

**Aus dem Berlin NeuroImaging Center
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Charakterisierung vestibulär assoziierter Kortexareale mittels
funktioneller Kernspintomographie nach kalorischer Stimulation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marc Kuhberg

geboren in Mühlhausen (Thüringen)

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Villringer
2. Prof. Dr. med. T. Lempert
3. Prof. Dr. med. A. Kleinschmidt

Datum der Promotion: 19.09.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Das peripher-vestibuläre System.....	3
1.2	Vestibuläre Bahnen im Hirnstamm.....	6
1.3	Thalamische Beteiligung an vestibulären Bahnen.....	9
1.4	Vestibulärer Kortex - tierexperimentelle Ergebnisse.....	11
1.5	Vestibulärer Kortex - Erkenntnisse am Menschen.....	15
1.6	Funktionelle Bedeutung vestibulär assoziierter Kortexareale - räumliche Aufmerksamkeit und Orientierung.....	18
2	Zielsetzung	20
3	Material und Methoden	22
3.1	Allgemeine Methodik.....	22
3.1.1	Grundlagen der funktionellen Bildgebung.....	22
3.1.2	Funktionelle Kernspintomographie.....	22
3.1.3	Das BOLD Signal & Hämodynamische Antwort.....	27
3.1.4	Graphische 3D-Rekonstruktion.....	30
3.2	Spezielle Methodik.....	31
3.2.1	Probanden.....	31
3.2.2	Vestibuläre Stimulation.....	31
3.2.3	MRT-Messungen.....	33
3.2.4	Datenanalyse	34
4	Ergebnisse	42
4.1	Bewegungsempfinden und Nystagmus (EOG)	42
4.2	Individual-Analyse	42
4.2.1	Rechtshemisphärische Aktivierungsareale.....	46
4.2.2	Linkshemisphärische Aktivierungsareale	50
4.2.3	Interindividuelle anatomische Variabilität der Aktivierungsareale	50
4.3	Gruppenanalyse.....	53
4.3.1	Aktivierungsareale der rechten Hemisphäre	56
4.3.2	Aktivierungsareale der linken Hemisphäre	58

5	Diskussion	63
5.1	Vestibulär assoziierte Areale im humanen Kortex.....	63
5.1.1	Parieto-insulärer Kortex	64
5.1.2	Temporallappen.....	66
5.1.3	Parietallappen	68
5.1.4	Okzipitallappen	70
5.1.5	Sulcus centralis und Sulcus praecentralis.....	72
5.1.6	Frontallappen.....	74
5.1.7	Cingulum.....	75
5.1.8	Thalamus und Basalganglien	77
5.2	Hemisphärendominanz vestibulärer Signalverarbeitung	79
6	Zusammenfassung.....	81
7	Literaturverzeichnis.....	83
8	Abkürzungsverzeichnis.....	94
9	Danksagung	96
10	Lebenslauf.....	97
11	Erklärung.....	98

1 Einleitung

Die Verarbeitung vestibulärer Information auf kortikaler Ebene beim Menschen ist für eine Vielzahl von Prozessen der Orientierung und bewussten Interaktion im dreidimensionalen Raum unerlässlich. Dabei ist das Wissen insbesondere um die kortikale Repräsentation der vestibulären Modalität noch vage. Die sensorischen Limitierungen des vestibulären Systems, wie z.B. das Unvermögen, konstante Geschwindigkeit zu erfassen, legen eine multimodale Integration der vestibulären Signale mit visuellen und propriozeptiven Afferenzen nahe (1). Gemeinsam mit dem optischen und propriozeptiven Sinnessystem trägt das vestibuläre System auf kortikaler Ebene vor allem zur Orientierung im Raum, zur Realisierung von Eigenbewegung und zur Wahrnehmung der subjektiven Raumvertikalen bei. Als Resultat einer beständigen Integration wird eine interne Repräsentation des Raumes unter der Berücksichtigung von egozentrischen und retinotopen Koordinaten vermutet (2).

Die vorliegende Arbeit möchte die Kenntnisse der Repräsentation vestibulärer Afferenzen auf kortikaler Ebene durch seitengetrennte kalorische Spülung beider Gehörgänge des Probandenkollektives unter fMRI-Aufzeichnung (funktionelle Magnetresonanztomographie) präzisieren sowie die Frage einer möglichen Hemisphärendominanz der Verarbeitung vestibulärer Signale prüfen. In den folgenden, einleitenden Abschnitten soll näher auf den Weg der vestibulären Informationen vom Rezeptororgan bis zum Kortex eingegangen werden.

1.1 Das peripher-vestibuläre System

Als Rezeptororgan dient dem vestibulären System das Labyrinth. Es ist als Gleichgewichtsorgan ein Teil des Innenohres und setzt sich aus dem *Utriculus*, dem *Sacculus* sowie den drei Bogengängen zusammen. Das Labyrinth ist paarweise angelegt und liegt in den Felsenbeinen. In der Aushöhlung des knöchernen Labyrinths befindet sich ein zartes häutiges Gebilde gleicher Form, das häutige Labyrinth. Es ist mit Endolymphe gefüllt und liegt im von Perilymphe ausgefüllten knöchernen Abdruck. Das Vestibularorgan besitzt zwei morphologische Untereinheiten: zum einen die Otholithenorgane, die auch als Makulaorgane bezeichnet werden (*Macula utriculi* und *Macula sacculi*), zum anderen die Bogengangsorgane, die aus drei senkrecht zueinander ausgerichteten Bogengängen bestehen. Sowohl im Bereich der Makulaorgane, die sich am Boden des *Utriculus* und vertikal an der medialen Wand des

Sacculus befinden, als auch in den Ampullen der Bogengänge liegt ein Sinnesepithel, das von einer gallertartigen Mukopolysaccharidschicht bedeckt ist. Die Sinneszellen der Makula- und Bogengangorgane (*Cristae ampullares*) sind Haarzellen, deren Zilienbündel in die Gallerte hereinragen. Im Fall der Makulaorgane enthält die Mukopolysaccharidschicht zusätzlich Otolithen, die aus Kalziumkarbonat (CaCO_3) bestehen und die Dichte der Otolithenmembran gegenüber der Endolymphe um das 2,2-fache erhöhen.

Das hierdurch bedingte unterschiedliche Trägheitsverhalten von Otolithenmembran und Endolymphe ermöglicht die Detektion von Erdgravitation und Translationsbeschleunigung durch die Makulaorgane: Bedingt durch die höhere Trägheit reagieren die Otolithen auf jede Abweichung von der normalen Kopfhaltung mit einer Verlagerung in Bezug auf das darunterliegende Sinnesepithel. Dieser Reiz wiederum führt zu Änderungen der Entladungsraten in den zugehörigen Nervenfasern und damit zu einer „biophysikalische Kodierung“ der vestibulären Information, die so weiterer zentraler Verarbeitung zugänglich wird und die Wahrnehmung von Lage bzw. Lageänderung des Kopfes im Raum ermöglicht.

Die Cupulaorgane sind für die Wahrnehmung von Winkelbeschleunigung sensibel. Da sie die Dichte der Endolymphe besitzen und keine Kristalle enthalten, beeinflussen Translationsbewegung und Erdgravitation diese Organe nicht. Wirkt jedoch Winkelbeschleunigung auf den Körper ein, verharrt die Endolymphe auf Grund ihrer Trägheit zunächst in Ruhe, während sich die knöchernen Bogengänge und die fest an der Kanalwand verwachsenen Cupulaorgane mitbewegen (siehe Abbildung 2). Da die Cupulae den Querschnitt der Bogengänge im Bereich der Ampulle komplett verschließen, steigt so der Endolympheindruck zur einen Seite der Cupula an und das Organ gibt dem Druck durch Auslenkung zur Gegenrichtung der Bewegungsrichtung nach. Hierdurch kommt es zu einer Abbiegung der Zilienbündel der Haarzellen und damit zur Aktivitätsänderung im bipolaren Ganglion (3;4). Bei der kalorischen Spülung wird die Ablenkung der Cupulaorgane bzw. die Erregungsbildung durch einen thermisch induzierten Endolymphstrom erzeugt. Hierbei wird der Kopf der Versuchsperson um 60° nach hinten gekippt, so dass der horizontale Bogengang in der vertikalen Ebene liegt. Durch Spülung des äusseren Gehörgangs mit kaltem bzw. warmem Wasser oder Gas wird die Endolymphe abgekühlt bzw. erwärmt. Die hierdurch bedingte Änderung ihres spezifischen Gewichts bewirkt ein Ab- bzw. Aufsteigen der Endolymphe im horizontalen Bogengang. Durch den so erzeugten Druckunterschied wird die Cupula ausgelenkt und schließlich ein kalorischer Nystagmus ausgelöst, dessen Schlagrichtung bei Warmspülung ipsilateral, bei Kaltspülung kontralateral zur gespülten Seite ist.

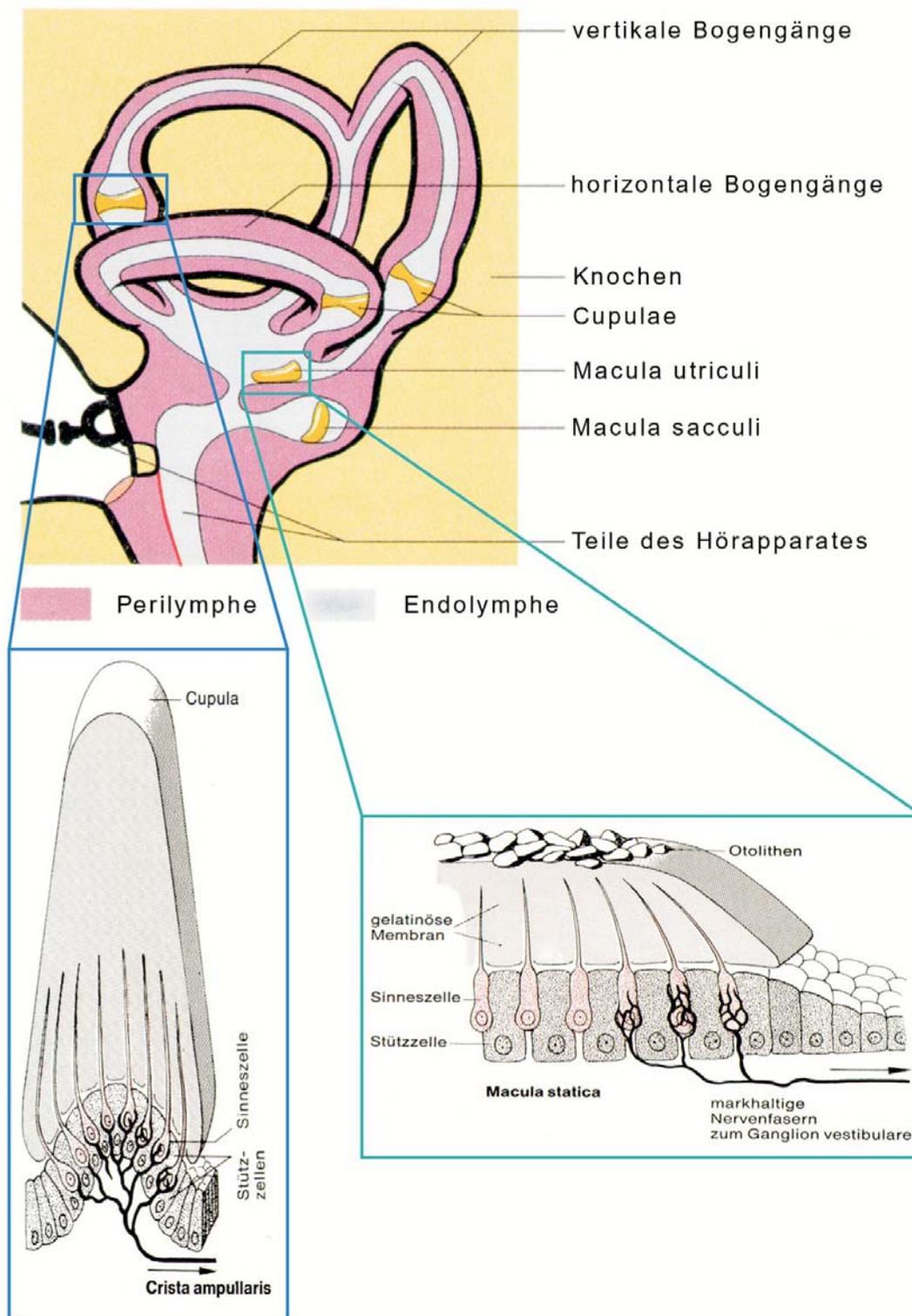


Abbildung 1: Anatomie des Innenohrs und der darin befindlichen Bogengangorgane, mit vergrößerter Detailansicht der Makula- und Cupulaorgane. Beide bestehen aus einem Sinnesepithel mit Haar- und Stützzellen. Die Haarzellen ragen in eine gallertartige mucopolysaccharidhaltige Masse hinein, die im Fall der *Maculae* mit CaCO_3 -Kristallen durchsetzt sind. Die *Macula utriculi* liegt etwa waagrecht im Raum und wird durch horizontale Beschleunigungen gereizt, die *Macula sacculi* hingegen ist senkrecht angeordnet und wird ständig durch die Gravitation beeinflusst. Abbildung aus Klinke und Duus 1995/90 (3;5).

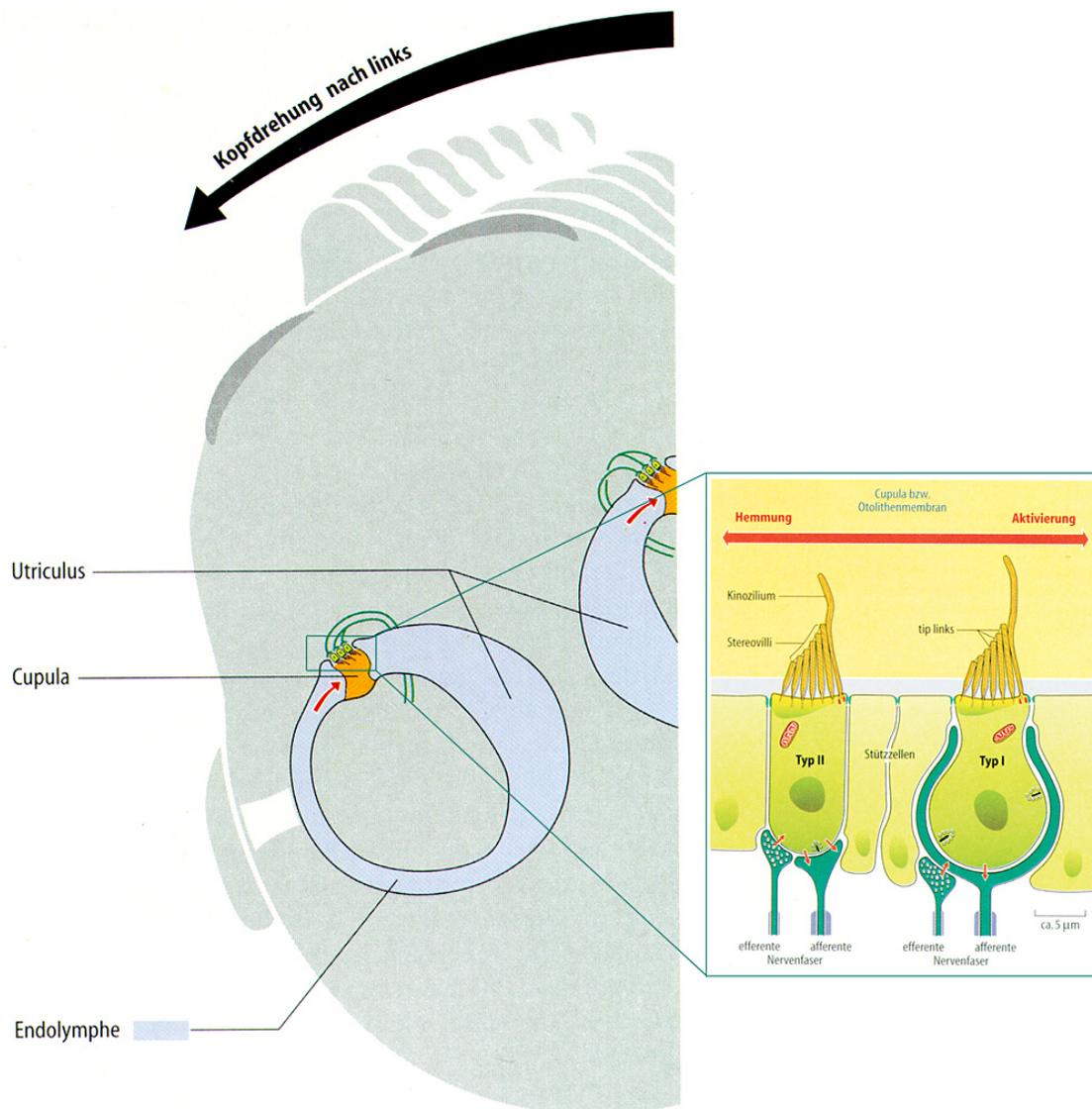


Abbildung 2: Anatomie der horizontalen Bogengänge (von oben betrachtet). Wirkt eine Drehbeschleunigung in Richtung des schwarzen Pfeils auf den Kopf, so werden die *Cupulae* durchgebogen, wie es die Richtung des roten Pfeiles angibt. Eine Abbiegung der Stereovilli in Richtung des *Utriculus* und somit auf das Kinocilium führt zu einer Erhöhung der Entladungsrates im afferenten Nerven. Im gezeigten Beispiel geschieht dies am linken Bogengang - bei gleichzeitiger Aktivitätshemmung am rechten Bogengangsorgan. Es entsteht so jeweils ein reziprokes Aktivitätsmuster. Abbildung aus Klinker 1995 (5).

1.2 Vestibuläre Bahnen im Hirnstamm

Die vestibulär neuronalen Impulse werden von den peripheren Fortsätzen der bipolaren Zellen des *Ganglion vestibulare*, das sich im *Meatus acusticus internus* befindet, fortgeleitet. Die zentralen Fortsätze des Ganglions bilden den *Nervus vestibularis*, der zusammen mit dem

Nervus cochlearis durch den *Meatus acusticus internus* und dem Kleinhirnbrückenwinkel zum Hirnstamm zieht, um am Übergang zwischen Medulla und Pons zu den Vestibularkernen am Boden des vierten Ventrikels zu gelangen. Dort werden die Fasern auf ein zweites Neuron umgeschaltet. Der vestibuläre Kernkomplex umfasst den *Nucleus vestibularis superior* (*Bechterew*), den *Nucleus vestibularis lateralis* (*Deiters*), den *Nucleus vestibularis medialis* (*Schwalbe*) und *Nucleus vestibularis inferior* (*Roller*), die die „Ausgangsstation“ der weiteren zentralen Verarbeitung darstellen.

Darüber hinaus sind einige Fasern des *Nervus vestibularis* an einem die Sensibilität der Haarzellen regulierenden Feedback-Mechanismus beteiligt: Sie leiten Impulse direkt über den *Tractus juxtarestiformis* zum *Lobus flocculonodularis* des Kleinhirns, von wo aus inhibitorische Efferenzen über die vestibulären Kerne und den Vestibularis-Nerv zu den Haarzellen gelangen. Das Archizerebellum erhält ferner Fasern zweiter Ordnung aus den *Nucleus vestibularis superior, medialis* und *inferior*.

Die vestibulären Kerne besitzen zudem spinale Efferenzen, die an der Halte- und Stützmotorik beteiligt sind: Der *Nucleus vestibularis medialis* versorgt den *Fasciculus longitudinalis medialis* beider Seiten mit Fasern, die zu den Vorderhornzellen im Halsmark sowie als *Tractus vestibulospinalis medialis* in den oberen Anteil des Thorakalmarks gelangen (siehe Abbildung 3).

Der *Tractus vestibulospinalis lateralis* verläuft vom *Nucleus vestibularis lateralis* (*Deiter*) ipsilateral im Vorderstrang bis zum Sakralmark. Er übt bahnenden Einfluss auf Streckreflexe aus und trägt zur Gewährleistung des für die Gleichgewichtserhaltung notwendigen Muskeltonus bei.

Des Weiteren sind die Vestibulariskerne unmittelbar in die Okulomotorik eingebunden und stehen über den *Fasciculus longitudinalis medialis* mit den Augenmuskelkernen in Verbindung.

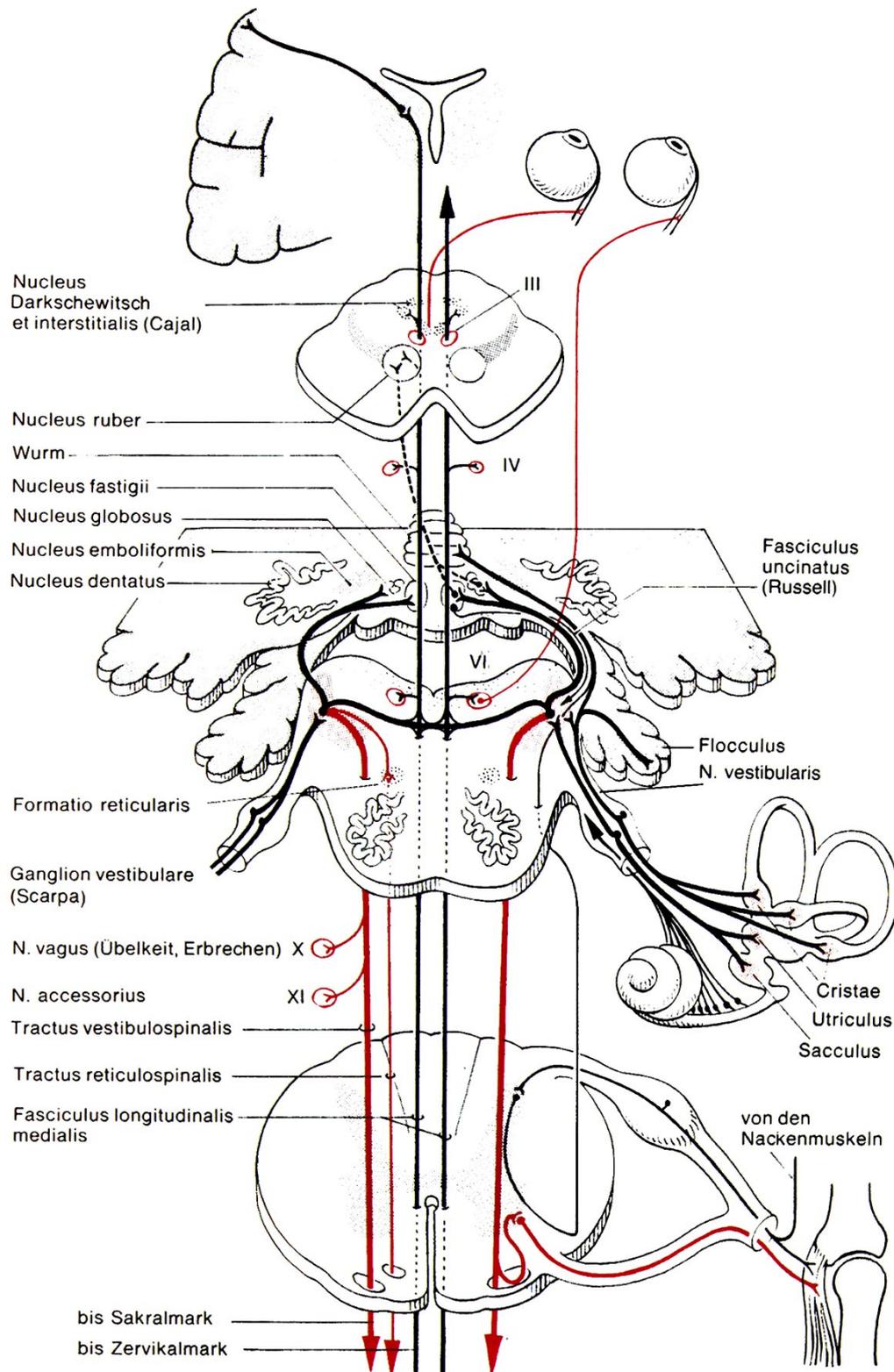


Abbildung 3: Zentrale Bahnen des *N. vestibularis*. Die Augenmuskelkerne III, IV und VI stehen über den *Fasciculus longitudinalis medialis* mit dem vestibulären Kernkomplex in Verbindung. Von diesen ziehen die vestibulo-zerebellären Fasern zum *Flocculus* und *Nodulus* des *Archicerebellums*, mit dem eine wechselseitige Verschaltung besteht. Der *Tractus vestibulospinalis lateralis* deszendiert zu den Gamma- und Alpha-Motoneuronen des Spinalmarks. Abbildung aus Duus 1990 (3).

1.3 Thalamische Beteiligung an vestibulären Bahnen

Hawrylyshyn et al. (1978) untersuchten bei 22 stereotaktischen neurochirurgischen Eingriffen am wachen Patienten mittels elektrischer Stimulation vestibulo-thalamo-kortikale Projektionen und identifizierten zwei vestibulo-thalamische Bahnen (6). Das sogenannte vordere Relay endet im *Nucleus ventralis intermedius* (V.i.m.) des Thalamus und verläuft ventral des *Leminiscus medialis*, den *Nucleus ruber* lateral und die subthalamischen Kerne dorsal passierend. Das sogenannte hintere Relay stellt eine mit dem auditorischen Pfad assoziierte Bahn dar, die über den *Leminiscus medialis* und den Bindearm des *Colliculus inferior* verläuft und im *Corpus geniculatum mediale* endet.

Tierexperimentelle Studien ergaben weitere thalamische Regionen, die vestibuläre Projektionen erhalten. So erbrachten Magnin und Kennedy (1979) unter Verwendung retrograder Tracer an Katzen den Beweis für die Existenz eines dritten vestibulären Pfades zum Thalamus. Dieser führt zum ventralen Teil des *Corpus geniculatum laterale* (LGNv) und den *Nuclei intralaminare*s (7). Als Homolog von LGNv beim Affen gilt der *Nucleus pregeniculatus* (PGN). In beiden Bereichen, dem LGNv der Katze sowie dem PGN des Affen, konnten Aktivierungen bei sakkadischen Augenbewegungen bei Dunkelheit registriert werden. Dies wies bereits auf eine vestibulo-visuelle Interaktion hin (8;9). Als rein vestibulo-thalamische Relay-Station gelten die *Pars oralis* des *Nucleus ventralis posteriolateralis* (VPLo) und Teile des *Nucleus ventralis posterioinferior* (VPI), da ihre Neurone bei verschiedenen Affenspezies durch Kopfbewegungen, nicht aber Sakkaden, aktiviert werden (10-12).

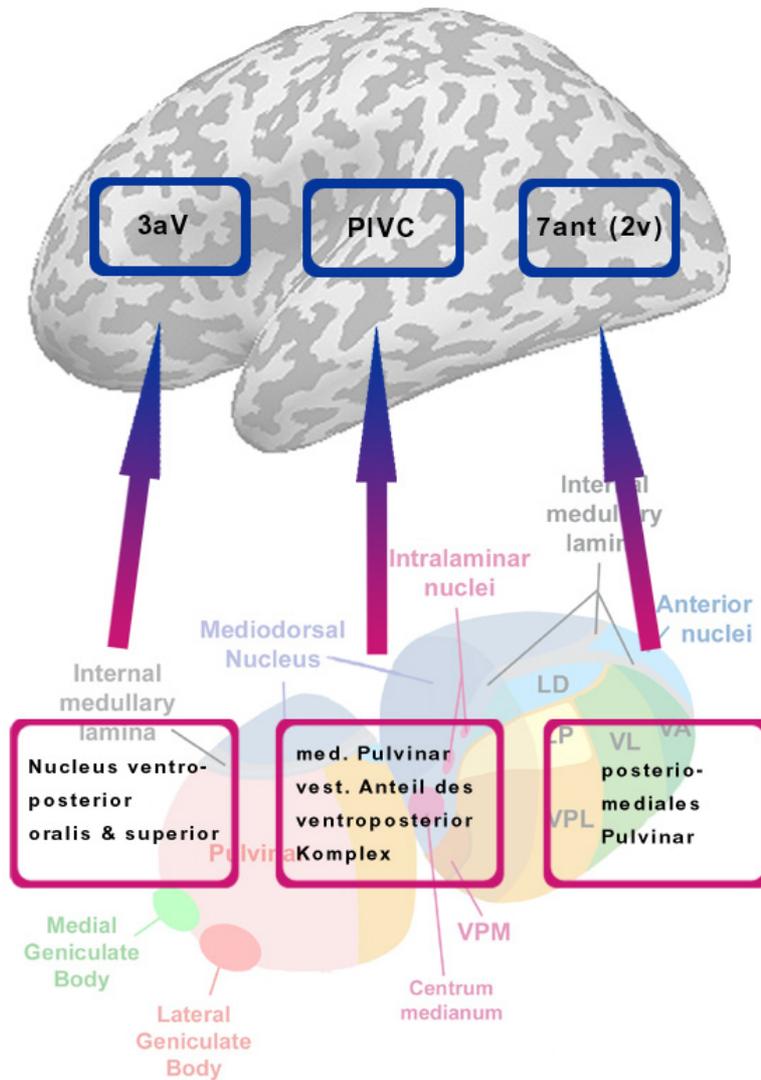


Abbildung 4: Darstellung der an Totenkopffaffen durch Tracer-Experimente nachgewiesenen afferenten Verbindungen des Thalamus zu vestibulär assoziierten Kortexarealen. Abbildung nach den Ergebnissen von Akbarian et al. 1992 (13).

1.4 Vestibulärer Kortex - tierexperimentelle Ergebnisse

Lange ging man davon aus, dass - analog zu den anderen Sinnesmodalitäten - auch für das vestibuläre System ein umschriebenes primäres Kortexareal existiert. Tierexperimentelle Studien erbrachten im Laufe der Zeit jedoch mehr und mehr Hinweise darauf, dass die zentrale Verarbeitung vestibulärer Projektionen stattdessen durch ein komplexes multimodales innerkortikales Netzwerk geleistet wird, das visuelle, propriozeptive und vestibuläre Information integriert. Dank tierexperimenteller Forschung existiert von diesem Netzwerk heute bereits eine sehr differenzierte Vorstellung. Das kortikale vestibuläre System umfasst nach Guldin und Grüsser (1998) beim Affen Teile des parietalen Kortex (Area 2v, Area 7), des *Sulcus centralis* (Area 3a), des Temporallappens (MT/MST, VPS) sowie den parieto-insulären Kortex (PIVC) (siehe Abbildungen 5 und 6). Die genannten Areale sind nicht nur für vestibuläre Reize, sondern auch für visuelle (2v, 7, MT/MST, VPS, PIVC) und somatosensorische Stimuli (PIVC, 3a) sensitiv. Die Integration multimodaler Afferenzen im parieto-temporo-okzipitalen Netzwerk wird als neuronale Basis der Bewegungswahrnehmung aufgefasst. In retrograden Tracerstudien identifizierten die Autoren weitere kortikale Regionen mit funktionellem Bezug (siehe Abbildung 6) (14).

Als erstes kortikales Areal mit vestibulären Afferenzen identifizierten Walzl und Mountcastle bereits 1949 mittels evozierter Potenziale bei der Katze den *Sulcus suprasylvianus* (15). Panya und Sanides (1973) fanden, dass diesem Areal beim Rhesusaffen der retroinsuläre parietale Kortex entspricht (16).

Unter Verwendung elektrischer Stimulation des *Nervus vestibularis* am Rhesusaffen wurden durch Fredricksen et al. kortikale Potentiale im Bereich der vorderen Spitze des *Sulcus intraparietalis* abgeleitet, die sich im Bereich des Brodmann-Areals 2 befanden und heute als Area 2v bezeichnet werden (17). Durch Mikroelektroden-Ableitungen an wachen Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) konnten Aktivitäten in Area 2v bei vestibulärer und optokinetischer Stimulation nachgewiesen werden (18).

Die Arbeit von Faugier-Grimaud und Ventre an Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) zeigte den Einfluss der Area 7 auf das vestibuläre System auf (19). Hierbei wurden reziproke Verbindungen der Area 7 zu thalamischen Kerngebieten (*Nucleus ventralis posterior inferior*, *Nuclei intralaminaris*, *Nucleus geniculatus medialis*) nachgewiesen, denen - durch Kontrolle der afferenten vestibulären Information - eine modulierende Funktion für den vestibulo-okulären Reflexe zukommen könnte. Darüber hinaus wurden efferente Verbindungen zu

ipsilateralen Kerngebieten des *Colliculus superior*, des dorsolateralen Pons, der vestibulären Kerne und des *Nucleus accessorius Darkschewitsch* sowie des *Nucleus propositus hypoglossus* identifiziert, die alle direkt oder indirekt an der Steuerung glatter Augenfolgebewegungen oder der Kontrolle des vestibulo-okulären Reflexes beteiligt sind. Die Area 7 beeinflusst so auf verschiedenen Ebenen die an Koordination von Kopf- und Augenbewegungen beteiligten neuronalen Systeme und leistet damit einen wichtigen Beitrag für die Orientierung im Raum. Guldin et al. vermuteten, dass die Area 7 des Makaken der Area 2v des Rhesusaffen entspricht (20).

Als weiteren kortikalen Bereich multisensorischer Informationsverarbeitung identifizierte die Arbeitsgruppe um Guldin und Grüsser den parieto-insulären vestibulären Kortex (PIVC) bei verschiedenen Affenspezies (*Macaca fascicularis* und *Saimiri Sciureus*) (21-23). Hierbei zeigten etwa 50 Prozent der PIVC-Neurone bei Einzelzelleitungen eine Antwort auf vestibuläre Reize, die übrigen auf visuelle, optokinetische oder somatosensorische.

Auch in Area 3a, das schon zuvor als somatosensorisches Projektionsfeld von Muskelspindelafferenzen des Hals- und oberen Rumpfbereiches beschrieben wurde (24), wiesen Odkvist, Schwarz et al. (1974) am Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) sowohl durch Ableitung evozierter Potenziale (25) als auch mittels retrograder Tracer-Technik zusätzlich vestibuläre Projektionen nach (20). Guldin und Grüsser schrieben etwa 30 bis 50 Prozent der Neurone der Area 3a vestibuläre Afferenzen zu und benannten sie 3aNv („3a-neck-vestibular region“) (14). Guldin und Grüsser (1998) fanden bei Tracer-Experimenten, dass vestibuläre Afferenzen die Area 3aNv vor dem Areal PIVC erreichen. Dies interpretierten sie als erste Modulation im Sinne einer „feed-forward“-Projektion (14).

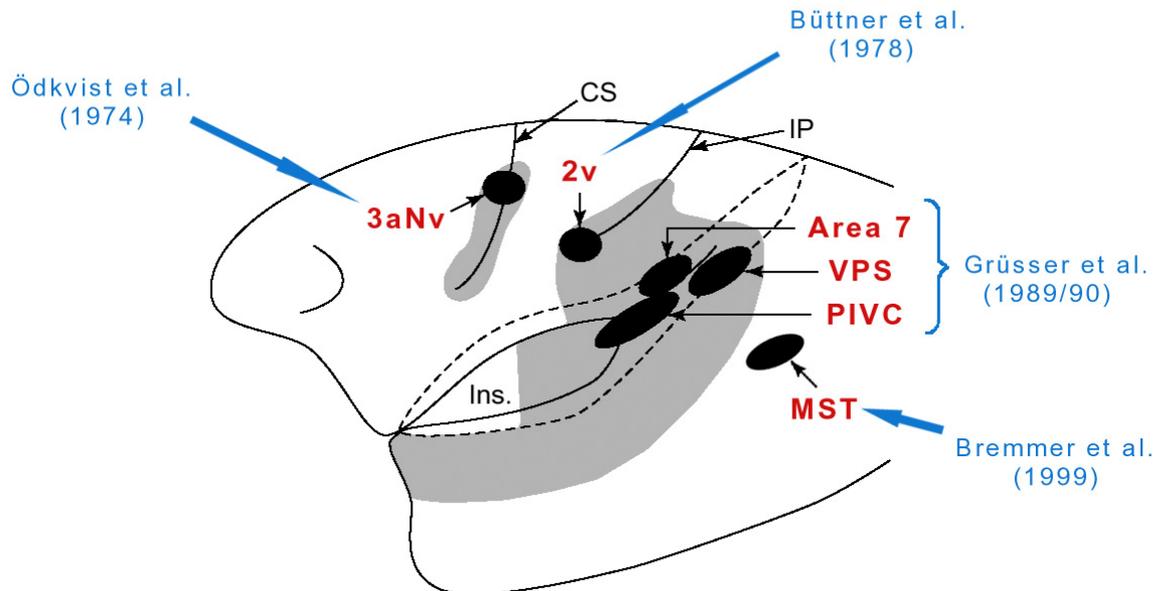


Abbildung 5: Vestibulär assoziierte Areale am Primatenkortex. Dargestellt ist die laterale Oberfläche eines schematischen Primatenkortex. Der *Sulcus lateralis sylvii* ist aufgefaltet. Die grau schattierte Fläche umfasst alle Kortextareale, die bisher am Menschen oder Primaten als vestibulär beschrieben wurden. Die schwarzen Regionen markieren Gebiete, in denen von verschiedenen Gruppen multimodal induzierbare neuronale Aktivität nachwiesen wurde (CS = *Sulcus centralis*; IP = *Sulcus intraparietalis*; Ins. = Insel) (14). Modifizierte Abbildung aus Guldin et al. 1998 (14).

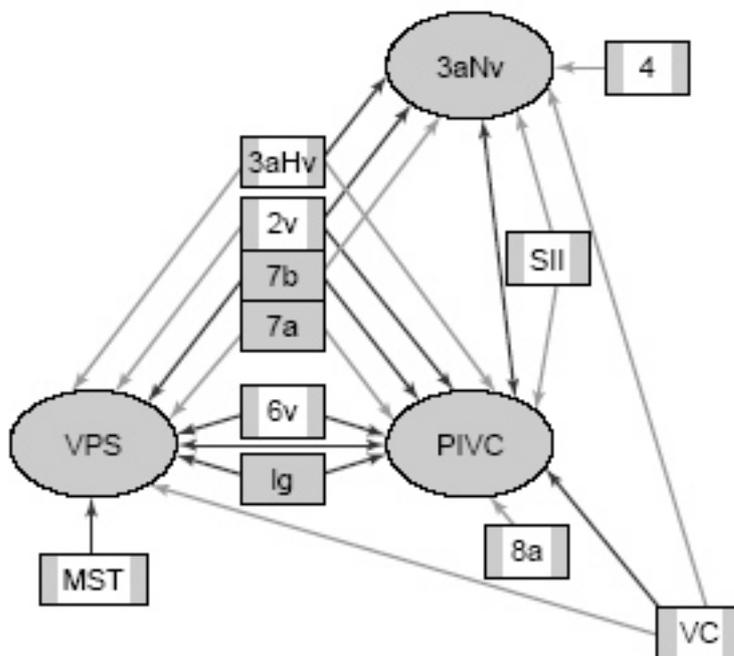


Abbildung 6: Das kortiko-vestibuläre System und seine Verbindungen. Bei den durchgehend grau markierten Arealen wurde Aktivierung durch vestibuläre Stimuli in Einzelzelleitungen am Totenkopffaffen nachgewiesen. Grau-weiße markierte Areale zeigten in Tracer-Experimenten anatomisch Hinweise auf eine Beteiligung am kortikalen vestibulären System. Graue Areale: Durch Einzelzelleitungen belegter vestibulärer Input. Grau-weiße Areale: Schwarze Pfeile: sehr starke Verbindungen, graue Pfeile: mässig starke Verbindungen. Bei hier als unidirektional markierten Projektionen fehlen noch Informationen über Reziprozität. Abbildung aus Guldin et al. 1998 (14).

Den Verbund der kortikalen Areale PIVC, 3aNv und 2v beschrieben Guldin et al. (1992) am Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) als „innere kortikale vestibuläre Schaltzentrale“ für die Verarbeitung vestibulärer Informationen in Bezug auf die Lage des Kopfes im Raum (20). Der im Bereich der hinteren Insel in der Tiefe des *Sulcus lateralis* gelegene parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC) und die Area 3aNv im *Sulcus centralis* sowie die Area 2v an der Spitze des *Sulcus intraparietalis* stehen durch reziproke Verbindungen im engen Kontakt (14;26). Grüsser et al. (1990/98) wiesen darüber hinaus mittels elektrophysiologischer Ableitungen nach, dass eine dem PIVC eng benachbarte optokinetische Region, das „visuelle posteriore sylviane Areal“ (VPS), unter vestibulärem Einfluss steht - etwa 30 Prozent seiner Neurone sind durch vestibuläre Stimuli modulierbar (14;23).

Die Arbeitsgruppe um Guldin, Grüsser und Akbarian untersuchte zudem interkortikale Verbindungen innerhalb des vestibulären kortikalen Netzwerkes, sowie dessen efferente Projektionen zum Hirnstamm (14;26;27). Sie fanden Projektionen zum vestibulären Kernkomplex, durch die die kortikalen Zentren möglicherweise direkten auf vestibulo-okuläre, vestibulo-spinale und optokinetische Reflexe Einfluss nehmen.

Ferner fiel eine Anbindung der „premotor region 6“ an das Netzwerk auf. Diese im dorsolateralen präfrontalen Kortex gelegene Region interagiert eng mit PIVC und VPS (14;20) und moduliert über Efferenzen zum Kernkomplex der *Nuclei vestibulares* vermutlich vestibuläre Reflexe (27). Durch Einzelzelleitungen an Rhesusaffen wurde die „premotor region 6“ gemeinsam mit dem frontalen Augenfeld mit sakkadischen Augenbewegungen in Zusammenhang gebracht (28).

Die im Bereich des dorso-superioren Temporallappens gelegenen Areale MT und MST spielen eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung von Eigen- und Fremdbewegung (29-34). Die Bezeichnungen „MT“ (middle temporal area) und „MST“ (medial superior temporal area) beziehen sich auf die anatomische Lokalisation dieser benachbarten Regionen bei Makaken. Das „flowfield“-sensitive Areal MST wird durch Rotations-, Expansions- und Kontraktionsbewegungen im kontralateralen Gesichtsfeld aktiviert, die von jeweils unterschiedlichen spezifischen Neuronenpopulationen detektiert werden und sowohl Objekt- als auch Eigenbewegung erfassen (33;35;36). Es wurde gezeigt, dass die Richtung der optisch wahrgenommenen Bewegung aus dem Zentrum der Expansion bestimmt wird. Die Aktivität wird heute als Reaktion auf die Veränderung retinaler Muster durch Augenbewegungen interpretiert (37). Tierexperimentell wurde des Weiteren okulomotorische und vestibuläre Afferenzen belegt (29;38).

1.5 Vestibulärer Kortex - Erkenntnisse am Menschen

Die kortikale Repräsentation des humanen vestibulären Systems ist im Vergleich zu den bereits vorliegenden tierexperimentellen Daten noch relativ wenig untersucht. Im folgenden Abschnitt werden einige mit verschiedenen Methoden am Menschen gewonnene Daten vorgestellt.

Intraoperative elektrische Stimulation von vestibulär assoziierten Arealen wurde bereits im Jahre 1939 bzw. 1954 von Förster bzw. Penfield durchgeführt (38;39). Beide Experimentserien erzeugten bei den Patienten Sensationen in Form von empfundenen Körperbewegungen, Nystagmus oder Schwindel. Das von Förster stimulierte Gebiet im *Sulcus intraparietalis* korrespondiert am besten mit dem Areal 2v des Rhesusaffen, während das durch Penfield und Jasper im *Sulcus lateralis* stimulierte Areal (nahe der Heschl'schen Querwindungen) sehr gut mit PIVC korreliert (Abbildung 7) (40). In eben dieser als „VCA“ (vestibuläres kortikales Areal) bezeichneten superior-temporalen Region, posterior des auditorischen Kortex, beobachteten Friberg et al. (1985) nach kalorischer Warmwasserspülung einen erhöhten regionalen zerebralen Blutfluß mittels SPECT und stellten Zusammenhänge zu den Ergebnissen von Penfield & Jasper her (41).

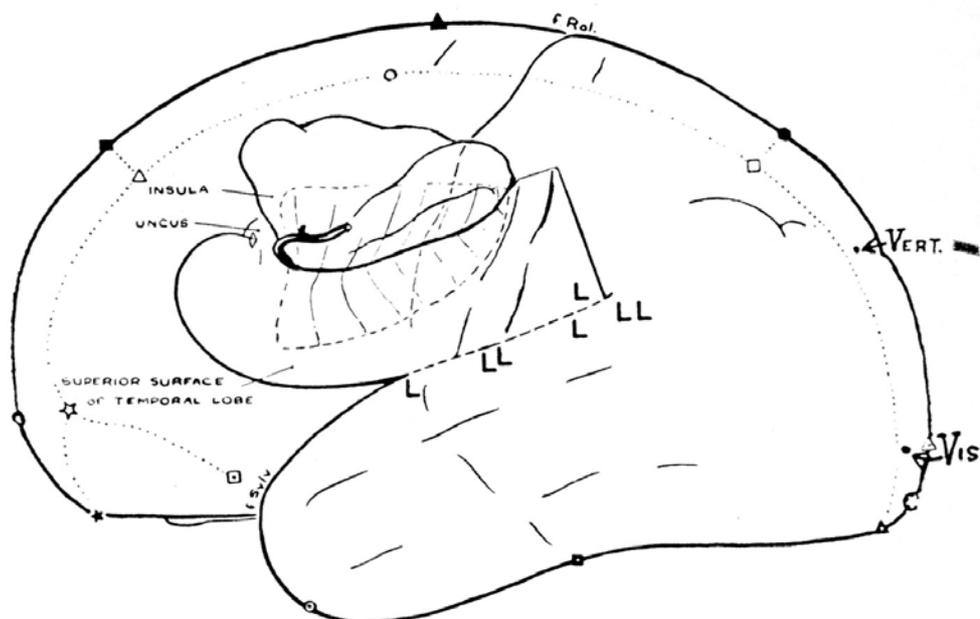


Abbildung 7: Vestibulär sensitive Areale nach Penfield & Jasper 1954 (42). In der vereinfachten Darstellung eines Probandengehirnes sind die Regionen, über denen elektrische Stimulation zu vestibulären Sensationen (wie z.B. Schwindel oder Bewegungsempfindung) führte, mit „L“ markiert. (Vert. = Vertigo; Vis. = visuelle Erscheinungen)

Einen weiteren Hinweis auf die Existenz eines parieto-insulären vestibulären Kortex (PIVC) am Menschen erbrachte eine von Brandt et al. (1994) durchgeführte Läsionsstudie (43). An einer großen Zahl der Patienten mit Infarkt der A. cerebri media konnte ein signifikantes, meist kontralaterales Kippen der subjektiven Raumachse festgestellt werden. Der Schwerpunkt der durch magnetresonanz- und computertomographische Aufnahmen dokumentierten Läsionen befand sich wie der parieto-insuläre Kortex (PIVC) im Bereich des temporo-parieto-okzipitalen Übergangs (TPO) bzw. der hinteren Inselregion.

Die von Bottini et al. (1994) in den frühen 90er Jahren durchgeführte positronenemissionstomographische Studie zeigte nach kalorischer Stimulation des Vestibularorgans mit Eiswasser einen erhöhten zerebralen Blutfluss (CBF) in der hinteren Inselregion sowie im unteren primären sensorischen Kortex. In Anlehnung an Grüsser (s.o.) wurden diese Areale zusammengefasst als humaner PIVC interpretiert (Abbildung 8) (44). Bei dieser Studie wurde keinerlei Hemisphärendominanz festgestellt.

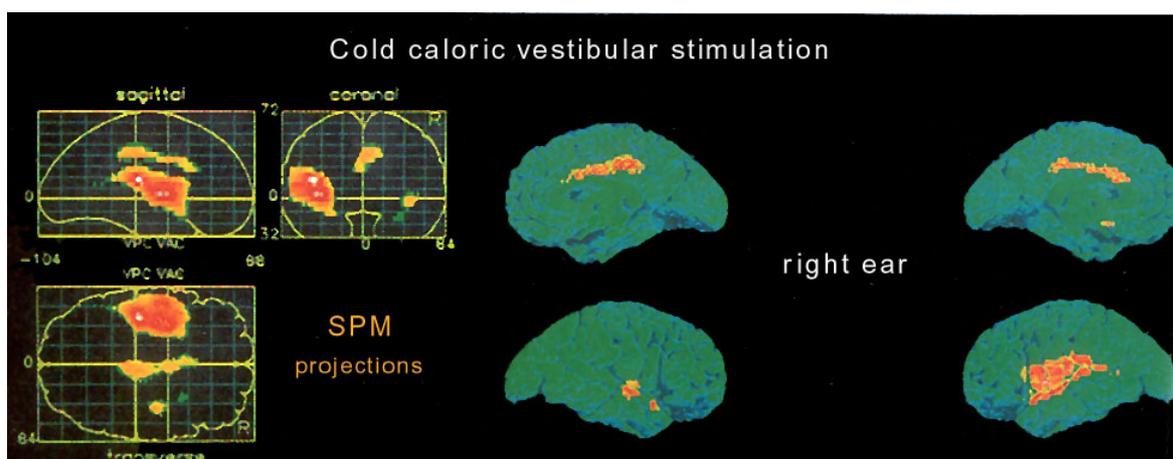


Abbildung 8: PET-Darstellung des CBF-Anstiegs bei kalorisch-vestibulärer Stimulation rechts aus Bottini et al. 1994 (44).

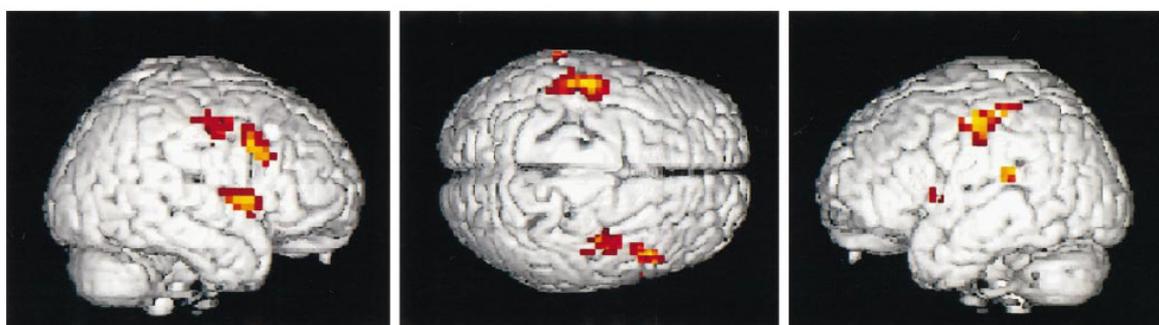


Abbildung 9: fMRI-Darstellung kortikaler Aktivierungen bei galvanisch-vestibulärer Stimulation. Ansicht von rechts, oben und links nach Gruppenanalyse. Abb. aus Lobel et al. 1994 (45).

Hinweise auf die Existenz eines humanen PIVC wurden durch drei weitere Arbeiten unter galvanisch-vestibulärer Stimulation mittels kernspintomographischer Bildgebung (fMRI) erbracht (45-47). Dabei führte der zwischen den *Processus mastoidei* fließende Stromimpuls zu signifikantem Nystagmus und Bewegungsgefühl sowie bei der Datenauswertung zu einem BOLD-Kontrast-Anstieg im Bereich der hinteren Insel.

Lobel et al. (1998) gelang die Darstellung des gesamten „inneren vestibulären Zirkels“ beim Menschen, einschließlich PIVC, Area 3aV und 2v nach Grüsser'scher Terminologie (siehe Abbildung 5 und 6 / 9) (45). Dabei zeigte auch die „premotor region 6“ im Bereich des Frontallappens einen BOLD-Kontrast-Anstieg, wodurch ihr funktioneller Bezug zum humanen vestibulären System belegt wurde, wobei vielleicht auch einfach der äussere Kreis mitaktiviert wurde. Aussagen über Hemisphärenverteilung bzw. eventuelle Seitendominanz gestalteten sich auf Grund der beidseitigen galvanischen Wirkung bei dieser Studie jedoch schwierig.

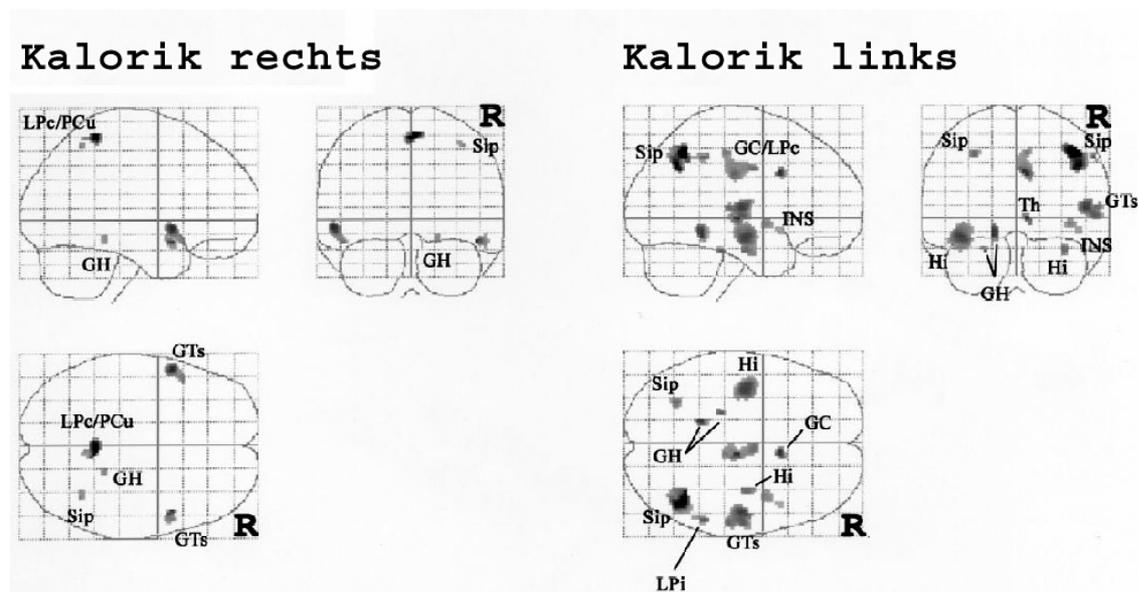


Abbildung 10: Vestibuläre Aktivierungsmuster bei kalorischer Kaltwasserspülung beider Gehörgänge unter fMRI-Aufzeichnung ($P < 0.001$, unkorrigiert, random effect model) aus Suzuki et al. 2001 (48). (GC – *Gyrus cinguli*; GH – *Gyrus parahippocampalis*; GTs – *Gyrus temporalis superior*; Hi – Hippocampus; INS – Insel; LPc *Lobus paracentralis*; Pcu – *Precuneus*; Sip – *Sulcus intraparietalis*; Th – Thalamus; Rt – rechts)

Die erst kürzlich etablierte kalorische Kaltwasserspülung in Verbindung mit funktioneller Kernspintomographie (fMRI) ließ ein ähnliches Aktivierungsmuster erkennen (siehe Abbildung 10) (48). Ein CBF-Anstieg zeigte sich unter anderem in der rostralen Insel (PIVC), im intraparietalen Gyrus (2v), im *Gyrus temporalis superior* sowie im *Gyrus cinguli*. Eine Aktivitätssteigerung im *Sulcus centralis* (entsprechend dem Areal 3aV) blieb aus. Durch die

getrennte Spülung beider Gehörgänge konnte eine überwiegend kontralaterale Aktivierung mit rechtshemisphärischer Dominanz beobachtet werden.

Der Effekt optokinetischer Stimulation auf die kortikale Aktivität wurde in zwei weiteren fMRI-Studien untersucht (46;48). Dieterich et al. (1998) beobachteten zusätzlich den Einfluss der Unterdrückung des optokinetischen Nystagmus (OKN) durch Fixation. Aktivierungen der hinteren Insel korrelierten mit mangelnder Suppression des OKN. Aufgrund dessen gingen die Autoren davon aus, dass der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC) eine engere Beziehung zu okulomotorischen Funktionen als zur Eigenbewegungswahrnehmung besitzt.

Sunaert et al. (1999) konnten durch visuelle Bewegungsstimulation mittels eines „flowfield“-Stimulus bei einem Teil der Probanden ebenfalls einen erhöhten CBF in der posterioren Insel feststellen. Auch wenn hier ebenfalls ein Bezug zum vestibulären System hergestellt wurde, deuteten die Autoren diese Region (abweichend von anderen Arbeiten, s.o.) allerdings als humanes visuelles posteriores sylvianes Areal (VPS) (49).

In einer erst jüngst veröffentlichten humanen PET-Studie zur Klärung der Hemisphärendominanz in der Verarbeitung vestibulärer Signale zeigten Dieterich et al. (2003) durch beidseitig getrennte kalorische Stimulation CBF-Anstiege in Regionen, die funktionell mit PIVC, VPS und der Area 6/7 in Zusammenhang gebracht wurden (50).

1.6 Funktionelle Bedeutung vestibulär assoziierter Kortexareale - räumliche Aufmerksamkeit und Orientierung

Ausfälle in vestibulär assoziierten Kortexarealen werden mit verschiedenen klinischen Symptomen in Zusammenhang gebracht. So zeigten Brandt et al. (1994), dass Patienten mit Läsionen im Bereich der hinteren Insel, im Unterschied zu Patienten mit Ausfällen in anderen Kortexarealen, Veränderungen in der Wahrnehmung der subjektiven visuellen Vertikalen aufweisen (43).

Weiterhin konnte an Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen und hierdurch bedingtem linksseitigen Hemineglect nachgewiesen werden, dass der Gesichtsfeldausfall durch vestibuläre oder propriozeptive Stimulation kompensierbar ist (51). Karnath et al. (2003) wiederum zeigten kürzlich den umgekehrten Fall: durch vestibuläre Stimulation lassen sich an gesunden Probanden Neglect-typische Symptome provozieren (52). Es wird angenommen, dass das

Phänomen der „Reorientierung“ im Rahmen der erstgenannten Studie durch „Neutralisation“ des durch die Läsion entstandenen Ungleichgewichts in der hemisphärischen Zusammenarbeit bewirkt wird. Demnach wird die Neglect-Symptomatik nicht nur durch die substanzielle Läsion verursacht, sondern sie resultiert zudem durch eine Inhibition von Seiten der intakten Hemisphäre (53). Alle diese Arbeiten betonen die Bedeutung vestibulärer assoziierter Kortexareale für die Raumwahrnehmung.

Berthoz und Viaud-Delmon (1999) untersuchten Zusammenhänge zwischen dem vestibulärem System und Angstempfinden und wiesen auf die Bedeutung von räumlichen Orientierungsprozessen bei psychiatrischen Störungen hin. Sie beschäftigten sich dabei mit dem bisher wenig beachteten Problem der individuellen Konstruktion des Raumes. Räumliche Desorientierung kann demnach als Ausdruck einer Veränderung der multisensorischen Integration betrachtet werden (54).

2 Zielsetzung

Über die kortikale Verarbeitung vestibulärer Information ist beim Menschen weit weniger bekannt als bei Tieren. Anatomie und Funktion des insbesondere an Primaten gut untersuchten kortikalen vestibulären Netzwerks bergen beim Menschen noch viele offene Fragen. Die bislang identifizierten humanen vestibulär assoziierten Kortexareale sind nicht präzise genug lokalisierbar und deren funktionelles Zusammenspiel noch nicht geklärt. Insbesondere ist auch die Frage der Hemisphärendominanz nicht abschließend beantwortet. Ferner liegen zur interindividuellen Varianz der Lokalisation humaner vestibulär assoziierter Areale bisher kaum Daten vor.

In der vorliegenden Arbeit sollten durch beidseitige kalorische Spülung unter funktionell kernspintomographischer Bildgebung kortikale Areale des vestibulären Systems identifiziert werden und somit ein Beitrag zum Verständnis humaner vestibulärer Informationsverarbeitung geleistet werden. Darüber hinaus sollten die erhobenen Daten Grundlage weiterer Studien zu räumlichen Orientierungsprozessen beim Menschen sein, die einen Interessenschwerpunkt unserer Arbeitsgruppe am Berlin Neuroimaging Center bilden.

Um hierbei eine möglichst hohe räumliche Auflösung zu erreichen, etablierten wir die kalorische Reizung mittels Stickstoffgas als Stimulationsmethode. Die Kaltwasserspülung führt aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften von Wasser zu Artefakten bei kernspintomographischer Bildgebung. Die von einigen Arbeitsgruppen daher bevorzugte galvanische Stimulation wiederum ist aus zweierlei Gründen problematisch: Zum einen erfolgt stets eine Stimulation beider *Nervi vestibulares*, so dass die kortikale Antwort auf einseitige vestibuläre Reizung nicht untersucht werden kann. Zum anderen wirkt die Galvanik bei geringer Stromstärke überwiegend auf die Otolithenorgane (55). Hierdurch fallen der induzierte Nystagmus bzw. das Drehempfinden und die kortikale Reizantwort nur schwach aus. Bei höheren Stromstärken erhöht sich aber die Wahrscheinlichkeit von nozizeptiven und auditiven Aktivierungsmustern, wodurch die Artefaktanfälligkeit steigt. Im Gegensatz dazu führt die kalorische Spülung durch die intensive Reizung der Bogengangsorgane zu einem starken Bewegungsempfinden und

Nystagmus. Durch die Verwendung von Gas als Stimulationsmedium lassen sich paramagnetische Artefakte vermeiden.

Durch das Erreichen hoher räumlicher Auflösung beabsichtigten wir, eine möglichst eindeutige Zuordnung der Aktivierungsareale zu aus Tierexperimenten bekannten vestibulär assoziierten Kortexarealen treffen zu können, um insbesondere auch über das Vorliegen von Hemisphärendominanz bei der kortikalen vestibulären Informationsverarbeitung beim Menschen Aussagen zu ermöglichen.

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeine Methodik

In den folgenden Abschnitten werden die Grundlagen der verwendeten Methoden dargestellt. Im Anschluss wird in Kapitel 3.2 (Spezielle Methodik) auf den Untersuchungsablauf und die Datenauswertung im Einzelnen eingegangen.

3.1.1 Grundlagen der funktionellen Bildgebung

Zur Darstellung der neuronalen Netzwerke und des zeitlichen Verlaufs neuronaler Aktivität wurde in dieser Studie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) angewendet. Bevor auf die dieser Methode physiologisch zugrunde liegende „neurovaskuläre Kopplung“ sowie die spezielle Methodik der durchgeführten Versuche näher eingegangen wird, sollen zunächst kurz die allgemeinen Prinzipien funktioneller Bildgebungsverfahren sowie die biophysikalischen Grundlagen und Techniken der Kernspintomographie erläutert werden. Grundsätzlich können zwei verschiedene Ansätze nicht-invasiver funktioneller Bildgebung des Gehirns unterschieden werden. Zum einen elektromagnetische Techniken, zu denen die Elektroenzephalographie (EEG) und die Magnetenzephalographie (MEG) zählen. Beide Methoden haben eine hohe zeitliche jedoch nur eine beschränkte räumliche Auflösung. Andere Techniken, wie die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) und die Positronenemissionstomographie (PET), messen vaskulär-metabolische Veränderungen. Diese Methoden beruhen auf der Kopplung von neuronaler Aktivität mit dem Energiestoffwechsel und Blutfluss (56). Ein wichtiger Vorteil einiger der auf vaskulär-metabolischen Ansätzen beruhenden Methoden gegenüber elektrophysiologischen Techniken ist die gute räumliche Auflösung und präzise Zuordnung zu anatomischen Strukturen.

3.1.2 Funktionelle Kernspintomographie

Basierend auf den Prinzipien der klinisch etablierten konventionellen Kernspintomographie, die wiederum auf der von Bloch und Purcell entdeckten Magnetresonanz beruht, konnte die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) in den frühen 90er Jahren als alternatives Bildgebungsverfahren zur strahlenbelastenden Positronenemissionstomographie (PET) entwickelt werden (57;58). Als wichtigste fMRI-Methode gilt zur Zeit die Blood-oxygen-level-dependent-Technik (BOLD) (59), bei der aufgrund einer spezifischen Sensitivität gegenüber

stimulusassoziierten Veränderungen der Blutoxygenierung auf die intravenöse Applikation eines Kontrastmittels, wie in der PET oder in einigen klinisch angewandten MRI-Methoden üblich, verzichtet werden kann.

FMRI-Studien beinhalten neben den eigentlichen funktionellen Sequenzen in der Regel auch rein anatomische Messungen, da durch graphische Überlagerung (Alignment / Realignment) der in gleicher Schichtführung gemessenen anatomischen Bilder mit den funktionellen Daten eine leichtere topographische Zuordnung aktivierter Kortexareale möglich ist. Als Referenz dienen die in der klinischen Diagnostik etablierten hochauflösenden T1-gewichteten Sequenzen.

3.1.2.1 Biophysikalische Grundlagen

Für die Magnetresonanztomographie (MRT) spielen die Atome des Körpers eine Rolle, die ein nach außen wirkend, resultierendes magnetisches Moment besitzen. Der wichtigste Atomkern mit einem derartigen magnetischen Moment ist der Wasserstoff. Im Wassermolekül an Sauerstoff gebunden, sorgt Wasserstoff für eine ausreichende Signalintensität im menschlichen Körper. Die zu untersuchende Person wird im MRT-Gerät in ein starkes statisches Magnetfeld gebracht. In einem derartigen Magnetfeld richtet sich ein Teil der magnetischen Momente in Richtung des Magnetfeldes (parallel) und ein anderer Teil in entgegengesetzter Richtung (antiparallel) aus, wobei ein leichter Überschuss an parallel ausgerichteten Momenten entsteht, den man als „Longitudinalmagnetisierung“ bezeichnet. Mittels eines von außen gepulst eingestrahnten, hochfrequenten elektromagnetischen Feldes (Radiofrequenzpuls oder Anregungsimpuls), das senkrecht zum statischen Magnetfeld ausgerichtet ist, wird ein Teil der Protonen aus ihrer ursprünglichen Richtung ausgelenkt. Die Frequenz dieses hochfrequenten Feldes ist an die Flussdichte des statischen Magnetfeldes gebunden und beträgt 42,58 MHz/Tesla. Sie wird auch als Larmor-Frequenz bezeichnet. Nur bei dieser Frequenz lassen sich die Spins (Protonen) auslenken, was auf ihr Resonanzverhalten zurückzuführen ist. Die Auslenkung der Spins kann, je nach eingestrahelter Energie, unterschiedlich groß sein (Amplitude des Anregungsimpulses). Somit kann die ursprüngliche Längsmagnetisierung verkleinert, ausgelöscht oder sogar umgepolt werden. Dabei entsteht eine Querkomponente der Magnetisierung, die auch als „Transversalmagnetisierung“ bezeichnet wird.

Nach Abschalten des Anregungsimpulses kehren die Spins der Protonen in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück. Dieser Vorgang wird als „Longitudinalrelaxation“ oder auch „Spin-Gitter-Relaxation“ bezeichnet. Während dieser Relaxation wird die durch vorherige Anregung zugeführte Energie in Form von elektromagnetischen Signalen an die Umgebung, das

sogenannte Gitter, abgestrahlt. Der magnetische Anteil dieser abgestrahlten Signale wird in der Empfängerspule realisiert und trägt nach weiterer Verarbeitung zur Bildgebung bei. Durch spezifische Schaltung von Schichtselektionsgradienten (dass heisst Magnetfelder variabler Schichtdicke und Position) wird eine Bildebene erzeugt, die die Grundlage der Ortskodierung bildet.

Bei den in der funktionellen Kernspintomographie zum Einsatz kommenden Pulssequenzen wird der mit der Zeitkonstante $T2^*$ bezeichnete Zerfall der Transversalmagnetisierung durch Ein- und Ausschalten von Gradientenpulsen kodiert, um eine Ortskodierung der Bildebene zu ermöglichen. Somit steht nach diversen elektromagnetischen Schaltungsvorgängen eine ausreichende, in Anlehnung an die Fourieroptik als k-Raum bezeichnete Datenmatrix für ein MRI-Bild zur Verfügung (60).

3.1.2.2 Echo-planar-imaging (EPI)

Beim Echo-planar-imaging (EPI) handelt es sich um ein Messverfahren der funktionellen Kernspintomographie, deren Grundlagen in den 70er Jahren beschrieben worden sind (61). Hierbei wird die nach Applikation des RF-Pulses zur Verfügung stehende Transversalmagnetisierung zur Erzeugung mehrerer MR-Echos genutzt, was durch weitere schnelle Gradientenschaltungen möglich ist. Aus dem $T2^*$ -Zerfall können so bis zu 128 Bilder errechnet werden (60).

3.1.2.3 Neurovaskuläre Kopplung

Ein Zusammenhang zwischen neuronaler Funktion und zerebrovaskulären Änderungen wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben (56). Für eine präzise Interpretation funktioneller Datensätze, die mit vaskulär-metabolisch basierten Techniken erhoben wurden, ist es notwendig, die Beziehung zwischen neuronaler Aktivität und metabolischer bzw. vaskulärer Antwort zu verstehen (59). Obwohl die fundamentalen biochemischen und elektrischen Vorgänge, die die neuronale Aktivität mit regionalem zerebralen Blutfluss, zerebralem Blutvolumen und Blutsauerstoffsättigung koppeln, noch nicht vollständig verstanden werden, besteht Gewissheit darüber, dass elektrische, vaskuläre und metabolische Parameter miteinander gekoppelt sind.

Unstrittig ist weiterhin, dass es bei einer Zunahme neuronaler Aktivität zu einer lokalen Zunahme des Energieverbrauchs und des lokalen zerebralen Blutflusses kommt (56;62;63). Da der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) stärker zunimmt als der Sauerstoffverbrauch (was von den nachfolgenden Autoren als „focal uncoupling“ bezeichnet wurde) (62;64), kommt es zu einer lokalen Hyperoxygenierung, die sich auch mittels optischer Methoden darstellen lässt und

sich in einer Zunahme der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins ([oxy-Hb]) und einer Abnahme des deoxygenierten Hämoglobins ([deoxy-Hb]) widerspiegelt (65-67).

3.1.2.4 Modelle zur Erklärung der Hyperoxygenierung

Zur Erklärung des Phänomens der Hyperoxygenierung existieren unterschiedliche Erklärungsmodelle. Eine Hypothese besagt, dass der rCBF-Anstieg primär der Deckung eines gesteigerten Glukosebedarfes dient. Hierfür spricht einerseits, dass der Blutfluss proportional dem Glukoseverbrauch ansteigt (64) und weiterhin der Glukosemetabolismus mit der synaptischen Aktivität gekoppelt ist (68;69). Es ist in diesem Zusammenhang vorgeschlagen worden, dass der gesteigerte Energiebedarf zunächst nicht-oxidativ durch Glykolyse gedeckt wird (66-68). Dabei würden die Astrozyten, die ihren Energiestoffwechsel hauptsächlich durch Glykolyse decken, Glutamat aus dem Extrazellulärraum entfernen und in Glutamin umwandeln. Dies wurde zur Erklärung der Disproportionalität von Blutflussanstieg und Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitiger Proportionalität von Glukoseverbrauch und Blutflussanstieg herangezogen. Unterstützt wird diese Hypothese durch Arbeiten, die mittels MR-Spektroskopie einen Anstieg der Laktatkonzentration während der Hirnaktivierung nachwiesen (70;71). Jedoch ist der Laktatanstieg zu klein und transient, um dem großen Bedarf an aus nicht-oxidativer Glykolyse gewonnener Glukose gerecht zu werden (72;73). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass der Laktatanstieg sich im Laufe einer prolongierten Stimulation zurückbilden kann, was als „recoupling“, also eine Rückkehr zum oxidativen Metabolismus bezeichnet wurde (72;74). Weitere Evidenz für die Substrat-These stammt aus einer MRI-Studie, in der gezeigt wurde, dass der Glukose-Verbrauch der Rate entspricht, mit der im Gehirn Glutamat in Glutamin umgewandelt wird (69).

Eine konkurrierende Hypothese zur Erklärung der Disproportionalität von Blutflussanstieg und Sauerstoffverbrauch beruht auf dem Modell eines limitierten Gasaustausches an der Kapillarwand bei höheren Blutflussgeschwindigkeiten. Eine überproportionale rCBF-Zunahme ist in diesem Modell notwendig, um den erhöhten O₂-Bedarf des bei während der Aktivierung gesteigerten oxidativen Metabolismus zu decken (75). Das heisst, um im Gewebe auch nur einen geringen Anstieg des Sauerstoffbedarfes zu bedienen, muss der Blutfluss überproportional stark ansteigen (76).

Aktuell kann keine der beiden Hypothesen die gemessenen Änderungen des Sauerstoffangebots und der Sauerstoffaufnahme oder des Glukose/Laktat-Metabolismus vollständig erklären, so dass eine Kombination beider Hypothesen notwendig erscheint (77).

3.1.2.5 Verhältnis von neuronaler Aktivität und Blutfluss

Wie einleitend bereits erwähnt, besteht Einigkeit über die Kopplung neuronaler Aktivität und vaskulärer bzw. metabolischer Parameter. Eine unter neurowissenschaftlichen Gesichtspunkten zentrale Frage dabei ist, welche Prozesse im Nervengewebe mit den beobachteten vaskulären und metabolischen Veränderungen korrelieren. Da jenseits der Hypothesen zur Erklärung der fokalen Hyperoxygenierung angenommen werden muss, dass der Blutflussanstieg der Deckung eines gesteigerten Energiebedarfes dient, kommt einer genaueren Aufschlüsselung des Energieverbrauches bei der neuronalen Erregung eine zentrale Bedeutung zu.

Über Jahrzehnte wurde angenommen, dass Aktionspotentiale nur zu einem sehr geringen Teil (0,3 bis 3 Prozent) zum Energieverbrauch beitragen (78). Jueptner und Weiller (1995) kommen in einer Literaturübersicht zu dem Schluss, dass die synaptische Aktivität, genauer die der präsynaptischen Axon-Endigungen, wichtigster Konsument der metabolisierten Glukose ist (79). Arbeiten, die zeigten, dass die präsynaptischen Elemente der Axon-Terminale einen hohen Metabolismus aufweisen, stützen die Annahme, dass synaptische Aktivität die meiste Energie verbraucht (80). Eine kürzlich erschienene Übersicht zum Energieverbrauch des Gehirns kam jedoch zu deutlich davon abweichenden Schlussfolgerungen (81). Für Aktionspotentiale wurden bei Nagern 47 Prozent und für postsynaptische Aktivität 34 Prozent (beim Menschen geschätzte 74 Prozent) des signalbezogenen Energieverbrauches veranschlagt, während für das Recycling von Glutamat der angestellten Rechnung zufolge nur drei Prozent anfielen. Die Autoren folgerten, wenn indirekte Methoden der funktionellen Bildgebung Veränderungen des Energiebedarfes widerspiegeln, ihr Signal hauptsächlich von postsynaptischen Aktionen des Glutamats und den Aktionspotentialen zugrunde liegenden Ionenströmen bestimmt wird, wobei beide sensitiv in Bezug auf die so genannte „Spike-Aktivität“ sind.

Studien, die in der Ratte direkt den Einfluss von Spike-Aktivität und synaptischer Aktivität auf den rCBF untersuchten, kamen jedoch zu dem Schluss, dass die Spike-Aktivität einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Blutflussantwort hat (82). Andererseits bestehen in dem in der Gruppe von Lauritzen genutzten Kleinhirnmodell jedoch abhängig von der Stimulationsart und -frequenz Korrelationen zwischen prä- und postsynaptischer Aktivität mit dem rCBF.

Die Frage nach der Korrelation des der funktionellen Kernspintomographie zugrunde liegenden BOLD-Kontrastes (s.u.) zu elektrophysiologischen Größen ist ebenfalls direkt untersucht worden. Logothetis et al. (2001) konnten in einer Untersuchung am Affen, in der gleichzeitig

Einzel- und Multi-Unit-Aktivität (MUA), lokale Feldpotentiale (LFP) und Änderungen des BOLD-Kontrastes gemessen wurden, die beste Korrelation zwischen den lokalen Feldpotentialen und der vaskulären Antwort aufzeigen (83). Dabei ist anzunehmen, dass Multi-Unit Aktivität die Spike-Aktivität der Neurone und die lokalen Feldpotentiale die Superposition von synchronisierten dendritischen Entladungen reflektieren. Die methodische Stärke und Wertigkeit der Befunde der zitierten Arbeit liegt sicherlich in der Kombination von elektrophysiologischen und kernspintomographischen Methoden. Demgegenüber beruhten jüngere Veröffentlichungen, die direkt eine proportionale Beziehung zwischen BOLD-Signal und neuronaler Entladungsrate („firing rate“) postulierten, auf einem Analogieschluss von Befunden aus fMRI-Studien bezüglich verschiedener humaner visueller Areale und elektrophysiologischen Ableitungen aus dem Kortex des Makaken (84;85).

Zusammenfassend erscheint also die Zuordnung sogenannter „hot spots“ vaskulär-metabolisch-neuronaler Aktivität zu bestimmten neuronalen Prozessen noch nicht vollständig beantwortet. Unklar ist noch, ob „Aktivierung“ auf neuronaler Ebene synaptischen Transfer, lokale Feldpotentiale (LFP) oder Spike-Aktivität meint (82).

3.1.3 Das BOLD Signal & Hämodynamische Antwort

Die Abhängigkeit von T2- oder T2*-gewichteten MR-Signalen vom Oxygenierungsstatus des Hämoglobins konnte erstmals von Ogawa et al. (1990 / 1993) demonstriert werden, die dieser Bildgebungstechnik den Namen „Blood oxygen level dependent“ (BOLD-Kontrast) gaben (86;87). Der BOLD-Kontrast wird als magnetischer Suszeptibilitätskontrast zwischen intra- und extravaskulärem Raum aufgefasst und stellt somit hauptsächlich Veränderungen in der Inhomogenität des Magnetfeldes dar (Abbildung 11). Da oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch und deoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist, entsteht durch den paramagnetischen Anteil im Gefäß um das Gefäß ein magnetischer Feldgradient, der einen Abfall der Signalintensität im T2 und T2* gewichteten MR-Bild bewirkt. Eine Zunahme von [deoxy-Hb] führt zu einer Zunahme der magnetischen Suszeptibilität des Blutes (88). Umgekehrt ist der Signalanstieg bei Hirnaktivierung auf einen Abfall von [deoxy-Hb] zurückzuführen, wenn deoxygeniertes Hämoglobin den Hauptanteil endogener paramagnetischer Substanzen darstellt (89). Physiologische Grundlage des BOLD-Kontrastes bei funktioneller Aktivierung ist also die oben erwähnte Hyperoxygenierung mit einem Abfall der Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins. Dies bedeutet, dass die drei wesentlichen physiologischen Einflussgrößen regionaler Blutfluss, Blutvolumen und lokaler Sauerstoffverbrauch sind.

Zur Beurteilung des BOLD-Signales und der ihm möglicherweise zu Grunde liegenden neuronalen Aktivität wurde das sogenannte „linear transformations model“ entwickelt. Dieses beruht auf der Annahme, dass das fMRI-Signal ungefähr proportional zum Ausmaß der lokalen neuronalen Aktivität, gemittelt auf eine räumliche Ausdehnung von einigen Millimetern und eine zeitliche Periode von einigen Sekunden, ist und somit ein mathematisch berechenbarer, linearer Zusammenhang zwischen fMRI-Signal und neuronaler Aktivität besteht (90). Das Modell postuliert eine Dreiphasigkeit des BOLD-Signals bei kurzanhaltender Aktivität der Neuronen, die sich aus einer initial geringen Verminderung der Signalintensität (initialer Sauerstoffverbrauch), gefolgt von einer starken Anhebung des BOLD-Signals über Basisniveau und einer abschließenden Senkung der Signals zur Basis zusammensetzt.

Es wird angenommen, dass auf die initial negative Phase im Abstand von circa 2 Sekunden der positive BOLD-Effekt folgt, dem sich nach Beendigung der Stimulation ein negativer „undershoot“ anschließen kann. Bei linearem Zusammenhang in der zweiten Phase wäre die Berechnung des Aktivitätsmusters durch die hämodynamische Impulsantwort-Funktion („haemodynamic impulse response function“ - HIRF) ermöglicht (Abbildung 12) (91).

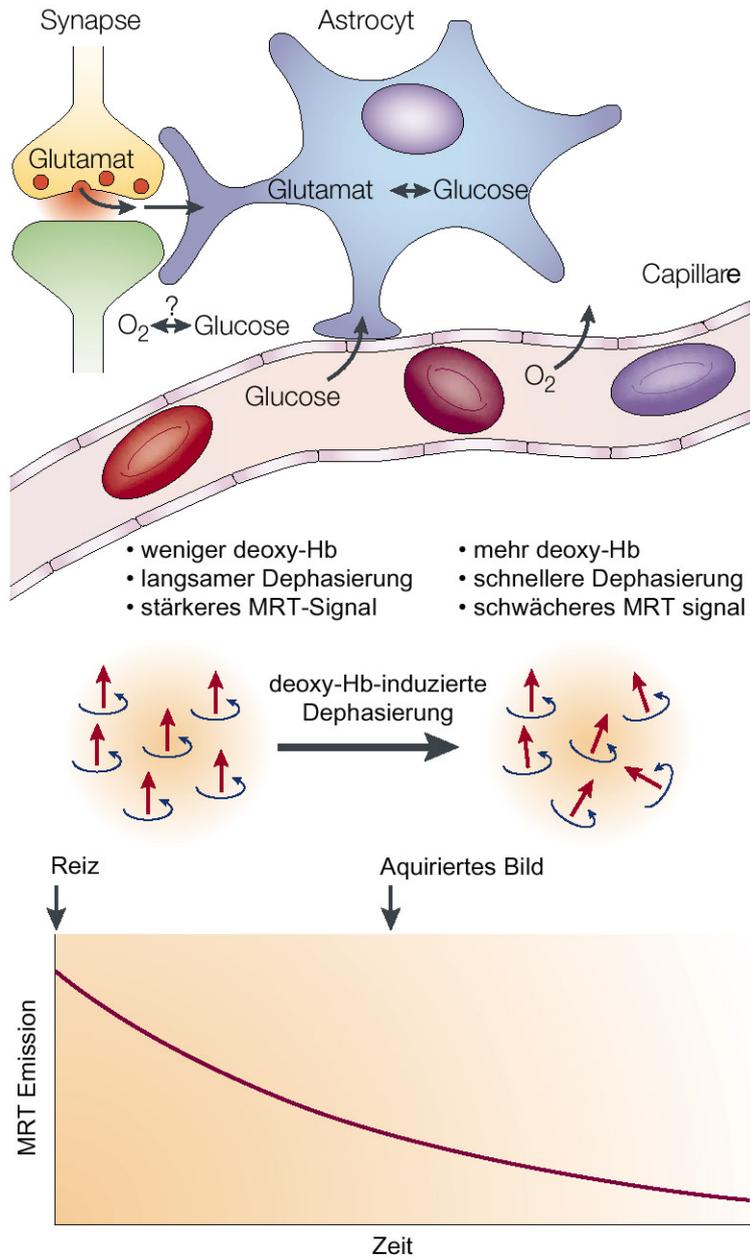


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen synaptischer Aktivität, Neurotransmitter-Wiederaufbereitung und metabolischem Bedarf. Der untere Teil zeigt den Effekt des Deoxy-Hämoglobins auf das MRT-Signal. Abbildung aus Heeger 2002 (92).

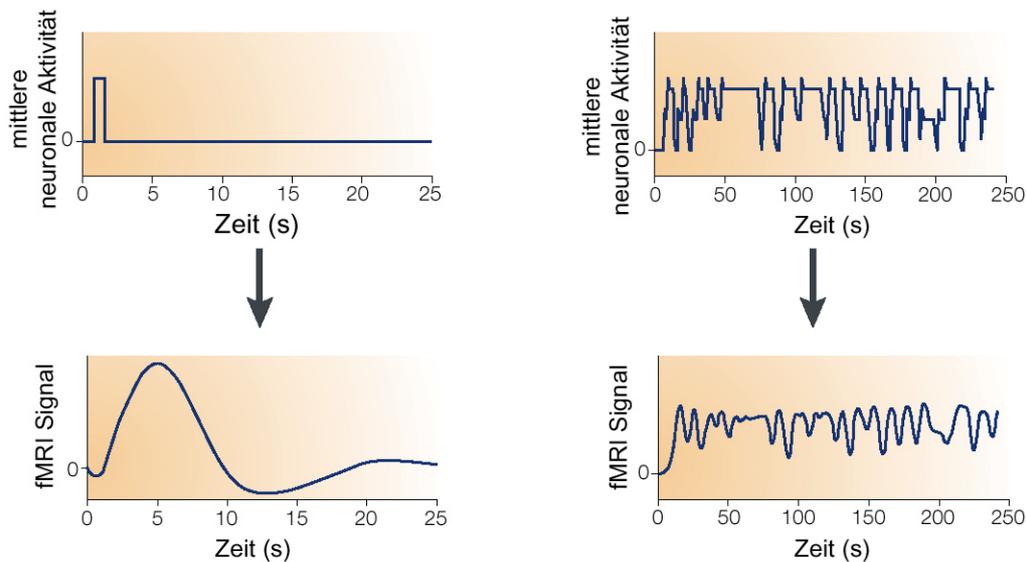


Abbildung 12: Das lineare Transformationsmodell: lineare Abhängigkeit des fMRI-Signals von neuronaler Aktivität. Die obere Reihe zeigt eine hypothetische Abfolge von neuronaler Aktivität aufgetragen zur Zeit. Darunter ist das korrespondierende fMRI-Signal aufgetragen. Die linke Seite stellt die hypothetische fMRI-Antwort auf einen kurzen neuronalen Impuls dar, während die rechte Seite eine alternierende Reihenfolge zwischen geringerer, mittlerer und hoher Aktivität simuliert. Abbildung aus Heeger 2002 (92).

3.1.4 Graphische 3D-Rekonstruktion

In der graphischen Darstellung von fMRI-Daten konnte in den letzten Jahren die dreidimensionale Oberflächenrekonstruktion des Kortex und dessen Auffaltung („cortex inflation“) etabliert werden. Dieses aus den tierexperimentellen Arbeiten übernommene Verfahren erleichtert die anatomische Lokalisation von Arealen in durch Faltungen überlagerten *Sulci* oder der von Frontal- und Parietallappen verdeckten Inselregion und ermöglicht die Darstellung der individuellen Kortex-Anatomie (93;94).

Beim Menschen wurden 3D-Rekonstruktion und Auffaltung in diversen fMRI-Arbeiten unter anderem zur Bestimmung der Arealgrenzen des primären visuellen Kortex angewandt (95) (96;97). Mittlerweile sind sie Bestandteil vieler neurowissenschaftlicher Untersuchungen.

3.2 Spezielle Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurden fMRI-Messungen an fünf gesunden Probanden unter kalorisch vestibulärer seitengetrennter Stimulation beider Gehörgänge durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden sowohl einer individuellen als auch einer Gruppenanalyse unterzogen. Bei der individuellen Analyse wurden Datensätze der jeweiligen Messungen auf einer „individuellen“ Rekonstruktion des Gehirns des Probanden dargestellt. Im Rahmen der Gruppenanalyse wurden die Daten aller Teilnehmer statistisch aufgearbeitet und die Ergebnisse auf der rekonstruierten Oberfläche eines standardisierten Gehirns des „Montréal Neurological Institute“ dargestellt. In den folgenden Abschnitten wird darauf im Einzelnen eingegangen.

3.2.1 Probanden

Die Untersuchung der Versuchspersonen war von der Ethikkommission der Charité genehmigt und wurden im Sinne der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Es nahmen vier Männer und eine Frau im Alter von 24 bis 38 Jahren teil, deren Vorgeschichte keine Hinweise auf relevante neurologische Erkrankungen ergab. Anzumerken ist, dass alle Probanden Rechtshänder waren. Vor den Messungen fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die Risiken einer MRI-Messung statt. Alle Probanden gaben ihr Einverständnis zu den Untersuchungen.

3.2.2 Vestibuläre Stimulation

Als vestibulären Stimulus innerhalb des Kernspintomographen etablierten wir die kalorische Reizung durch Kühlung des äußeren Gehörgangs.

Dabei wurde die kalorische Stimulation mit kaltem Stickstoff durchgeführt. Dieser wurde durch einen Plastikschauch in den äußeren Gehörgang des Probanden gebracht. Durch spiralförmige Windungen des Schlauches durch einen thermoisolierten Behälter mit Trockeneis (CO₂) wurde das Gas vor Erreichen des Gehörganges zusätzlich abgekühlt. So wurde eine Temperatur von fünf bis sieben Grad Celsius am Ende des Schlauches erreicht.

Es erfolgten Testreihen außerhalb des Magneten, die der individuellen Anpassung der Luftstromstärke an die probandenspezifische Schwelle von Eigenbewegungswahrnehmung und Nystagmus (Frenzel-Brille) dienten. Bei allen Probanden führte eine 60 Sekunden anhaltende Kühlungsphase zu reproduzierbarem Eigenbewegungsempfinden und Nystagmus, die 30 bis 40 Sekunden nach Stimulationsbeginn einsetzten und auch 90 Sekunden nach Stimulusende noch

nachweisbar waren. Für jeden Versuchsteilnehmer wurde einmalig außerhalb des Kernspintomographen bei gleichem Versuchsaufbau ein horizontales Elektro-Okulogramm (EOG) in kompletter Dunkelheit bei Spülung beider Gehörgänge durchgeführt. Die durchschnittliche „slow phase velocity“ wurde manuell am Millimeterpapier bestimmt, indem zehn repräsentative Ausschläge („slow phase“) bei maximaler Nystagmus-Intensität gemessen und gemittelt wurden.

Jeder Proband wurde sechs bis zehn Versuchsdurchgängen („runs“) pro Stimulationsseite unterzogen. Ein „run“ (600 Sekunden) bestand aus 304 EPI-Aufnahmen und beinhaltete zwei Kühlungsphasen von je 60 Sekunden (Abbildung 13). Um visuelle Effekte und die Suppression des Nystagmus durch Fixation zu minimieren, wurde der Raum komplett abgedunkelt und die Probanden instruiert, während der Messung die Augen geschlossen zu halten. Unmittelbar reizbedingte Effekte auf somato-sensorische sowie auditorische Afferenzen sollten durch Ausschluss der Stimulationsphase von der statistischen Analyse vermieden werden. Pro Messtag wurden zwei bis drei „runs“ durchgeführt. Nach Ende jeder Versuchsphase wurden die Teilnehmer nach dem Eigenbewegungsempfinden befragt.

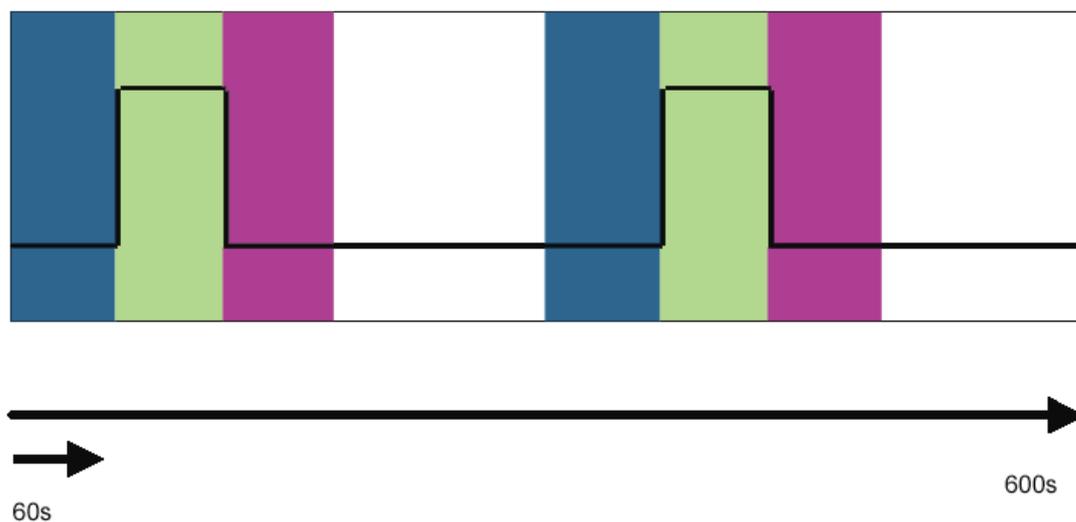


Abbildung 13: Versuchsprotokoll der vestibulären kalorischen Stimulation. Auf 60 Sekunden Ruhephase (blau) folgte eine ebenso lange Kühlungsphase (grün). Nach Ende der Reizung war ein Nystagmus bei allen Probanden in den ersten 60 Sekunden nachweisbar (violett). Die schwarze Linie stellt den Verlauf der Stickstoffapplikation dar. Grundlage der statistischen Analyse bildeten Nystagmus- und Ruhephase. Die übrigen Daten wurden verworfen.

3.2.3 MRT-Messungen

Die Messungen wurden mit einem „1,5-Tesla-Siemens-Vision“-Kernspintomographen durchgeführt, der mit einem EPI-Booster aufgerüstet war.

3.2.3.1 EPI-Sequenzen

EPI-Sequenzen (TR = 2 sec, TE = 60 msec, „flip angle“ = 90°, Fov = 256 x 256 mm, Bildmatrix = 64 x 64, Schichtdicke = 5 mm, „gap“ = 0,5 mm) wurden in schräger Schichtführung positioniert, so dass die 16 Schichten den supratentoriellen Teil des Gehirns mit Ausnahme des antero-inferioren Frontallappens bedeckten (Abbildung 14). Die Sequenz erlaubte es, 16 Einzelbilder in eine Bildmatrix zu schreiben und somit die Limitierung des Siemens-Systems auf 128 Messzeitpunkte zu umgehen. Ein EPI-„run“ des Stimulationsprotokolls beinhaltete 300 EPI-Akquisitionen.

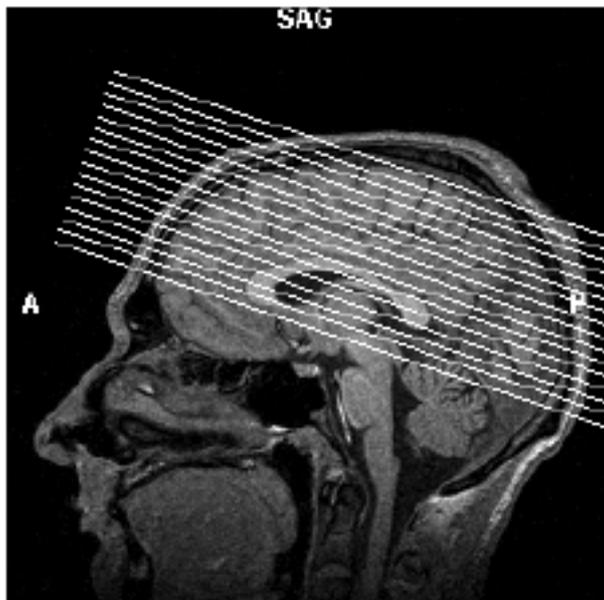


Abbildung 14: Schichtführung der EPI-Sequenzen bei einer repräsentativen Versuchsperson (saggitale Ansicht; Proband sh).

3.2.3.2 T1-Sequenzen

Zur anatomischen Orientierung und 3D-Rekonstruktion kamen drei verschiedene T1-Sequenzen zur Anwendung. Jede Sitzung beinhaltete eine hochauflösende T1-gewichtete 3D-MP-Rage-Messung (TR = 9,7 msec, TE = 4 msec, „flip angle“ = 90°, Fov = 256 x 256 mm, „voxel size“ 1 x 1 x 1 mm, 190 „slices“), um eine Transformation der EPI-Daten in den dreidimensionalen

Raum und anschließend eine Datenanalyse, die verschiedene Sitzungen integriert (s.u.), zu ermöglichen. Zur visuellen Kontrolle der räumlichen Transformation wurde eine zweidimensionale T1-gewichtete Messung (TR = 900 msec, TE = 14 msec, „pixel size“ 2 x 2 mm, 16 „slices“) in gleicher Schichtführung wie die EPI-Sequenz durchgeführt.

In der ersten Sitzung wurde statt der MP-Rage von jeder Versuchsperson eine hochauflösende 3D-Flash-Sequenz (TR = 20 msec, TE = 5 msec, „flip angle“ = 30°, Fov = 256 x 256mm, „voxel size“ 1 x 1 x 1 mm, 190 „slices“) gemessen, die als Grundlage der Kortex-Rekonstruktion und -auffaltung diente.

3.2.4 Datenanalyse

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der von Professor R. Göbel (Maastricht) entwickelten Software „Brainvoyager 4.1“[©].

3.2.4.1 Anatomische Messungen

Die T1-gewichteten anatomischen Datensätze dienten als Grundlage der verschiedenen „Realignment“-Prozesse (2D-T1, 3D-MP-Rage) und der graphischen Überlagerung der funktionellen EPI-Daten auf die rekonstruierte 3D-Flash.

3.2.4.2 Funktionelle Messungen

Die jeweils ersten vier Bilder einer EPI-Messung wurden aufgrund des ungesättigten T1-Signals verworfen. Nach dem Einlesen der übrigen 300 Aufnahmen des vestibulären Protokolls wurden diese mit den Daten der in gleicher Schichtführung durchgeführten T1-Messung überlagert (2D-2D-Alignment), wie auf Abbildung 15 veranschaulicht wird.

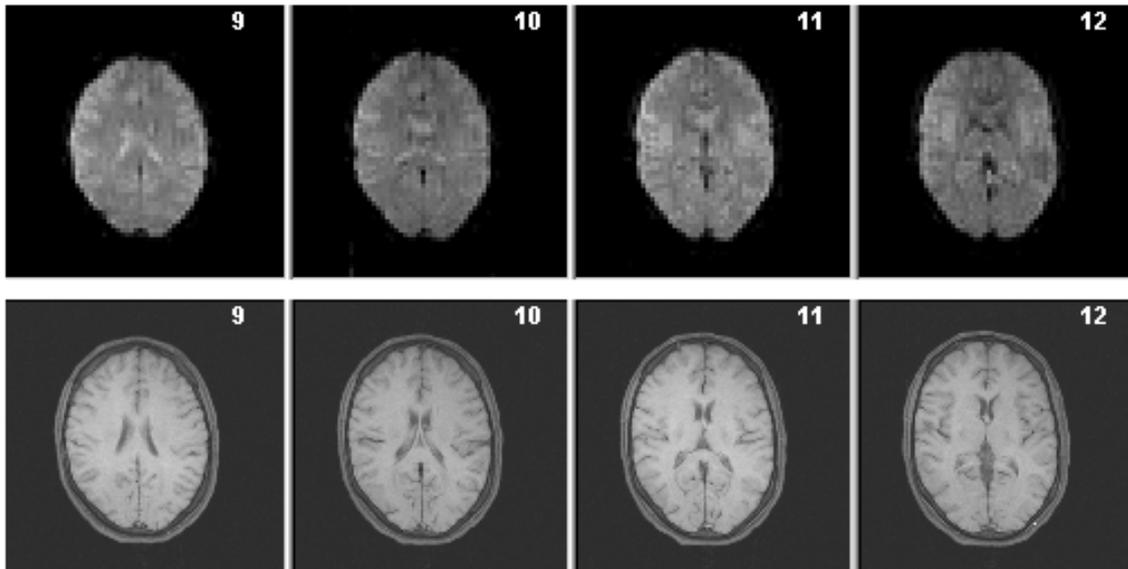


Abbildung 15: Alignment der EPI-Daten mit der T1-Sequenz. Da beide Aufnahmen in gleicher Schichtführung aufgenommen wurden, kann der funktionelle EPI-Datensatz (oben) mit dem anatomischen (unten) überlagert werden.

Das halbautomatische 2D-3D-Alignment, bei dem die funktionellen Daten anhand der in den Rohdaten enthaltenen Schichtpositionsparameter („Headerinformationen“) in den dreidimensionalen Raum der MP-Rage-Aufnahme transformiert werden, konnte visuell durch den hochauflösenden zweidimensionalen T1-Datensatz kontrolliert bzw. bei geringen Verschiebungen entsprechend modifiziert werden. Eine weitere räumliche Transformation, die die MP-Rage in eine deckungsgleiche Position mit der in der ersten Sitzung akquirierten 3D-Flash brachte (3D-3D-Alignment), erfolgte durch einen in der Software integrierten automatischen Prozess, dessen Ergebnis wiederum der visuellen Kontrolle unterlag. Dies diente als Basis für die Überlagerung der an den individuellen Probanden erhobenen zweidimensionalen funktionellen Datensätze („slice time courses“), die aufgrund der verschiedenen Alignment-Prozesse in dreidimensionale sogenannte „volume time courses“ (vtc) verrechnet wurden, auf ein und dieselbe anatomische Referenzmessung (3D-Flash).

Somit konnten die in verschiedenen Sitzungen gewonnenen Ergebnisse nach statistischer Analyse (s.u.) in funktionellen und anatomischen Bezug zueinander gesetzt werden.

3.2.4.3 Statistische Analyse

Preprocessing

Um Artefakte zu reduzieren, die durch minimale Positionsveränderungen des Kopfes während der Messungen oder durch lineare Signalabfälle des BOLD-Signals entstehen konnten, mussten vor der Korrelationsanalyse verschiedene Schritte der Datenprozessierung („preprocessing“) durchgeführt werden.

Zunächst durchliefen die „volume time courses“ eine an allen drei Raumebenen (x; y; z) orientierte Bewegungskorrektur, woraufhin „runs“, die eine Verschiebung von > 2 mm in mindestens einer Koordinate aufwiesen, von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu optimieren, fand eine in der funktionellen Kernspintomographie übliche räumliche Glättung der Daten mit einem Gauss-Filter statt (FWHM = 2; entspricht zwei funktionellen Voxeln). Lineare Trends im Signalverlauf wurden entfernt.

Allgemeines Lineares Modell

Die von Bandettini beschriebene Auswertungstechnik, die die Errechnung der jeweiligen Korrelationen des zeitlichen BOLD-Signalverlaufs der funktionellen Daten mit dem Stimulationsprotokoll zum Gegenstand hat (98), konnte im Rahmen des „Allgemeinen Linearen Modells“ (ALM) (99) erweitert werden. Die Grundlagen dieser multiplen Regressionsanalyse sollen hier kurz dargestellt werden.

Sei y_{ij} das geglättete MRI-Signal des Voxels j in der Meßwiederholung i . Dann ist das ALM für y_{ij} durch die folgende multivariante Regressionsgleichung gegeben:

$$y_{ij} = g_{i1}\beta_{1j} + g_{i2}\beta_{2j} + \dots + g_{iK}\beta_{Kj} + e_{ij}. \quad (1)$$

Voraussetzung des ALM ist, dass die Fehler e_{ij} zwischen den Bedingungen unabhängig und normalverteilt sind. Die Koeffizienten g_{iK} bilden K Spaltenvektoren, die den Signalverlauf (insbesondere seinen Anstieg in den experimentellen Bedingungen) nach den Hypothesen des Experimentators vorhersagen. Sie werden deswegen als „Prädiktoren“ bezeichnet. Das Modell besitzt K unbekannte Parameter β für jedes Voxel j , die durch Minimierung der Fehler e_{ij} bestimmt wird. Dazu wird die Gleichung in Matrixschreibweise formuliert:

$$Y = G\beta + e. \quad (2)$$

\mathbf{Y} ist die fMRI-Datenmatrix; sie besitzt eine Spalte für jedes Voxel und eine Reihe für jede Meßwiederholung. Die Designmatrix \mathbf{G} besteht aus den Koeffizienten \mathbf{g}_{iK} . $\boldsymbol{\beta}$ ist die Parametermatrix mit Spaltenvektoren \mathbf{b}_j für die \mathbf{K} Parameter des Voxels j . Zur Lösung von Gleichung (2) wird die Methode der kleinsten Quadrate verwendet. Dabei wird jene Parametermatrix $\boldsymbol{\beta}$ bestimmt, für die $\mathbf{e}'\mathbf{e}$ minimiert wird:

$$\mathbf{e}'\mathbf{e} = (\mathbf{Y}-\mathbf{G}\boldsymbol{\beta})'(\mathbf{Y}-\mathbf{G}\boldsymbol{\beta}) = \min. \quad (3)$$

Wird $\mathbf{e}'\mathbf{e}$ nach \mathbf{B} differenziert und die Ableitung gleich Null gesetzt, resultiert die Matrix \mathbf{b} :

$$\mathbf{b} = (\mathbf{G}'\mathbf{G})^{-1}\mathbf{G}'\mathbf{Y}. \quad (4)$$

Für jede der experimentellen Bedingungen wurde ein Prädiktor $\mathbf{g}(\mathbf{i})$ definiert. Im ersten Schritt wurde der Referenzvektor $\mathbf{r}_{\text{vestibular}}(\mathbf{i})$ durch „Dummykodierung“ bestimmt: Allen Messungen \mathbf{i} während der Kontrollbedingung „baseline“ wurde der Wert 0 zugeordnet, allen Messzeitpunkten während der experimentellen Bedingung „vestibular“ wurde der Wert 1 zugeordnet.

Im zweiten Schritt wurden diese Referenzvektoren mit einer empirisch für das **Areal V1** gewonnenen hämodynamischen Impulsantwortfunktion \mathbf{h} gefaltet, um mit $\mathbf{g}_{\text{vestibular}}(\mathbf{i})$ die Signalantwort aktivierter Areale möglichst realistisch zu modellieren (100):

$$\mathbf{g}(\mathbf{i}) = \mathbf{r}(\mathbf{i}) \cdot \mathbf{h}(\mathbf{i}), \quad (5)$$

wobei die kontinuierliche Funktion \mathbf{h} durch

$$\mathbf{h}(t) = [t / T^{(n-1)} e^{-(t/T)}] / [T(n-1)] \quad (6)$$

gegeben ist. Die Phasenverschiebung der Antwort wurde mit $n = 2,5$ und die Zeitkonstante ihres Anstiegs mit $T = 1,25 \text{ s}^{-1}$ festgelegt (90).

In der fMRI-Datenmatrix \mathbf{Y} wurden alle „volume time courses“ eines Probanden aneinander gehängt, nachdem diese zuvor z-transformiert wurden, um den Einfluss unterschiedlicher Ausgangs-Signalintensitäten von einem Sequenz-Durchlauf zum nächsten zu eliminieren. Aus \mathbf{b} wurde für jedes Voxel j der multiple Korrelationskoeffizient \mathbf{R}_j bestimmt.

Die Vorteile der Implementierung des ALM in der funktionellen Kernspintomographie wurden ausführlich von Friston diskutiert (101).

3.2.4.4 Graphische Oberflächenrekonstruktion und Auffaltung des Gehirns

Die dreidimensionale Rekonstruktion der individuellen Kortexoberflächen erfolgte in mehreren Schritten anhand der individuellen 3D-Flash-Datensätze der Probanden.

Zunächst musste eine graphische Markierung der weissen Substanz durchgeführt werden (Segmentierung), die in jeder Schicht der drei Raumebenen unter visueller Kontrolle stattfand (siehe Abbildung 16a). Nach Entfernung von Hirnstamm und Kleinhirn wurde ein dreidimensionales Skelett der segmentierten weissen Substanz erstellt, auf welches nun in mehreren halbautomatischen Prozessen die graue Substanz rekonstruiert werden konnte (Abbildung 16b). Dabei war wieder eine visuelle Kontrolle nötig, da Artefakte durch den schwer beurteilbaren Übergang zu den Hirnhäuten vermieden werden sollten. Nach mehreren graphischen Glättungen und einem strengen Vergleich mit den zugrunde liegenden Flash-Daten entstand ein graphisch frei bewegliches Referenzmodell des Probandengehirns (Abbildung 16c). Dieses konnte nun entfaltet werden, wobei die gyrale und sulcale Oberflächenstruktur durch ein spezifisches Schattierungsmuster erhalten blieb. Die Entfaltung erfolgte durch multiple Glättungen des rekonstruierten Referenzmodells.

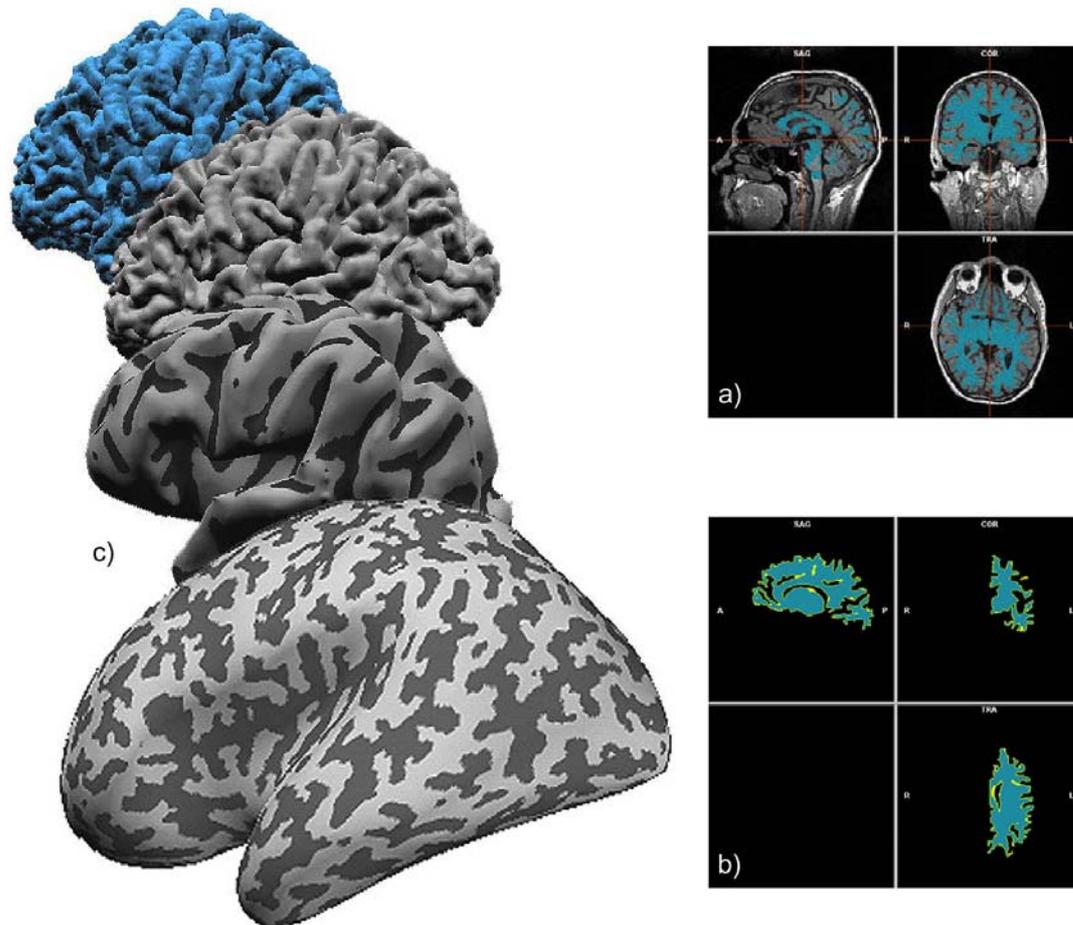


Abbildung 16a-c: Graphische Rekonstruktion der Kortexoberfläche. Dargestellt ist die Segmentierung der weißen Substanz mit der „Brainvoyager“-Software (blaue Bereiche). Die Begrenzungen der einzelnen Gyri und Sulci wurden manuell markiert (a). Das Skelett der weißen Substanz (b) diente als Grundlage zur Rekonstruktion (s.u.). Der Teil (c) stellt die Rekonstruktion und Glättung des in (a) und (b) dargestellten segmentierten Datensatzes. Zuerst wurde die graue Substanz auf das dreidimensionale Skelett (blau) rekonstruiert. Die nachfolgenden Glättungsschritte bestanden aus jeweils circa 2000 einzelnen graphischen Glättungen. Mit jedem Probandendatensatz wurde dieser Prozess einmal durchgeführt, um mit dem unten dargestellten Modell eine optimale Projektionsfläche für die funktionellen Daten zu erstellen.

3.2.4.5 Darstellung der Daten auf der dreidimensionalen Kortexoberfläche

Bei gegebener statistischer Schwelle konnte das auf den 3D-Flash-Datensatz projizierte Aktivierungsmuster wiederum auf dem rekonstruierten und entfalten Oberflächenmodell des jeweiligen Probandengehirns dargestellt werden. Die minimal dargestellte Arealgröße entsprach einer Fläche von 16 mm^2 , die wiederum der Projektion zweier funktioneller Voxel auf die entfaltete Kortexoberfläche entsprach.

3.2.4.6 Gruppenanalyse

Um einen statistischen Vergleich der Datensätze zu ermöglichen, musste die interindividuelle Varianz der einzelnen Probandenhirne ausgeglichen werden. Hierzu wurde durch Mittelung aller in den „Talairach“-Raum transformierten individuellen Flash-Aufnahmen ein standardisierter Normraum berechnet, der die Darstellung der jeweiligen 3D-Flash-Datensätze auf einer dreidimensionalen Schichtaufnahme eines „Gruppenhirn“ erlaubt. Dazu wurde die von der „Brainvoyager 4.1[©]“-Software gebotene Funktion des halbautomatischen „talairach morphings“ verwandt, welche die Transformation der dreidimensionalen anatomischen Datensätze („flash“) der jeweiligen Probanden in den „Talairach“-Raum nach vorheriger manueller Markierung der vorderen und hinteren Kommissur sowie der Hirngrenzen in allen Raumebenen beinhaltet. Der „Talairach“-Raum ist eine durch J. Talairach (1988) entwickelte, standardisierte und mit x-, y- und z-Koordinaten versehene dreidimensionale Matrix, die es nach Transformation individueller Hirnaufnahmen erlaubt, die eingepassten 3D-Flash-Datensätze miteinander zu vergleichen und anhand der Koordinaten die anatomische Lokalisation von Arealen mit signifikantem BOLD-Kontrast-Anstiegs zu identifizieren (102). Diese Methode findet in der funktionellen Bildgebung weitreichende Anwendung (103).

Am „talairachisierten“ Gruppenhirn erfolgte nunmehr die Berechnung der „volume time courses“ (vtc), der Messdurchgänge jedes einzelnen Probanden und die statistische Auswertung mittels des „Allgemeinen Linearen Modells“ nach dem bereits zuvor beschriebenen Prozedere. Die errechneten Aktivierungen mußten bei einer statistischen Schwelle von $p < 10^{-9}$ eine Größe von mindestens 150 Voxel (1 mm^3) aufweisen.

Der im „Brainvoyager 4.1[©]“ integrierte „Talairach brain atlas“ ermöglichte die Ausgabe der Talairach-Koordinaten der Regionen von Interesse mit Angabe der Clustergröße. Die so gewonnenen Charakteristika der Aktivierungen reichten aus, um mit Hilfe des „Talairach Daemon[©]“ und visueller Überprüfung die anatomische Lokalisation der signifikanten BOLD-Kontrast-Anstiege zu ermitteln (Tabelle 4 bis 6). Der „Talairach Daemon[©]“ ist ein datenbankgestütztes Skript, das nach Eingabe der Koordinaten die anatomische Lokalisation und das am nächsten gelegene Brodmann-Areal ausgibt. Gemeinsam mit visueller Kontrolle ist eine sehr genaue anatomische Zuordnung möglich (103).

Die graphische Darstellung der Areale signifikanten BOLD-Kontrast-Anstiegs erfolgte auf einem standardisierten Gehirn des „Montréal Neurological Institute“ (MNI). Dieser von Collins et al. (1998) in einem sehr aufwendigen, teils automatisierten, teils manuellen Prozeß errechnete

dreidimensionale anatomische Datensatz gleicht einem MRT-Phantom des menschlichen Gehirns und wurde aus anatomischen Aufnahmen von zehn Probanden errechnet (104). Das „MNI-Gehirn“ wurde durch unsere Arbeitsgruppe oberflächenrekonstruiert und ermöglichte eine hochauflösende Oberflächendarstellung der funktionellen Daten der Gruppenanalyse.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die bei den Probanden unter kalorischer Stimulation aufgetretenen „klinischen Symptome“ (Schwindel, Bewegungsempfinden, Nystagmus) sowie die in der funktionellen Kernspintomographie ermittelten signifikanten BOLD-Kontrast-Anstiege beschrieben und zusammengefasst.

4.1 Bewegungsempfinden und Nystagmus (EOG)

Alle Versuchsteilnehmer berichteten bei der kalorischer Spülung von moderatem bis starkem Schwindelgefühl, welches in der Regel als Neigung zur nicht stimulierten Seite beschrieben wurde. Bei einigen Probanden trat zudem Eigenbewegungsempfinden in Form eines Drehgefühls um die sagittale oder transversale Körperachse auf. Diese Bewegungsempfindungen begannen bei allen Probanden nach Ende der kalorischen Stimulation und hielten mindestens 90 Sekunden an. Annähernd simultan zu den Bewegungsempfindungen setzte der Nystagmus ein - gemäß EOG durchschnittlich im letzten Drittel der Stimulationsphase - und dauerte circa 90 Sekunden, bei einer durchschnittlichen Geschwindigkeit der langsamen Phase („slow phase velocity“) von $19,8^\circ/\text{sec}$ (Standardabweichung $5,0^\circ/\text{sec}$) (siehe Tabelle 1). Keiner der Teilnehmer berichtete über Schmerzen.

4.2 Individual-Analyse

Im Folgenden werden die bei den einzelnen Probanden beobachteten individuellen Aktivierungsmuster zusammenfassend dargestellt. Die entdeckten Aktivierungsareale werden nach Hirnhälften getrennt abgehandelt, zunächst die rechsthemisphärischen, dann die linkshemisphärischen. Es werden dabei ausschließlich solche Cluster einbezogen, die bei mindestens drei Probanden das statistische Signifikanzniveau ($p < 10^{-9}$) erreichten. Die Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse der BOLD-Kontrast-Analyse einer repräsentativen Versuchsperson bei Stimulation des rechten Gehörganges. Die Tabellen 2 und 3 fassen die Resultate der Individualanalyse aller Versuchsteilnehmer zusammen.

Proband	N. Beginn in sec	N. Ende in sec	N. Dauer in sec	Spv in ° /sec
s-h 1.Spülung	34	152	118	21,333
s-h 2.Spülung	35	147	112	19,666
s-h 3.Spülung	36	119	83	19
s-h 4.Spülung	34	170	136	20
s-g 1.Spülung	82	127	45	19,529
s-g 2.Spülung	22	59	37	11,529
s-g 2.Spülung 2.Periode	110	214	104	11,294
s-g 3.Spülung	93	170	77	15,647
s-g 4.Spülung	43	60	17	13,676
s-g 4.Spülung 2.Periode	113	160	47	12,941
m-k 1.Spülung	43	133	90	12,364
m-k 2.Spülung	46	154	108	11,091
m-vb 1.Spülung	59	161	102	22,667
r-w 1.Spülung	46	154	108	29,6
r-w 2.Spülung	53	142	89	15,6

Tabelle 1: Nystagmus nach kalorischer Stimulation. Dargestellt sind die gemessenen Werte für die Zeitpunkte des Einsetzens und Abklingens des Nystagmus (N.) sowie dessen Gesamtdauer. Die „slow phase velocity“ (spv) wurde durch Messung von zehn repräsentativen Ausschlägen bei maximaler Nystagmusintensität und deren Mittelung gewonnen (Standardabweichung 5 ° / sec).

Rechte Hemisphäre											
Proband		Rw		Sh		Mb		mk		Sg	
	Stimulation	Re.	Li.								
	Kortex Areal										
A	parieto-insulärer Bereich	+	+	+	+	+	+	+	+		+
B	Vordere Insel	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
C	Sulcus temp. sup. post.	+	+	+	+				+	(+)	+
D	Gyrus temp. sup. post.	+	+	+	+						+
E	Dorsolat. parietaler Bereich	+	+	+	+	+	+				
F	Sulcus temporalis inferior		+	+	+					(+)	+
G	Gyrus occipitalis lateralis	+	+	+	+		(+)		+		+
H	Sulcus centralis	+	+	+	+		+	+	+		+
I	Operculum frontoparietale	+	+	+	+	+	+	+		+	
J	Sulcus praecentralis	+	+	+	+		+	+	+		+
K	dorsolateral prefront. Bereich	+	+	+	+	+	+		+		
L	Sulcus cinguli posterior	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
M	Gyrus cinguli anterior	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Tabelle 2: Individual-Analyse der kortikalen Signalanstiege der rechten Hemisphäre bei unilateraler kalorischer Stimulation (Re. - rechts; Li. - links). Die verschiedenen BOLD-Kontrast-Anstiege wurden hierbei visuell den jeweiligen Bereichen (Gyri, Sulci etc.) der einzelnen Probandenhirne zugeordnet, als Referenz diente der Atlas von M. Ono (105). (+) bezeichnet einen BOLD-Kontrast-Anstieg in weniger als 176 benachbarten interpolierten Voxeln bei einem statistischen Schwellenwert von $p < 10^{-9}$.

Linke Hemisphäre											
Proband		Rw		Sh		Mb		mk		Sg	
	Stimulation Kortex Areal	Re.	Li.								
A	parieto-insulärer Bereich	+	+	+	+	+			+		+
B	Vordere Insel	+	+	+	+		+	+	+	+	+
C	Sulcus temp. sup. post.	+		+			+		+	(+)	+
D	Gyrus temp. sup. post.	(+)		+					+		+
E	Dorsolat. parietaler Bereich			+	+						
F	Sulcus temporalis inferior			+		+				(+)	+
G	Gyrus occipitalis lateralis		+	+	+		(+)		+		+
H	Sulcus centralis	+	+	+	+	+	+	+			+
I	Operculum frontoparietale	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
J	Sulcus praecentralis			+	+	+	+		+		+
K	dorsolateral prefront. Bereich		+	+	+				+		
L	Sulcus cinguli posterior	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
M	Gyrus cinguli anterior	+	+	+	+		+	+	+	+	

Tabelle 3: Individual-Analyse der kortikalen Signalanstiege der linken Hemisphäre bei unilateraler kalorischer Stimulation (Re. - rechts; Li. - links). Die verschiedenen BOLD-Kontrast-Anstiege wurden hierbei visuell den jeweiligen Bereichen (Gyri, Sulci etc.) der einzelnen Probandenhirne zugeordnet, als Referenz diente der Atlas von M. Ono (105). (+) bezeichnet einen BOLD-Kontrast-Anstieg in weniger als 176 benachbarten interpolierten Voxeln bei einem statistischen Schwellenwert von $p < 10^{-9}$.

4.2.1 Rechtshemisphärische Aktivierungsareale

Bei allen Versuchsteilnehmern stellten sich im Bereich der rechten Hemisphäre signifikante BOLD-Signal-Anstiege im temporo-parietalen Übergangsbereich (bis in die hintere Insel), im Bereich des *Sulcus centralis*, des *Gyrus frontalis superior*, des Parietallappens, des ventrolateralen Okzipitallappens, der vorderen Insel und des Cingulum dar.

4.2.1.1 Insel und parieto-insulärer Übergang

Im Übergangsbereich zwischen Insel-Region und parietalem Kortex fand sich ein aktiviertes Areal, das überwiegend im *Sulcus lateralis* gelegen ist und sich zum Teil bis zum *Sulcus circularis insulae* ausdehnte (Areal A). Ein zweiter signifikanter BOLD-Signal-Anstieg konnte innerhalb der *Gyri breves* der vorderen Insel (Areal B) analysiert werden. Diese Anstiege konnten bei allen Probanden unabhängig von der Stimulationsseite nachgewiesen werden. Nur bei Proband sg existierte bei rechtsseitiger Spülung im Areal A keine Aktivität.

4.2.1.2 Rechter temporo-parietaler Kortex

Bei vier der Versuchspersonen zeigte sich ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg im posterioren Anteil des *Sulcus temporalis superior* (Areal C), der sich teilweise bis zum *Gyrus temporalis medialis* erstreckte. Dieser Anstieg trat bei zwei der Probanden (mk und sg) nur bei Stimulation der linken Seite auf. Nach kalorischer Reizung der rechten Seite des Probanden sg war lediglich ein nicht-signifikanter Signalanstieg zu beobachten. Drei Teilnehmer (rw, sh und sg) zeigten zusätzlich eine signifikante Signalintensitätssteigerung im posterioren Bereich des *Gyrus temporalis superior* (Areal D). Mit Ausnahme von Proband sg (nur bei linksseitiger Spülung) trat diese Reaktion bei rechts- und linksseitiger Spülung auf. Im Übergang vom *Sulcus postcentralis* zum *Sulcus intraparietalis* (Areal E) konnte bei den Probanden rw, sh und mb bei beidseitiger Spülung ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg beobachtet werden. Weiterhin war bei den Teilnehmern rw, sh und sg ein Aktivitätsfokus im *Sulcus temporalis inferior* erkennbar (Areal F), wobei ein Signalanstieg unter rechtsseitiger Stimulation bei rw ausblieb und bei sg keine signifikante Clustergröße erreicht wurde.

4.2.1.3 Rechter Okzipitallappen

Bei vier Probanden (rw, sh, mk, sg) fanden sich Signalanstiege im anterioren Bereich des *Gyrus occipitalis lateralis* (Areal G), diese traten bei kalorischer Reizung rechts und links auf. Ausgenommen waren Probanden mk und sg, dort blieben bei rechtsseitiger kalorischer Reizung die BOLD-Signal-Anstiege aus. Der fünfte Teilnehmer (mb) wies in diesem Bereich lediglich einen nicht-signifikanten BOLD-Kontrast-Anstieg auf.

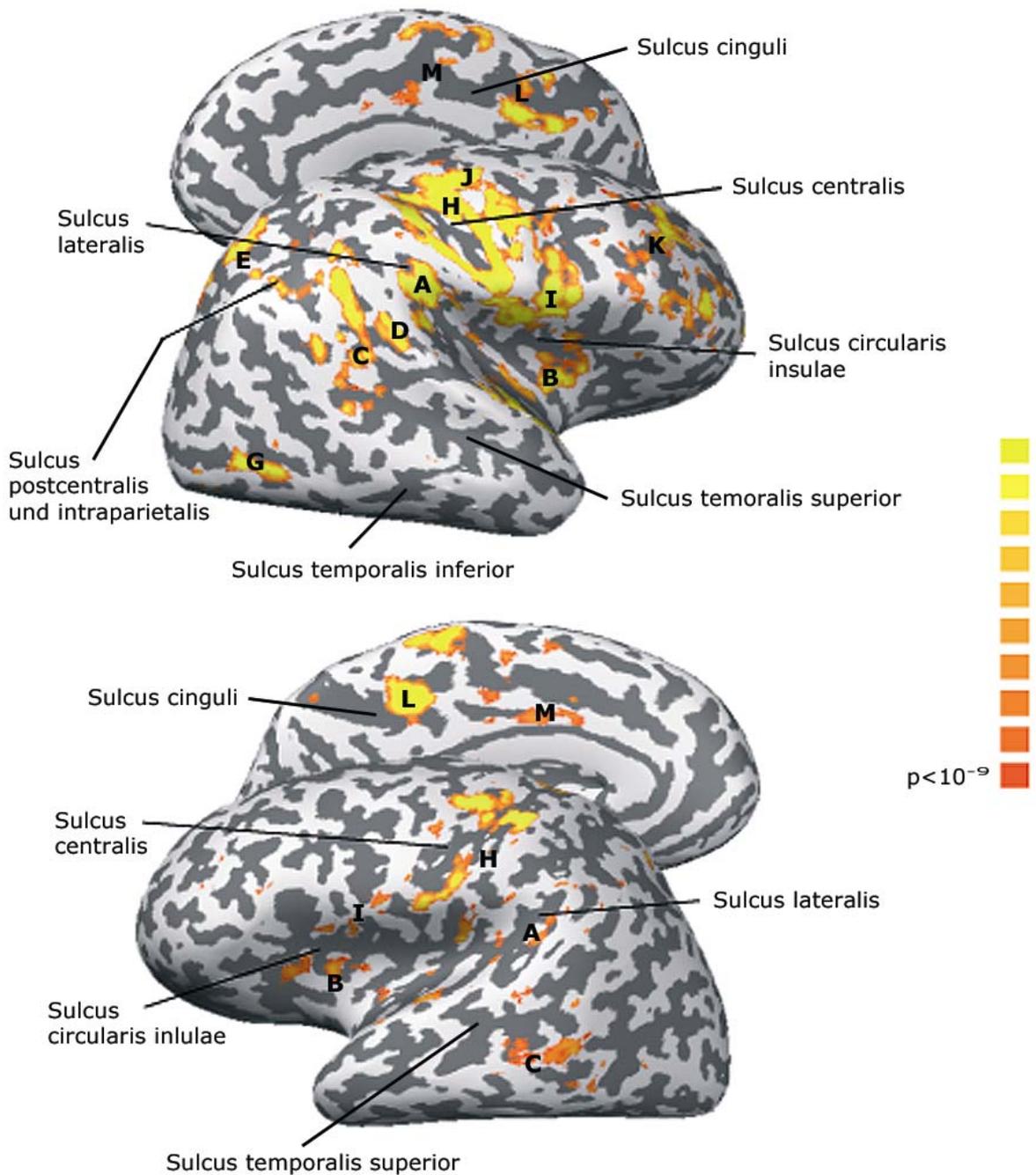


Abbildung 17: Signifikante BOLD-Kontrast-Anstiege nach kalorischer Stimulation rechts bei einer repräsentativen Versuchsperson. Das Signifikanzniveau der BOLD-Kontrast-Anstiege ist farbkodiert dargestellt, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der rechts abgebildeten Skala dem Schwellenwert von $p < 10^{-9}$ entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt. Die in der Abbildungen dargestellten Areale A bis M entsprechen denen des Textes und der Tabellen 2 und 3. Gyri sind hellgrau und Sulci dunkelgrau dargestellt. (oben: rechte Hemisphäre von medial und lateral; unten: linke Hemisphäre von medial und lateral; Proband: rw)

4.2.1.4 Rechter Sulcus centralis und praecentralis

Signifikante BOLD-Signal-Anstiege konnten sowohl im Bereich des *Sulcus centralis* (Areal H) als auch präzentral (Areal J) beobachtet werden.

Die Probanden rw, sh und mk zeigten unabhängig der Spülungsseite Signalanstiege im *Sulcus centralis* und *Sulcus praecentralis*, während mb und sg nur bei linksseitiger Spülung reagierten. Die anatomische Lokalisation des Areals H befand sich im kaudalen (Proband rw, mb, sh) bzw. mittleren (Proband mk, sg) Anteil des *Sulcus centralis*. Präzentrale Aktivierungen (Areal J) waren im mittleren *Sulcus*- und *Gyrus praecentralis* (Proband rw, mb, sh) bzw. im Übergangsbereich zum *Sulcus frontalis superior* (Proband mk, sg) lokalisierbar.

4.2.1.5 Rechter Frontallappen

Das *Operculum frontoparietale* im Bereich des *Gyrus frontalis inferior* (Areal I) stellte eines der Gebiete mit Signalanstieg dar, das sich bei einigen Probanden (rw, sh, mb) bis in die vordere Insel ausbreitete. Bei zwei Probanden (mk, sg) war nur bei rechtsseitiger Spülung eine Antwort zu erkennen, wogegen die Probanden rw, sh, mb unabhängig der Spülungsseite signifikante BOLD-Signale aufzeigten.

Das Areal K befand sich im dorsolateralen präzentralen Kortex im kaudalen Anteil des *Sulcus frontalis medius* und dehnte sich zum Teil bis zum *Gyrus frontalis inferior* aus. Bei drei Probanden (rw, sh, mb) konnte dieses Areal unabhängig von der Spülungsseite und bei der Testperson mk nur bei kalorischer Reizung links nachgewiesen werden.

4.2.1.6 Rechtes Cingulum

Bei allen Versuchspersonen konnten Areale gesteigerter Aktivität im *Pars posterior* des *Sulcus cinguli*, unterhalb des posterioren *Lobulus paracentralis* (Areal L) und im *Pars medialis* (Areal M) des *Gyrus cinguli* identifiziert werden. Lediglich Areal M zeigte bei einem Teilnehmer (sg) bei linksseitiger Stimulation keinen signifikanten Signalanstieg.

Im Gegensatz zu bereits beschriebenen Aktivitätssteigerungen konnte hier keine Hemisphärendominanz festgestellt werden. Zur Veranschaulichung der interindividuellen Gemeinsamkeit in der Lokalisation der Areale L und M dient die Abbildung 18.

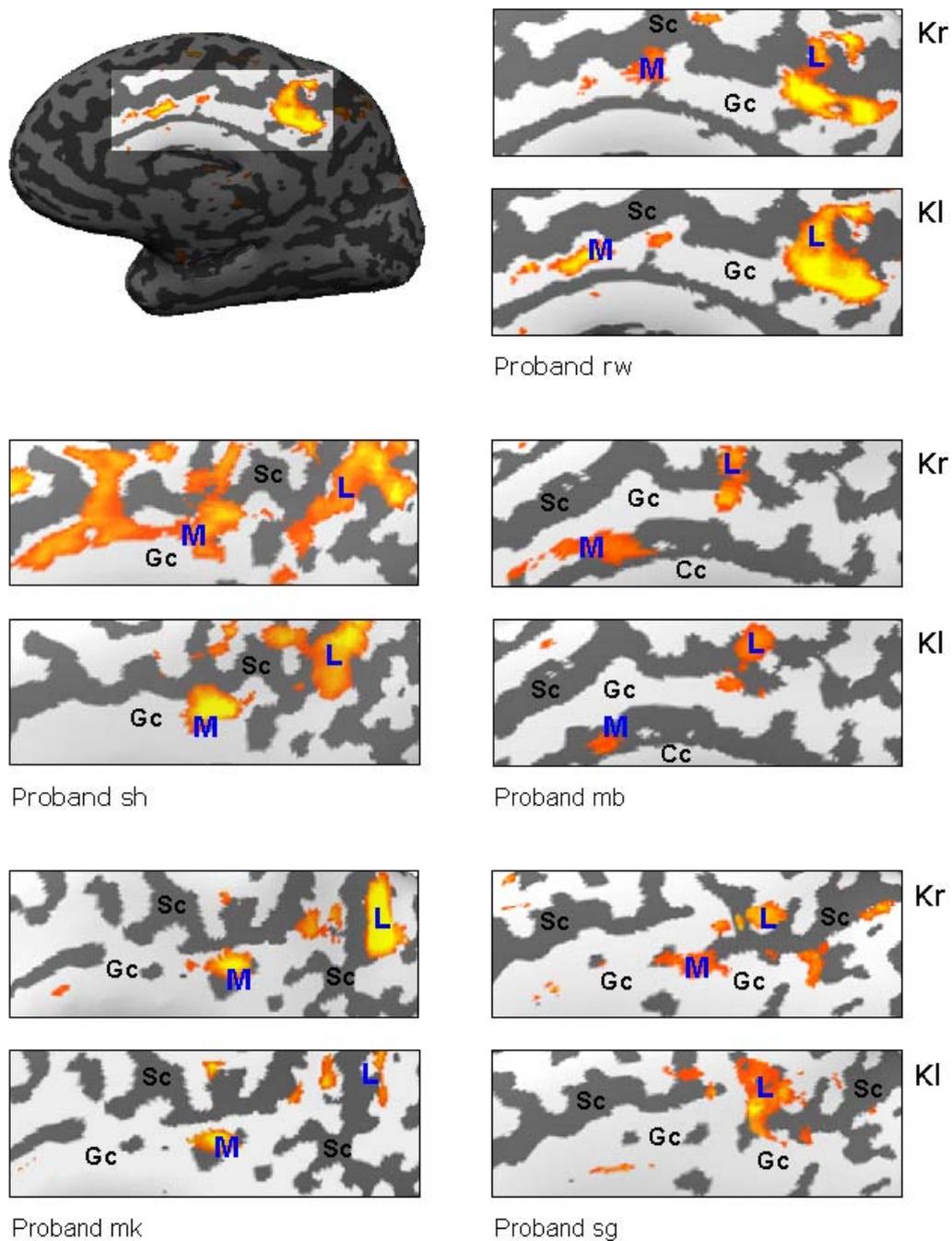


Abbildung 18: Ausschnittsvergrößerungen des rechten medialen Kortex der einzelnen Versuchspersonen, die die symmetrische Aktivierung der medialen Hemisphären zeigt. Die jeweils obere Darstellung zeigt das Aktivierungsmuster bei rechtsseitiger kalorischer Reizung (Kr); die untere bei linksseitiger (Kl). Die Farbkodierung des Signifikanzniveaus der BOLD-Signale entspricht der in den Abbildungen 17 sowie 21 bis 23 dargestellten Farbskala mit einem statistischen Schwellenwert von $p < 10^{-9}$. Anatomische Strukturen: Sc - *Sulcus cinguli*; Gc - *Gyrus cinguli*; Cc - *Corpus callosum*.

4.2.2 Linkshemisphärische Aktivierungsareale

Auf der linken Hemisphäre wurde ein ähnliches Aktivierungsmuster wie auf der rechten Hemisphäre lokalisiert. Alle zuvor beschriebenen Aktivierungsareale im Bereich der rechten Hemisphäre stellten sich auch auf der linken Hemisphäre dar und erfüllten bei mindestens drei Probanden die Signifikanzkriterien. Wenn auch anatomische Position rechts- und linkshemisphärischer Signalanstiege weitgehend übereinstimmte, zeigten die Areale im Bereich der linken Hemisphäre doch eine auffällig geringere Clustergröße. Eine Ausnahme stellten die medialen Hemisphären dar. Durch die geringere Clustergröße wurde bei einer Reihe linkshemisphärischer Aktivierungsareale das Signifikanzniveau ($p < 10^{-9}$) nicht erreicht. In Abbildung 19 sind die Clustergrößen links- bzw. rechtshemisphärischer Areale bei einem repräsentativen Probanden vergleichend gegenübergestellt.

4.2.3 Interindividuelle anatomische Variabilität der Aktivierungsareale

Die hohe räumliche Auflösung unserer Daten ermöglichte es uns, durch den Vergleich der Aktivierungsmuster der einzelnen Probanden die interindividuelle anatomische Variabilität vestibulär assoziierter Aktivierungsareale beim Menschen zu untersuchen. Hierbei bedienten wir uns lediglich einer nicht-metrischen visuellen Analyse. Im Unterschied zu den übrigen Aktivierungsarealen augenscheinlich relativ konstanter Lokalisation fiel dabei eine große interindividuelle anatomischen Variabilität der Aktivierungsareale im Bereich der rechten Insel-Region auf (siehe Abbildung 20).

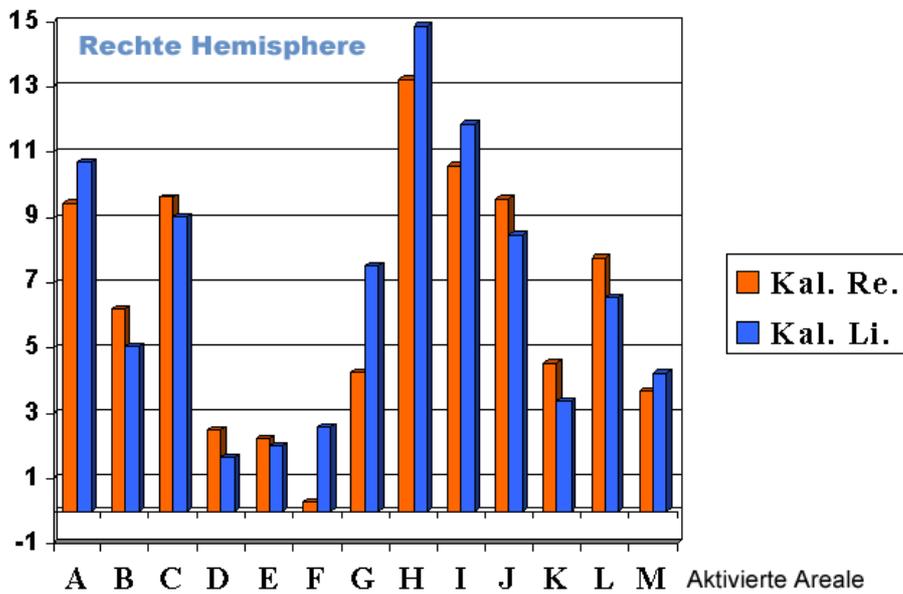
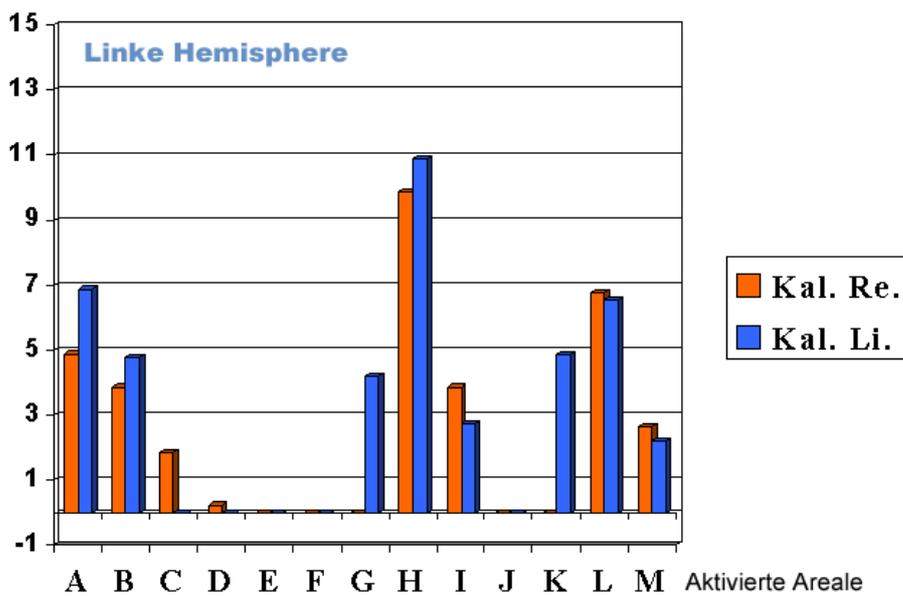
Clustervolumen in 10^2 voxelClustervolumen in 10^2 voxel

Abbildung 19: Darstellung der Clustergröße der Areale A bis M in Voxel (1mm^3) bei individueller Analyse des Probanden „rw“. Als statistischer Schwellenwert wurde $p < 10^{-9}$ zugrunde gelegt.

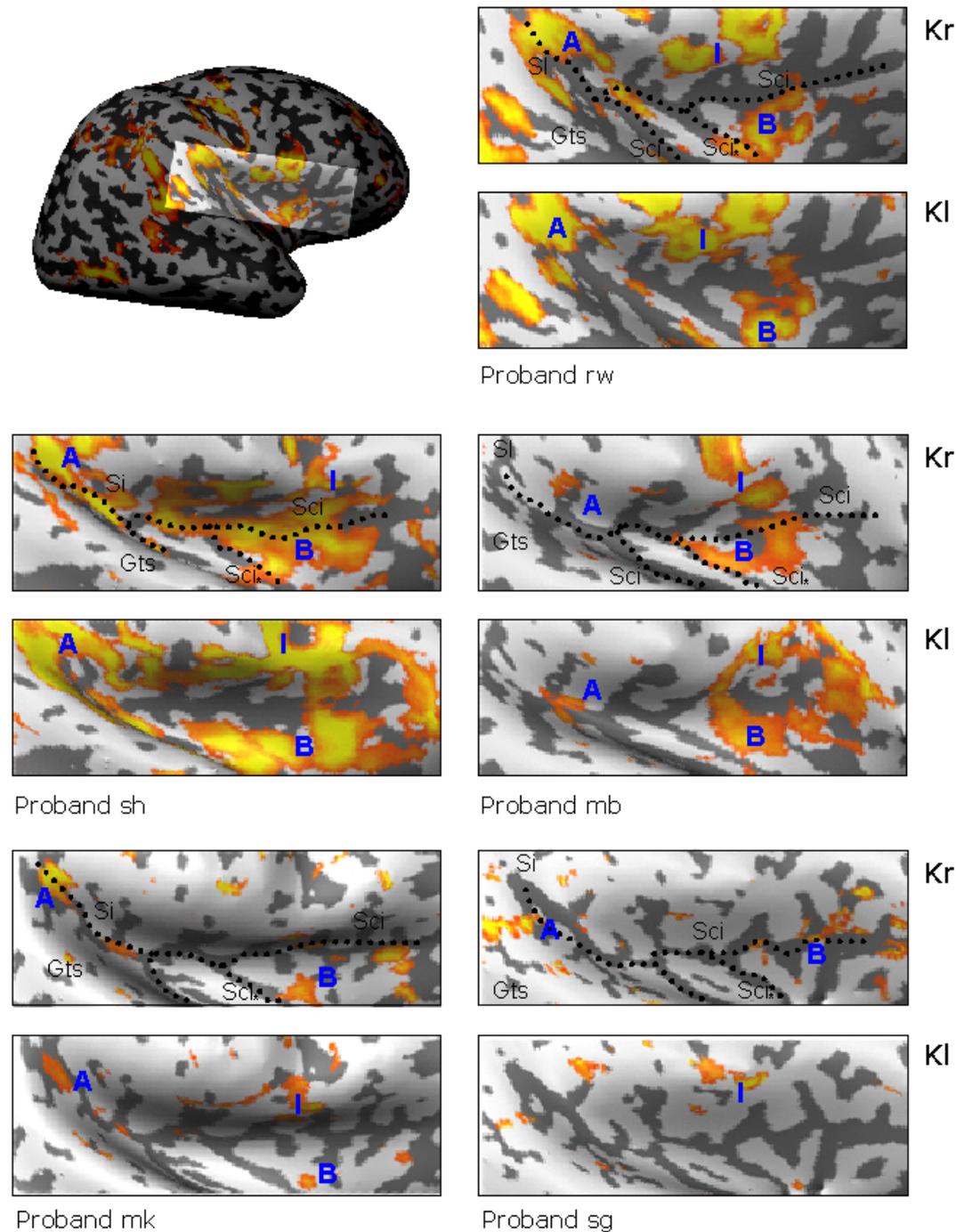


Abbildung 20: Interindividuelle Varianz der Bold-Kontrast-Anstiege auf kalorische Stimulation der Inselregion anhand einer Ausschnittsvergrößerung der rechten Insel-Region der einzelnen Versuchspersonen. Die Farbkodierung des Signifikanzniveaus der BOLD-Signale entspricht der in den Abbildungen 17 sowie 21 bis 23 dargestellten Farbskala mit einem statistischen Schwellenwert von $p < 10^{-9}$. Die jeweils obere Darstellung zeigt das Aktivierungsmuster bei rechtsseitiger kalorischer Reizung (Kr); die untere bei linksseitiger kalorischer Reizung (Kl). Zur anatomischen Orientierung sind die *Sulci insulares* gepunktet markiert. Anatomische Strukturen: SI - *Sulcus lateralis*; Gts - *Gyrus temporalis superior*; Sci* - *Sulcus centralis insulae*; Sci - *Sulcus circularis insulae*.

4.3 Gruppenanalyse

Basierend auf der Einpassung der individuellen 3D-Flash-Datensätze in den „Talarach“-Raum werden im Folgenden die in der Gruppenanalyse ermittelten Aktivierungsmuster bei links- bzw. rechtsseitiger kalorischer Stimulation beschrieben. Dabei erhielten Cluster, deren anatomische Lokalisation bereits mit in der Individual-Analyse gefundenen Aktivierungsarealen übereinstimmten, identische Bezeichnungen. Bei abweichender anatomischer Lokalisation wurden bis dato ungenutzte Buchstaben für die Bezeichnung verwandt. Bei einem statistischen Schwellenwert von $p < 10^{-9}$ mussten die aus den Daten der Gruppenanalyse resultierenden Aktivierungsareale eine Größe von mindestens 150 Voxel (1mm^3) aufweisen. In den Abbildungen 21, 22 und 23 sind die in der Gruppenanalyse entdeckten Aktivierungsareale am aufgefalteten Kortex bzw. auf transversalen Schichtaufnahmen dargestellt. Die Tabellen 4, 5 und 6 stellen die Daten der Gruppenanalyse beider Hemisphären mit Angabe von Clustergröße, „Talairach“-Koordinaten, anatomischer Lokalisation und nächstliegendem Brodmann-Areal (BA) der gefundenenen Aktivierungsareale zusammenfassend dar.

Die Daten der BOLD-Signale im Bereich des Hirnstamms und der Basalganglien wurden lediglich gruppenanalytisch untersucht, da zum einen die in der Individual-Analyse verwendete Software lediglich die Darstellung des Kortex erlaubte und zum anderen aufgrund der geringen anatomischen interindividuellen Varianz dieser Region eine Analyse der Daten im talairachisierten Normraum einen ausreichenden Informationsgewinn versprach.

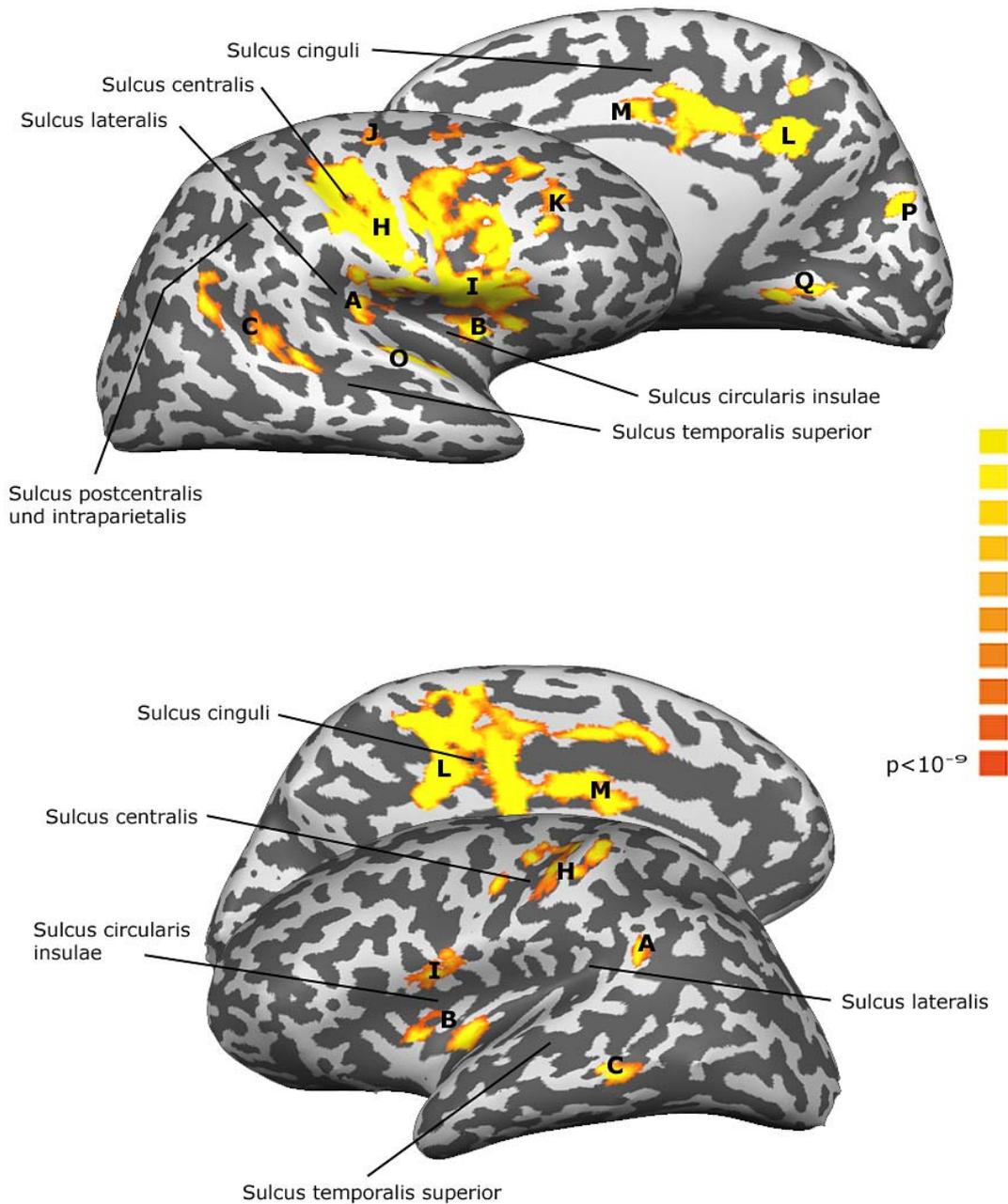


Abbildung 21: Aktivierungsareale bei kalorischer Reizung rechts in der Gruppenanalyse. Das Signifikanzniveau der BOLD-Kontrast-Anstiege ist farbkodiert dargestellt, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der rechts abgebildeten Skala dem statistischen Schwellenwert von $p < 10^{-9}$ entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt. Die in der Abbildung mit A bis Q bezeichneten Areale entsprechen denen des Textes und der Tabellen 4 bis 6. Gyri sind hellgrau und Sulci dunkelgrau dargestellt (oben: rechte Hemisphäre von medial und lateral; unten: linke Hemisphäre von medial und lateral).

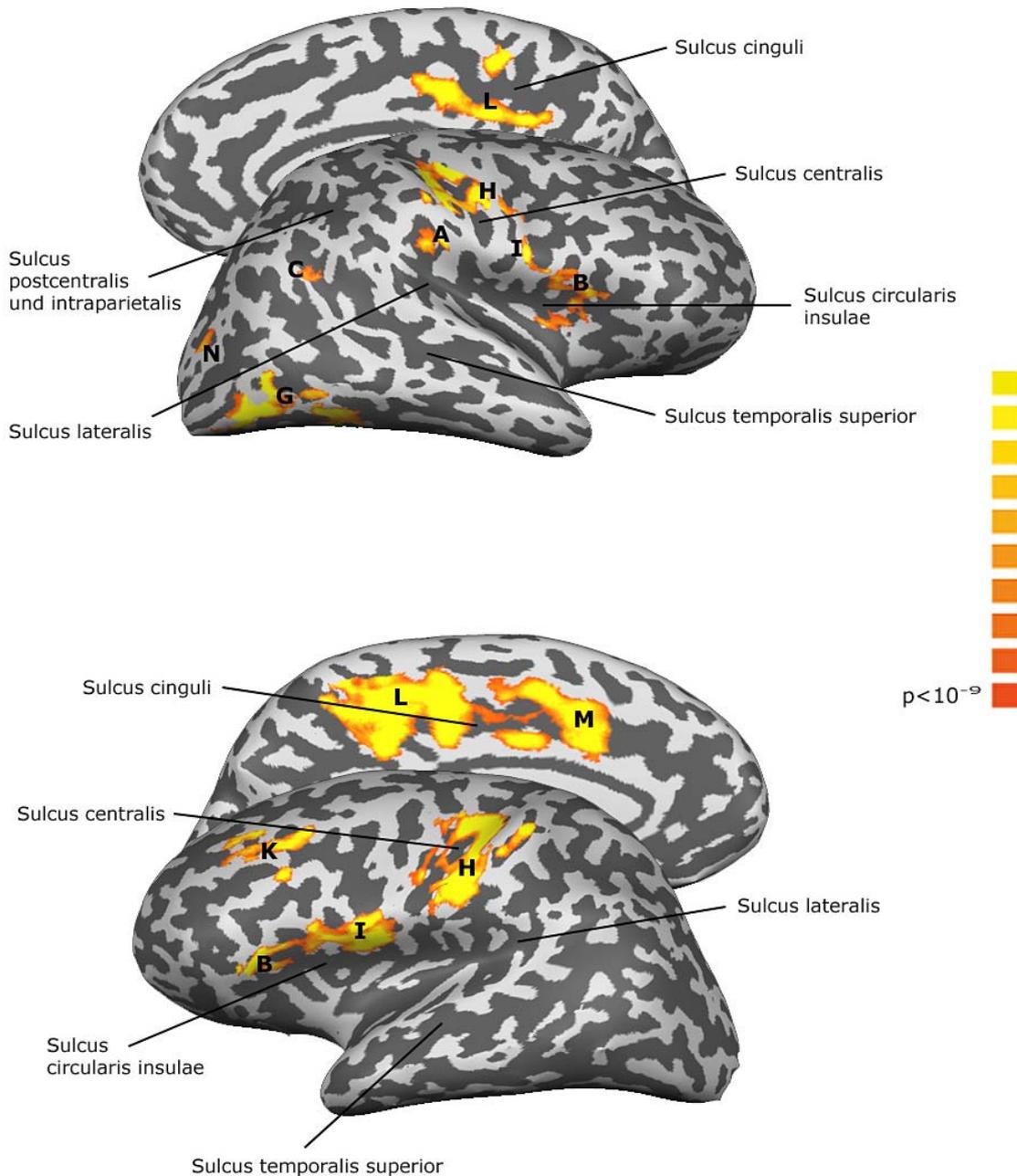


Abbildung 22: Aktivierungsareale bei kalorischer Reizung links in der Gruppenanalyse. Das Signifikanzniveau der BOLD-Kontrast-Anstiege ist farbkodiert dargestellt, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der rechts abgebildeten Skala dem statistischen Schwellenwert von $p < 10^{-9}$ entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt. Die in der Abbildung dargestellten Areale A bis Q entsprechen denen des Textes und der Tabellen 4 bis 6. Gyri sind hellgrau und Sulci dunkelgrau dargestellt (oben: rechte Hemisphäre von medial und lateral; unten: linke Hemisphäre von medial und lateral).

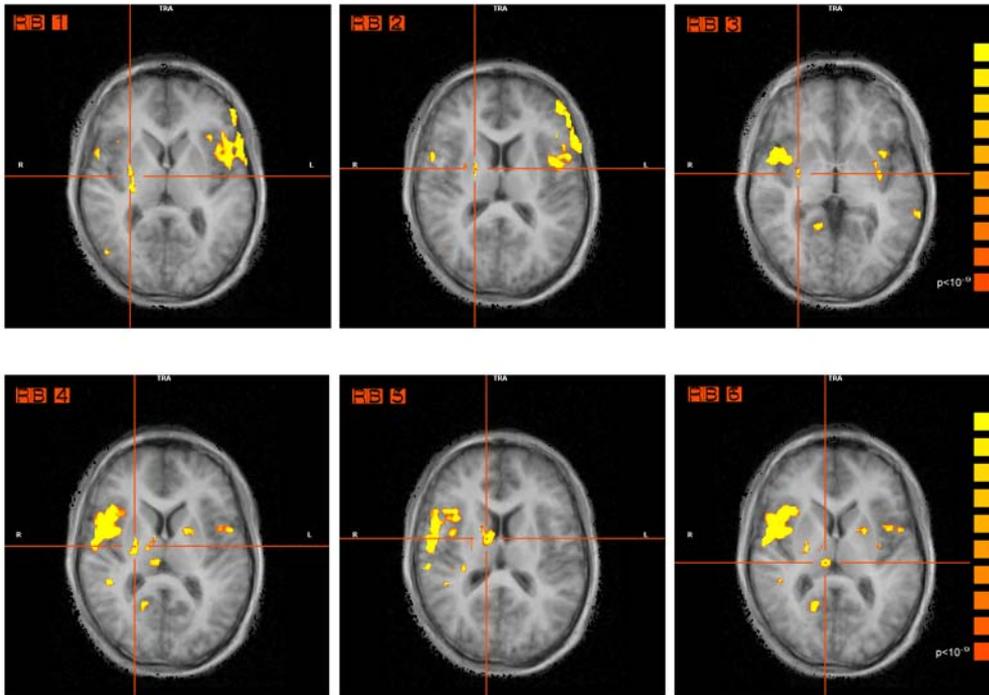


Abbildung 23: Axiale Schichtaufnahmen der gruppenanalytisch anhand des 3D-Flash-Datensatzes ermittelten Signalanstiege. Das Signifikanzniveau der BOLD-Kontrast-Anstiege ist farblich dargestellt, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der rechts abgebildeten Skala dem statistischen Schwellenwert von $p < 10^{-9}$ entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt. Die Bezeichnungen der im roten Fadenkreuz fokussierten Areale im linken oberen Bildrand entsprechen denen des Textes und der Tabellen 4 bis 6.

4.3.1 Aktivierungsareale der rechten Hemisphäre

In der Gruppenanalyse der rechten Hemisphäre zeigten sich signifikante BOLD-Signal-Anstiege im Bereich des temporo-parietalen Übergangs (bis in die hintere Insel-Region), der vorderen Insel, des *Sulcus centralis* und *Gyrus praecentralis*, des Temporallappens, des Parietallappens, des ventro-lateralen Okzipitallappens, des Cingulum sowie *Gyrus frontalis medialis*. Darüber hinaus zeigten sich BOLD-Signalanstiege im Bereich der Stammganglien (*Putamen*, *Nucleus Caudatus* und *Nucleus Lentiformis*) und des Thalamus rechts. Im Folgenden werden diese Aktivierungsareale einzeln abgehandelt.

4.3.1.1 Rechte Insel und parieto-insulärer Übergang

Gruppenanalytisch stellte sich in der hinteren Inselregion (*Ramus posterior* des *Sulcus lateralis*, im Übergang zum parietalem Kortex) ein Aktivierungsareal in enger Nachbarschaft zum *Gyrus supramarginalis* und *Operculum frontoparietale* dar (Areal A).

Außerdem zeigte sich ein signifikanter BOLD-Signal-Anstieg im Bereich der *Gyri breves II* der vorderen Insel (Areal B). Bei beiden Regionen war der Signalanstieg unabhängig von der Stimulationsseite erkennbar.

4.3.1.2 Rechter temporo-parietaler Kortex

Im Bereich des rechten temporo-parietalen Kortex existierten unabhängig von der Stimulationsseite signifikante Signalanstiege im dorsalen Anteil des *Sulcus temporalis superior* nahe dem *Gyrus angularis* (Areal C). Bei rechtsseitiger Spülung erstreckte sich dieses Areal noch deutlich weiter nach vorn. Des Weiteren stellte sich bei rechtsseitiger Spülung ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg im medialen Anteil des *Sulcus temporalis superior*, direkt an die *Gyri longus insulae* angrenzend, dar (Areal O). Zudem fand sich bei linksseitiger Stimulation ein signifikantes BOLD-Signal im parietalen Bereich, das sich bis in den kaudalen Wall des *Sulcus intraparietalis* ausdehnte (Areal N).

4.3.1.3 Rechter Okzipitallappen

Im Bereich des rechten Okzipitallappens wurde bei linksseitiger kalorischer Stimulation ein Aktivierungsareal im lateralen Anteil des *Gyrus occipitalis inferior*, das sich bis in die posterioren Abschnitte des *Sulcus occipitotemporalis* ausbreitete (Areal G), festgestellt. Bei rechtsseitiger Stimulation wurden zudem BOLD-Kontrast-Anstiege im Bereich des *Cuneus* (Areal P) und des *Gyrus lingualis* (Areal Q) beobachtet. Dabei lag Areal P in der Nähe des hinteren Walls des *Sulcus parieto-occipitalis*, während Areal Q bis in den *Sulcus calcarinus* hineinreichte.

4.3.1.4 Rechter *Sulcus centralis* und *praecentralis*

Unabhängig von der Stimulationsseite zeigten sich vergleichsweise große Aktivitätsherde in der Zentralregion der rechten Hemisphäre. Signifikante BOLD-Signal-Anstiege konnten dabei sowohl im Bereich des *Sulcus centralis* (Areal H) als auch im Bereich des *Sulcus praecentralis* (Areal J) beobachtet werden. Areal H, im kaudalen und mittleren Anteil des *Sulcus centralis* gelegen und den *Gyrus centralis* und *Gyrus praecentralis* miteinschließend, wies bei ipsilateraler Reizung einen deutlich stärkeren Signalanstieg auf.

4.3.1.5 Rechter Frontallappen

Im Bereich des rechten Frontallappens wurde unabhängig von der Stimulationsseite ein Aktivierungsareal im Bereich des *Operculum frontoparietale* nachgewiesen (Areal I). Dieses Areal ist der *Pars opercularis* des *Gyrus frontalis inferior* direkt benachbart und zeigte bei rechtsseitiger Spülung deutliche Ausdehnung in Richtung der *Pars triangularis* des *Gyrus*

frontalis inferior. Darüber hinaus stellte sich bei rechtsseitiger Stimulation ein im dorsolateralen präzentralen Kortex gelegenes Areal (Areal K) dar, das sich vom kaudalen Anteil des *Sulcus frontalis medius* zum Teil bis zum *Gyrus frontalis inferior* erstreckte.

4.3.1.6 Rechtes Cingulum

Sowohl bei links- als auch bei rechtsseitiger kalorischer Reizung konnte in der Gruppenanalyse ein ausgedehntes Aktivierungsareal (Areal L) in der *Pars posterior* des Cingulum nachgewiesen werden, dass im hinteren Teil des *Sulcus cinguli* in Höhe des *Lobulus paracentralis* gelegen ist. Ferner zeigte sich weiter anterior (nahe des *Sulcus paracentralis*) auf dem *Gyrus cinguli* ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg bei rechtsseitiger Spülung.

4.3.1.7 Rechte Basalganglien und Thalamus

Neben kortikalen Aktivierungsarealen waren gruppenanalytisch auch Aktivierungsareale im Bereich der Stammganglien bzw. des Thalamus der rechten Hemisphäre sichtbar. So waren bei linksseitiger kalorischer Reizung signifikante Signalanstiege im Gebiet des *Putamen* (RB 1) bzw. des *Globus pallidus lateralis* (RB 2) erkennbar, während bei rechtsseitiger Reizung die *Nuclei pulvinares* des Thalamus (RB 6), der *Nucleus caudatus* (RB 5), das *Putamen* (RB 3) sowie der *Globus pallidus lateralis* (RB 4) BOLD-Kontrast-Anstiege aufwiesen.

4.3.2 Aktivierungsareale der linken Hemisphäre

In der Gruppenanalyse der linken Hemisphäre zeigten sich ebenfalls signifikante BOLD-Kontrast-Anstiege im Bereich des temporo-parietalen Übergangs (bis in die hintere Insel-Region), der vorderen Insel, des *Sulcus centralis* und *Gyrus praecentralis*, des Temporallappens, des Parietallappens, des ventro-lateralen Okzipitallappens, des Cingulums sowie *Gyrus frontalis medialis*, der Stammganglien (*Putamen*, *Nucleus Caudatus* und *Nucleus Lentiformis*) und des Thalamus. Wie in der Individual-Analyse fiel auch hier die deutlich schwächer ausgeprägte Aktivierung der linken gegenüber der rechten Hemisphäre auf. Im Unterschied zur Individual-Analyse wurden im Bereich des Okzipitallappens keinerlei signifikante Signalanstiege nachgewiesen. Die einzelnen Areale werden im Folgenden der Reihe nach abgehandelt.

4.3.2.1 Linke Insel und parieto-insulärer Übergang

Im Bereich des parieto-insulären Übergangs (*Gyrus supramarginalis* nahe des posterioren Pols des *Sulcus lateralis*) war bei rechtsseitiger Stimulation ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg zu beobachten (Areal A). Darüber hinaus stellte sich ein Areal im rostralen Anteil des *Sulcus*

circularis insulae dar (Areal B), dass sowohl bei links- als auch rechtsseitiger Stimulation signifikante Signalanstiege aufwies.

4.3.2.2 Linker temporo-parieto-okzipitaler Kortex

Im Bereich des *Gyrus temporalis medius* im linken posterioren Temporallappens wurde gruppenanalytisch nur bei rechtsseitiger Spülung ein signifikanter BOLD-Signal-Anstieg nachgewiesen (Areal C).

4.3.2.3 Linker *Sulcus centralis* und *praecentralis*

In Bereich der linken Zentralregion stellten sich sowohl bei rechts- als auch bei linksseitiger Stimulation ein vergleichsweise ausgedehntes Aktivierungsareal im kranialen Anteil des *Gyrus postcentralis* dar, das bis in den *Sulcus centralis* hineinreichte (Areal H). Hierbei war der Signalanstieg bei ipsilateraler kalorischer Reizung stärker ausgeprägt.

4.3.2.4 Linker Frontallappen

Sowohl bei rechts- als auch linksseitiger Stimulation wurde gruppenanalytisch ein Aktivierungsareal im *Operculum frontoparietale* gefunden (Areal I). Dieses Areal lag der *Pars opercularis* des *Gyrus frontalis inferior* eng benachbart und breitete sich bei linksseitiger Spülung weiter in Richtung der *Pars triangularis* des *Gyrus frontalis inferior* aus. Ein weiteres Aktivierungsareal (Areal K) konnte nur bei linksseitiger Stimulation festgestellt werden und umfasste den Bereich des mittleren Walls des *Gyrus frontalis medius* sowie Teile des *Sulcus frontalis medius* und *superior*.

4.3.2.5 Linkes Cingulum

Sowohl bei rechts- als auch bei linksseitiger Stimulation zeigten sich analog zur rechten Hemisphäre Signalanstiege im vorderen und hinteren Cingulum (Areal M bzw. L).

4.3.2.6 Linke Basalganglien und Thalamus

Bei rechtsseitiger Stimulation war im Putamen der linken Hemisphäre (LB 1) ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg beobachtbar.

Rechte Hemisphäre						
Kalorische Reizung links						
VOI - Cluster	Cluster Größe	Talairach-Koordinaten			Anatomische Region	Brodmann-Areal
A	385	52	-19	32	Parieto-insulärer Bereich	BA 40, range=2, Graue Substanz [s]
B	646	37	13	8	Vordere Insel	BA 13, range=3, Graue Substanz
C	167	39	-48	29	Sulcus temporalis superior posterior	BA 39, range=1, Graue Substanz [s]
G	656	43	-71	-2	Gyrus occipitalis lateralis	BA 19, range=4, Graue Substanz [s]
H	1175	42	-12	43	Sulcus centralis	BA 2, range=4, Graue Substanz
I	403	53	6	13	Operculum fronto-parietale	BA 44, range=3, Graue Substanz
N	196	34	-78	16	Sulcus intraparietalis	BA 19, range=5, Graue Substanz
L	1172	6	-32	39	Sulcus cinguli posterior	BA 31, range=3, Graue Substanz
RB 1	704	28	-9	6	Putamen	Range=1, Graue Substanz
RB 2	177	20	-3	13	Putamen/Globus pallidus lateralis	Range=1, Graue Substanz

Tabelle 4: Aktivierungsareale der rechten Hemisphäre bei kalorischer Stimulation links in der Gruppenanalyse ($p < 10^{-9}$) mit Angabe der Clustergrößen, Talairach-Koordinaten, anatomischer Lokalisation und nächstliegendem Brodmann-Areal (BA) ($p < 10^{-9}$). Die Talairach-Koordinaten beziehen sich hierbei auf den „center of gravity“ (das heisst dem geometrischen Mittelpunkt). Mindestgröße der Cluster 150 Voxel. Die „range“ bezeichnet den in der „Talairach Daemon“[©]-Datenbank gefundenen Abstand zwischen der zentralen Talairach-Koordinate des aktivierten Areals und dem nächstgelegenen Brodmann-Areal in Millimeter. RB = rechte Basalganglien.

Rechte Hemisphäre						
Kalorische Reizung rechts						
VOI - Cluster	Cluster Größe	Talairach-Koordinaten			Anatomische Region	Brodmann-Areal
A	524	37	-22	19	Parieto-insulärer Bereich	BA 13, range=2, Graue Substanz
B	741	37	4	4	Vordere Insel	BA 13, range=1, Graue Substanz
Y	786	53	-3	6	Gyrus temp. sup. ant.	BA 22, range=3, Graue Substanz
C	978	48	-39	16	Sulcus temp. sup. Post.	BA 13, range=5, Graue Substanz
H	1973	47	-6	36	Sulcus centralis	BA 02, range=6, Graue Substanz
I	1132	45	10	11	Operculum fronto-parietale	BA 44, range=3, Graue Substanz
J	334	29	-9	49	Sulcus praecentralis	BA 06, range=1, Graue Substanz
K	558	37	31	31	Dorsolat. prefrontaler Bereich	BA 09, range=1, Graue Substanz
L	1220	5	-17	38	Sulcus cinguli posterior	BA 24, range=1, Graue Substanz
M	966	5	-39	39	Gyrus cinguli medialis	BA 31, range=1, Graue Substanz
P	446	12	-70	33	Cuneus	BA 19, range=1, Graue Substanz
Q	594	15	-50	3	Gyrus lingualis	BA 30, range=3, Graue Substanz
RB 3	155	29	-7	0	Putamen	range=1, Graue Substanz
RB 4	348	23	-9	9	Putamen/Globus pallidus lateralis	range=1, Graue Substanz
RB 5	864	11	-2	14	Nucleus caudatus	range=1, Graue Substanz
RB 6	280	8	-22	7	Thalamus posterior-medial	range=1, Graue Substanz

Tabelle 5: Aktivierungsareale der rechten Hemisphäre bei kalorischer Stimulation rechts in der Gruppenanalyse ($p < 10^{-9}$) mit Angabe der Clustergrößen, Talairach-Koordinaten, anatomischer Lokalisation und nächstliegendem Brodmann-Areal (BA). Die Talairach-Koordinaten beziehen sich hierbei auf den „center of gravity“ (das heisst dem geometrischen Mittelpunkt). Mindestgröße der Cluster 150 Voxel. Die „range“ bezeichnet den in der „Talairach Daemon“-Datenbank gefundenen Abstand zwischen der zentralen Talairach-Koordinate des aktivierten Areals und dem nächstgelegenen Brodmann-Areal in Millimeter. RB = rechte Basalganglien

Linke Hemisphäre						
Kalorische Reizung links						
VOI - Cluster	Cluster Größe	Talairach-Koordinaten			Anatomische Region	Brodmann-Areal
B	634	-40	22	3	Vordere Insel	BA 45, range=2, Graue Substanz
H	1023	-46	-16	40	Sulcus centralis	BA 04, range=5, Graue Substanz
I	590	-47	1	9	Operculum fronto-parietale	BA 44, range=3, Graue Substanz
K	496	-34	31	34	Dorsolat. präfrontaler Bereich	BA 9, range=3, Graue Substanz
L	1337	-13	16	32	Cingulum posterior	BA 32, range=1, Graue Substanz
M	995	-6	-32	40	Cingulum anterior	BA 31, range=3, Graue Substanz
Kalorische Reizung rechts						
A	320	-57	-44	27	Parieto-insulärer Bereich	BA 40, range=1, Graue Substanz
B	744	-33	7	3	Vordere Insel	BA 13, range=1, Graue Substanz
C	430	-57	-38	-1	Gyrus temporalis medius	BA 21, range=3, Graue Substanz
H	749	-45	-14	43	Sulcus centralis	BA 04, range=1, Graue Substanz
I	849	-41	7	7	Operculum fronto-parietale	BA 44, range=3, Graue Substanz
L	997	-12	-34	39	Cingulum posterior	BA 31, range=2, Graue Substanz
M	789	-2	9	31	Cingulum anterior	BA 24, range=3, Graue Substanz
LB 1	818	-27	-2	3	Putamen	Range=1, Graue Substanz

Tabelle 6: Aktivierungsareale der linken Hemisphäre bei links- bzw. rechtsseitiger kalorischer Stimulation in der Gruppenanalyse ($p < 10^{-9}$) mit Angabe der Clustergrößen, Talairach-Koordinaten, anatomischer Lokalisation und nächstliegendem Brodmann-Areal (BA). Die Talairach-Koordinaten beziehen sich hierbei auf den „center of gravity“ (das heisst dem geometrischen Mittelpunkt). Mindestgröße der Cluster 150 Voxel. LB = linke Basalganglien.

5 Diskussion

5.1 Vestibulär assoziierte Areale im humanen Kortex

Unser Wissen um kortikale vestibuläre Informationsverarbeitung und Prozesse der räumlichen Orientierung beim Menschen basiert immer noch mehrheitlich auf Hypothesen, die im Wesentlichen auf der Interpolation von Ergebnissen tierexperimenteller Studien beruhen. Bei Primaten wurde durch Einzellableitungen und Tracer-Injektionen eine Reihe von vestibulär assoziierten Arealen identifiziert und deren Interaktion innerhalb eines kortikalen Netzwerks vestibulärer Informationsverarbeitung untersucht (14). Da beim Menschen derartig invasive Methoden nicht in Frage kommen, gab die Entwicklung der funktionellen Kernspintomographie Grund zur Hoffnung auf ein detaillierteres Verständnis. Durch Wahl der kalorischen Reizung mit Stickstoffgas als Stimulationsmethode versuchten wir bei dieser Studie eine möglichst artefaktfreie und seitengetrennte Darstellung der vestibulär induzierten BOLD-Kontrast-Anstiege zu erreichen, um mit größtmöglicher Präzision die anatomische Lokalisation dieser Areale bestimmen und auch über das Vorliegen von Hemisphärendominanz Aussagen treffen zu können.

Es gelang uns, eine Reihe von kortikalen Arealen zu identifizieren, die BOLD-Signal-Anstiege auf kalorische Stimulation zeigten und offenbar an vestibulärer Informationsverarbeitung beteiligt sind. Im Folgenden werden diese Regionen einzeln behandelt und die Daten unserer Studie zu bisherigen Arbeiten über vestibulär assoziierte Kortexareale in Bezug gesetzt. Dabei wird insbesondere auf die Areale eingegangen, deren anatomische Lokalisation eine Zuordnung zu bereits bekannten vestibulär assoziierten Arealen erlaubte (Abbildung 24).

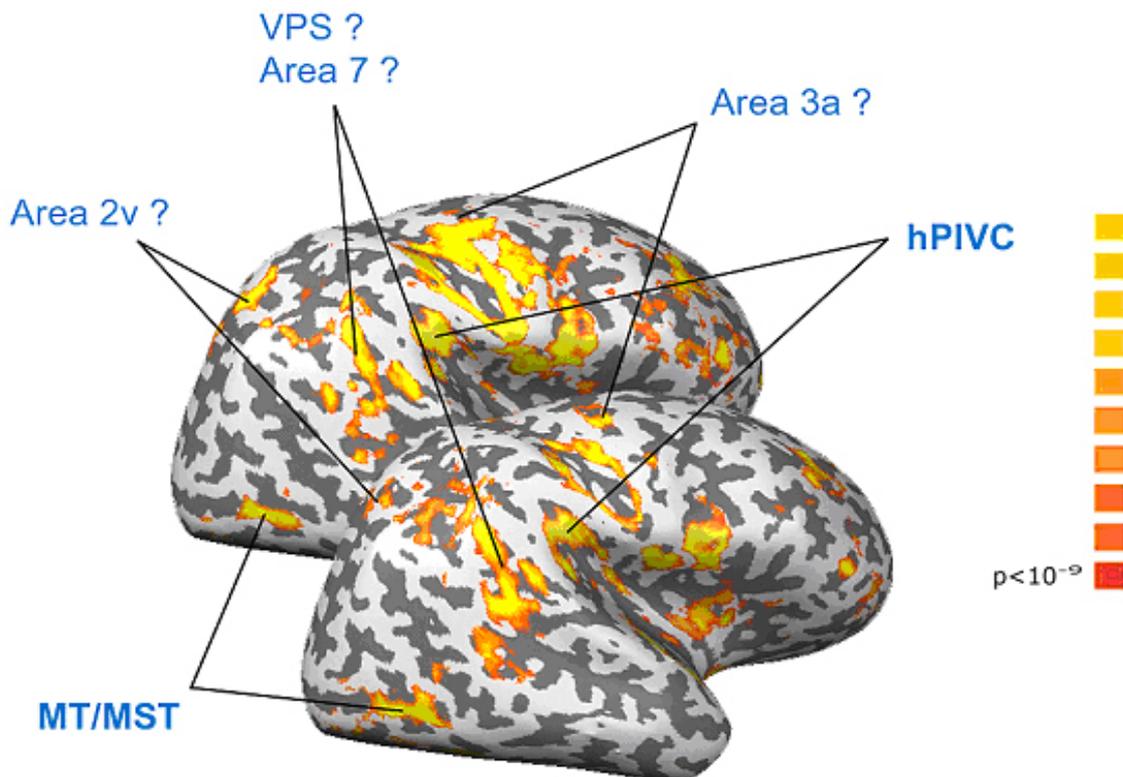


Abbildung 24: Zuordnung der von uns identifizierten vestibulär induzierten BOLD-Kontrast-Anstiege zu aus tierexperimentellen Studien bekannten vestibulär assoziierter Kortexregionen. Das statistische Signifikanzniveau der BOLD-Kontrast-Anstiege ist farbkodiert dargestellt, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der rechts abgebildeten Skala dem Schwellenwert von $p < 10^{-9}$ entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt.

5.1.1 Parieto-insulärer Kortex

Bei allen Probanden stellte sich bihemisphärisch ein Aktivierungsareal am Übergang des hinteren insulären Kortex zum parietalen Kortex im Bereich des *Sulcus lateralis* ein Aktivierungsareal dar (Areal A), das sich bei einzelnen Versuchspersonen nach anterior bis an den hinteren Pol des *Sulcus circularis insulae* ausdehnte. In weitgehend analoger Lokalisation fand sich auch in der Gruppenanalyse ein Signalanstieg in diesem Bereich.

Guldin und Grüsser (1998) beschrieben ein tief im *Sulcus lateralis* gelegenes retro-insuläres Areal mit vestibulären Afferenzen, das nur minimale räumliche Variabilität zwischen verschiedenen Affenspezies aufwies und in Tracer-Injektionsstudien eine Verbindung zum vestibulären Kernkomplex erkennbar machte (14). Circa 50 Prozent der Neuronenpopulation dieses als PIVC bezeichneten Areals zeigte bei Einzelzelleitungen an Makaken (*Macaca*

fascicularis) und Totenkopffaffen (*Saimiri Sciureus*) eine Aktivierung durch vestibuläre Reize, während die übrigen Neurone dieser Region sich durch visuelle, optokinetische und somatosensorische Stimuli aktivieren ließen. Damit verfügt PIVC über den größten Anteil vestibulärer Neuronen aller bisher mit dem vestibulären Kortex in Verbindung gebrachter Hirnregionen und wird dementsprechend als kortikale Kernregion mit Schlüsselstellung für die vestibuläre Informationsverarbeitung beim Affen aufgefasst (14). Akbarian et al. (1993) untersuchten in zwei Studien die kortikofugalen bzw. thalamo-kortikalen Verbindungen von PIVC an *Saimiri Sciureus* und identifizierten eine Vielzahl efferenter Bahnen, durch die das Areal möglicherweise (via *Nuclei vestibulares*) regelnden Einfluss auf vestibulo-okulare, vestibulo-spinale und optokinetische Reflexe nimmt (27). Afferenzen von verschiedenen Thalamuskernen zu PIVC hingegen dienen vermutlich integrativen Prozessen bei der Kontrolle und Koordination der Kopfbewegung.

Brandt et al. (1994) fanden in einer Studie an Patienten mit Läsionen der hinteren Inselregion Hinweise darauf, dass dieses Areal auch beim Menschen an vestibulärer Informationsverarbeitung beteiligt ist (43). Hierbei wiesen die Patienten eine Beeinträchtigung der Wahrnehmung der subjektiven Vertikale mit abnormen Kippung zur kontralateralen Seite auf. Eine weitere am Menschen unter neurochirurgischen Bedingungen durchgeführte Studie zeigte, dass sich durch Stimulation im parieto-insulären Übergangsbereich Rotations-, Translations- und ungerichtete Bewegungsempfindungen auslösen lassen. Das von den Autoren als „TPSVC“ („temporo-peri-sylvian vestibular cortex“) bezeichnete Stimulationsareal reicht allerdings bis tief in den Temporal- und Parietallappen hinein und scheint unterschiedliche Einzelregionen zusammenzufassen (106). Beide Arbeiten liefern Anhaltspunkte dafür, dass die hintere Inselregion des Menschen ein humanes Homolog des PIVC-Areals des Primaten-Kortex enthält.

Zudem erbrachten SPECT- und PET-Studien Hinweise darauf, dass die hintere Inselregion des Menschen ein humanes Homolog des PIVC-Areals des Primaten-Kortex enthält. Hierbei wurde unter kalorischer vestibulärer Stimulation ein Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) in diesem Bereich nachgewiesen (41;44). Allerdings ließ sich das Aktivierungsareal in der PET-Untersuchung nicht präzise lokalisieren: der Anstieg des rCBF umfasste die gesamte Inselregion und Teile des oberen Parietallappens (Abbildung 8). Ein wesentlicher Faktor hierfür mag die räumliche „Glättung“ und Normierung im Rahmen der Gruppenanalyse gewesen sein. Zur Vermeidung von wiederholten Messungen bei einzelnen Probanden ist dieses Vorgehen bei der strahlenbelastenden Positronenemissionstomographie allerdings unerlässlich. Aktivierungen

im Bereich der hinteren Insel bzw. des parieto-temporalen Übergangs wurden des Weiteren in zwei Studien unter galvanisch-vestibulärer Stimulation belegt (45;47). Die Ergebnisse der erstgenannten Studie wurden kürzlich von der gleichen Arbeitsgruppe reproduziert - wobei sich bemerkenswerterweise nur in der individuellen Analyse signifikante BOLD-Kontrast-Anstiege im Bereich der hinteren Insel beobachten ließen, da in der Gruppenanalyse mangels Überlappung der Aktivierungsareale der einzelnen Probanden das Signifikanzniveau verfehlt wurde (46).

In Hinblick auf die angeführten Studien gehen wir davon aus, dass das Areal A im Bereich des *Sulcus lateralis* das humane Homolog des parieto-insulären vestibulären Kortex (hPIVC) repräsentiert. Zudem fanden sich Hinweise für eine starke interindividuelle anatomische Varianz dieses Areals (siehe Abbildung 20).

Sowohl im Rahmen der Individual- als auch der Gruppenanalyse zeigte sich auf beiden Hemisphären zusätzlich ein Aktivierungsareal im Bereich der *Gyri breves* der vorderen Insel (Areal B). Ein vestibulär sensitives Areal in dieser Region ist bisher weder bei Tieren noch beim Menschen beschrieben. Allerdings wiesen Dieterich et al. (1998) nach, dass sich beim Menschen durch (vestibulären eng verwandte) optokinetische Stimuli Bereiche der vorderen Insel aktivieren lassen (107). Sie vermuteten eine Beteiligung der Region an der Generierung und Kontrolle von Augenbewegungen bei der räumlichen Orientierung und stützten sich dabei auf tierexperimentell beschriebene Projektionen des Thalamus zur vorderen Insel (108;109). Auch Kim et al. (1999) entdeckten bilaterale Aktivierungen im Bereich der vorderen Insel bei Prozessen der räumlichen Aufmerksamkeit (110). Davis et al. (1998) hingegen stellten Aktivierungen der vorderen Inselregion in Zusammenhang mit der Differenzierung schmerzhafter von nicht schmerzhaften Temperaturreizen (111). Eine nozizeptiv bedingte Aktivierung scheidet in unserem Falle allerdings aus, da keiner der Probanden über Schmerzen berichtete und die Spülungsphase nicht in die statistische Analyse einbezogen wurde. Zusammenfassend lässt sich bezüglich des Areals B kein Zusammenhang zu bisher beschriebenen vestibulär assoziierten Kortexarealen herstellen.

5.1.2 Temporallappen

Im Bereich des Temporallappens zeigte die Mehrzahl der Probanden sowohl rechts- als auch linkshemisphärisch Aktivitätsfoki im posterioren Bereich des *Gyrus temporalis superior* und *Sulcus temporalis superior* unter zumindest einer Reizbedingung (Areal C/D). Im Bereich der

rechten Hemisphäre war der Signalanstieg in der *Pars posterior* des *Sulcus temporalis superior* (Areal C) auch in der Gruppenanalyse stimulationsseitenunabhängig signifikant. Im Bereich der linken Hemisphäre stellte sich dieses Areal gruppenanalytisch weiter vorn auf dem *Gyrus temporalis medialis* dar und zeigte nur bei rechtsseitiger Stimulation einen signifikanten BOLD-Kontrast-Anstieg.

Des Weiteren war bei drei Versuchsteilnehmern ein Aktivierungsareal im Bereich des *Sulcus temporalis inferior* erkennbar (Areal F). Hierbei war ein deutliches Übergewicht der rechten Hemisphäre hinsichtlich Signifikanz und quantitativer Verteilung zu beobachten. In der Gruppenanalyse ergab sich in diesem Bereich kein signifikanter Signalanstieg.

Aus tierexperimentellen Arbeiten sind bisher drei temporale Zentren der Bewegungswahrnehmung bekannt: das VPS-Areal (14), das „superior-temporale polysensorische Areal“ (STP) (112) und der MT/MST-Komplex (30). Letzterer ist beim Menschen im temporo-okzipitalen Übergangsbereich lokalisiert (113;114) und wird im Kapitel 5.1.4 als okzipitales Areal diskutiert.

Die „visual posterior sylvian area“ (VPS) wurde bei *Saimiri Sciureus* im temporo-parietalen Übergangsbereich posterior von PIVC beschrieben. 30 Prozent der Neuronenpopulation von VPS wiesen vestibuläre Afferenzen auf - visuelle Afferenzen überwogen. Guldin und Grüsse beschrieben VPS daher als überwiegend visuelles Areal mit vestibulärem Einfluss (14). Vanduffel et al. (2001) identifizierten mittels funktioneller Bildgebung ein visuell-bewegungssensitives Areal im posterioren *Sulcus lateralis* des Makaken, das in Verbindung mit dem Grüsser'schen PIVC bzw. VPS-Areal gebracht wurde (115).

Beim Menschen wiesen bereits Mitte des letzten Jahrhunderts klinische Studien auf eine Beteiligung temporaler Areale bei der Bewegungswahrnehmung hin. So führte die intraoperative elektrische Stimulation des *Gyrus temporalis superior* beim wachen Patienten zu Eigenbewegungsempfinden (116). Des Weiteren wurden mit Schwindel und Nystagmus einhergehende fokale epileptische Anfälle im hinteren Temporallappen beobachtet (117). Kahane et al. (2003) lösten beim Menschen durch intrakortikale Stimulation im Bereich des ersten und zweiten *Gyrus temporalis* Bewegungsempfinden aus (106). Darling et al. (2003) zeigten kürzlich in einer Läsionsstudie, dass der Beeinträchtigungsgrad der Wahrnehmung der subjektiven Vertikalen vom Ausmaß der Schädigung im posterioren *Gyrus temporalis superior* abhängt (118).

Auch in verschiedenen fMRI-Studien wurden temporale Aktivierungen bei vestibulärer Stimulation beobachtet. Eine frühe Studie identifizierte einen erhöhten zerebralen Blutfluss in der oberen Temporalregion (41). Sowohl bei galvanischer als auch bei kalorischer Reizung wurde eine Aktivierung im Bereich des *Gyrus temporalis superior* nachgewiesen (46;48). Bense et al. (2001) stellten Aktivierungen im *Gyrus temporalis medius* fest (46). Downar und Mitarbeiter (2000) beschrieben ein multimodales Aktivierungsareal im *Gyrus temporalis medius*, das auf auditorische, somatosensorische und visuelle Stimuli reagierte (119). Bottini et al. (2001) entdeckten ein Areal im *Gyrus temporalis superior* (120), das auf somatosensorische und vestibuläre Reize ansprach (119;120). Ferner fanden Dieterich et al. (2003) in einer PET-Studie Signalanstiege im Bereich des *Sulcus temporalis superior* mittels kalorischer Reizung (50).

Alle aufgeführten Studien belegen, dass der Temporallappen bei der Verarbeitung von vestibulären bzw. multimodalen Bewegungsreizen eine wichtige Rolle spielt. Auch unsere Ergebnisse - insbesondere die der Gruppenanalyse - stützen diese Annahme. Eine Zuordnung der von uns identifizierten temporalen Aktivierungsareale zu bereits bekannten vestibulär assoziierten Kortexarealen ist im Unterschied zum parieto-insulären Kortex jedoch problematisch. Zum einen erschwert die relativ große interindividuelle Variabilität der anatomischen Lokalisation von Areal C bzw. D eine eindeutige Korrelation. Zum anderen ist bezüglich der vestibulären Signalverarbeitung im temporalen Kortex insgesamt noch unklar, ob beim Menschen überhaupt anatomisch getrennte Bereiche (im Sinne eines humanen VPS- und STP-Areals) existieren oder vielmehr ein großes multimodales Zentrum vorliegt. Gerade zu VPS liegen bisher nur wenig gesicherte Daten vor.

5.1.3 Parietallappen

Im Bereich des Parietallappens der rechten Hemisphäre wurde bei drei Probanden ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg im Bereich des Übergang vom *Sulcus postcentralis* zum *Sulcus intraparietalis* der rechten Hemisphäre sowohl bei rechts- als auch bei linksseitiger Stimulation beobachtet (Areal E), wobei die anatomische Variabilität vergleichsweise stark ausgeprägt war. Im Bereich der linken Hemisphäre zeigte dieses Areal nur bei einem Probanden einen signifikanten Signalanstieg.

Zudem wurde gruppenanalytisch ein Aktivierungsareal im Bereich des kaudalen Pols des *Sulcus intraparietalis* der rechten Hemisphäre identifiziert (Areal N).

Aufgrund tierexperimenteller Arbeiten wurden bisher vier verschiedene parietale Areale in Bezug zu Bewegungswahrnehmung und multimodalen räumlichen Koordinationsprozessen gesetzt. Und zwar die beim Makaken an der Grenze des *Gyrus temporalis superior* zum Parietallappen gelegene Area 7, das kranial von Area 7 im *Sulcus intraparietalis* lokalisierte „laterale intraparietale Areal“ (LIP), die beim Rhesusaffen im vorderen kaudalen Anteil des *Sulcus intraparietalis* gelegene Area 2v (19;29) und das in der Tiefe des *Sulcus intraparietalis* im posterior-parietalen Kortex gelegene Areal „ventral-intraparietale Areal“ (VIP). Verschiedene Studien belegen den multimodalen Charakter des posterioren Parietallappens. Während Area 7 sowohl zu Vestibularis- und Thalamuskernen (19;121) als auch zu höhergeordneten, in kognitive Prozesse eingebundene Hirnregionen wie dem Cingulum und dem *Gyrus parahippocampalis* Verbindungen besitzt und durch vestibuläre und optokinetische Reize stimulierbar ist (122), weist LIP Projektionen zu okulomotorischen Zentren im Hirnstamm und Kortex auf (123). Andersen schlug daher die Bezeichnung „parietales Augenfeld“ für LIP vor (124). Snyder et al. (1998) beobachteten eine funktionelle Trennung der eng benachbart gelegenen Areale Area 7 und LIP bei der Eigen- und Fremdbewegungswahrnehmung. Während Area 7 vor allem vestibuläre „körperbezogene“ Signale verarbeitete, war LIP mit der Analyse visueller und okulomotorischer „umweltbezogener“ Daten verantwortlich. Erst das Zusammenspiel der beiden Zentren ermöglicht die räumliche Orientierung und Navigation (125).

Auch für das beim Rhesusaffen im vorderen kaudalen Anteil des *Sulcus intraparietalis* gelegene Areal 2v wurde multimodale Aktivierung durch vestibuläre, optokinetische und propriozeptiv-somatosensorische Reizen nachgewiesen (17;18;26;126).

Verschiedene Studien legen nahe, dass beim Menschen ein Homolog zu Areal 2v existiert. Müri et al. (1996) beschrieben ein im mittleren Bereich des *Sulcus intraparietalis* (BA 39-40) gelegenes „parietales Augenfeld“, dass BOLD-Kontrast-Anstieg bei sakkadischen Augenbewegungen zeigte (127). Kim et al. (1999) wiesen in einer weiteren fMRI-Studie mittels Konjunktions-Analyse nach, dass sowohl endogen als auch exogen bedingte Verschiebungen der räumlichen Aufmerksamkeit eine Aktivierung in dieser Region bewirken (110). Auch Suzuki et al. (2001) identifizierten mittels kalorisch vestibulärer Reizung funktionell-kernspintomographisch einen rechtsdominanten Aktivitätsherd im *Sulcus intraparietalis*, der mit dem Areal 2v des Rhesusaffen in Verbindung gebracht wurde (48).

Zudem wurde bei Primaten ein multimodales „ventral-intraparietale Areal“ (VIP) beschrieben, dass in der Tiefe des *Sulcus intraparietalis* im posterioren parietalen Kortex (PPK) gelegen ist,

und auf visuelle, taktile, vestibuläre und auditorische Stimuli reagiert. Bremmer et al. (2001) fanden Hinweise auf ein humanes Korrelat von VIP, das der Repräsentation des umgebenden Raumes in nicht retinotopen Koordinaten diene (128).

Darling et al. (2003) wiesen in einer Läsionsstudie nach, dass das Ausmaß der Schädigung im posterioren parietalen Kortex (PPK) mit dem Grad der Beeinträchtigung der Wahrnehmung der subjektiven Vertikalen korreliert (118). Auch wenn diese Arbeit die Bedeutung des posterioren parietalen Kortex für die räumliche Repräsentation unterstreicht, trägt sie allerdings nicht zur Differenzierung und exakten anatomischen Lokalisation der beteiligten vestibulär assoziierten Kortexareale bei.

Die Zuordnung von vestibulär assoziierten Arealen innerhalb des *Sulcus intraparietalis* und des *Sulcus postcentralis* ist sowohl beim Menschen als auch bei Primaten schwierig. Das verdeutlicht auch eine aktuelle Studie (129), in der postmortal anhand von Hirnschnitten beträchtliche Schwankungen der Lokalisation des humanen somatosensorischen Brodmann-Areals 2 im *Sulcus postcentralis* sowie interindividuelle Variationen des Verlaufes des *Sulcus intraparietalis* und *-postcentralis* nachgewiesen wurden. Auch tierexperimentell ist umstritten, ob das Areal 2 sich bis in den *Sulcus intraparietalis* erstreckt (130;131). Die mit der großen Anzahl an Veröffentlichungen über die verschiedenen, im Bereich des *Sulcus intraparietalis* gelegenen, vestibulär assoziierten Areale einhergehende nomenklatorische „Unschärfe“ mindert die Vergleichbarkeit der betreffenden Regionen zusätzlich (132).

Möglicherweise stellt Areal N ein Homolog des an Primaten beschriebenen Areals VIP dar (128). Mangels Vergleichsdaten aus humanen Studien und eindeutiger anatomischer Korrelation bei Tier und Mensch lässt sich hier aber keine definitive Aussage treffen. Eine sichere Zuordnung zu einer der vier tierexperimentell beschriebenen vestibulär assoziierten Regionen des Parietallappens (Area 7, LIP, Area 2v oder VIP) ist weder für Areal N, noch für Areal E möglich; wohl aber unterstreichen unsere Ergebnisse erneut die Bedeutung des inferioren Parietallappens (einschließlich *Sulcus intraparietalis*) für die vestibuläre Signalverarbeitung.

5.1.4 Okzipitallappen

Im Bereich des Okzipitallappens wurde mit geringer interindividueller Variabilität bei vier Versuchspersonen ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg im Bereich der *Gyri occipitales laterales* (Areal G) beider Hemisphären nachgewiesen, wobei linkshemisphärisch bei der

Mehrzahl der Probanden eine Aktivierung nur bei Stimulation der linken Seite erfolgte. Im Bereich der rechten Hemisphäre wurde bei einem der Probanden lediglich ein nicht signifikanter Signalanstieg dieser Region beobachtet.

Auch in der Gruppenanalyse zeigte sich bei linksseitiger Stimulation im *Gyrus occipitalis lateralis* rechtshemisphärisch signifikante BOLD-Signale, die bis in die posterioren Abschnitte des *Sulcus occipitotemporalis* hineinreichten.

Des Weiteren stellten sich gruppenanalytisch im Bereich der rechten Hemisphäre BOLD-Kontrast-Anstiege im Bereich des *Gyrus lingualis* (Areal Q) mit Ausläufern in den *Sulcus calcarinus* und im Bereich des Cuneus (Areal P) mit Kontakt zur *Pars posterior* des *Sulcus parieto-occipitalis* dar.

Umfangreiche tierexperimentelle Arbeiten brachten bereits detaillierte Kenntnisse über die kortikalen Prozesse der Verarbeitung von Eigen- und Fremdbewegung. Den im Bereich des magnozellulären Systems im oberen Temporallappen gelegenen Arealen MT und MST wird hierbei eine wichtige Rolle zugeschrieben. Thier und Erickson (1992) zeigten bei Rhesusaffen, dass MST-Neurone nicht nur durch optische „flowfield“-Stimuli sondern auch durch extraretinale Reize aktivierbar sind. Als Stimulus wurde dabei die Auslösung des vestibulo-okulären Reflexes bei geschlossenen Augen eingesetzt (34). Bremmer et al. (1999) fanden bei Untersuchungen an Makaken, dass 55 Prozent der MST-Neurone durch vestibuläre Stimuli aktivierbar sind (30). Duffy (1998) konnte an Rhesusaffen aufzeigen, dass neben unimodal optokinetischer bzw. vestibulärer Stimulation auch die Kombination beider Reize zu spezifischen Veränderungen der Entladungsrate und -intensität von MST-Neuronen führt (38). Page et al. (2003) konnten triggernde Einflüsse vestibulärer Signale im Rahmen bewegungsverarbeitender Prozesse bei Fixation und Blickfolgebewegungen auf das Areal MST nachweisen, die der Kodierung der optischen Bewegungsrichtung dienen könnten (133). Durch die Integration von vestibulären, okulomotorischen und visuellen Afferenzen im MST werde es ermöglicht, den Einfluss von Eigenbewegung (resultierend aus Kopf-, Blick- und Körperbewegungen) bei der Wahrnehmung von Bewegungen optischer Objekte auszugleichen (29). Weitere fMRI-Studien betonen die Bedeutung dieser Areale bei räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen (Gitelman et al., 1999 (134); Kim et al., 1999 (110)) und imaginerter Bewegung (Goebel et al., 1998 (135)). Beim Menschen ist ein direkter vestibulärer Einfluss auf MST allerdings noch nicht belegt.

In Anbetracht der Studienlage gehen wir davon aus, dass es sich bei Areal G um den bewegungssensitiven humanen MT/MST-Komplex handelt. Dafür spricht insbesondere auch, dass Fasold et al. (2003) am gleichen Probandenkollektiv in diesem Bereich auch mit einem visuellen Bewegungs-Stimulus ein Aktivierungssignal erhielten.

Hinsichtlich der von uns im Bereich des Cuneus bzw. *Gyrus lingualis* identifizierten Aktivierungsareale P bzw. Q lassen sich keine Parallelen zu tier- und humanexperimentellen Daten herstellen. Diesbezüglich ist die Signifikanz unserer Ergebnisse daher noch durch weitere Studien zu prüfen.

5.1.5 Sulcus centralis und Sulcus praecentralis

Bis auf zwei Teilnehmer, bei denen sich nur bei kalorischer Reizung der linken Seite Signalanstiege zeigten, waren bei allen Versuchspersonen stimulationsseitenunabhängig signifikante BOLD-Kontrast-Anstiege im Bereich des *Sulcus centralis* und des benachbarten präzentralen Kortex der rechten Hemisphäre nachweisbar (Areale H, J). Linkshemisphärisch stellte sich zumindest bei einer Reizbedingung bei allen Probanden ein Aktivierungsareal im Bereich des *Sulcus centralis* (Areal H) dar, bei vier von fünf Probanden auch das Areal J im Bereich des *Sulcus praecentralis*. Hierbei fiel eine relativ starke interindividuelle Variabilität der anatomischen Lokalisation auf. Bezüglich des Areals H zeigte sich gruppenanalytisch sogar stimulationsseitenunabhängig ein Aktivierungsareal im Bereich des *Sulcus centralis* beider Hemisphären, wobei dieses rechtshemisphärisch deutlich ausgedehnter war als linkshemisphärisch. Des Weiteren fiel ein deutlich stärkerer Signalanstieg in der ipsilateral zur Stimulationsseite gelegenen Hemisphäre auf. Areal J stellte sich gruppenanalytisch nur rechtshemisphärisch und bei rechtsseitiger Stimulation im rostralen Bereich des *Gyrus praecentralis* nahe des *Sulcus frontalis superior* dar.

Verbindungen zwischen der im *Sulcus centralis* gelegenen somatosensorischen Area 3a und dem vestibulären System konnten bei verschiedenen Affenspezies nachgewiesen werden. So fanden Guldin und Grusser (1998), dass 40 Prozent aller Area-3a-Neurone durch vestibuläre Stimuli erregbar sind (14). Dies betrifft sowohl Teilbereiche, die Afferenzen aus der Hals- und Nackenregion erhalten, als auch das somatosensible Projektionsfeld der oberen Extremitäten (25;26).

Auch Studien am Menschen ergaben Hinweise auf eine Beteiligung des *Sulcus centralis* und benachbarter präzentraler Regionen an vestibulärer Verarbeitung. So zeigten Bottini et al. (1994) in einer PET-Studie, dass der primäre sensorische Kortex durch kalorische Reize erregbar ist. Die Autoren gingen hierbei in Anbetracht der geringen räumlichen Auflösung der Positronenemissionstomographie allerdings davon aus, dass lediglich eine ausgedehnte Aktivierung der hinteren Insel - als Bestandteil des humanen PIVC - zur Darstellung gekommen sei (44). Lobel et al. (1999) hingegen interpretierten unter galvanischer Stimulation beobachtete Aktivierungen im *Sulcus centralis* und *Sulcus praecentralis* als humanes 3a-Areal bzw. Homolog der an Primaten beschriebenen vestibulären Area 6a (136).

Dieterich und Mitarbeiter (1997) entdeckten frontale Aktivierungen bei optokinetisch induziertem Nystagmus. Gemeinsam mit dem als „frontales Augenfeld“ (FEF) bezeichneten Areal im Bereich des *Gyrus frontalis superior* seien diese an der Planung und Ausführung von sakkadischen Augenbewegungen beteiligt (137). Bereits eine Läsionsstudie von Mesulam et al. (1981) belegte die Bedeutung präzentraler Areale für die räumliche Orientierung: So lassen sich bei Patienten mit partieller Neglect-Symptomatik Schäden im präfrontalen Kortex nachweisen (138). Die Autoren postulierten ein Netzwerk für Orientierung und Aufmerksamkeit, das neben den vestibulär assoziierten präzentralen Arealen zudem den posterioren parietalen Kortex und das Cingulum umfasste. Neuere funktionelle Bildgebungsstudien bestätigen die Beteiligung des *Sulcus praecentralis* an Prozessen der räumlichen Aufmerksamkeit (110;134).

Zusammenfassend können die von uns beobachteten Signalanstiege im Bereich des *Sulcus centralis* (Areal H) und *Sulcus praecentralis* (Areal J) als Ausdruck einer engen funktionellen Verbindung vestibulär und somatosensorisch assoziierter Areale in der Zentralregion gewertet werden. Aufgrund tierexperimentell nachgewiesenen Projektionen von 3a zu PIVC ist eine indirekte Aktivierung des *Sulcus centralis* (Areal H) denkbar - eine somatosensorische Aktivierung durch Temperaturempfindungen wurde durch das Studiendesign ausgeschlossen. Das präzentral gelegene Areal J könnte einen Teil des frontalen Augenfeldes darstellen und dessen vestibulär induzierte Aktivierung Ausdruck räumlicher Aufmerksamkeits- und Orientierungsprozesse sein.

5.1.6 Frontallappen

Bei allen Teilnehmern wurde frontal bihemisphärisch ein Aktivierungsareal im Bereich des *Operculum frontoparietale* auf dem *Gyrus frontalis inferior* nachgewiesen (Areal I). Gruppenanalytisch fanden sich Hinweise für jeweils ipsilateral zur Stimulationsseite stärkere Signalanstiege in diesem Bereich (siehe Abbildungen 21 und 22).

Zudem zeigte sich bei der Mehrzahl der Probanden im Bereich beider Hemisphären ein Aktivierungsareal im kaudalen Anteil des *Sulcus frontalis superior* (Areal K), das sich gruppenanalytisch lediglich bei ipsilateraler Stimulation nachweisen ließ.

Guldin et al. (1992/98) identifizierten mittels Einzelzelleableitung und retrograder Tracer-Technik bei Primaten im Bereich des lateralen kaudalen präfrontalen Kortex ein vestibulär assoziiertes Areal („premotor region 6v“), das eng mit PIVC und VPS interagiert und über Efferenzen zum Kernkomplex der *Nuclei vestibulares* vermutlich vestibuläre Reflexe moduliert (14;20;27). Durch Einzelzelleableitung an Rhesusaffen wurde der dorsolaterale präfrontale Kortex, wie auch das frontale Augenfeld, mit sakkadischen Augenbewegungen (sowohl im Rahmen langsamer Folge- als auch rascher Zielbewegungen) in Zusammenhang gebracht (28). Dabei zeigte ein Drittel der präfrontalen Neurone grossteils richtungsselektive prä- und postsakkadische Aktivität. Beim Menschen wurden unter galvanisch vestibulärer Stimulation Aktivierungen in der *Pars opercularis* des *Gyrus frontalis inferior* beider Hemisphären aufgezeigt (45). Eine weitere fMRI-Studie beobachtete Aktivitätsfoki im Bereich des frontalen Augenfeld sowie des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Prozessen der räumlichen Aufmerksamkeit (BA 6) (BA 9) (110). In beiden Studien zeigte sich eine Rechtsdominanz der frontalen Aktivierungen. Dieterich et al. (1998/2003) wiesen optokinetisch induzierte BOLD-Kontrast-Anstiege im Bereich der Brodmann-Areale 44 und 6 nach (107;139).

Aus humanen Läsionsstudien ist bekannt, dass Schädigungen im Bereich des rechten *Gyrus frontalis inferior* (BA 44) zu linksseitigem Hemineglect führen (140). In einer fMRI-Studie wurde zudem eine bilaterale Aktivierung im Bereich des lateralen präfrontalen Kortex nachgewiesen, wenn die gesunden Probanden zur Einschätzung der subjektiven Vertikalen aufgefordert wurden (141). Dieser Region wird daher eine wichtige Rolle bei der Generierung räumlicher Aufmerksamkeit zugeschrieben. Kahane et al. (2003) belegten zudem eine Beteiligung der *Pars parietale* des *Operculums frontoparietale* an Prozessen der Bewegungsempfindung mittels intracerebraler kortikaler Stimulation (106).

In Anbetracht der angeführten Studienergebnisse gehen wir davon aus, dass das in der *Pars opercularis* des *Gyrus frontalis inferior* gelegene Areal I (BA 44/6) mit der bei Primaten und Menschen identifizierten „premotor region 6“ identisch ist.

Neuere Arbeiten unterteilen in Analogie zur tierexperimentellen Literatur den prämotorischen Kortex in einen ventralen (vPM) und einen dorsalen Anteil. vPM umfaßt beim Menschen Area 6 α und Area 44. Es konnte gezeigt werden, dass vPM (das beim Affen den Arealen F4 und F5 entspricht) eine wesentliche Rolle in der Raumwahrnehmung und in der Umsetzung von Raumkoordinaten in Kopf- und Handbewegungen hat (142). vPM gehört damit zu einem Netzwerk räumlicher Wahrnehmung, das parietale Areale wie VIP und den sekundären somatosensorischen Kortex umfasst (143).

Das Areal K (BA 9) hingegen entspricht dem frontalen Augenfeld (FEF), das von Paus et al. (1996) in der Umgebung des *Sulcus praecentralis* im kaudalen Anteil des *Sulcus frontalis superior* lokalisiert wurde (144). Die Aktivierung von Areal K scheint mit dem Nystagmus assoziiert zu sein, obgleich umgekehrt die Generierung eines vestibulären Nystagmus nicht vom FEF abhängt. Dies lässt sich am ehesten durch Feedback-Signale erklären, die die Blickrichtung kodieren. Alternativ ließe sich die Aktivierung von Areal K bzw. dem frontalen Augenfeld auch durch eine Induktion von Prozessen der räumlichen Aufmerksamkeit erklären, die bekanntermaßen vom posterior parietalen Kortex, dem frontalen Augenfeld und dem *Gyrus cinguli* gesteuert werden (145).

5.1.7 Cingulum

Bei allen Studienteilnehmern wurden unabhängig von der Stimulationsseite Aktivierungsareale sowohl im Bereich des *Gyrus cinguli anterior*, nahe des *Sulcus paracentralis*, (Areal M) als auch im Bereich des hinteren *Sulcus cinguli*, unterhalb des *Lobulus paracentralis*, (Areal L) beider Hemisphären identifiziert und gruppenanalytisch bestätigt. In diesem Fall ist allerdings die gruppenanalytisch ermittelte Ausdehnung der BOLD-Kontrast-Anstiege nur eingeschränkt verwertbar, da es aufgrund der engen räumlichen Nachbarschaft der medialen Kortizes durch Mittelung und „Glättung“ im Rahmen der Gruppenanalyse zu artifiziellem „Ineinanderfließen“ der Aktivierungsareale kommt.

Im Unterschied zu den übrigen Aktivierungsarealen, die alle Hemisphärendominanz zeigen, fiel bezüglich der beiden cingulären Areale L und M auf, dass keine der beiden Hemisphären ein Überwiegen hinsichtlich Stärke und Ausdehnung der Signalanstiege erkennen ließ.

Beim Totenkopffaffen *Saimiri Sciureus* wurden kortiko-kortikale Verbindungen zwischen dem vorderen Cingulum und den als „innerer vestibulärer Kreis“ bezeichneten Regionen PIVC, Area 3a und Area 2 nachgewiesen (20). Weiterhin wurden direkte Projektionen der *Nuclei vestibulares* zum Cingulum bei verschiedenen Affenspezies identifiziert (27). Das als 6c/23c bezeichnete Areal befand sich beim Makaken im Bereich des anterioren *Sulcus cinguli*.

Hinsichtlich des posterioren Cingulums erbrachten Untersuchungen am Rhesusaffen Hinweise für eine Beteiligung an räumlichen Orientierungsprozessen (146). Hierbei wurde durch Einzelzelleitungen von Neuronen im posterioren Cingulum nach dem Einsetzen von Sakkaden eine blickwinkelabhängige Entladungsrate nachgewiesen, die als Kodierung der retinalen Bildkoordinaten interpretiert wurde.

Auch beim Menschen wurde das posteriore Cingulum aufgrund von Läsionsstudien in Zusammenhang mit räumlicher Orientierung gebracht. Vogt et al. (1992) postulierten dabei eine funktionelle Trennung des hinteren vom vorderem Cingulum, wobei letzteres vor allem an höheren kognitiven Funktionen beteiligt sei (147). Zytoarchitektonisch ist, im Unterschied zu tierexperimentellen Arbeiten, das im posterioren Cingulum lokalisierte vestibulär assoziierte Kortexareal beim Menschen allerdings mit Areal 23 gleichzusetzen (148).

Verschiedene Autoren fassen die genannten Areale des vorderen und hinteren Cingulums als Teil eines Netzwerks der Orientierung und Aufmerksamkeit auf (siehe 4.1.5) (110;134;138). Das Zusammenspiel von hinterem Cingulum, posterior parietalem Kortex und frontalem Augenfeld koordiniere nach deren Auffassung verschiedene Aspekte der räumlichen Aufmerksamkeit unabhängig von deren Eingangsmodalität (145).

Ferner belegen verschiedene funktionelle Bildgebungsstudien am Menschen vestibuläre Einflüsse auf Areale im cingulären Kortex. So zeigten Bottini et al. (1994) in einer PET-Studie einen rCBF-Anstieg im vorderen Cingulum unter kalorischer Stimulation (44). In mehreren fMRI-Studien wurden unter kalorischer bzw. galvanischer Stimulation ebenfalls bilaterale Aktivitätsfoki im vorderen Cingulum nachgewiesen (46;48;50). Auch Sensitivität für optokinetische Reize wurde beschrieben (107).

Das von uns gefundene BOLD-Signal im hinteren Cingulum (Areal L) passt somit gut ins Bild der bisherigen Arbeiten. So kann der vestibuläre Reiz zunächst als Aktivator räumlicher

Aufmerksamkeits- und Orientierungsprozesse verstanden werden, der das von Mesulam et al. (1999) postulierte Netzwerk von hinterem Cingulum im frontalen Augenfeld und posterioren parietalen Kortex aktiviert. Dass sich das Areal L bei der individuellen Analyse weiter posterior als bei der Mehrzahl der bisherigen fMRI- und PET-Studien darstellt, ist wohl auf die Ungenauigkeit der dort durchgeführten normierten Gruppenanalysen zurückzuführen. Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der verschiedenen funktionellen Bildgebungsmethoden sind jedoch diesbezüglich weitere Untersuchungen notwendig.

5.1.8 Thalamus und Basalganglien

Neben den genannten kortikalen BOLD-Signalen stellten sich in der Gruppenanalyse rechtshirinig signifikante BOLD-Kontrast-Anstiege im Bereich des Thalamus und der Basalganglien dar. Bei linksseitiger Stimulation wurden Aktivierungsareale im Gebiet des Putamen (RB 1) bzw. des *Globus pallidus lateralis* (RB 2) nachgewiesen, während bei rechtseitiger Stimulation Aktivierungsareale im Bereich der *Nuclei pulvinares* des medial-posterioren Thalamus (RB 6), des *Nucleus caudatus* (RB 5), des Putamens (RB 3) sowie des *Globus pallidus lateralis* (RB 4) identifiziert wurden.

Auch in der linken Hemisphäre wurde ein BOLD-Kontrast-Anstieg im Bereich des Putamen (LB 1) bei rechtsseitiger Stimulation beobachtet.

Akbarian et al. (1992) untersuchten in einer Studie am Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) vestibulär assoziierte Thalamuskernkerne mittels retrograder Tracer, die in die Areale PIVC und 3aV injiziert wurden (13) und entdeckten eine große Anzahl thalamo-kortikaler Efferenzen. So projiziert der hintere Anteil des ventro-posterioren Thalamuskernkomplexes und das mediale Pulvinar in den parieto-insulären vestibulären Kortex (PIVC), die oralen und superioren Bereiche der ventro-posterioren Thalamuskernkerne dagegen in das Areal 3aV. Zudem wurden durch „Dual-Tracer“-Technik Thalamusbereiche identifiziert, die sowohl zu Areal 3aV als auch zu PIVC Efferenzen aufweisen. Diese als „common patches“ bezeichneten Regionen liegen im Bereich der intralaminaren, posterioren und ventro-posterioren Thalamuskernkerne und stellen möglicherweise „Relaystationen“ zwischen Arealen des kortikalen vestibulären Netzwerkes auf thalamischer Ebene dar.

Bereits Büttner et al. (1976/77) beobachteten an Rhesusaffen eine Beteiligung der ventro-posterioren Thalamuskernkerne (VP) an der vestibulären Signalaufbereitung (*Macaca mulatta*)

(149;150). Mittels Mikroelektroden-Ableitung bei gleichzeitig sinusoidaler Reizung (Drehstuhl) mit unterschiedlichen Frequenzen (0,01 bis 1 Hertz) konnte belegt werden, dass vor allem ipsilaterale gelegene VP-Neurone die Aktivität der Vestibulariskerne über einen weiten Frequenzbereich widerspiegeln und damit eine präzise Signalübertragung vestibulärer Informationen zum Kortex ermöglichen. Im Einklang damit fanden Deecke et al. (1974) bei elektrischer Stimulation des *Nervus vestibularis*, dass der inferiore ventro-posteriore Kern als thalamisch-vestibuläre Relaystation die kürzeste Latenz aufweist (10) und betonten die enge Nachbarschaft vestibulärer und somatischer Areale auf thalamischer Ebene. Des Weiteren wurde an Katzen und Affen eine Beteiligung der ventralen Bereiche des *Corpus geniculatus lateralis* sowie der intralaminären und oralen Anteile der lateralen ventro-posterior Thalamuskern an der Signaltransduktion zum Kortex beschrieben (7;12).

Beim Menschen zeigten Hawrylyshyn und Fredrickson (1978), dass sich durch intraoperative Stimulation des *Corpus geniculatum mediale* und des *Nucleus ventralis intermedius* an wachen Patienten Schwindel und Bewegungsempfindungen auslösen lassen (6).

Weiterhin wies eine PET-Studie an Patienten mit essentiellen Tremor im Rahmen therapeutischer Tiefenhirnstimulation auf eine Verbindung zwischen *Nucleus ventralis intermedius* und dem parieto-insulären vestibulären Kortex hin. So wurde bei Stimulation des *Nucleus ventralis intermedius* ein Abfall des zerebralen Blutflusses (rCBF) im retro-insulären Kortex bei gleichzeitiger Aktivierung des Motorkortex beobachtet (151). Waele et al. (2001) ermittelten intraoperativ Latenzen von nur sechs Millisekunden zwischen den *Nuclei vestibulares* und vestibulär assoziierten Kortexarealen mittels evozierte Potenziale bei elektrischer Stimulation des *Nervus vestibularis* und vermuteten, dass die Signaltransduktion vom Vestibularorgan zum Kortex über trisynaptische Pfade durch den Thalamus verläuft (152). Eine weitere fMRI-Studie wies bilaterale Aktivierungen im medianen und posterioren Thalamus bei galvanisch vestibulärer Stimulation nach, die den *Nuclei pulvinares* und *Nuclei mediales thalami* zugeschrieben wurde (47). Ferner beobachteten Dieterich et al. (1998) unter optokinetischer Stimulation funktionell kernspintomographisch rechtsdominante Aktivierungen im *Nucleus pulvinaris*, *-dorsomedialis* und *-ventralis lateralis* des Thalamus sowie nicht lateralisierte Aktivierungen im Bereich des *Globus pallidus* und des *Nucleus caudatus* (107).

Die tierexperimentell gut untersuchten, durch ventro-posteriore, intralaminare und pulvine Thalamuskern verlaufenden vestibulären Bahnen ließen sich beim Menschen aufgrund der noch relativ unpräzisen zeitlichen und räumlichen Auflösung selbst bei Einsatz moderner

bildgebender Verfahren trotz invasiver Experimente bisher nur unvollständig darstellen. Als sicher gilt eine Beteiligung des *Nucleus ventralis intermedius* an der vestibulären Informationsverarbeitung beim Menschen. Von einer Modulation bzw. Optimierung verfügbarer Methoden ließe sich eine genauere Darstellung vestibulär assoziierter Areale im Bereich der Basalganglien erhoffen, z.B. durch Variation der Schichtführung in Kombination mit optimierten Aufnahme-Sequenzen (92).

Zusammenfassend werden die von uns gefundenen Signalanstiege im Bereich des Thalamus und der Basalganglien durch zahlreiche vor allem tierexperimentelle Studien bestätigt. Eine exakte anatomische Zuordnung ist jedoch aufgrund der engen räumlichen Nachbarschaft nicht sicher möglich. Besonders hervorzuheben sind allerdings die rechtshemisphärisch bei ipsilateraler Stimulation nachweisbaren Aktivierungsareale in den *Nuclei dorsales* und *pulvinares* des Thalamus (Areal RB 6 - siehe Abbildung 23). Diese Aktivierung ist als Hinweis auf eine tierexperimentell bereits beschriebene Beteiligung des bereits ventro-posterioren Kernkomplexes an vestibulärer Informationsverarbeitung zu betrachten. Aufgrund der begrenzten Auflösung der funktionellen Kernspintomographie sind jedoch weitere Studien zur Beteiligung der Basalganglien an der vestibulären Signalverarbeitung notwendig.

5.2 Hemisphärendominanz vestibulärer Signalverarbeitung

Die durch kalorische Stimulation ermöglichte seitengetrennte Reizung der Vestibularorgane in der vorliegenden Studie ermöglichte uns einen Einblick in die hemisphärische Verteilung vestibulärer Signalverarbeitungsprozesse. Sowohl in der Individual- als auch in der Gruppenanalyse stellte sich zwar auf beiden Hemisphären ein ähnliches Aktivierungsmuster dar, jedoch bestand hinsichtlich Anzahl und Größe signifikanter BOLD-Kontrast-Anstiege eine deutliche rechtshemisphärische Dominanz. Das Größenverhältnis rechts- und linkshemisphärischer Cluster bei der individuellen Analyse veranschaulicht Abbildung 19. Lediglich der Signalanstieg im Bereich des Cingulums zeigte keine Lateralisierung.

Während in tierexperimentellen Arbeiten eine asymmetrische kortikale Verarbeitung von Bewegungsreizen bisher nicht beschrieben wurde, steht die von uns gefundene ausgeprägte Dominanz rechtshemisphärischer Signalanstiege im Einklang mit einigen funktionellen Bildgebungs- und Läsionsstudien am Menschen. So wurde von Dieterich et al. (1998) bei optokinetischer Stimulation eine im Vergleich zur Gegenseite stärkere Aktivierung der rechten

hinteren Inselregion beobachtet und eine Rechtsdominanz auch bei okulomotorischen und bewegungssensitiven Arealen im posterioren Parietallappen sowie im okzipito-temporalen Kortex nachgewiesen (107). Takeda et al. (1995/96) beobachteten eine Dissoziation von Schwindel und Nystagmus unter kalorischen Stimulation bei Patienten mit rechtsseitiger parieto-temporaler Läsion und postulierten eine Dominanz der rechten Hemisphäre in diesem Bereich (153;154). In einer weiteren Studie wurde unter kalorischer Stimulation funktionell-kernspintomographisch eine rechtshemisphärische Dominanz vestibulär assoziierter Aktivität im *Sulcus intraparietalis* nachgewiesen (48).

Gitelman et al. (1999) vermuteten aufgrund von fMRI- und PET-Daten sowie Neglect-bezogener Läsionsstudien eine rechtsdominante Organisation der räumlichen Orientierung, bei der der posteriore Parietallappen, das im Bereich des *Gyrus praecentralis* gelegene frontale Augenfeld sowie das Cingulum eine wesentliche Rolle spielen (110;145;155). Bottini et al. (1994) dagegen fanden in einer PET-Studie bei rechts- bzw. linksseitiger kalorischer Reizung eine symmetrisch Aktivierung verschiedener vestibulär assoziierter Areale (44). Ipsilaterale und kontralaterale Stimuli wurde hierbei jedoch an unterschiedlichen Probanden untersucht, zudem fehlten Angaben zur Anzahl rechtsseitig stimulierter Probanden, so dass die Daten zurückhaltend bezüglich Hemisphärendominanz beurteilt werden sollten. Eine interessante Arbeit zur Hemisphärendominanz stellt die mit kalorischer Stimulation durchgeführte PET-Studie von Dieterich und Brandt (2003) dar, bei der eine Dominanz der nicht-dominanten Hemisphäre in der vestibulären Signalverarbeitung beobachtet wurde (50). Im Einklang damit weisen auch die Ergebnisse unserer Studie auf eine vorherrschende Funktion der rechten Hemisphäre bei der Verarbeitung vestibulärer Information bei Rechtshändern hin.

6 Zusammenfassung

Anatomische und elektrophysiologische Studien an Affen haben eine detaillierte Vorstellung kortikaler Areale mit vestibulären Afferenzen ergeben. Dabei ist festzuhalten, dass es im Unterschied zu anderen sensorischen Systemen keinen primär vestibulären Kortex gibt, sondern die Verarbeitung vestibulärer Signale in eine Reihe multisensorischer Areale erfolgt. Beim Menschen ist die Kenntnis über die kortikale Verarbeitung vestibulärer Signale unvollständig.

In der vorgelegten Arbeit nutzten wir den BOLD-Kontrast der funktionellen Kernspintomographie nach seitengetrennter kalorischer Stimulation als Surrogat-Marker kortikaler vestibulärer Signalverarbeitung im Menschen. Im Hinblick auf die empirisch belegte Asymmetrie kortikaler Repräsentation räumlicher Aufmerksamkeit galt unser Interesse dabei auch einer möglichen Hemisphärendominanz vestibulärer Signalverarbeitung.

Die an fünf gesunden Rechtshändern erhobenen Daten wurden sowohl einer Gruppenanalyse als einer individuellen Analyse unterzogen. Zur Gruppenanalyse wurden die individuellen Datensätze in eine standardisierte dreidimensionale Matrix, den sogenannten „Talairach-Raum“, transformiert und die Ergebnisse auf der rekonstruierten Oberfläche eines standardisierten Gehirns des „Montréal Neurological Institute“ visualisiert. Bei der Individualanalyse wurden die Daten auf einer individuellen Kortex-Rekonstruktion der jeweiligen Probanden dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte innerhalb beider Analysen anhand des „Allgemeinen Linearen Modells“.

Es gelang uns, eine Reihe umschriebener kortikaler Areale mit signifikantem BOLD-Signalanstieg bei vestibulärer Stimulation zu identifizieren. Auf beiden Hemisphären zeigten sich lokalisations-symmetrisch BOLD-Signal-Anstiege im Bereich der Insel, des Temporallappens, des Parietallappens, des *Sulcus centralis* und *-praecentralis*, des Okzipitallappens, des Frontallappens und des Cingulums. Subkortikal wurden Aktivierungen im Bereich der *Nuclei pulvinares* des medial-posterioren Thalamus, des *Nucleus caudatus*, des *Globus pallidus lateralis* sowie des Putamens aufgezeigt. Unter Bezugnahme auf andere tierexperimentelle und human bildgebende Arbeiten versuchten wir eine Zuordnung der von uns identifizierten, an vestibulärer Signalverarbeitung beteiligten Areale in Anlehnung an die etablierte Nomenklatur:

So konnte das in der hinteren Inselregion gelegene aktivierte Areal als humanes Homolog des parieto-insulären vestibulären Kortex (hPIVC) identifiziert werden. Des Weiteren belegen

Aktivierungen im posterioren Bereich des *Gyrus* bzw. *Sulcus temporalis superior* und im Bereich des *Sulcus temporalis inferior* die Bedeutung des Temporallappens bei der Verarbeitung vestibuläre Signale. Es wurden potentielle Homologe der bei Affen beschriebenen vestibulär assoziierten Regionen Area 2v, 7, LIP und VIP im Bereich des Übergang vom *Sulcus postcentralis* zum *Sulcus intraparietalis* bzw. des kaudalen Pols des *Sulcus intraparietalis* identifiziert. Die im Bereich der *Gyri occipitales laterales* gefundenen BOLD-Signal-Anstiege stellen vermutlich den humanen MT/MST-Komplex dar, für den bisher am Menschen keine Sensitivität gegenüber vestibulären Reizen nachgewiesen wurde. Die Aktivierungen im Bereich des *Sulcus centralis* und *praecentralis* entsprechen möglicherweise der Area 3a. Im Bereich des *Operculum frontoparietale* wurde ein BOLD-Signal-Anstieg nachgewiesen, der die humane „premotor region 6“ repräsentiert, ein im kaudalen Anteil des *Sulcus frontalis superior* gelegenes Aktivierungsareal ist dem frontalen Augenfeld zuzuordnen. Die Aktivierung der humanen Homologe der Areale 3a, 2v und PIVC durch vestibuläre Stimulation lässt die Integration der vestibulären Signale innerhalb eines „inneren vestibulären Kreises“, wie er bei Primaten beschrieben ist, auch beim Menschen vermuten.

Unabhängig von der Stimulationsseite zeigte sich in vorliegender Arbeit ein deutliches Überwiegen der rechtshemisphärischen Signalantworten auf vestibuläre Stimulation. Dies steht im Einklang mit der aktuell vorherrschenden Auffassung eines rechtshemisphärisch dominant organisierten kortikalen Netzwerkes der räumlichen Orientierung.

7 Literaturverzeichnis

1. Thier P, Haarmeier T, Chakraborty S, Lindner A, Tikhonov A. Cortical substrates of perceptual stability during eye movements. *Neuroimage* 2001;14(1 Pt 2):S33-S39.
2. Ventre J, Flandrin JM, Jeannerod M. In search for the egocentric reference. A neurophysiological hypothesis. *Neuropsychologia* 1984;22(6):797-806.
3. Duus P. Gleichgewichtssystem (N.VIII). *Neurologisch-topische Diagnostik*. 5. ed. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 1990. p. 160-7.
4. Kandel ER. Perception of Motion, Depth and Form. In: Kandel ER, Schwartz JH, Thomas MJ, editors. *Principles of Neural Sciences*. Elsevier; 1991. p. 441-64.
5. Klinke R. Der Gleichgewichtssinn. In: Schmidt RF, Thews G, editors. *Physiologie des Menschen*. 26. ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 1995. p. 251-7.
6. Hawrylyshyn PA, Rubin AM, Tasker RR, Organ LW, Fredrickson JM. Vestibulothalamic projections in man--a sixth primary sensory pathway. *J.Neurophysiol.* 1978;41(2):394-401.
7. Magnin M, Kennedy H. Anatomical evidence of a third ascending vestibular pathway involving the ventral lateral geniculate nucleus and the intralaminar nuclei of the cat. *Brain Res.* 1979;171(3):523-9.
8. Büttner U, Fuchs AF. Influence of saccadic eye movements on unit activity in simian lateral geniculate and pregeniculate nuclei. *J.Neurophysiol.* 1973;36(1):127-41.
9. Putkonen PT, Magnin M, Jeannerod M. Directional responses to head rotation in neurons from the ventral nucleus of the lateral geniculate body. *Brain Res.* 1973;61:407-11.
10. Deecke L, Schwarz DW, Fredrickson JM. Nucleus ventroposterior inferior (VPI) as the vestibular thalamic relay in the rhesus monkey. I. Field potential investigation. *Exp.Brain Res.* 1974;20(1):88-100.
11. Lang W, Buttner-Ennever JA, Buttner U. Vestibular projections to the monkey thalamus: an autoradiographic study. *Brain Res.* 1979;177(1):3-17.
12. Magnin M, Fuchs AF. Discharge properties of neurons in the monkey thalamus tested with angular acceleration, eye movement and visual stimuli. *Exp.Brain Res.* 1977;28(3-4):293-9.
13. Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO. Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J.Comp Neurol.* 1992;326(3):423-41.
14. Guldin WO, Grusser OJ. Is there a vestibular cortex? *Trends.Neurosci.* 1998;21(6):254-9.

15. Walzl E, Mountcastle VB. Projection of the vestibular nerve to the cerebral cortex of the cat. *Am.J.Physiol.* 1949;159:595-617.
16. Pandya DN, Sanides F. Architectonic parcellation of the temporal operculum in rhesus monkey and its projection pattern. *Z.Anat.Entwicklungsgesch.* 1973;139(2):127-61.
17. Fredrickson JM, Scheid P, Figge U, Kornhuber HH. Vestibular nerve projection to the cerebral cortex of the rhesus monkey. *Exp.Brain Res.* 1966;2(4):318-27.
18. Büttner U, Buettner UW. Parietal cortex (2v) neuronal activity in the alert monkey during natural vestibular and optokinetic stimulation. *Brain Res.* 1978;153(2):392-7.
19. Faugier-Grimaud S, Ventre J. Anatomic connections of inferior parietal cortex (area 7) with subcortical structures related to vestibulo-ocular function in a monkey (*Macaca fascicularis*). *J.Comp Neurol.* 1989;280(1):1-14.
20. Guldin WO, Akbarian S, Grusser OJ. Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: a study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J.Comp.Neurol.* 1992;326(3):375-401.
21. Akbarian S, Berndl K, Grusser OJ, Guldin W, Pause M, Schreiter U. Responses of single neurons in the parietoinsular vestibular cortex of primates. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1988;545:187-202.
22. Grusser OJ, Pause M, Schreiter U. Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J.Physiol.(Lond.)* 1990;430:537-57.
23. Grusser OJ, Pause M, Schreiter U. Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J.Physiol* 1990;430:559-83.
24. Schwarz DW, Deecke L, Fredrickson JM. Cortical projection of group I muscle afferents to areas 2, 3a, and the vestibular field in the rhesus monkey. *Exp.Brain Res.* 1973;17(5):516-26.
25. Odkvist LM, Schwarz DW, Fredrickson JM, Hassler R. Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*saimiri sciureus*). *Exp.Brain Res.* 1974;21(1):97-105.
26. Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO. Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *J.Comp.Neurol.* 1994;339(3):421-37.
27. Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO. Corticofugal projections to the vestibular nuclei in squirrel monkeys: further evidence of multiple cortical vestibular fields. *J.Comp Neurol.* 1993;332(1):89-104.
28. Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J.Neurophysiol.* 1991;65(6):1464-83.

29. Andersen RA, Shenoy KV, Snyder LH, Bradley DC, Crowell JA. The contributions of vestibular signals to the representations of space in the posterior parietal cortex. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1999;871:282-92.
30. Bremmer F, Kubischik M, Pekel M, Lappe M, Hoffmann KP. Linear vestibular self-motion signals in monkey medial superior temporal area. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1999;871:272-81.
31. DeYoe EA, Van Essen DC. Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trends Neurosci.* 1988;11(5):219-26.
32. Maunsell JH, Van Essen DC. The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J.Neurosci.* 1983;3(12):2563-86.
33. Tanaka K, Saito H. Analysis of motion of the visual field by direction, expansion/contraction, and rotation cells clustered in the dorsal part of the medial superior temporal area of the macaque monkey. *J.Neurophysiol.* 1989;62(3):626-41.
34. Thier P, Erickson RG. Vestibular input to visual-tracking neurons in area MST of awake rhesus monkeys. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1992;656:960-3.
35. Tanaka K, Hikosaka K, Saito H, Yukie M, Fukada Y, Iwai E. Analysis of local and wide-field movements in the superior temporal visual areas of the macaque monkey. *J.Neurosci.* 1986;6(1):134-44.
36. Graziano MS, Andersen RA, Snowden RJ. Tuning of MST neurons to spiral motions. *J.Neurosci.* 1994;14(1):54-67.
37. Paolini M, Distler C, Bremmer F, Lappe M, Hoffmann KP. Responses to continuously changing optic flow in area MST. *J.Neurophysiol.* 2000;84(2):730-43.
38. Duffy CJ. MST neurons respond to optic flow and translational movement. *J.Neurophysiol.* 1998;80(4):1816-27.
39. Foerster O. Sensible cortikale Felder. O. Bumke and O. Foerster (eds.), *Handbuch der Neurologie.* Berlin: Springer; 1936. p. 358-449.
40. Brandt T, Dieterich M. The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1999;871:293-312.
41. Friberg L, Olsen TS, Roland PE, Paulson OB, Lassen NA. Focal increase of blood flow in the cerebral cortex of man during vestibular stimulation. *Brain* 1985;108:609-23.
42. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* Boston: Little Brown; 1954.
43. Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality [see comments]. *Ann.Neurol.* 1994;35(4):403-12.

-
44. Bottini G, Sterzi R, Paulesu E, Vallar G, Cappa SF, Erminio F et al. Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp.Brain Res.* 1994;99:164-9.
 45. Lobel E, Kleine JF, Bihan DL, Leroy-Willig A, Berthoz A. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *J.Neurophysiol.* 1998;80(5):2699-709.
 46. Bense S, Stephan T, Yousry TA, Brandt T, Dieterich M. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J.Neurophysiol.* 2001;85(2):886-99.
 47. Bucher SF, Dieterich M, Wiesmann M, Weiss A, Zink R, Yousry TA et al. Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann.Neurol.* 1998;44(1):120-5.
 48. Suzuki M, Kitano H, Ito R, Kitanishi T, Yazawa Y, Ogawa T et al. Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain Res.Cogn Brain Res.* 2001;12(3):441-9.
 49. Sunaert S, Van Hecke P, Marchal G, Orban GA. Motion-responsive regions of the human brain. *Exp.Brain Res.* 1999;127(4):355-70.
 50. Dieterich M, Bense S, Lutz S, Drzezga A, Stephan T, Bartenstein P et al. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb.Cortex* 2003;13(9):994-1007.
 51. Karnath HO. Subjective body orientation in neglect and the interactive contribution of neck muscle proprioception and vestibular stimulation. *Brain* 1994;117 (Pt 5):1001-12.
 52. Karnath HO, Himmelbach M, Perenin MT. Neglect-like behavior in healthy subjects: dissociation of space exploration and goal-directed pointing after vestibular stimulation. *Exp.Brain Res.* 2003;153(2):231-8.
 53. Payne BR, Rushmore RJ. Functional circuitry underlying natural and interventional cancellation of visual neglect. *Exp.Brain Res.* 2004;154(2):127-53.
 54. Berthoz A, Viaud-Delmon I. Multisensory integration in spatial orientation. *Curr.Opin.Neurobiol.* 1999;9(6):708-12.
 55. Zink R, Bucher SF, Weiss A, Brandt T, Dieterich M. Effects of galvanic vestibular stimulation on otolithic and semicircular canal eye movements and perceived vertical. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1998;107(3):200-5.
 56. Roy C, Sherrington C. On the regulation of the blood supply of the brain. *J.Physiol.* 1890;11:85-108.
 57. Bloch F. Nuclear Induction. *Phy.Rev.* 1946;70:460-74.
 58. Purcell EM, Tottey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear moments in a solid. *Phy.Rev.* 1946;69:37-8.

59. Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc.Brain Metab.Rev.* 1995;7(3):240-76.
60. Stehling MK, Nitz W, Holzknecht N. [Fast and ultra-fast magnetic resonance tomography. Basic principles, pulse sequences and special properties]. *Radiologe* 1995;35(12):879-93.
61. Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br.J.Radiol.* 1977;50(591):188-94.
62. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1986;83:1140-4.
63. Sokoloff L. Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 1981;1(1):7-36.
64. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiological neural activity. *Science* 1988;241:462-4.
65. Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996;272:551-4.
66. Obrig H, Hirth C, Junge-Hulsing JG, Doge C, Wolf T, Dirnagl U et al. Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. *J.Appl.Physiol.* 1996;81:1174-83.
67. Wenzel R, Obrig H, Ruben J, Villringer K, Thiel A, Bernading J et al. Cerebral blood oxygenation changes induced by visual stimulation in humans. *J.Biomed.Optics* 1996;1(4):399-404.
68. Schwartz WJ, Smith CB, Davidsen L, Savaki H, Sokoloff L, Mata M et al. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo- neurohypophysial system of the rat. *Science* 1979;205(4407):723-5.
69. Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1998;95(1):316-21.
70. Madsen PL, Linde R, Hasselbalch SG, Paulson OB, Lassen NA. Activation-induced resetting of cerebral oxygen and glucose uptake in the rat. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 1998;18(7):742-8.
71. Shulman RG, Blamire AM, Rothman DL, McCarthy G. Nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy of human brain function. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1993;90(8):3127-33.
72. Frahm J, Krüger G, Merboldt KD, Kleinschmidt A. Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *MRM* 1996;35:143-8.

73. Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M et al. Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1991;88:5829-31.
74. Sappey-Marinié D, Calabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW. Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 1992;12:584-92.
75. Buxton RB, Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 1997;17:64-72.
76. Vafaee MS, Meyer E, Marrett S, Paus T, Evans AC, Gjedde A. Frequency-dependent changes in cerebral metabolic rate of oxygen during activation of human visual cortex. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 1999;19(3):272-7.
77. Gjedde A, Marrett S. Glycolysis in neurons, not astrocytes, delays oxidative metabolism of human visual cortex during sustained checkerboard stimulation in vivo. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 2001;21(12):1384-92.
78. Creutzfeldt O. Neurophysiological Correlates of Different Functional States of the Brain. In: Lassen NA, Ingvar DH, editors. *Brain Works: The Coupling of Function, Metabolism and Blood Flow in the Brain.* Munksgaard; 1975. p. 21-46.
79. Jueptner M, Weiller C. Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity?--implications for PET and fMRI. *Neuroimage.* 1995;2(2):148-56.
80. Nudo RJ, Masterton RB. Stimulation-induced [¹⁴C]2-deoxyglucose labeling of synaptic activity in the central auditory system. *J.Comp Neurol.* 1986;245(4):553-65.
81. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 2001;21(10):1133-45.
82. Lauritzen M. Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 2001;21(12):1367-83.
83. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412(6843):150-7.
84. Heeger DJ, Huk AC, Geisler WS, Albrecht DG. Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? *Nat.Neurosci.* 2000;3(7):631-3.
85. Rees G, Friston K, Koch C. A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nat.Neurosci.* 2000;3(7):716-23.
86. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1990;87:9868-72.
87. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys.J.* 1993;64(3):803-12.

-
88. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim.Biophys.Acta* 1982;714(2):265-70.
 89. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn.Reson.Med.* 1992;25:390-7.
 90. Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J.Neurosci.* 1996;16(13):4207-21.
 91. Janz C, Heinrich SP, Kornmayer J, Bach M, Hennig J. Coupling of neural activity and BOLD fMRI response: new insights by combination of fMRI and VEP experiments in transition from single events to continuous stimulation. *Magn Reson.Med.* 2001;46(3):482-6.
 92. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat.Rev.Neurosci.* 2002;3(2):142-51.
 93. Carman GJ, Drury HA, Van Essen DC. Computational methods for reconstructing and unfolding the cerebral cortex. *Cereb.Cortex* 1995;5(6):506-17.
 94. Van Essen DC, Drury HA, Joshi S, Miller MI. Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1998;95(3):788-95.
 95. Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ et al. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 1995;268:889-93.
 96. Tootell RB, Reppas JB, Kwong KK, Malach R, Born RT, Brady TJ et al. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J.Neurosci.* 1995;15(4):3215-30.
 97. Tootell RB, Hadjikhani N, Hall EK, Marrett S, Vanduffel W, Vaughan JT et al. The retinotopy of visual spatial attention. *Neuron* 1998;21(6):1409-22.
 98. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn.Reson.Med.* 1993;30:161-73.
 99. Cohen J. Multiple Regression as a General Data-Analytic System. *Psych.Bull.* 1968;70:426-43.
 100. Cohen MS. Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage* 1997;6(2):93-103.
 101. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage.* 1995;2(1):45-53.
 102. Talairach J, Tournoux P. Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1988.

103. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum.Brain Mapp.* 2000;10(3):120-31.
104. Collins DL, Zijdenbos AP, Kollokian V, Sled JG, Kabani NJ, Holmes CJ et al. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans.Med.Imaging* 1998;17(3):463-8.
105. Ono M, Kubik S, Abernathey C. *Atlas of the Cerebral Sulci.* Stuttgart: Thieme ; 1990.
106. Kahane P, Hoffmann D, Minotti L, Berthoz A. Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Ann.Neurol.* 2003;54(5):615-24.
107. Dieterich M, Bucher SF, Seelos KC, Brandt T. Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion- sensitive, ocular motor and vestibular cortex areas with right hemispheric dominance. An fMRI study. *Brain* 1998;121(Pt 8):1479-95.
108. Guldin WO, Markowitsch HJ. Cortical and thalamic afferent connections of the insular and adjacent cortex of the cat. *J.Comp Neurol.* 1984;229(3):393-418.
109. Emmans D, Markowitsch HJ, Guldin WO. AEV-insular axis: connectivity. *Prog.Brain Res.* 1988;75:257-69.
110. Kim YH, Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Mesulam MM. The large-scale neural network for spatial attention displays multifunctional overlap but differential asymmetry. *Neuroimage.* 1999;9(3):269-77.
111. Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J.Neurophysiol.* 1998;80(3):1533-46.
112. Bruce C, Desimone R, Gross CG. Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J.Neurophysiol.* 1981;46(2):369-84.
113. Watson JD, Myers R, Frackowiak RS, Hajnal JV, Woods RP, Mazziotta JC et al. Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cereb.Cortex* 1993;3:79-94.
114. Dumoulin SO, Bittar RG, Kabani NJ, Baker CL, Jr., Le Goualher G, Bruce PG et al. A new anatomical landmark for reliable identification of human area V5/MT: a quantitative analysis of sulcal patterning. *Cereb.Cortex* 2000;10(5):454-63.
115. Vanduffel W, Fize D, Mandeville JB, Nelissen K, Van Hecke P, Rosen BR et al. Visual motion processing investigated using contrast agent-enhanced fMRI in awake behaving monkeys. *Neuron* 2001;32(4):565-77.
116. Penfield W. Vestibular sensation and the cerebral cortex. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1957;66(3):691-8.
117. Furman JM, Crumrine PK, Reinmuth OM. Epileptic nystagmus. *Ann.Neurol.* 1990;27(6):686-8.

-
118. Darling WG, Pizzimenti MA, Rizzo M. Unilateral posterior parietal lobe lesions affect representation of visual space. *Vision Res.* 2003;43(15):1675-88.
 119. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat. Neurosci.* 2000;3(3):277-83.
 120. Bottini G, Karnath HO, Vallar G, Sterzi R, Frith CD, Frackowiak RS et al. Cerebral representations for egocentric space: Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain* 2001;124(Pt 6):1182-96.
 121. Kawano K, Sasaki M, Yamashita M. Vestibular input to visual tracking neurons in the posterior parietal association cortex of the monkey. *Neurosci.Lett.* 1980;17(1-2):55-60.
 122. Andersen RA, Essick GK, Siegel RM. Neurons of area 7 activated by both visual stimuli and oculomotor behavior. *Exp.Brain Res.* 1987;67(2):316-22.
 123. Andersen RA. Neural mechanisms of visual motion perception in primates. *Neuron* 1997;18(6):865-72.
 124. Andersen RA, Brotchie PR, Mazzoni P. Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr.Opin.Neurobiol.* 1992;2(6):840-6.
 125. Snyder LH, Grieve KL, Brotchie P, Andersen RA. Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature* 1998;394(6696):887-91.
 126. Schwarz DW, Fredrickson JM. Rhesus monkey vestibular cortex: a bimodal primary projection field. *Science* 1971;172(980):280-1.
 127. Müri RM, Iba-Zizen MT, Derosier C, Cabanis EA, Pierrot-Deseilligny C. Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1996;60(4):445-8.
 128. Bremmer F, Schlack A, Duhamel JR, Graf W, Fink GR. Space coding in primate posterior parietal cortex. *Neuroimage* 2001;14(1 Pt 2):S46-S51.
 129. Grefkes C, Geyer S, Schormann T, Roland P, Zilles K. Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage* 2001;14(3):617-31.
 130. POWELL TP, Mountcastle VB. Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull.Johns.Hopkins.Hosp.* 1959;105:133-62.
 131. Vogt BA, Pandya DN. Cortico-cortical connections of somatic sensory cortex (areas 3, 1 and 2) in the rhesus monkey. *J.Comp Neurol.* 1978;177(2):179-91.
 132. Lewis JW, Van Essen DC. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J.Comp Neurol.* 2000;428(1):79-111.
 133. Page WK, Duffy CJ. Heading representation in MST: sensory interactions and population encoding. *J.Neurophysiol.* 2003;89(4):1994-2013.

-
134. Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim YH, Meyer JR et al. A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 1999;122 (Pt 6):1093-106.
 135. Goebel R, Khorram-Sefat D, Muckli L, Hacker H, Singer W. The constructive nature of vision: direct evidence from functional magnetic resonance imaging studies of apparent motion and motion imagery. *Eur.J.Neurosci.* 1998;10(5):1563-73.
 136. Lobel E, Kleine JF, Leroy-Willig A, Van de Moortele PF, Le Bihan D, Grusser OJ et al. Cortical areas activated by bilateral galvanic vestibular stimulation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1999;871:313-23.
 137. Bucher SF, Dieterich M, Seelos KC, Brandt T. Sensorimotor cerebral activation during optokinetic nystagmus. A functional MRI study. *Neurology* 1997;49(5):1370-7.
 138. Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann.Neurol.* 1981;10(4):309-25.
 139. Dieterich M, Bense S, Stephan T, Yousry TA, Brandt T. fMRI signal increases and decreases in cortical areas during small-field optokinetic stimulation and central fixation. *Exp.Brain Res.* 2003;148(1):117-27.
 140. Husain M, Kennard C. Visual neglect associated with frontal lobe infarction. *J.Neurol.* 1996;243(9):652-7.
 141. Galati G, Lobel E, Vallar G, Berthoz A, Pizzamiglio L, Le Bihan D. The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: a functional magnetic resonance study. *Exp.Brain Res.* 2000;133(2):156-64.
 142. Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Curr.Opin.Neurobiol.* 2002;12(2):149-54.
 143. Rizzolatti G, Berti A, Gallese V. Spatial neglect: neurophysiological bases, cortical circuits, and theories. In: Bonda F, Grafman J, editors. *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier Science Ltd.; 2000.
 144. Paus T. Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia* 1996;34(6):475-83.
 145. Mesulam MM. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos.Trans.R.Soc.Lond.B.Biol.Sci.* 1999;354(1387):1325-46.
 146. Olson CR, Musil SY, Goldberg ME. Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque: eye movement signals. *J.Neurophysiol.* 1996;76(5):3285-300.
 147. Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb.Cortex* 1992;2(6):435-43.
 148. Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J.Comp Neurol.* 1995;359(3):490-506.

-
149. Büttner U, Henn V. Thalamic unit activity in the alert monkey during natural vestibular stimulation. *Brain Res.* 1976;103(1):127-32.
 150. Büttner U, Henn V, Oswald HP. Vestibular-related neuronal activity in the thalamus of the alert monkey during sinusoidal rotation in the dark. *Exp.Brain Res.* 1977;30(2-3):435-44.
 151. Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Fogel W, Alesch F, Bartenstein P, Conrad B et al. Thalamic stimulation for essential tremor activates motor and deactivates vestibular cortex. *Neurology* 2001;56(10):1347-54.
 152. De Waele C, Baudonniere PM, Lepecq JC, Tran Ba HP, Vidal PP. Vestibular projections in the human cortex. *Exp.Brain Res.* 2001;141(4):541-51.
 153. Takeda N, Hashikawa K, Moriwaki H, Oku N, Koizuka I, Kitahara T et al. Effects of caloric vestibular stimulation on parietal and temporal blood flow in human brain: a consecutive technetium-99m-HMPAO spect study. *J.Vestib.Res.* 1996;6(2):127-34.
 154. Takeda N, Tanaka-Tsuji M, Sawada T, Koizuka I, Kubo T. Clinical investigation of the vestibular cortex. *Acta Otolaryngol.Suppl* 1995;520 Pt 1:110-2.
 155. Gilman S, Junck L, Young AB, Hichwa RD, Markel DS, Koeppe RA et al. Cerebral metabolic activity in idiopathic dystonia studied with positron emission tomography. *Adv.Neurol.* 1988;50:231-6.

8 Abkürzungsverzeichnis

ALM	Allgemeines Lineares Modell
BA	Brodmann-Areal
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CBF	zerebraler Blutfluss
CS	<i>Sulcus centralis</i>
deoxy-Hb	Konzentration des oxygenierten Hämoglobins
EEG	Elektroenzephalographie
EOG	Elektrookulogramm
EPI	Echo planar imaging
FEF	frontales Augenfeld
fMRT	funktionelle Kernspintomographie
Fov	Field of view
FWHM	“full width at half maximum” (Parameter des Gauss-Filters)
gts	<i>Gyrus temporalis superior</i>
hPIVC	humaner parieto-insuläre vestibuläre Kortex
Ins.	Insel
IP	<i>Sulcus intraparietalis</i>
LGNv	<i>Corpus geniculatum laterale</i>
LFP	lokale Feldpotentiale
LIP	laterale intraparietale Areal
MEG	Magnetenzephalographie
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MNI	Montréal Neurological Institute
MP-Rage	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
msec	Millisekunde
MST	medialer superiorer temporaler Kortex
MT	medialer temporaler Kortex

MUA	Multi Unit Activity
OKN	optokinetischen Nystagmus
oxy-Hb	Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGN	<i>Nucleus pregeniculatus</i>
PIVC	parieto-insulären vestibulären Kortex
PPK	posterior parietaler Kortex
rCBF	regionale zerebrale Blutfluss
RF-Puls	Radiofrequenz-Puls
sci	<i>Sulcus circularis insulae</i>
scl	<i>Sulcus lateralis</i>
sec	Sekunde
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
stc	“slice time course” (zweidimensionaler funktioneller Datensatz)
STP	superior-temporales polysensorisches Areal
sts	<i>Sulcus temporalis superior</i>
T1/T2/T2*	Zeitkonstanten für den Zerfall der Magnetisierung
Talairach	Talairach, Jean (1911-2007), Entwickler eines standardisierten, dreidimensionalen Normraumes für die Darstellung des menschlichen Gehirns
TE	„time to echo“ - Zeit des MRI-Echos
TPSVC	temporo-perisylvianer vestibulärer Kortex
TR	„time to repeat“ - Wiederholungszeit der MRI-Sequenz Relaxationszeit
VCA	vestibuläres kortikales Areal
V.i.m.	<i>Nucleus ventralis intermedius</i> des Thalamus
VP	ventro-posteriore Thalamuskern
VPI	<i>Nucleus ventralis posterioinferior</i>
VPLo	<i>Nucleus ventralis posteriolateralis</i>
VPS	visuelle posteriore sylviane Areal
vtc	“volume time course” (dreidimensionaler funktioneller Datensatz)
3aNv	3a-neck-vestibular region

Für physikalische Einheiten wurden die international übliche Abkürzungen verwandt.

9 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Dr. Rüdiger Wenzel für die wissenschaftliche Betreuung bedanken. Er hat diese Arbeit mit seinen Ideen, seiner Erfahrung und Geduld sowie vielen wertvollen Anregungen und fruchtbaren Diskussionen unterstützt.

Zu danken habe ich weiterhin Herrn Prof. Dr. Arno Villringer, PD Dr. Hellmuth Obrig, Prof. Dr. Thomas Lempert, Dr. Oliver Fasold sowie Dr. Michael von Brevern für die fachlichen Anregungen und die gute Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt unseren freiwilligen Probanden, insbesondere Swantje Grützmacher und Stefan Hain. Sie haben mit großer Disziplin und Ausdauer an den Versuchen teilgenommen und so diese Forschungsarbeit möglich gemacht.

Ich danke Herrn Dr. Jan Henrick Eggers für die moralische Unterstützung und intensiven fachlichen Gedankenaustausch.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Freundin, Yvonne Marx, und meiner Tochter Rosa Marie für ihre unermüdliche Geduld während meiner wissenschaftlichen Arbeit und bei meinen Eltern für ihre großzügige Unterstützung während des Studiums und der Promotionsarbeit bedanken.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

11 Erklärung

Ich, Marc Kuhberg, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Charakterisierung vestibulär assoziierter Kortexareale mittels funktioneller Kernspintomographie nach kalorischer Stimulation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift