blassen Vesikeln, in denen sich Cupulin als noch nicht aktiviertes Prototypprotein befindet. (Bild zur Verfügung gestellt vom Anatomen Prof. Merker, FU Berlin, mit freundlicher Genehmigung)



▣ **Abb. 1.7** Das kugelförmige Prototypprotein (REM-Bild vom Ampullendach der Forelle). Diese Kugeln wurden allgemein fälschlicherweise für Artefakte gehalten



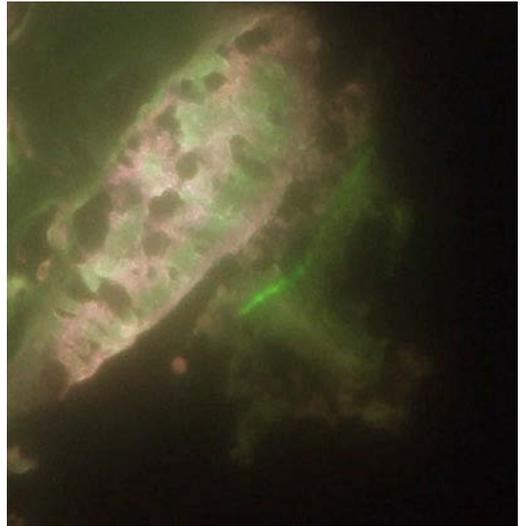
▣ **Abb. 1.8** Das kugelförmige Protoprotein im subcupulären Spalt (Zebrafisch)



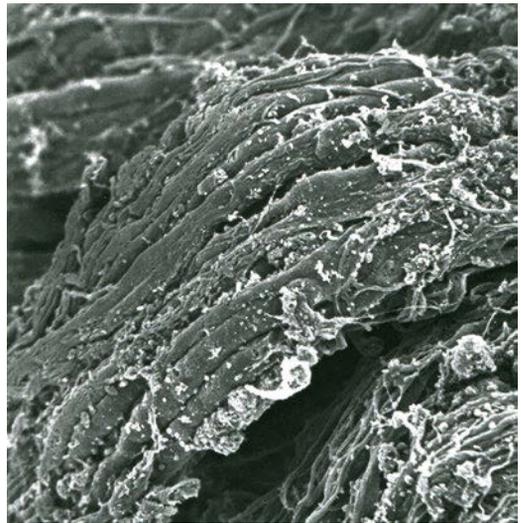
▣ **Abb. 1.9** TEM-Bild der Cupula (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Merker, FU Berlin, mit freundlicher Genehmigung). Sichtbar sind die Ketten aus aktiviertem Cupulin (Pfeile), die sie nach Entfaltung des Protoproteins gebildet haben

1.3 Metabolismus der Cupula

Es ist auf Grund der Bilder von den Stützzellen, die voll mit Vesikeln sind, und der Kugeln im subcupulären Raum eindeutig, dass Cupulin ständig produziert wird, die Cupula also einem steten Erneuerungsprozess unterworfen ist. Um die Frage zu klären, wie schnell dies passiert, haben wir mit Unterstützung von Chemikern der Universität Konstanz (AG Prof. Wittmann) Zebrafischen einen markierten Zucker (Galactosamin) intraperitoneal gespritzt. Galactose wurde von den Fischen in das Cupulin eingebaut und wir konnten es mit einer speziellen Reaktion fluoreszenzmikroskopisch sichtbar machen (▣ **Abb. 1.10**) (Publikation in Vorbereitung). Damit ist erstmalig nachgewiesen, dass die Cupula schnell, wohl im Rahmen von Wochen erneuert wird.



▣ **Abb. 1.10** Markierte Galaktose (grünes Band) in einer durch die Präparation geschrumpften Cupula (rechts). Links oben: angeschnittene Crista ampullaris (rosa)



▣ **Abb. 1.11** Blick auf das Dach der Ampulle einer Forelle mit Strängen, die wahrscheinlich aus dem zur Entsorgung abtransportierten Cupulamaterial bestehen

Wenn von der Sinneszellregion her ein ständiger Neubau stattfindet, dann muss auch ein ständiger Abbau stattfinden. Dieser kann nur über das Dach der Ampulle erfolgen. Phagozytierende Zellen gibt es dort nicht, sie sind an der Basis der Ampulle zu finden. Es handelt sich um die sog. dunklen Zellen. Das Material von der Cupula, Cupulin, wird in

Form von Strängen vom Ampullendach zur Basis transportiert (▣ Abb. 1.11). Die genaue Art ist Gegenstand unserer weiteren Forschung.

1.4 Mögliche Ursachen für akuten Funktionsverlust

Es muss diskutiert werden, wie es auf der Basis unseres neuen Wissen zu einem akuten Ausfall der Gleichgewichtsfunktion kommen kann:

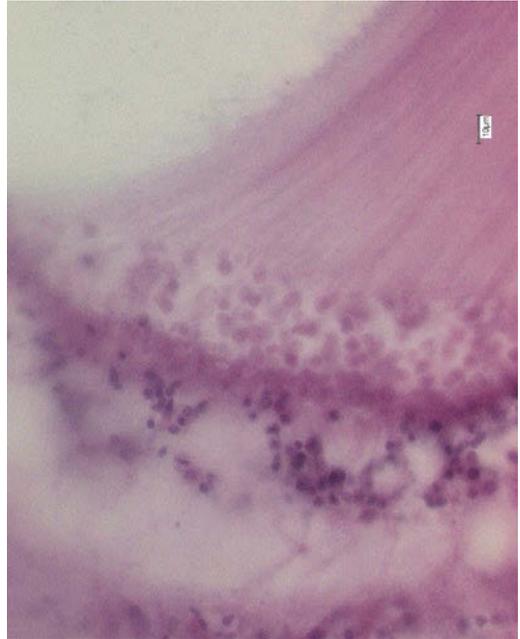
1. Wenn die Produktion von Pro-Cupulin in den Stützzellen stockt?
2. Wenn eine Störung der Protease besteht, die das Protoprotein in das aktive Matrixprotein umwandelt? Störungen von Proteasen sind in der Medizin bekannt. So gibt es z. B. die als Generalprotease „Furin“ bekannte Protease. Sie ist an vielen Stellen des Körpers aktiv. Es gibt zahlreiche Furin-assoziierte Erkrankungen, u. a. Störungen der Nervenentwicklung, der Wachstumsfaktoren, Alzheimer usw.
3. Wenn im Rahmen eines Hydrops sich das Dach der Ampulle „abhebt“? Wenn das Abheben schneller passiert als Cupulin nachgebildet werden kann, dann müsste die Cupula abreißen und ein Leck mit den oben beschriebenen Folgen entstehen.

1.5 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Es ist die Frage zu stellen, ob die Ergebnisse der Experimente an Fischen auch auf den Menschen übertragen werden können. Diese Frage ist zu bejahen, denn man findet auch beim Menschen die Zeichen einer schnellen Cupulinproduktion in Form der Vesikeln in den Stützzellen und man findet auch das typische kugelförmige Proto-Cupulin im subcupulären Spalt (▣ Abb. 1.12).

Weiterhin besteht die Frage, ob die Ergebnissen der Forschung an der Cupula auch auf die Cochlea mit der Tektorialmembran und damit auf den Hörsturz übertragen werden können.

Auch diese Frage ist nach Meinung des Autors zu bejahen, denn im Kortischen Organ gibt es ebenfalls Stützzellen, die Vesikeln enthalten. Auch das kugelförmige Protoprotein ist unterhalb der Tektorialmembran gesichtet worden. Der entsprechende Nachweis wird aber beim nächsten Hennig Symposium 2014 in Ulm geführt.



▣ **Abb. 1.12** Subcupulärer Spalt bei einem ohrgesunden Menschen (440/3/7) aus der Wittmaacksammlung in Hamburg. Deutlich sichtbar sind die blassen Kugeln unterhalb der faserigen Struktur der Cupula (oben). Prof. Pirsig und Dr. Benkendorf ist zu danken für die Pflege und Bereitstellung der Sammlung

rialmembran gesichtet worden. Der entsprechende Nachweis wird aber beim nächsten Hennig Symposium 2014 in Ulm geführt.

Literatur

- Berlinger NT (2011) Meniere's disease: new concepts, new treatments. *Minn Med* 94(11):33–36
- Dernedde J, Hagiwara A, Bachmann S, Suzuki M, Tauber R, Reutter W, Grelle G, Scherer H. Cupulin is a zona pellucida-like domain protein and major component of the cupula from the inner ear (eingereicht bei PLOS one)
- Dohlman GF (1981) Critical Review of the Concept of Cupular Function. *Acta Otolaryngol Suppl* 376:1–30
- Glueckert R, Pfaller K, Kinnefors A, Schrott-Fischer A, Rask-Andersen H (2005) High resolution scanning electron microscopy of the human organ of Corti. A study using freshly fixed surgical specimens. *Hear Res* 199(1–2):40–56
- Goodyear RJ, Richardson GP (2002) Extracellular matrices associated with the apical surfaces of sensory epithelia in the inner ear: molecular and structural diversity. *J Neurobiol* 53(2):212–227

- Helling K, Watanabe N, Jijiwa H, Mizuno Watanabe YS, Scherer H (2002) Altered Cupular Mechanics: a Cause of Peripheral Vestibular Disorders? *Acta Otolaryngologica* 122:386–391
- Lim DJ (1981) Menières Disease. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Mittelstaedt ML, Mittelstaedt H (1996) The influence of otoliths and somatic graviceptors on angular velocity estimation. *J Vestib Res* 6(5):355–366
- Naunton RF (1975) *The Vestibular System*. Academic Press, New York San Francisco London
- Necker R (2002) Mechanosensitivity of spinal accessory lobe neurons in the pigeon. *Neurosci Lett* 320(1–2):53–56
- Scherer H, Watanabe S (2001) On the role of the ampulla in disturbances of vestibular function. *Biological Sciences in Space* 15:350–352
- van Schip het EP (1983) *Bildatlas Innenohr*. Duphar Pharma, Hannover
- Spoendlin H (1994) Strukturelle Organisation des Innenohres. In: *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*, Bd. 1. Thieme Verlag, S 32–74
- Wersäll J, Annico M, Bagger-Sjöbäck D, Lundquist P-G, Sobin A (1979) Feinstukturelle Veränderungen des vestibulären Organs unter funktionellem und toxischem Einfluß. In: *HNO Heilkunde in Klinik und Praxis*. Thieme Verlag

Zerebelläre Kontrolle der Okulomotorik und mögliche Therapie zerebellärer Störungen

A. Straube, W. Scheuerer, T. Eggert

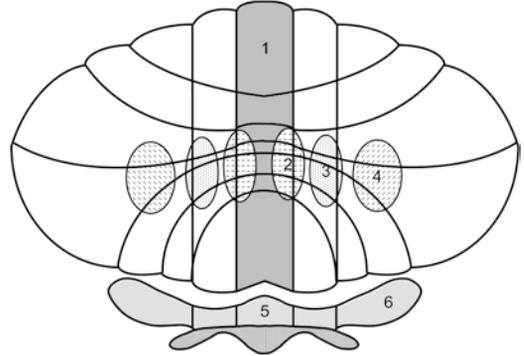
- 2.1 Einleitung – 12
- 2.2 Kleinhirn und Kontrolle von Sakkaden – 12
- 2.3 Kleinhirn und Kontrolle von Augenfolgebewegungen – 14
- 2.4 Kleinhirn und Kontrolle des vestibulo-
okulären Reflexes – 14
- 2.5 Kleinhirn und Kontrolle von nicht-
konjugierten Augenbewegungen – 16
- 2.6 Therapie zerebellärer Augenbewegungsstörungen – 16
- Literatur – 17

2.1 Einleitung

Schon lange ist bekannt, dass das Kleinhirn an der Kontrolle von Bewegungen und insbesondere von Augenbewegungen beteiligt ist. Andererseits kann man Augenbewegungen auch nach kompletter Entfernung des Kleinhirns noch beobachten (Aschoff u. Cohen 1972). An der Kontrolle der verschiedenen Aspekte von Augenbewegungen sind unterschiedliche Anteile des Kleinhirns beteiligt. Sakkadische Augenbewegungen werden vorwiegend durch Anteile des posterioren (okulomotorischen) Vermis und des darunterliegenden kaudalen Nucleus fastigii kontrolliert (Catz u. Thier 2007). Daneben finden sich aber auch Hinweise, dass der Nucleus interpositus und auch der Nucleus dentatus an spezifischen Aspekten der Sakkadenkontrolle beteiligt sind. Augenfolgebewegungen, die phylogenetisch sich erst spät entwickelt haben und eigentlich im Wesentlichen nur bei Tieren mit frontalen Augen und einer Fovea zu beobachten sind, werden vorwiegend über den Flokkulus/Paraflokkulus und dem damit eng verbundenen medialen Vestibulariskern verschaltet. Weniger bedeutend für die glatten Augenfolgebewegungen ist der Vermis und kaudale Nucleus fastigii (Büttner u. Kremmyda 2007). Letztlich ist der Flokkulus/Paraflokkulus auch an der Anpassung des vestibulo-okulären Reflexes beteiligt und Anteile des Nodus und der Uvula an der Integration von Bogengangssignalen und Otolitheneingängen (Waespe et al. 1984). Im Folgenden sollen diese verschiedenen Augenbewegungen und die Rolle des Kleinhirns in der Kontrolle dieser Augenbewegungen genauer diskutiert werden (Abb. 2.1).

2.2 Kleinhirn und Kontrolle von Sakkaden

Sakkaden sind schnelle, ballistische, binokuläre Augenbewegungen, die den Punkt des schärfsten Sehens, die Fovea, von einem Fixationspunkt zum anderen bringen. Die Latenzen von willkürlichen Sakkaden zu einem Sehziel liegen bei 150–250 ms und die maximalen Geschwindigkeiten von Sakkaden sind abhängig von der Amplitude und können bis zu 550 deg/s erreichen. Kortikale Information über die Position eines neuen Sehzieles auf der



■ **Abb. 2.1** Schematische Darstellung der an der Steuerung der Okulomotorik beteiligten Kleinhirnareale (1: Vermis [nur der posteriore Anteil ist okulomotorisch]; 2: Nucl. fastigii; 3: Nucl. interpositus; 4: Nucl. dentatus; 5: Nodus; 6: Flokkulus)

Retina bzw. im Raum gelangt über verschiedene Bahnen zum Kleinhirn. Eine wesentliche Verbindung geht dabei vom parietalen Kortex (lateraler intraparietaler Sulcus, LIP) zum Colliculus superior (SC) bzw. zu den dorsalen pontinen Kernen (DPN) und von dort als Moosfasereingang zum Kleinhirnkortex. Eine andere Verbindung nimmt ihren Ursprung im frontalen Augenfeld (FEF) und erreicht wiederum den SC und von dort über den Nucleus reticularis pontis (NRTP) das Kleinhirn. Daneben haben diese kortikalen Zentren aber auch Verbindungen zu den Basalganglien, die wiederum zu dem SC projizieren, bzw. direkt zu dem sogenannten Burstgenerator im Hirnstamm, der letztlich einen Teil der motorischen Endstrecke der Sakkadensteuerung darstellt (Catz u. Thier 2007). Im Kleinhirn sind wiederum insbesondere der posteriore Vermis (Lobulus VI und VII) sowie der mit diesem Gebiet verbundene kaudale Nucleus fastigii (cFN) an der Sakkadensteuerung beteiligt. Elektrische Stimulation des Vermis direkt vor einer Sakkade führt zu einer zu kleinen (hypometrischen) Sakkade, was für die Bedeutung dieser Hirnareale in der Kontrolle der Sakkadenamplitude spricht (Ohtsuka u. Noda 1991). Die Bahnen des cFN kreuzen in Höhe des oberen Kleinhirnstiles und verlassen dort das Kleinhirn wieder (Noda 1991; Büttner et al. 1994). Diese Verbindungen erreichen dann sowohl den Hirnstammgenerator als auch den SC (Catz u. Thier 2007). Weitere Verbindungen bestehen dann zum Thalamus und von dort zum parietalen Kortex (Catz u. Thier 2007).