

Fakten und Gesetze bei der Schwindelabklärung

Dominik Straumann

Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich, Switzerland

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Summary

Facts and rules for an accurate neuro-otological diagnosis

The successful road to neuro-otology starts with an appreciation of phenomenology, in particular eye movements. Some physiological facts and "laws" concerning the vestibulo-ocular reflex (VOR) constitute the basis for accurate neuro-otological diagnosis. These include the frequency-dependence of the VOR, the concept of vestibular resting rate, the push-pull configuration of the semicircular canals, Ewald's second law, Alexander's law, and the inherent imbalance of vertical eye position. Only when one is able to distinguish normal from disordered ocular motor behaviour, and understands the underlying physiological mechanisms, is it possible to identify the affected neuroanatomical structures and establish accurate diagnoses.

Key words: vestibulo-ocular reflex; frequency; resting rate; Alexander's law; Ewald's second law; upbeat nystagmus; downbeat nystagmus; push-pull; semicircular canals; tilt; translation

Einleitung

Einer der erfreulichsten Aspekte der Neuro-Otologie liegt in der Tatsache, dass der Kliniker durch sorgfältige Beobachtung der Augenbewegungen den pathologischen Mechanismus und die anatomische Lokalisation einer vestibulären Störung ziemlich genau eingrenzen kann. Der Grund dafür ist der vestibulo-okuläre Reflex (VOR), welcher über extrem schnelle oligosynaptische Verbindungen die vestibulären Labyrinth mit den Augenmuskeln verbindet. Andere etwas weniger schnelle multisynaptische Verbindungen projizieren via den phylogenetisch ältesten Anteil des Kleinhirns (Vestibulo-Cerebellum) zu den Augenmuskeln. Läsionen dieser Verbindungen führen ebenfalls zu charakteristischen Augenbewegungsstörungen.

Augenbewegungen sind im Normalfall ziemlich stereotyp und können deshalb gut mit «Gesetzen» beschrieben werden. Sie beinhalten im Wesentlichen dynamische und kinematische Aspekte von Augenbewegungen. Die Kenntnis dieser Gesetze erlaubt es dem Kliniker, okulomotorische Abnormalitäten besser zu identifizieren und abzuleiten, wo

Korrespondenz:
Prof. Dominik Straumann
Klinik für Neurologie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
Switzerland
dominik.straumann[at]usz.ch

eine Störung im vestibulo-okulomotorischen System lokalisiert ist.

Neurologen, die sich in der Subspezialität der Neuro-Otologie fortbilden möchten, glauben häufig, dass sie zuerst die Funktionen unzähliger peripherer und zentraler neuro-anatomischer Strukturen im Detail verstehen müssten, bevor sie vestibuläre Störungen am Krankenbett richtig interpretieren können. Mit dieser Strategie läuft man Gefahr, vor lauter Bäumen den Wald nicht mehr zu sehen, was zu entsprechender Frustration führt. Ein erfolgreicherer Zugang zur Neuro-Otologie führt meiner Meinung nach über die Phänomenologie, insbesondere die genaue Beobachtung der Augenbewegungen. Zuerst sollte man eine gewisse Sicherheit darin bekommen, physiologische Augenbewegungen als normal zu klassifizieren. Mit diesem Wissen fällt es dann leicht, Augenbewegungen zu identifizieren, welche die physiologischen Gesetzmässigkeiten verletzen. Erst dann sollen differentialdiagnostische Überlegungen darüber angestellt werden, welche neuronalen Mechanismen bei einem konkreten Patienten gestört sein könnten.

Im Folgenden werden verschiedene Aspekte der vestibulo-okulomotorischen Physiologie vorgestellt, die für die Beurteilung von Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen relevant sind. Es soll damit insbesondere unterstrichen werden, dass physiologisches Denken in der Neuro-Otologie besonders wichtig ist, um den Patienten vor einer ausufernden und irrationalen Diagnostik zu bewahren.

Die Frequenzabhängigkeit des vestibulo-okulären Reflexes

Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) dient dazu, die Position der Augen im Raum und damit die Projektion der visuellen Welt auf der Netzhaut zu stabilisieren [1]. Während einer Drehung des Kopfes um 15 Grad nach rechts bewirkt der VOR im Idealfall eine Drehung der Augen um 15 Grad nach links. Damit bleiben weit entfernte Objekte stabil auf der Netzhaut. Für die visuelle Stabilisierung näherer Objekte müssen sich die Augen weiter drehen als der Kopf.

Die Beziehung zwischen Augenbewegungen und Kopfbewegungen während des VOR wird am einfachsten auf Ebene der Geschwindigkeit beschrieben, weil dieser Reflex nicht die absolute Position der Augen, sondern deren Positionsänderung kontrolliert. Die Optimierung dieser Augenpositionsänderungen bei Kopfbewegungen mit dem Ziel der Stabilisierung der visuellen Welt auf der Netzhaut ist ja das

Ziel des VOR. Um den sogenannten Gain (= Verstärkungsfaktor) des VOR zu bestimmen, wird die Augengeschwindigkeit durch die Kopfgeschwindigkeit dividiert. Da das Auge sich entgegengesetzt zum Kopf bewegt, wird die Kopfgeschwindigkeit noch mit -1 multipliziert:

Gain des vestibulo-okulären Reflexes
= Augengeschwindigkeit / $-$ Kopfgeschwindigkeit

Wenn die Augengeschwindigkeit während der gesamten Kopfbewegung genau der Kopfgeschwindigkeit entspricht, beträgt der Gain jederzeit 1. Ein solches Szenario wäre aber nur möglich, wenn zwischen Kopf- und Augenbewegung keine Latenz auftreten würde. De facto beträgt die Latenz des VOR aber ungefähr 10 ms [2, 3], was mit blossen Auge jedoch nicht ersichtlich ist.

Der Gain des VOR für langsame und schnelle Kopfbewegungen ist unterschiedlich. Je höher die Frequenz (= Winkelgeschwindigkeit) der Drehung des Kopfes, desto höher ist der Gain des VOR [4]. Erst bei sehr hohen Beschleunigungen des Kopfes kann eine leichte Abnahme des VOR-Gains gemessen werden [5]. Der niedrige VOR-Gain bei tiefen Kopfdrehungsfrequenzen ist nur in völliger Dunkelheit oder unter der Frenzelbrille nachweisbar. Bei langsamen Kopfbewegungen im Licht führt der geringe VOR-Gain zu einer Verschiebung der visuellen Welt auf der Netzhaut. Dieses Signal führt zu einer Aktivierung des Augefolgebewegungssystems und des optokinetischen Systems, um die Geschwindigkeit der Augen für die Stabilisierung der Augen im Raum zu erhöhen.

Vestibuläre Ruhefrequenz

Ein plötzlicher einseitiger peripher-vestibulärer Ausfall führt zu Spontannystagmus, der vorwiegend horizontal gerichtet ist, und zu Drehschwindel. Diese Phänomene werden durch die Tatsache erklärt, dass die vestibulären Neurone auf beiden Seiten eine Ruheaktivität aufweisen, d.h. tonisch feuern, wenn sich der Kopf nicht bewegt [6]. Zentral-vestibulär wird aus der beidseitigen Ruheaktivität eine Differenz gebildet. Beträgt die Differenz null, bedeutet dies die Abwesenheit einer Kopfbewegung. Geht das tonische vestibuläre Signal plötzlich einseitig verloren, wird diese Asymmetrie als eine kontinuierliche Drehung des Kopfes zur intakten Seite interpretiert. Entsprechend driften die Augen kompensatorisch in Richtung der geschädigten Seite mit Rückstellungsakkaden zur intakten Seite. Der Spontannystagmus als Folge einer plötzlichen einseitigen peripher-vestibulären Unterfunktion ist also zur intakten Seite gerichtet, da die Nystagmusrichtung durch die schnelle Phase definiert ist.

Alexandersches Gesetz

Spontannystagmus als Folge eines akuten einseitigen peripher-vestibulären Ausfalls folgt praktisch immer dem Alexanderschen Gesetz [7]. Dieses Gesetz beschreibt die Abhängigkeit der Driftgeschwindigkeit der Augen und somit der Intensität des Nystagmus von der Augenposition. Wenn der Patient in der Richtung der schnellen Nystagmusphase

blickt, nimmt die Driftgeschwindigkeit zu; wenn er in die andere Richtung blickt, nimmt die Driftgeschwindigkeit ab.

Der genaue Mechanismus dieses Phänomens ist nicht bekannt. Eine plausible Erklärung geht davon aus, dass das tonische vestibuläre Ungleichgewicht ein neuronales Netzwerk beeinflusst, welches die okulomotorischen Geschwindigkeitssignale zu Positionssignalen integriert. Die Aktivität dieser sog. Integratorneurone wird so verändert, dass zusätzlich zum vestibulären Nystagmus ein Blickrichtungsnystagmus auftritt [8]. Die Kombination von positionsunabhängigem Spontannystagmus und Blickrichtungsnystagmus ergibt einen augenpositionsabhängigen Spontannystagmus nach dem Alexanderschen Gesetz.

Der Vorteil des Alexanderschen Gesetzes für den Patienten besteht darin, dass mindestens in einer Blickrichtung der Nystagmus und damit die Oszillopsie minimal wird. Wenn die Nystagmusrichtung bei exzentrischem Blick die Richtung sogar umkehrt, d.h. der Blickrichtungsnystagmus den Spontannystagmus überwiegt, muss die Annahme einer peripher bedingten tonischen vestibulären Asymmetrie hinterfragt werden. Ein Läsion des Vestibulo-Cerebellums soll in dieser Situation ausgeschlossen werden [9].

Das Alexandersche Gesetz wird nicht nur beim horizontalen Spontannystagmus infolge akuter einseitiger peripherer oder zentraler Vestibulopathien beobachtet, sondern findet sich auch bei der Mehrzahl der Patienten mit spontanem Downbeat-Nystagmus, welcher immer zentral bedingt ist.

Mechanismen des spontanen Downbeat- und Upbeat-Nystagmus

Der häufigste zentral bedingte Spontannystagmus ist der Downbeat-Nystagmus. Dieser ist in der Regel ein chronisches Phänomen und wird durch eine Degeneration oder Unterfunktion des cerebellären Flocculus verursacht [10, 11]. Um das Auftreten von vertikalen Spontannystagmen zu verstehen, muss man wissen, dass die hauptsächliche Projektion zu den vertikalen Augenmuskelkernen aus einem Neuronen-Pool im Gebiet der γ -Gruppe und dem Nucleus vestibularis superior stammt. Diese Neuronen feuern überwiegend dann, wenn sich die Augen nach oben bewegen, und werden durch Projektionen vom cerebellären Flocculus gehemmt. Entsprechend feuern die flocculären Zellen vor allem bei Augenbewegungen nach unten. Die Degeneration von flocculären Neuronen führt zu einer Enthemmung der Neuronen in der γ -Gruppe und dem Nucleus vestibularis superior, was zu einem okulären Drift nach oben mit Rückstellungsakkaden nach unten, d.h. dem Downbeat-Nystagmus, führt [12]. Weil die flocculäre Unterfunktion auch einen Blickrichtungsnystagmus in allen Richtungen, d.h. auch vertikal, zur Folge hat, folgt der Downbeat-Nystagmus häufig dem Alexanderschen Gesetz. Weshalb der Downbeat-Nystagmus bei Lateralblick zunimmt, ist hingegen immer noch unklar.

Oben beschriebenes Schema kann allein nicht erklären, weshalb es zu einem Upbeat-Nystagmus kommt, wenn die Projektion von der γ -Gruppe und dem Nucleus vestibularis superior zu den vertikalen Motoneuronen unterbrochen

ist. Zusätzlich muss man deshalb postulieren, dass die Elevatoren der Augen im Vergleich zu den Depressoren hypoaktiv sind [13]. Unter dieser Annahme führt die Denervation der vertikalen Motoneurone zu einem Abwärtsdriften der Augen mit entsprechenden Rückstellsakkaden nach oben, d.h. einem Upbeat-Nystagmus.

Upbeat-Nystagmus wird auch nach Läsionen in der kaudalen Medulla oblongata beobachtet. Möglicherweise ist in diesen Fällen eine inhibitorische Verbindung von der γ -Gruppe und dem Nucleus vestibularis superior zum cerebellären Flocculus unterbrochen [13]. Dessen resultierende Überfunktion führt zu einem Abwärtsdriften der Augen, also einem Upbeat-Nystagmus.

Im Allgemeinen ist Upbeat-Nystagmus ein vorübergehendes okulomotorisches Phänomen, während Downbeat-Nystagmus, ausser bei reversiblen pharmakologischen Ursachen, chronisch besteht.

Push-pull-Konfiguration der vestibulären Bogengänge

Die sechs Bogengänge in beiden Labyrinthen bilden drei Paare von Sensoren, welche die Winkelbeschleunigung des Kopfes messen: (1) der rechte horizontale und der linke horizontale semizirkuläre Kanal; (2) der rechte vordere Kanal und der linke hintere Kanal; (3) der rechte hintere Kanal und der linke vordere Kanal. Diese Paare arbeiten in einem Push-Pull-Modus, d.h. wenn der eine Bogengang des Paares stimuliert wird, wird der andere Bogengang im kontralateralen Labyrinth gehemmt [14]. Sowohl die stimulierten («pull») als auch die gehemmten («push») Kanäle tragen zum vestibulären Gesamtsignal bei. Die dreidimensionale Testung der vestibulären Labyrinth in Bogengangskordinaten, zum Beispiel mit dem Kopfpulstest, erfolgt entsprechend in der horizontalen, der RALP-Ebene (rechts anterior, links posterior) und der LARP-Ebene (links anterior, rechts posterior).

Das zweite Gesetz von Ewald

Um zu verstehen, warum es möglich ist, die Seite einer unilateralen peripher-vestibulären Unterfunktion am Krankenbett zu identifizieren, muss man das zweite Gesetz von Ewald kennen [15]. Dieses Gesetz beschreibt das Phänomen, dass die Stimulation («pull») eines vestibulären Bogengangs wirksamer als dessen Hemmung («push») ist. Somit führt die Unterfunktion eines horizontalen Bogengangs oder dessen Afferenz nicht nur zu einer Verminderung des vestibulären Gesamtsignals bei Drehungen nach rechts oder nach links, sondern bewirkt auch eine Asymmetrie der vestibulären Aktivierung mit einer stärkeren Verminderung des vestibulären Gesamtsignals bei Kopfdrehung zur betroffenen Seite [16]. Die Asymmetrie ist umso grösser, je schneller der Kopf beschleunigt wird [17]. Daher ist der Kopf-Impuls-Test die effektivste Methode, um ein peripher-vestibuläres Defizit nachzuweisen [18].

Am Krankenbett beobachtet der Untersucher nach dem Kopfpuls sog. Catch-Up-Sakkaden, wenn der VOR während der schnellen Kopfbewegungen vermindert ist.

Die Catch-Up-Sakkaden haben eine grössere Amplitude, wenn der Kopf in die Richtung der betroffenen Seite gedreht wurde im Vergleich zur Drehung zur gesunden Seite. Mit dem apparativen Kopf-Impuls-Test, bei dem die Augen- und Kopfbewegungen in hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung gemessen werden (Magnetspule oder Video), kann der Gain während der schnellen Kopfdrehung bestimmt werden [19, 20]. Diese Drehung ist so kurz (ca. 150 ms), dass der VOR-Gain von blossen Auge nicht abgeschätzt werden kann.

Einige Patienten, wahrscheinlich mit guter klinischer Erholung nach einer einseitigen vestibulären Läsion, produzieren kurzlatente Catch-Up-Sakkaden, die bereits während der Kopfdrehung auftreten. Klinisch ist das vestibuläre Defizit dieser Patienten deshalb kaum zu erkennen [5].

Das zweite Gesetz nach Ewald beruht auf der Existenz von zwei Typen von Verbindungen zwischen den Bogengängen und dem Hirnstamm [17]. Die eine Verbindung zeigt eine lineare neuronale Aktivität, d.h. die Magnitude von Zunahme und Abnahme der Feuerrate ist gleich gross bei gleicher Kopfdrehung nach rechts und nach links. Die andere Verbindung ist nicht-linear und reagiert hauptsächlich auf ipsilaterale Beschleunigung. Damit erklärt sich der pathologische Kopf-Impuls-Test zur Seite mit der vestibulären Unterfunktion.

Tilt-Translation-Dilemma

Gemäss Albert Einstein können lineare Beschleunigungssensoren, so etwa die Otolithenorgane, nicht zwischen Schwerkraft («tilt») und linearer Beschleunigung («translation») unterscheiden [21]. Das Gehirn ist aber in der Lage, durch den Einbezug anderer Signale, zum Beispiel jene der Bogengänge, sogar in völliger Dunkelheit die korrekte Eigenbewegung zu rekonstruieren [22]. Beispielsweise wird das gleichzeitige Auftreten eines linearen Beschleunigungssignals nach links und eines transienten torsionellen Drehsignals nach rechts als Seitwärtsrollung des Kopfes nach rechts – und nicht als Beschleunigung nach links – interpretiert. Mutmasslich sind Areale im Vestibulocerebellum für die Unterscheidung zwischen Tilt und Translation verantwortlich. Es erstaunt deshalb nicht, dass Kleinhirnpatienten Schwierigkeiten haben, die Orientierung des Schwerkraftvektors genau zu bestimmen [23].

Literatur

- 1 Lorente de N6 R. Vestibulo-ocular reflex arc. Archives of Neurology & Psychiatry (Chicago), 1933.
- 2 Aw ST, Haslwanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. I. Responses in normal subjects. J Neurophysiol. 1996;76:4009–20.
- 3 Collewijn H, Smeets JB. Early components of the human vestibulo-ocular response to head rotation: latency and gain. J Neurophysiol. 2000;84:376–89.
- 4 Bockisch CJ, Straumann D, Haslwanter T (2005). Human 3-D aVOR with and without otolith stimulation. Exp Brain Res. 1977;161:358–67.
- 5 Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. Neurology. 2008;70:454–63.
- 6 Goldberg JM, Fernandez C. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. J Neurophysiol. 1971;34:635–60.

- 7 Alexander G. In: Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter (Schlossmann A, eds), S. 84–96. Leipzig, 1912. Verlag von F.C.W. Vogel.
- 8 Robinson DA, Zee DS, Hain TC, Holmes A, Rosenberg LF. Alexander's law: its behavior and origin in the human vestibulo-ocular reflex. *Ann Neurol*. 1984;16:714–22.
- 9 Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. Hints to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009;40:3504–10.
- 10 Kalla R, Deutschlander A, Hufner K, Stephan T, Jahn K, Glasauer S, et al. Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fMRI. *Neurology*. 2006;66:281–3.
- 11 Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gücer. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol*. 1981;46: 878–99.
- 12 Marti S, Straumann D, Büttner U, Glasauer S. A model-based theory on the origin of downbeat nystagmus. *Exp Brain Res*. 2008;188:613–31.
- 13 Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses. *Brain* 2005;128:1237–46.
- 14 Szenatagothai J. The elementary vestibulo-ocular reflex arc. *J Neurophysiol*. 1950;13:395–407.
- 15 Ewald JR (1892). Physiologische Untersuchungen über das Endorgan des Nervus octavus.
- 16 Baloh RW, Honrubia V, Konrad HR. Ewald's second law re-evaluated. *Acta Otolaryngol*. 83:475–9.
- 17 Lasker DM, Hullar TE, Minor LB. Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. III. Responses after labyrinthectomy. *J Neurophysiol*. 2000;83:2482–96.
- 18 Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988; 45:737–9.
- 19 Aw ST, Halmagyi GM, Haslwanter T, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. II. Responses in subjects with unilateral vestibular loss and selective semicircular canal occlusion. *J Neurophysiol*. 1996;76:4021–30.
- 20 MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. 2009;73:1134–41.
- 21 Einstein A. Über das Relativitätsprinzip und die aus demselben gezogenen Folgerungen. *Jahrbuch der Radioaktivität und Elektronik*. 1907;4:411–62.
- 22 Angelaki DE, Shaikh AG, Green AM, Dickman JD. Neurons compute internal models of the physical laws of motion. *Nature*. 2004; 430:560–4.
- 23 Tarnutzer AA, Marti S, Straumann D. Gravity perception in cerebellar patients. *Prog Brain Res*. 2008;171:369–72.