

Erfahrungsbericht Labor Prof. Colebatch, Prince of Wales Hospital, University of New South Wales, Sydney, Australien

Besuch im Januar/Februar 2011
unterstützt durch ein Stipendium der DGKN

I. Ziel des Aufenthaltes

Ziel des Aufenthaltes im Labor von Prof. Colebatch, UNSW, Sydney, Australien war die Erlernung von Techniken zur differentiellen Untersuchung des vestibulären Systems und Anwendung der erlernten Techniken bei der Durchführung einer Studie zur Untersuchung vestibulospinaler Aktivität in Parkinson Patienten mit posturalen Störungen und Gangunsicherheit.

II. Das Labor

Das elektrophysiologisch ausgerichtete Labor von Prof. Colebatch ist im „Departement of Clinical Neuroscience“, im „Prince of Wales Hospital“ lokalisiert, welches an die „University of New South Wales“ angeschlossen ist. Wissenschaftliche Kollaborationen bestehen mit einem weiteren vestibulär ausgerichteten Labor von Prof. Halmagyi, Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney sowie mit Prof. Rothwell, UCL Neuroscience, University College London, und Prof. Neil Todd, Faculty of Life Science, University of Manchester.

Desweiteren besteht eine enge Assoziation zur klinischen Neurologie des Krankenhauses, Prof. Colebatch ist Direktor der Abteilung Neurologie und führt eine Ambulanz mit dem Schwerpunkt Bewegungsstörungen und Schwindel/Gleichgewichtsstörungen. Patienten mit speziellen klinisch-elektrophysiologischen Fragestellungen werden neben vestibulären Patienten in dem Labor untersucht.

Prof. Colebatch hat in den 90er Jahren begonnen, Methoden zur differentiellen Stimulation verschiedener Anteile des vestibulären Systems zu entwickeln. Er etablierte insbesondere Verfahren zur Untersuchung der Funktion des Sakkulus und Utrikulus, die von besonderem Interesse bei posturalen Störungen und Gangunsicherheit sind, da sie durch lineare Beschleunigungen aktiviert werden.

Prof. Colebatch etablierte 1994 die Messung des zervikalen, vestibulär evozierten Potentials (c-VEMP). Dieses Potential wird im M. sternocleidomastoideus abgeleitet, durch akustische Stimulation hervorgerufen, und stellt einen elektrophysiologischen Marker der Aktivität des vestibulo-collischen Reflexes dar (Colebatch, Halmagyi et al. 1994). Im folgenden wurde durch die Arbeitsgruppe des Labors die Technik zur Ableitung okulärer, vestibulär evozierter Potentiale (o-VEMP) entwickelt, die die Aktivität des vestibulo-okulären Reflexes widerspiegeln (Rosengren, McAngus Todd et al. 2005) (Todd, Rosengren et al. 2007). Neben akustischer Stimulation entwickelte die Arbeitsgruppe verschiedene andere Stimuli zur vestibulären Stimulation, wie speziell konfigurierte Vibrations-Pulse an Mastoid oder Stirn, in Form von Sinuswellen oder Gamma-Stimuli, mechanische Erschütterungen durch Head-taps sowie galvanischer Stimulation (Rosengren, Welgampola et al. 2010)

Das Labor ist vorwiegend fokussiert auf biophysische Untersuchungen mit Studien zu Frequenztoning der Stimuli, Resonanzverhalten des Knochens und des Vestibularorgans bei Vibrationspulsen, Input-Output Kurven zur Stimulusintensität, Stimulationsdauer und Stimulusform sowie die Untersuchung von HNO-Patienten mit unilateralem oder bilateralem Vestibularisausfall, Tullio-Phänomen oder Schwannomen.

III. Hintergrund der durchgeführten Studie

Bei Parkinsonpatienten stehen mit zunehmender Krankheitsdauer posturale Störungen, Gangunsicherheit, Freezing und Stürze im Vordergrund (Wood, Bilclough et al. 2002), welche einen erheblichen Anteil an funktionellen Einschränkungen der Patienten im alltäglichen Leben sowie an der Verminderung der Lebensqualität haben (Michalowska, Fiszer et al. 2005) und einen häufigen Einweisungsgrund für einen stationären Aufenthalt darstellen (Koller, Glatt et al. 1989).

Histopathologisch scheinen die Gangstörungen und Stürze bei Parkinsonpatienten mit einer zunehmenden Degeneration von Hirnstammkernen, insbesondere retikulärer Nuklei und des pedunkulopontinen Nucleus (PPN) einherzugehen (Pahapill and Lozano 2000), welche besonders vulnerabel innerhalb des multisystemischen Degenerationsprozesses sind (Braak, Rub et al. 2003).

Neben den motorischen Einschränkungen scheinen die Gangstörungen jedoch auch durch Gleichgewichtsstörungen bedingt zu sein, die zu einer Unsicherheit, Fallneigung und Stürzen führen, so dass anzunehmen ist, dass auch eine Dysfunktion vestibulärer Hirnstammkerne Anteil an der Gangstörung hat. Hinweise auf eine mögliche Dysfunktion des Vestibularapparates in Parkinsonpatienten ergaben sich bei Messungen des VOR und okulären Sakkaden (White, Saint-Cyr et al. 1983; Rascol, Clanet et al. 1989) sowie der kürzlich erbrachte Nachweis verminderter Aktivität des vestibulo-zervikalen Reflexes (Pollak, Prohorov et al. 2009).

Die vestibuläre Funktion kann differenziert untersucht werden. Anatomisch besteht der Vestibularapparat zum einen aus 3 Bogengängen, die durch Drehbeschleunigung erregt werden und über den medialen Vestibulospinaltrakt an der Haltung und Stabilität des Kopfes beteiligt sind (Markham, Furuya et al. 1986). Die bekanntesten, qualitativen, in der klinischen Routine eingesetzten Verfahren zur Stimulation der Bogengänge stellen die kalorische Spülung oder der Kopf-Impuls-Test nach Halmagyi dar. Zum anderen gehören zum Vestibularapparat die otholithenträgenden Strukturen, der Utrikulus und Sakkulus, die durch lineare Beschleunigungen gereizt werden und über den lateralen Vestibulospinaltrakt die spinalen, ipsilateralen Motoneurone kontrollieren (Markham 1987; Agostino, Dinapoli et al.). Das etablierteste Verfahren zur Untersuchung des Sakkulus stellen die akustisch evozierten VEMPs dar (Colebatch, Halmagyi et al. 1994). Das Prinzip der auditorischen Stimulation des Vestibularapparats beruht darauf, dass der Sacculus mit seinen Afferenzen nahe der Stapesplatte am Vorhoffenster sitzt und plötzliche Endolymph- Bewegungen durch den Stapes den Sacculus erschüttern. Der Utrikulus scheint selektiv durch speziell konfigurierte Vibrations-Pulse am Mastoid stimuliert zu werden, diese sogenannten Gamma-Pulse induzieren eine horizontale Beschleunigung des Kopfes, die den in der Horizontalebene liegenden Utrikulus erregen (Todd, Rosengren et al. 2008; Rosengren, Todd et al. 2009). Vibrationspulse an der Stirn (FZ) hingegen induzieren ein Schwingen des Kopfes mit Beschleunigung in der Horizontal- und Vertikalebene, so dass beide otholithenträgenden vestibulären Strukturen stimuliert werden (Rosengren, Welgampola et al. 2010).

Der Vestibularapparat projiziert über den Nervus vestibularis über die Vestibulariskerne in der Medulla oblongata zu den okulomotorischen Kernen, dem Zerebellum, dem Kortex, der Formatio reticularis sowie nach spinal. Derzeit wird angenommen, dass die c-VEMPs über eine disynaptische Projektion via dem medialen Vestibulospinaltrakt über den unteren Hirnstamm vermittelt werden (Rosengren, Welgampola et al. 2010). Die o-VEMPs hingegen scheinen über den medialen longitudinalen Faszikulus über den oberen Hirnstamm, die okulomotorischen Kerne und Nervus okulomotorius vermittelt zu werden (Rosengren, Welgampola et al. 2010).

Ziel der in Australien durchgeführten Studie war es, in Parkinsonpatienten mit Gangstörungen unterschiedlicher Ausprägung die Erregbarkeit der vestibulären Projektionen zum oberen Hirnstamm (mittels o-VEMP) und unteren Hirnstamm (mittels c-VEMP) nach Stimulation

des Sakkulus (mittels akustischen Tönen), Utrikulus (Vibrations-Stimuli an Mastoid) oder beider Strukturen (Vibrations-Stimuli an Stirn) zu untersuchen.

IV. Methodik

13 Patienten mit einem idiopathischen Morbus Parkinson (Alter 68.2 ± 7.7 Jahre, 4 Frauen, 9 Männer) nach Einnahme der regulären Medikation und 13 Normalprobanden (Alter 67 ± 5.5 Jahre, 8 Frauen, 5 Männer) wurden untersucht. Die Parkinsonpatienten waren ambulante Patienten, die leicht-mittelschwer betroffen waren (UPDRS im MED ON 30.3 ± 15.9), dabei waren die axialen Symptome zwischen den Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt (PIGD 1.15 ± 0.1 , Range 0.25-3.25). 7 Parkinsonpatienten wurden ein zweites Mal an einem anderen Tag morgens im medikamentösen OFF untersucht, um den Effekt von L-Dopa auf die vestibuläre Funktion zu eruieren.

Zur Ableitung von c-VEMP wurde der Proband in einen reklinierten Versuchstuhl gesetzt und aufgefordert, den Kopf leicht anzuheben oder zu drehen, um eine tonische Kontraktion des M. sternocleidomastoideus (SCM) hervorzurufen. EMG Aktivität wurde mittels Oberflächenelektroden abgeleitet, mit der differentiellen Elektrode über dem Muskelbauch des SCM, mit der indifferenten Elektrode über dem Sternum, verstärkt (2500x), gefiltert (8 Hz-1.6 kHz) und online rektifiziert und gemittelt (250 Durchgänge, 5 Hz, Sampling Rate 5000 Hz).

Zur Registrierung von o-VEMP wurde der Proband aufrecht in den Stuhl gesetzt und aufgefordert, den Blick um 20 Grad zu heben zur Aktivierung des M. obliquus inferior. EMG Aktivität wurde mittels Oberflächenelektroden bipolar unter dem Auge abgeleitet, verstärkt (25.000x), gefiltert (5 Hz-1 kHz) und online rektifiziert und gemittelt (250 Durchgänge, 5 Hz, Sampling Rate 10.000 Hz).

Als Stimuli wurden unilaterale Töne (500 Hz, 2 ms, Sinuswelle, 135 dB und/oder 140 dB) über Kopfhörer, Vibrationsstimuli über einen Mini Shaker am Mastoid (Gamma, medial gerichteter Puls, 4 ms rise time, 5 V und/oder 10 V) und FZ (Sinuswelle, 500 Hz, 2 ms, 20 Vpp und/oder 40 V) appliziert. Amplituden und Onset-Latenzen der c-VEMPs und o-VEMPs wurden zwischen Kontrollen und PD Patienten mittels MANOVA verglichen, in 7 PD Patienten wurden Vergleiche zwischen medikamentösem ON und OFF mittels GLM ANOVA durchgeführt.

V. Ergebnisse

In Parkinsonpatienten zeigte sich eine differentielle Modulation der Latenzen und Amplituden der o-VEMPs und c-VEMPs gegenüber den Normalpersonen, die partiell durch Gabe von L-Dopa modifiziert wurde. Die Befunde sprechen für eine differentielle, vorwiegende Affektion der vestibulären Projektionen im oberen Hirnstamm in Parkinsonpatienten, die doparesponsiv zu sein scheint.

VI. Und alles andere.....

Ein engagierter Laborleiter und nette Kollegen machten das Einleben leicht. Die Laborstruktur mit einer Mischung aus Biologen, Medizinern, Sportwissenschaftler und Biotechniker versprach täglich Abwechslung und Diskussion. Der Aufenthalt wird nicht nur wegen der lebenswerten Stadt Sydney und dem guten Wetter in guter Erinnerung bleiben! Vielen Dank an die DGKN, die diesen Laborbesuch ermöglichte.

VII. Literatur

- Braak, H., U. Rub, et al. (2003). "Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen." *J Neural Transm* 110(5): 517-36.
- Colebatch, J. G., G. M. Halmagyi, et al. (1994). "Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(2): 190-7.
- Koller, W. C., S. Glatt, et al. (1989). "Falls and Parkinson's disease." *Clinical Neuropharmacology* 12: 98-105.
- Markham, C. H. (1987). "Vestibular control of muscular tone and posture." *Can J Neurol Sci* 14(3 Suppl): 493-6.
- Markham, C. H., N. Furuya, et al. (1986). "Synaptic connections of horizontal canal mediated ascending Deiters tract axons on medial rectus motoneurons in cat." *Auris Nasus Larynx* 13 Suppl 2: S1-14.
- Michalowska, M., U. Fiszer, et al. (2005). "Falls in Parkinson's disease: causes and impact on quality of life." *Funct Neurol* 20: 163-168.
- Pahapill, P. A. and A. M. Lozano (2000). "The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease." *Brain* 123(Pt 9): 1767-83.
- Pollak, L., T. Prohorov, et al. (2009). "Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease." *Neurophysiol Clin* 39(4-5): 235-40.
- Rascol, O., M. Clanet, et al. (1989). "Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems." *Brain* 112 (Pt 5): 1193-214.
- Rosengren, S., N. P. M. Todd, et al. (2009). "Vestibular evoked myogenic potentials evoked by brief interaural head acceleration: properties and possible origin." *J Appl Physiol* 107(3): 841-52.
- Rosengren, S. M., N. P. McAngus Todd, et al. (2005). "Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound." *Clin Neurophysiol* 116(8): 1938-48.
- Rosengren, S. M., M. S. Welgampola, et al. (2010). "Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future." *Clin Neurophysiol* 121(5): 636-51.
- Todd, N. P. M., S. Rosengren, et al. (2007). "Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound." *Clin Neurophysiol* 118(2): 381-90.
- Todd, N. P. M., S. Rosengren, et al. (2008). "Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by impulsive transmastoid accelerations." *Clin Neurophysiol* 119(7): 1638-51.
- White, O. B., J. A. Saint-Cyr, et al. (1983). "Ocular motor deficits in Parkinson's disease. I. The horizontal vestibulo-ocular reflex and its regulation." *Brain* 106 (3): 555-70.
- Wood, B. H., J. A. Bilclough, et al. (2002). "Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(6): 721-5.