

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Altersabhängige Aktivierungsmuster
in der funktionellen Kernspintomographie nach
Sacculusstimulation**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Pia Runge
aus Koblenz

Mainz, 2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	S. 3
Abkürzungsverzeichnis.....	S. 5
1. Einleitung	
1.1. Anatomische Grundlagen.....	S. 6
1.2. Vestibulocollärer Reflex und vestibulär evozierte myogene Potentiale	S. 9
1.3. Entstehung und Grundlagen des fMRT.....	S. 12
2. Ziele der Untersuchung.....	S. 17
3. Material und Methoden	
3.1. Probanden.....	S. 18
3.2. Voruntersuchungen.....	S. 19
3.3. fMRT-Untersuchung.....	S. 21
3.4. Auswertung der Daten.....	S. 23
4. Ergebnisse	
4.1 Monoaurale auditorische Stimulation	
4.1.1 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden, im Vergleich zu den 40- bis 60-jährigen Probanden.....	S. 27
4.1.2 In der Gruppe der 40- bis 60-jährigen Probanden, im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden.....	S. 29
4.1.3 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden, im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden.....	S. 30
4.2 Monoaurale sacculäre Stimulation	
4.2.1 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden, im Vergleich zu den 40- bis 60-jährigen Probanden.....	S. 34
4.2.2 In der Gruppe der 40- bis 60-jährigen Probanden, im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden.....	S. 38
4.2.3 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden, im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden.....	S. 40
4.3 Monoaurale sacculären Stimulation nach Subtraktion der auditorischen Effekte	
4.3.1 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden, im Vergleich zu den 40- bis 60-jährigen Probanden.....	S. 44

4.3.2 In der Gruppe der 40- bis 60-jährigen Probanden, im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden.....	S. 46
4.3.3 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden, im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden.....	S. 47
4.4 Monoaurale sacculären Stimulation nach Subtraktion der auditorische Effekte unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung	
4.4.1 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden.....	S. 48
4.4.2 In der Gruppe der 40- bis 60-jährigen Probanden.....	S. 54
4.4.3 In der Gruppe der über 60-jährigen Probanden.....	S. 58
5. Diskussion	
5.1 Untersuchung von Aktivierungen und Deaktivierung in der funktionellen Kernspintomographie nach einseitiger Stimulation des Sacculus in verschiedenen Altersgruppen.....	S. 63
5.2 Vergleich der Ergebnisse nach sacculärer Stimulation mit denen nach auditorischer Reizung	S.70
5.3 Vergleich von altersabhängigen Aktivierungsmustern nach Ganznervstimulation im Verhältnis zur reinen Otolithen-Stimulationen	S. 73
6. Zusammenfassung.....	S. 75
7. Literaturverzeichnis.....	S. 77
8. Danksagung.....	S. 95
9. Lebenslauf.....	S. 97

Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evozierte Potentiale
BA	Brodman Areale
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
EPI	Echo planar imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MPRAGE	magnetization-prepared rapid-acquired gradient echoes
MRT	Magnetresonanztomographie
SPM	Statistical Parametric Mapping
VCR	vestibulocollärer Reflex
VEMP	vestibulär evozierte myogene Potentiale
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Anatomische Grundlagen

Die Gleichgewichtsorgane dienen der Messung von Bewegungen und Beschleunigungen, der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes, der Wahrnehmung der Kopf- und Körperlage und der räumlichen Orientierung. Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, liefern sie ihre ursprünglichen Informationen jeweils aus dem Innenohr (Abb. 1a). Zu den Maculaorganen des Gleichgewichtssinns im Innenohr zählen der Sacculus und der Utriculus, die über den Ductus utriculosaccularis miteinander verbunden sind, die drei senkrecht aufeinander stehenden Bogengänge (Ductus semicircularis superior, posterior und lateralis) und der Ductus endolymphaticus, der blind im Saccus endolymphaticus endet (Abb. 1b).

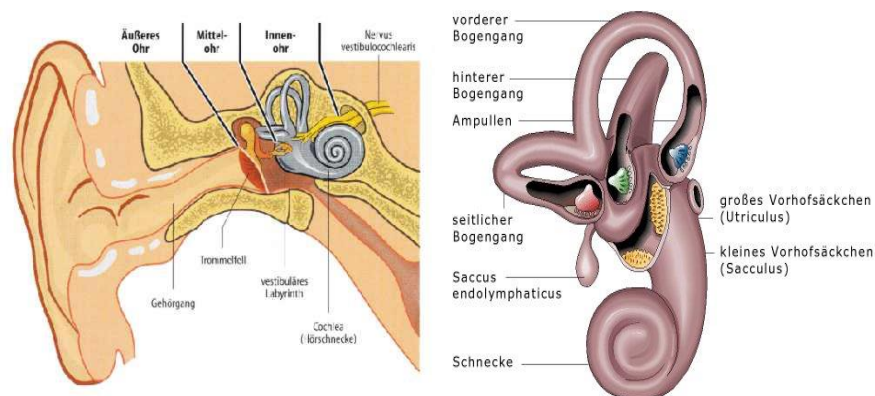


Abbildung 1a Der Aufbau des Ohres. Schmidt & Thews. Physiologie des Menschen. Berlin: Springer Verlag; 1997.(150)

Abbildung 1b Der Aufbau des Innenohres. Solodkoff C., Solodkoff M.. Meyers Lexikon online 2.0. Mannheim: Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG; 2008. (162)

Im Utriculus und im Sacculus liegen jeweils 3 mm² große Sinnesfelder, die als Macula statica bezeichnet werden. Im Bereich dieser beiden Maculae staticae befinden sich Sinneszellen, die mit Stereozilien und Kinozilien ausgestattet sind. Diese Zilien ragen in eine gallertartige Deckschicht aus Glykoproteinen hinein, die auf ihrer Oberfläche von Otolithen besetzt sind. Diese Otolithen (in der Abbildung 2 als Statokonien bezeichnet) bestehen aus Kalziumkarbonatkristallen und werden

von Endolymphe umgeben, die sich im gesamten Vestibularapparat befindet. Kommt es nun zu einer Bewegung des Körpers, so werden auch die Otolithen in Bewegung gebracht und die Sinneszellen erfahren eine Verbiegung im Sinne einer mechanischen Reizung über ihre Stereo- und Kinozilien (Abb. 2). Allerdings können auch bestimmte akustische Signale wie sehr laute Klick- und Burst-Signale die Sinneszellen reizen (103; 115).

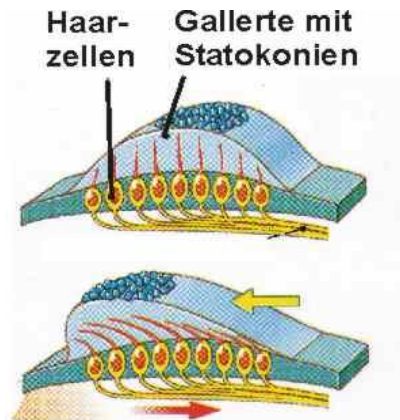


Abbildung 2 Aufbau und Funktion der Maculaorgane. Frings S. Molekulare Physiologie. Uni Heidelberg: Urban & Fischer Verlag. 2003.(55)

Auf Grund der senkrechten Position zueinander, misst die Macula statica im Utriculus auf diese Weise horizontale Linearbeschleunigungen des Körper während die Macula statica des Sacculus hingegen für die Messung vertikaler Linearbeschleunigungen und der Schwerkraft zuständig ist. Die drei Bogengänge, die nicht über Otolithen verfügen sondern mit so genannten Ampullae membranacea ausgestattet sind, messen die Drehbeschleunigung des Kopfes.

Die Informationen aus Sacculus, Utriculus und den Bogengängen werden dann von Dendriten des Ganglions vestibulare aufgenommen und anschließend über die Fasern der bipolaren Nervenzellen des Ganglions vestibulare transportiert. Man unterscheidet hierbei mehrere Nervenstränge. Den Nervus utriculoampullaris, der die Macula utriculi sowie die Ampulla membranacea anterior und lateralis versorgt; den Nervus utriculus, der ebenfalls die Macula utriculi versorgt; die Nervi ampullares anterior, lateralis und posterior, die jeweils die Ampullae membranacea versorgen und den Nervus saccularis, der die Macula sacculi versorgt. Diese Nervenstränge verlaufen ab dem Ganglion vestibulare parallel und werden als Nervi vestibulares superior und inferior zusammengefasst. Diese lagern sich hinter dem Meatus

acusticus internus mit dem Nervus cochlearis, der die Hörinformationen des Corti-Organes leitet, zusammen um dann den gemeinsamen Nervus vestibulocochlearis zu bilden. Dieser Nerv zieht am Kleinhirn-Brücken-Winkel in den Hirnstamm, wo sich cochleäre und vestibuläre Fasern wieder trennen, um in unterschiedlichen Hirnnervenkernen des Rautenhirns zu enden. Die vestibulären Fasern enden an den Nuclei vestibulares superiores, mediales, laterales und inferiores in der Area vestibularis am Boden der Rautengrube. Eine besonders wichtige Verbindung für die Otolithen-Organen besteht zwischen dem Nervus vestibularis inferior und dem Nucleus vestibularis lateralis. In den Vestibulariskernen werden die Informationen verschaltet und es bestehen Verbindungen über den Tractus vestibulocerebellaris zum Kleinhirn, zur Formatio reticularis, zur Medulla oblongata, über den Fasciculus longitudinalis medialis zu den Augenmuskelkernen, zum Nucleus ruber, über den Lemniscus medialis zum Thalamus und über den Tractus vestibulospinalis medialis und lateralis zu den Motoneuronen des Rückenmarks, die die Bewegungen und den Tonus der Skelettmuskulatur, vornehmlich der Extensoren, steuern (36) (Abb. 3).

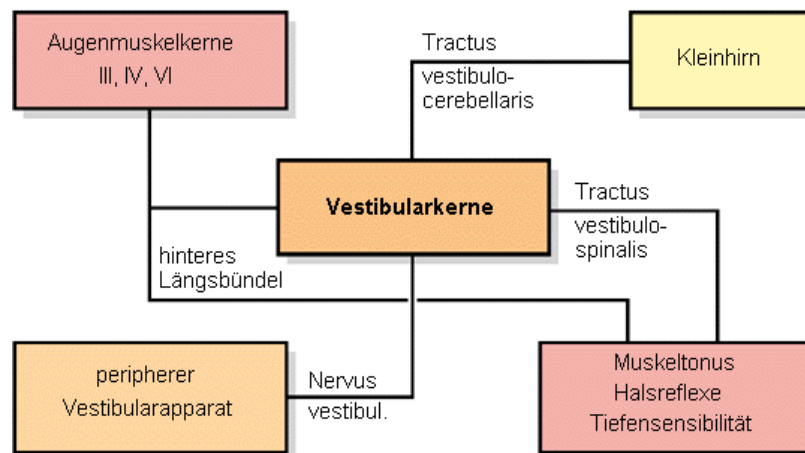


Abbildung 3 Verknüpfung der Afferenzen und Efferenzen der Vestibulariskerne. Hess M.S., Hess A., Drechsel J., Horkel J. Roche-Lexikon Medizin (CD-ROM). Version 4.0. München: Urban & Schwarzenberg Verlag; 1999.(82)

Die Informationen über Körperlage und Körperbewegung werden im Gehirn zum größten Teil auf Hirnstammebene verarbeitet und mit Afferenzen der Propriozeptoren, des Kleinhirns und des visuellen Systems verschaltet. Somit können sie das Gleichgewicht, den aufrechten Gang, den Stand, die Orientierung im Raum, die Anpassung der Augenbewegungen an die Kopfbewegungen, die Blickstabilisierung (zum Beispiel bei den vestibulo-okulären Reflexen) und

reflektorische Korrekturbewegungen (zum Beispiel bei Schutzreflexen, Labyrinth-Stellreflexen und vestibulocollären Reflexen) ermöglichen. Die Informationen werden anschließend vom Nucleus ventroposterior und ventrolateralis des Thalamus an temporale und parietale Teile des Kortex, insbesondere an die posteriore Insula, weitergegeben, wo es erst zu einer Bewusstwerdung der Körperlage und –bewegung, nicht aber der ursprünglichen vestibulären Reize kommt. Diese Kortexareale erhalten ebenfalls multisensorische Afferenzen aus dem visuellen und dem somatosensorischen System um diese mit den vestibulären Afferenzen zu verrechnen (43; 69; 70; 176).

1.2. Vestibulocollärer Reflex und vestibulär evozierte myogene Potentiale

Bei dem vestibulocollären Reflex handelt es sich um einen sehr alten multisynaptischen Reflex des Gleichgewichtorgans (37; 153), der als Auslöser physiologischer Weise eine Auslenkung der Otolithen durch die Schwerkraft, starken Schalldruck oder durch Beschleunigung zur Folge hat. Zusätzlich kommt es auch zu einer Reaktion auf hohe Lautstärken.

Dieser akustische Reiz gelangt über das Mittel- und Innenohr zu den Sinneszellen des Sacculus (103; 115). Der VCR dient der Stabilisierung des gesamten Körpers um eine aufrechte Position durch entsprechende Bewegungen des Körpers zu ermöglichen. Als reflektorische Reizantwort entsteht dabei eine inhibitorische Potenzialveränderung an der vorinnervierten ipsilateralen Halsmuskulatur, wie zum Beispiel dem Musculus sternocleidomastoideus oder der paravertebralen Nackenmuskulatur (52; 143; 191).

Löst man einen VCR nun im Versuch durch ein Klick- oder Burst-Signal aus, so kann man diese Potentialveränderung elektromyographisch an der vorinnervierten Halsmuskulatur messen, was als vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) bezeichnet wird. Die erste Beschreibung solcher VEMP geschah 1992 durch Colebatch und Halmagyi (17; 36; 37). Diese Potentialveränderungen lassen sich zum einen in einen vestibulären Anteil mit einer positiven Amplitude mit einer Latenz von 13 - 15 ms (P13 genannt) und einer negativen Amplitude mit einer Latenz von 21 - 24 ms (N21 genannt) (118; 184) und zum anderen in einen cochleären Anteil mit einer positiven Amplitude mit einer Latenz von 34 ms und einer negativen Amplitude mit einer Latenz von 44 ms als Reizantwort einteilen (53) (Abb. 4). Die

Latenzzeiten sind dabei unabhängig von der Frequenz und der Lautstärke der Stimulation. Die Amplitude jedoch nimmt mit der Lautstärke zu (3).

Wie sich in aktuellen Studien an Katzen, Meerschweinchen, Eichhörnchen und auch am Menschen zeigte, kann über den vestibulären Anteil bei einem Stimulus in Form eines Klick- oder Burst-Signals, seitenspezifisch die Funktion des Sacculus und des Nervus vestibularis inferior bestimmt werden (28; 29; 37; 42; 74; 78; 103; 104; 118; 139; 175; 193).

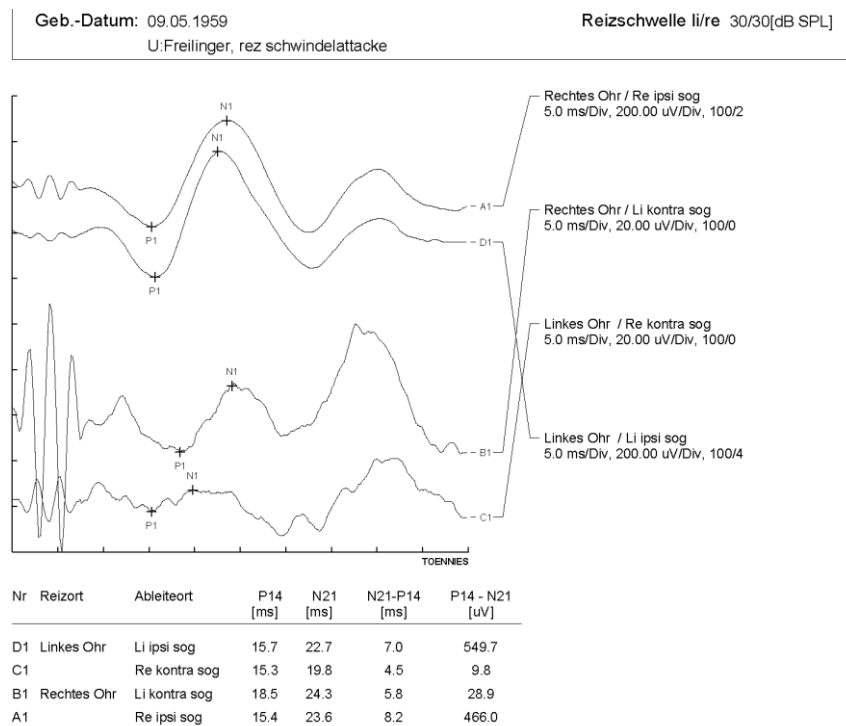


Abbildung 4 Aufzeichnung eines Normalbefundes eines VEMP.

In der medizinischen Diagnostik kann man somit VEMP als probates nichtinvasives Mittel bei Erkrankungen des Gleichgewichtorgans oder des zentralen Nervensystems (ZNS) nutzen (78). Ein Habituationseffekt, der die aufgezeichneten Potentiale beeinflusst, konnte dabei nicht beobachtet werden (190).

Bei Klick-Signalen treten höhere Amplituden, kürzere Latenzzeiten und eine höhere Antwortrate als bei Burst-Signalen auf (34; 186). In einer Studie von Hamann im Jahr 2005 (77) konnte jedoch verdeutlicht werden, dass beide Signale miteinander vergleichbar sind und keine Überlegenheit von Klick- bzw. Burst-Signalen besteht, daher wird in der hier vorliegenden Studie sowie in zahlreichen anderen Studien (34;

191) mit Burst-Signalen gearbeitet. Hierdurch ist allerdings keine Seiten getrennte Ableitung möglich. Neben Klick- oder Burst-Signalen können als Stimuli aber auch das mechanische Beklopfen der Stirn oder des Sternums und galvanische Reizungen dienen um einen VCR auszulösen (188).

Bei der Technik des Beklopfens entstehen Vibrationen, die durch das Mittelohr zur Aktivierung des Vestibularapparates in beiden Ohren gleichzeitig führen (75). Bei der transmastoidalen galvanischen Reizung wird der gesamte Nervus vestibularis gereizt (67; 184).

Die genauen Afferenzen des VCR sind bisher noch nicht bekannt (22; 23; 38). Was allerdings mittlerweile feststeht, ist, dass bei einer elektrischen Reizung des Nervus vestibularis superior keine VEMP ausgelöst werden können, dies aber bei einer elektrischen Reizung des Nervus vestibularis inferior durchaus möglich ist (11). Diese Feststellung wurde auch dadurch bestätigt, dass bei Patienten mit einer operativ bedingten Entfernung des Nervus vestibularis inferior keine VEMP mehr mit Hilfe von akustischen Reizen ausgelöst werden konnten (24). Soweit bekannt ist, verläuft der Reflexbogen des VCR also vom Sacculus im gesunden Innenohr (12) über den Nervus vestibularis inferior zum Nucleus vestibularis lateralis, von dort zum Tractus vestibulospinalis medialis, um dann über die Motoneuronen des Nervus accessorius den Musculus sternocleidomastoideus zu innervieren (85; 116; 119; 178; 194). Man nimmt an, dass diese Afferenz und die dazugehörige Efferenz ipsilateral stattfinden (2; 76). Kommt es innerhalb dieses Systems zu einer pathologischen Veränderung, so kann dies zur Verminderung bzw. zum Fehlen der positiven bzw. negativen Amplitude des vestibulären Anteils der Potentialveränderungen führen oder zu Veränderungen der Latenzzeiten. Allerdings gilt es zu erwähnen, dass nicht nur pathologische Veränderungen einen Einfluss besitzen, sondern dass sich diese Amplituden mit steigendem Alter ebenfalls reduzieren (186). So konnte eine Verringerung der Amplitude des VCR durch Klick-Signale von bis zu 30 % pro Dekade ab dem sechzigsten Lebensjahr beobachtet werden. Außerdem liegt der durchschnittliche Schwellenwert, bei dem ein VCR ausgelöst werden kann, in der 8ten und 9ten Dekade statt bei 85 dB bereits bei 96,5 dB.

Auf Grund großer interindividueller Schwankungen der Amplituden der VEMP bestehen allerdings auch keine absoluten Richtwerte der Amplituden bei gesunden Probanden, sondern man orientiert sich an dem individuellen Seitenvergleich.

Besteht eine Seitenasymmetrie über 50%, so steht eine einseitige Funktionsminderung fest (78; 185).

Wie groß die diagnostische Bedeutung der VEMP in den letzten zehn Jahren geworden ist - und auch noch in den nächsten Jahren werden kann - lässt sich an folgenden Zahlen erkennen: Bei einer Neuritis vestibularis fehlen die VEMP in 12 - 39% der Fälle (30;78; 117; 121; 148); bei einem Morbus Menière wurde in 35 - 54% der Fälle das Fehlen der VEMP berichtet (41; 78; 119; 134; 148; 160) und bei Vestibularisschwannomen sogar in 72 - 80% der Fälle (78; 119; 127). Auf diese Art und Weise wurde in den letzten Jahren für eine Vielzahl von peripheren und zentralen Störungen pathologische VEMP festgestellt und in einen diagnostischen Zusammenhang gebracht (78; 81; 148; 188; 194). Somit konnte zum Beispiel die Lokalisation einer Läsion des ZNS mit Hilfe der VEMP erleichtert werden. Läsionen, die im Mittelhirn oder im oberen Bereich der Pons lagen, ergaben keine Veränderung der VEMP (85). Läsionen, die hingegen im mittleren oder unteren Bereich der Pons sowie in der Medulla oblongata angesiedelt waren, ergaben Veränderungen der VEMP, insbesondere der Latenzzeit, was angesichts des Verlaufs des Reflexbogens Sinn ergibt (10; 31; 119; 145; 180).

1.3. Entstehung und Grundlagen der fMRT

Die Grundlagen der heutigen Magnetresonanztomographie entstanden 1933, als Otto Stern mit einem Molekularstrahlenexperiment den Nachweis von Protonenspins erbrachte. Er konnte zusammen mit Walter Gerlach im später nach beiden benannten Stern-Gerlach-Experiment zeigen, wie ein Protonenstrahl durch ein Magnetfeld in zwei Hälften geteilt wurde, die den beiden Spinzuständen zugeschrieben werden konnten. Für diese Arbeit erhielt Otto Stern 1943 den Nobelpreis. Zu Beginn wurde dieses Wissen für MRT-Untersuchungen (Nuclear magnetic resonance Untersuchungen) bei Analysetechniken zur Strukturaufklärung in der Chemie und Biochemie eingesetzt, zum Beispiel um Bindungslängen zwischen verschiedenen Elementen und deren Dynamik zu beurteilen.

1946 veröffentlichten Felix Bloch an der Stanford Universität und Edward Mills Purcell an der Harvard Universität erstmals unabhängig voneinander erfolgreiche MRT-Experimente in flüssiger und fester Phase. Was ihnen dabei auffiel, war ein Resonanzphänomen in Gewebeproben, die einem magnetischen Feld ausgesetzt

waren. Sie erhielten dafür 1952 den Nobelpreis für Physik (89) und eröffneten damit die Möglichkeit, diese diagnostische Technik am menschlichen Körper und somit in der Medizin einzusetzen.

Dieser Einsatz geschah in Form der bildgebenden MRT (Magnetresonanztomographie), welche ab 1973 vor allem von Paul C. Lauterbur zusammen mit Beiträgen von Sir Peter Mansfield entwickelt wurde. Paul C. Lauterbur gelang es dabei, eine räumliche Zuordnung der MRT-Signale zu erreichen und eine Technik zu entwickeln, aus der man das Abbild des untersuchten Objekts errechnen konnte. Somit entstanden die ersten zweidimensionalen Bilder. Peter Mansfield entwickelte mathematische Verfahren, um die Signale schnell in Bildinformationen umwandeln zu können. Außerdem erstellte er Hochgeschwindigkeitsmessungen, wodurch eine Bildgewinnung in weniger als einer Sekunde möglich wurde, was aber leider zu Abstrichen in der Bildqualität führte. Beide erhielten dafür 2003 den Nobelpreis für Physiologie bzw. für Medizin.

Seitdem wurde die Magnetresonanztomographie ständig weiterentwickelt, so dass aus dem ursprünglichen Verfahren mehrere weiterführende Techniken, wie auch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), abgeleitet werden konnte (89). Die funktionelle Magnetresonanztomographie zählt zu den bildhaften Darstellungen von aktivierten Strukturen mit erhöhten Stoffwechselfvorgängen im menschlichen Körper. Dabei macht sie sich die natürlichen magnetischen Eigenschaften des Körpers zu Nutzen (14). Die Atome des menschlichen Körpers bestehen aus einem Kern mit positiv geladenen Protonen und ungeladenen Neutronen. Innerhalb dieser Atomkerne drehen sich die Protonen mit samt ihrer Ladung ununterbrochen um ihre eigene Achse. Dieses Phänomen wird als Spin bezeichnet und erzeugt ein geringes magnetisches Feld, welches im MRT sichtbar gemacht werden kann (146). Allerdings besitzen nur Atomkerne mit einer ungeraden Massen- und Ladungszahl einen Spin. Ein Atom, das daher sehr gut im MRT darstellbar ist, ist unter anderem das Wasserstoffatom, das im menschlichen Körper in sehr vielen Strukturen wie zum Beispiel in Fett und Flüssigkeiten in unterschiedlichen Mengen enthalten ist. Es besitzt einen der stärksten nuklearen Drehmomente in Form eines Spins und führt somit zu einem sehr starken Resonanzsignal im MRT (89).

Befindet sich ein menschlicher Körper in einem sehr starken magnetischen Feld, wie es im MRT der Fall ist, richten sich die Protonen der Wasserstoffatome entweder parallel oder antiparallel zu diesem Magnetfeld aus. Je nachdem welche

Ausrichtung von den Protonen gewählt wird, entstehen unterschiedlich starke Energielevel. Da die parallele Ausrichtung der Protonen weniger Energie verbraucht als die antiparallele Ausrichtung, wird sie im MRT überwiegend bevorzugt (146). Nachdem die Protonen sich antiparallel ausgerichtet haben, wird im rechten Winkel zu ihnen ein Impuls in Form einer Hochfrequenzwelle im Radiofrequenzbereich auf die Protonen abgegeben, der dieselbe Frequenz hat wie die, mit der die Protonen sich um die Achse des Atoms drehen. Dabei werden die Protonen in einen angeregten Energiezustand versetzt. Auf Grund dieser höheren Energiesituation klappen die Protonen in die höherenergetische antiparallele Ausrichtung um. Nachdem der Hochfrequenzimpuls wieder abgeschaltet wird, kehren die Protonen in ihren energetisch günstigeren parallelen Grundzustand zurück. Dabei entstehen durch die frei werdende Energie der Wasserstoffkerne elektromagnetische Wellen, die ausgesendet und als Resonanzphänomen bezeichnet werden. Diese können vom Tomographen mit Hilfe einer Empfangsspule gemessen, aufgezeichnet und zu einem Bild verarbeitet werden. Das Resonanzphänomen ist abhängig von der Stärke des magnetischen Feldes und der Zusammensetzung des zu untersuchenden Gewebes. Daher haben die unterschiedlichen Gewebe eine unterschiedlich lange Abklingzeit, bis die Protonen wieder in ihren energetischen Grundzustand zurückgekehrt sind, und können charakteristisch unterschiedliche Signalstärken und damit unterschiedliche Helligkeiten im resultierenden Bild erzeugen.

Bis hierhin entspricht diese Technik der konventionellen Magnetresonanztomographie. Was bei dem funktionellen MRT noch dazu kam, war die Möglichkeit, Stoffwechselforgänge und neuronale Aktivität des Gehirns zu erkennen, auf die hochauflösenden anatomischen Aufnahmen als farbliche Markierung zu projizieren und somit anatomisch zu lokalisieren. Bei einer gesteigerten neuronalen Aktivität kommt es zu einer vermehrten metabolischen Nachfrage mit einem erhöhten Energiebedarf (102), auf den der Körper physiologischer Weise mit einem größeren Blutzufuss und damit mit einer verbesserten Bereitstellung von Sauerstoff zur neuen Energieherstellung reagiert. Hierdurch steigt die Menge an oxygeniertem Hämoglobin in den Venen dieses Gebietes, während sich die Menge an desoxygeniertem Hämoglobin im Verhältnis gesehen verringert (96; 181). Insgesamt ergibt sich der erhöhte Anteil von desoxygeniertem Hämoglobin im gesunden Probanden aus einer Luxusperfusion

des Gewebes.

Siege Ogawa konnte 1990 nachweisen, dass desoxygeniertes Blut paramagnetische und oxygeniertes Blut diamagnetische Eigenschaften hat und somit unterschiedliche magnetische Eigenschaften besitzen, was man als blood oxygenation level dependent Effekt (BOLD-Effekt) bezeichnet (35; 122; 123). Der BOLD-Effekt, der am stärksten von der entstehenden Menge des desoxygenierten Blutes abhängt (174), scheint proportional zu den Aktivitäten der neuronalen Aktivität zu sein (79; 105; 136; 163). Außerdem kommt es reaktiv zu einer so genannten funktionellen Hyperämie, da das Sauerstoff- und Glukoseangebot in den aktivierten Gebieten steigt (163). Beides führt dazu, dass es bei Veränderungen der neuronalen Aktivität zu einer Signalveränderung in der Aufnahme der MRT kommt (68). Aufnahmen, die somit unter unterschiedlichen Bedingungen gemacht wurden, zum Beispiel unter einem Ruhe-Zustand oder einem Stimulations-Zustand, können dann durch statistische Verfahren miteinander verrechnet, räumlich zugeordnet und farblich je nach Intensität dargestellt werden. In der fMRT kann somit über den Sauerstoffgehalt des Hämoglobins indirekt auf die neuronale Aktivität in den unterschiedlichen Hirnregionen geschlossen werden (15; 163), während das Blut als natürliches Kontrastmittel bei der funktionellen Bildgebung genutzt werden kann. Da die vermehrte Sauerstoff-Versorgung an den Nervenzellen mit erhöhtem Stoffwechsel aber erst mit einer Latenzzeit von ein bis zwei Sekunden einsetzt und der BOLD-Effekt seinen Maximalwert erst nach 4 bis 6 Sekunden erreicht (8; 27; 35; 141), gefolgt von einem Undershoot, ist es notwendig, dies in der Analyse mithilfe der HRF (hämodynamische Responsefunktion) zu berücksichtigen (35; Abb. 5).

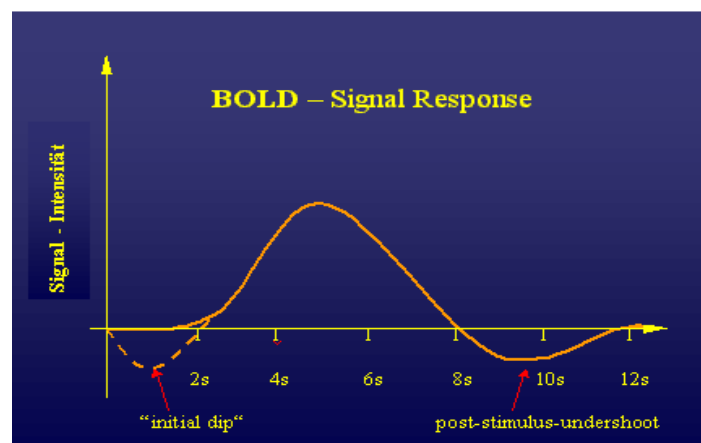


Abbildung 5 Zeitlicher Verlauf der BOLD-Antwort. Siedentopf C.M. et al. fMRI-easy. Universität Innsbruck; 2002.(161)

Ebenso wird der BOLD-Effekt durch die Effekte bei akustischen und vestibulären Experimenten durch die Nebengeräusche beeinflusst, die durch den Scanner entstehen. Auch dies muss bei dem Ablauf und Aufbau des Versuchs in einem fMRT berücksichtigt werden. (6; 9; 72; 157; 170; 192). Zusätzlich weisen diverse Studien darauf hin, dass das Ausmaß des BOLD-Effektes von der Lautstärke (87), von der Präsentationsrate (18; 171) von der Aufmerksamkeit des Patienten (131) und von seinem Alter abhängt.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie hat somit gegenüber anderen funktionellen Gehirnuntersuchungstechniken wie der Positronenemissionstomographie oder der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie deutliche Vorteile, da sie nicht-invasiv und ohne Strahlenbelastung arbeitet. Außerdem hat sie eine wesentlich bessere räumliche und zeitliche Auflösung als die eben genannten Bildgebungsmethoden zu bieten und kann zur Früherkennung von metabolisch bedingten Gehirnveränderungen eingesetzt werden (62).

2. Ziele der Untersuchung

Die vorliegende fMRT-Studie zur Darstellung vestibulärer Hirnareale, wurde während der Stimulation der Sacculus-Otolithen über VEMP auslösende Burst-Signale an gesunden Probanden durchgeführt, um folgende Aspekte zu klären:

1. Untersuchung von Aktivierungen und Deaktivierung in der funktionellen Kernspintomographie nach einseitiger Stimulation des Sacculus in verschiedenen Altersgruppen.
2. Vergleich der Ergebnisse nach sacculärer Stimulation mit denen nach auditorischer Reizung.
3. Vergleich von altersabhängigen Aktivierungsmustern nach Ganznervstimulation im Verhältnis zu reinen Otolithen-Stimulationen.

3. Material und Methoden

3.1. Probanden

An dieser Studie haben 28 Probanden teilgenommen. Hierbei handelte es sich jeweils um sieben Frauen und sieben Männer im Alter zwischen 40 und 57 Jahren (mittleres Alter 46,9 Jahre) und jeweils sieben Frauen und sieben Männer im Alter von 60 und 67 Jahren (mittleres Alter 62,8 Jahre).

Alle Probanden nahmen freiwillig an dieser Studie teil, daher wurde eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dieser Studie von allen Probanden unterschrieben und die Richtlinien der Helsinki Erklärung von 1992 wurden eingehalten. Des Weiteren lagen keinerlei neurologische, psychiatrische oder andere Vorerkrankungen im Bereich des Hör- und Gleichgewichtorgans vor und es wurde darauf geachtet, dass die Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten ausgeschlossen werden konnte.

Da mittlerweile nachgewiesen wurde, dass die nicht-sprachdominante Hemisphäre eine Dominanz für das vestibuläre System aufweist (44; 88), wurden alle Probanden zu Beginn der Studie dem modifizierten Edinburgh-Test unterzogen (125; 143). Bei diesem Test standen 14 Fragen zur Verfügung um die Handpräferenz des Probanden zu ermitteln (Abb. 6). Der Proband wird hierbei aufgefordert anzugeben, bei welcher Tätigkeit er spontan welche Hand, welchen Fuß oder welches Auge benutzen würde. Aus diesen Angaben lässt sich ein Lateralitätsquotient ermitteln, der eine klare Bevorzugung einer Seite ausdrückt.

Bei den Probanden dieser Studie wurde Wert darauf gelegt, ausschließlich mit Rechtshändern zu arbeiten. Die ausgewählten Probanden zeigten 17-mal einen Lateralitätsquotienten von + 100 und 11-mal einen Lateralitätsquotienten von + 86, was für eine eindeutige Rechtshändigkeit spricht. Durch diese Selektion der Probanden konnte sichergestellt werden, dass bei allen Teilnehmern die rechte Hemisphäre eine Dominanz für das vestibuläre System aufzeigt (44) und eine eindeutige Vergleichbarkeit der Hirnaktivitäten gegeben war.

<u>Edinburgh-Test</u>	Links	Rechts
<ol style="list-style-type: none"> 1. Werfen 2. Mit der Schere schneiden 3. Kämmen 4. Zähne putzen 5. Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel) 6. Mit einem Löffel essen 7. Hämmern 8. Schrauben mit einem Schraubenzieher 9. Zündholz anstreichen 10. Einfädeln (Faden auf die Nadel zu bewegen) 11. Mit dem Besen kehren (obere Hand) 12. Ein Auge offen halten 13. Eine Box öffnen (Deckel heben) 14. Mit dem Fuß gegen etwas treten 		

Abbildung 6 Edinburgh-Test zur Feststellung der Handpräferenz. Diese wird durch den Lateralitätsquotienten bestimmt, der sich durch folgende Formel errechnen lässt $100 \times (\text{Summe rechts} - \text{Summe links} / \text{Summe rechts} + \text{Summe links})$. Bei strengen Linkshändern entsteht ein Lateralitätsquotient von -100; bei strengen Rechtshändern ein Lateralitätsquotient von +100.

3.2. Voruntersuchungen

Zur Sicherstellung eines gesunden Innenohres wurden die Probanden im Rahmen der Voruntersuchungen einem Hörtest unterzogen, bei dem die individuelle Hörschwelle festgestellt wurde. Dies geschah für jedes Ohr einzeln, während das andere Ohr mit einem Rauschen vertäubt wurde, und war bei allen Probanden unauffällig.

Zusätzlich diente die Messung der AEP (akustisch evozierte Potentiale) als Voruntersuchung der Hörnerven und der zentralen akustischen Bahnen im Hirnstamm. Hierfür werden Schallreize in Form von kurzen „Klicks“ in Abständen von hundertstel Sekunden über einen Kopfhörer den Probanden auf ein Ohr gespielt, während das andere durch Rauschgeräusche vertäubt wird. Diese über 1000 „Klicks“ werden über das Mittelohr übertragen und gelangen als

Nervenimpulse im Innenohr über den Hörnerven (Nervus vestibulocochlearis) zum Nucleus cochlearis im Stammhirn und zur weiteren Hörbahn im Gehirn. Auf diesem Weg werden die Impulse mehrmals umgeschaltet und lösen dabei elektrische, leicht zeitversetzte Potentialveränderungen aus, die mit Hilfe von Elektroden auf der Hautoberfläche des Kopfes vor allem im Bereich des Mastoidknochens, an der Stirn und am Scheitel abgeleitet werden können. Die Elektroden sind mit dem Eingang eines hochempfindlichen Messverstärkers verbunden, der Verstärkungen von bis zu 100 dB ermöglicht. Die daraus entstehenden Signale werden dann über einen Analog-Digital-Umsetzer abgetastet und als Messsignal am Bildschirm umgesetzt und ausgezählt. Da in solchen Messsignalen eine Vielzahl an Störsignalen enthalten ist, nimmt man über 1000 Reizantworten auf und bildet daraus das arithmetische Mittel aller Reizantworten für unterschiedliche Messzeitpunkte. Wenn man sich nun die gemittelten Reizantworten im zeitlichen Verlauf anschaut, so werden bei einem gesunden Hörorgan charakteristische Maxima und Minima sichtbar, die jeweils für unterschiedliche Verarbeitungszentren in den Kerngebieten der Hörbahn stehen. Somit ließ sich nach dieser Messung für jedes einzelne Ohr eine Aussage über die funktionelle Unversehrtheit der Hörbahn und die problemfreie Verarbeitung der Schallreize bei jedem Probanden machen.

Des Weiteren wurde der VCR bei jedem Probanden getestet, um sicherzustellen, dass eine Reizung der Rezeptoren des Sacculus im Vestibularorgan und dem entsprechenden Reflexbogen erfolgreich möglich ist. Zu diesem Zweck wurde jeweils ein Ohr mit Hilfe eines AEP-Kopfhörers durch ein starkes Rauschen vertäubt, während auf der Gegenseite die Wirkung von unilateralen Stimulationen die VEMP auslösten mit dem Oberflächen-EMG aufgenommen und untersucht wurden. Hierfür wurden auf jeder Seite differente Elektroden auf dem Muskelbauch des Musculus sternocleidomastoideus angebracht, sowie indifferente Elektroden in der Mitte der beiden Claviculae. Außerdem wurde eine Erdungselektrode an der Stirn oder dem Sternum angebracht (78; 188; 195). Die Stimulation geschah sowohl links- als auch rechtsseitig mit Hilfe von Burst-Signalen mit einer Frequenz von 500 Hz, einer An- und Abstiegszeit von 1 ms, einer Plateau-Phase von acht ms und einer Wiederholungsrate von 3 Hz. Wie in vorherigen Studien bereits festgestellt worden ist, sind diese Parameter notwendig, um eine möglichst optimale Sacculus-Stimulation erreichen zu können. (3; 32; 33; 186; 190). Die Amplitude der Reizantwort hängt hierbei von der Reizstärke und vom Reizstimulus ab. Für

gewöhnlich werden durchschnittlich 100 - 200 Wiederholungen und eine Wiederholungsrate bis zu 5 Hz angewendet, ohne dass es zu einer Verminderung der Amplitude kommt (190).

Das hier verwendete Ton-Signal war identisch mit dem Signal, das später in der fMRT-Untersuchung benutzt wurde, und konnte mit Hilfe des digitalen Audioprogramms Goldwave Software Version 5.08 (St. John's Canada) erzeugt werden. Zur Auswertung wurden jeweils 256 Antworten gemittelt (21). Somit konnte bereits in dieser Voruntersuchung die individuelle Schwelle der VEMP festgestellt werden und die Reproduzierbarkeit der VEMP bei über 85 dB (Sacculusstimulation), aber nicht mehr bei 65 dB (auditorische Stimulation), dokumentiert und sicher gestellt werden (12). Um die Messwerte zu verdeutlichen, wurden die Probanden während der Voruntersuchung gebeten, in Rückenlage den Kopf zu einer Seite zu rotieren und von der Unterlage abzuheben, damit der Tonus des ipsilateralen Musculus Sternocleidomastoideus sich erhöhte. Wie sich in vorangegangenen Studien herausgestellt hat, dient diese Maßnahme lediglich der Verstärkung der Amplitude des VCR (4), beeinflusst aber nicht das Muster der corticalen Aktivität im fMRT während der VEMP (147). Daher wurde während der fMRT-Untersuchung auf diese Verstärkung verzichtet. Keiner der Probanden in dieser Studie zeigte eine pathologische Veränderung der VEMP oder eine auffällige Seitendifferenz.

3.3. fMRT-Untersuchung

Die Probanden wurden in Rückenlage in einer polarisierten Kopfspule in einem 1.5T-Magnetresonanztomographen (Siemens Magnetom Vision, Erlangen) gelagert und bekamen einen MRT-tauglichen piezo-elektrischen Kopfhörer (Jaencke, Zürich) aufgesetzt. Dabei musste beachtet werden, dass es sich um einen elektromagnetisch abgeschirmten Kopfhörer handelte, um die Messung durch elektromagnetische Felder und das Geräusch des Scanners nicht zu stören (6; 112). Der abgedichtete Kopfhörer verminderte für die Probanden die hörbaren Geräusche des Scanners auf einen Wert unter 45 dB, wodurch das Problem der Nebengeräusche im MRT gemindert werden konnte.

Um Kopfbewegungen und daraus fälschlicher Weise folgende Bewegungs-Muster während der Datenerfassung zu vermeiden (59), wurde die Stirn der Probanden mit einem Klebestreifen an der Kopfspule fixiert. Die Probanden wurden gebeten,

möglichst ruhig und entspannt liegen zu bleiben und die Augen während des gesamten Experiments geschlossen zu halten, ohne dabei einzuschlafen. Das Licht im Scanner-Raum wurde abgedunkelt. Jedes Ohr wurde in einem eigenen Durchlauf getrennt untersucht, während das andere verplombt war. Jeder Proband wurde zwei unterschiedlichen Stimulations-Bedingungen und einer Ruhe-Bedingung ohne Stimulus während der fortlaufenden Messung ausgesetzt, die ihm in einem Block-Model für jedes Ohr einzeln präsentiert wurden. Zu den Stimulations-Bedingungen gehörten erstens ein 500Hz Burst-Signal mit 120 dB A Schallpegel, welches bereits bei den Voruntersuchungen VEMP ausgelöst hatte und im weiteren Text als Sacculusstimulation bezeichnet wird, und zweitens ein identisches Burst-Signal, das unterhalb der Schwelle von 65 dB lag und somit keine VEMP auslösen konnte und im weiteren Text als auditorische Stimulation bezeichnet wird. Die Reihenfolge der drei unterschiedlichen Bedingungen und die Reihenfolge von rechtem und linkem Ohr wurden für jeden Probanden randomisiert.

Jeder Durchlauf im Scanner bestand aus 219 aufeinander folgenden Datensätzen, die jeweils aus 40 transversalen Schichten einer T2*-gewichteten Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenz bestanden (TR = 4,20 sec., TE = 60ms, FOV = 192 - 230 mm), die das gesamte Groß- und Kleinhirn miteinbezogen. Die Matrix setzte sich aus 64 x 64 Pixeln, bei einem Field of View von 192 mm, mit einer Schichtdicke von 4 mm zusammen, so dass eine Voxelgröße von 3 x 3 x 4 mm³ entstand. Sie wurden jeweils in 13 alternierende Stimulationszyklen eingeteilt, in denen jeweils sieben Bilder in Ruhe ohne Stimulation des Gehirns (Dauer = 29,4 sec.) und jeweils sechs Bilder (Dauer = 25,2 sec.) während der unterschiedlichen Stimulationsbedingungen entstanden. Während eines Untersuchungsblocks eines Ohres kam es somit jeweils zu acht lauten Sacculusstimulationsphasen und zu acht leisen auditorischen Stimulationsphasen. Die Unterteilung in sich abwechselnde Ruhe- und Stimulationsphasen ermöglichte es, Störungen, die meistens nicht diese Periodik aufwiesen, zu erkennen und zu eliminieren. Während der Aufnahmen wurden wegen der guten Abschirmung der Scanner-Geräusche durch den speziellen Kopfhörer und der hohen Wiederholungsrate des Stimulus so gute Ergebnisse erzielt, dass auf eine *sparse imaging* Technik verzichtet werden konnte und eine höhere statistische Aussagekraft durch eine kontinuierliche Datenerfassung erzielt werden konnte. Die ersten drei Aufnahmen jedes Durchlaufs wurden aus Gründen der Signal-Qualität und höheren Genauigkeit von der Auswertung ausgeschlossen, um den T1-

Sättigungseffekt zu eliminieren. Darüber hinaus wurde bei jedem Probanden eine MPRAGE-Sequenz zur 3-D-Rekonstruktion und eine T2-gewichtete Sequenz als anatomische Grundlage aufgenommen, um strukturelle Besonderheiten oder Erkrankungen des ZNS bei den Probanden auszuschließen und eine Überlagerung der Aktivitätskarten jedes Probanden auf sein individuelles Gehirn zu ermöglichen.

3.4. Auswertung der Daten

Die fMRT-Daten wurden auf einen Pentium IV Prozessor überspielt, der mit dem Betriebssystem Windows 2000 bzw. XP lief. Die Datensätze wurden entsprechend konvertiert, damit sie mit dem Computerprogramm Statistical Parametric Mapping (SPM 2, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London 2005) bearbeitet werden konnten. Dieses Programm wurde entwickelt um Stimulus-abhängige Veränderungen der Gehirnaktivität von Probanden im fMRT zu bestimmen und entsprechend anzupassen. Zu Beginn wurde eine zeitliche Korrektur der Schichten durchgeführt, um den unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkten der einzelnen Schichten in der verschachtelten Sequenz Rechnung zu tragen. Anschließend wurden die Datensätze einer Bewegungskorrektur (Realignment) unterzogen. Dies ist bei fMRT-Untersuchungen notwendig, da man nicht zwangsläufig davon ausgehen kann, dass die Probanden während der gesamten Untersuchungszeit, die bis zu einer Stunde betragen kann, in der selben Position liegen bleiben. Daher müssen als erstes unwillkürliche Kopfbewegungen, sowie Artefakte, die durch physiologische Parameter (z.B. Atmung, Herzschlag, etc.) entstehen, aus den Datensätzen herausgerechnet werden. Hierfür wird für jeden Datensatz eines Probanden eine Transformationsmatrix errechnet. Diese stellt die mathematische Beschreibung von Translationen und Rotationen dar. Sie ist notwendig, um den jeweiligen Datensatz auf den ersten Datensatz der Messung abzubilden und die beiden Bilddatensätze auf einander zur Deckung zu bringen (177). Hierbei sind Verschiebungen bis zu 2mm in allen drei Raumachsen und $0,5^\circ$ Rotation für die Software akzeptabel.

Da die Unterschiede der anatomischen Gehirnstrukturen von Individuum zu Individuum gerade im Bereich des Kortex sehr groß sein können (99; 113; 128; 132; 133) und somit einen Vergleich im Rahmen von Gruppenanalysen erschweren, wurden die Datensätze als nächstes in ein standardisiertes Koordinatensystem

überführt. Dieser Vorgang wird als Normalisierung bezeichnet (177). Hierbei werden die Datensätze der unterschiedlichen Probanden an das MNI-Template (Montreal Neurological Institut) angepasst, welches ein repräsentatives Standardgehirn darstellt. Für diesen Vorgang wurde ein Mittelwertbild aus allen Bildern der jeweiligen Versuchsperson als repräsentativer Volumendatensatz verwendet und dessen Translation, Rotation, Skalierung, Scherung und lokale Verformung gegenüber dem Template berechnet (56). Daher besitzen in dieser Studie die gleichen anatomischen Strukturen immer dieselben Koordinaten und alle Angaben in diesem Text beziehen sich über Gehirn-Koordinaten auf die MNI-Template Koordinaten. Somit wurde der Vergleich der Ergebnisse innerhalb und zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen möglich. Die Voxelgröße betrug nach der Normalisierung $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$.

Als nächster Schritt wurden die Datensätze räumlich geglättet (Smoothing) um den Ausgleich von anatomischen Variabilitäten und Rauschen zu verbessern. Zudem können echte Aktivierungen besser von Artefakten abgegrenzt werden. Hierbei werden die Datenpunkte mit ihren benachbarten Punkten in Serie verrechnet, was zu dem Effekt führt, dass scharfe Kanten aufgeweicht werden. Um diese Glättung durchzuführen, werden die Inhalte der Bilder mit einem 3-dimensionalen Filter bearbeitet. Die Größe dieses Filters in Millimeter zeigt die Stärke der Glättung an. Im Fall dieser Studie erfolgte die Glättung mit einer Filtermaske von $10 \times 10 \times 12 \text{ mm}^3$ für die x, y und z Achse. Für jeden Datenpunkt konnte somit ein neuer Wert erstellt werden, der eine Funktion des Originalwertes des Punktes und dessen umgebenden Datenpunktwert ist.

Als letzter Schritt erfolgte die statistische Auswertung mit einem 128 Sekunden langem Tiefpassfilter, der in die Designmatrix integriert wurde, um Artefakte mit niedrigen Frequenzen zu eliminieren. Dabei wurde der Effekt der unterschiedlichen Stimulationsbedingungen auf den regionalen Sauerstoffgehalt im Blut (BOLD-Effekt) entsprechend dem GLM (general linear model) (57) beurteilt (58; 159). Die Parameter konnten durch Formulierung von Kontrasten unterschiedlich gewichtet werden. Dadurch ließen sich die Einflüsse einer bestimmten experimentellen Bedingung darstellen und Referenzfunktionen, die nicht von Interesse waren oder die Ruhebedingungen darstellen sollten, ausblenden. Die einzelnen T-Kontraste wurden für den Vergleich zwischen den drei Bedingungen (erstens für monoaurale Sacculusstimulationen; zweitens für monoaurale auditorische Stimulation und

drittens der Ruhe-Bedingung) errechnet. Die Ergebnisse wurden in Form einer Karte von T-Werten ausgegeben. Zur Wichtung der Parameter der Designmatrix wurden folgende Kontraste in der Einzelanalyse verwendet.

- Monoaurale auditorische Stimulation unter Subtraktion der Ruhebedingung;
- Monoaurale Sacculusstimulationen unter Subtraktion der Ruhebedingung;
- Monoaurale Sacculusstimulationen unter Subtraktion monoauraler auditorischer Stimulation;
- Monoaurale Sacculusstimulationen unter Subtraktion kontralateraler monoauraler Sacculusstimulationen;
- Monoaurale auditorische Stimulation unter Subtraktion kontralateraler monoauraler auditorischer Stimulation;
- Ruhebedingung unter Subtraktion kontralateraler Ruhebedingung (als Kontrollversuch);
- (Monoaurale auditorische Stimulation unter Subtraktion der Ruhebedingung) minus (Monoaurale Sacculusstimulationen unter Subtraktion der Ruhebedingung);
- (Monoaurale auditorischen Stimulation unter Subtraktion der Ruhebedingung) minus (kontralaterale monoaurale auditorische Stimulation unter Subtraktion der kontralateralen Ruhebedingung).

Die Daten der einzelnen Probanden wurden zusätzlich in eine nachgeschaltete statistische Analyse eingebracht, um die interindividuellen Unterschiede und Effekte festhalten zu können. Hierzu war es notwendig, drei Probandengruppen einzurichten. Bei der ersten Probanden-Gruppe handelte es sich um junge Erwachsene im Altersspektrum von 20 bis 40 Jahren. Die Daten dieser Probanden stammen aus den T-Kontrastbildern der Studie von Schlindwein *et al.* (147), da innerhalb dieser Studie der identische Mess- und Versuchsaufbau zu tragen kam. Die anderen beiden Probandengruppen umfassten zum einen mittelalte Erwachsene im Alter von 40 bis 60 Jahren und zum anderen ältere Erwachsene über dem 60. Lebensjahr. Innerhalb dieser Gruppen und als jeweiliger Vergleich zwischen diesen drei Gruppen kam es dann zu folgenden Kontrasten.

- Monoaurale auditorischen Stimulation;
- Monoaurale Sacculusstimulationen;
- Monoaurale Sacculusstimulationen unter Subtraktion der monoauralen auditorischen Stimulation;

- (Monoaurale Sacculusstimulationen unter Subtraktion der Ruhebedingung) minus (monoaurale auditorische Stimulation unter Subtraktion der Ruhebedingung).

Dieses Vorgehen entspricht einer randomisierten Analyse (189), was die Möglichkeit ergibt, die Schlussfolgerungen der Studie auf die Population, aus der die Probanden ursprünglich stammten, auszudehnen. Die Ergebnisse wurden im gepaarten-Test für die unterschiedlichen Seiten der Stimulationen paarweise, unter Benutzung des linearen t-Kontrasts, aufgeführt. In Anlehnung an vorangegangene Arbeiten über visuelle, akustische und vestibuläre Hypothesen (16; 44; 65; 110; 120; 147; 164; 167) wurde eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ unkorrigiert und einer Mindestclustergröße von 5 Voxel eingehalten. Neben Arealen mit erhöhten Signalen gegenüber der Ruhebedingung (Aktivierungen), konnten auch Karten ausgegeben werden, die Hirnareale mit signifikanten Signalminderungen während der Stimulationsbedingungen zeigten (Deaktivierungen) (159). Bei Subtraktionsanalysen unterschiedlicher Gruppen bzw. Bedingungen stellte eine Aktivierung größere Werte der erst genannten Bedingung oder Gruppe im Verhältnis zur zweiten Gruppe bzw. Bedingung fest. Bei Deaktivierungen in Subtraktionsanalysen zeichneten diese kleinere Werte in der erst genannten Gruppe bzw. Bedingung gegenüber der zweiten genannten Gruppe bzw. Bedingung aus.

Die genaue Lokalisierung der anatomischen Strukturen, um die es in den Ergebnissen dieser Arbeit geht, wurde mit Hilfe von anatomischen Fixpunkten, dem Atlas von Talairach und Tournoux (169) und dem Programm xjView 3 von Xu Cui und Jian Li (2005) festgelegt. Die anatomische Definition von Insula und retroinsulären Bereichen wurde von Bense *et al.* (16) übernommen. In dieser Arbeit wurde die Insula in fünf Gyri unterteilt. Drei kurze Gyri im Bereich der ventralen Insula (I - III) und zwei lange Gyri in der dorsalen Insula (IV - V). Strukturen im Bereich des Kleinhirns wurden nach Schmahmann *et al.* (149) benannt.

4. Ergebnisse

4.1 Monoaurale auditorische Stimulation

4.1.1 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen im Vergleich zu den 40- bis 60-jährigen Probanden

Aktivierungen bei linksseitiger auditorischer Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährige Probanden

Während einer linksseitigen auditorischen Stimulation, kam es zu keiner signifikanten Aktivierung bei den jungen Erwachsenen, die größer gewesen wäre als bei den mittelalten Erwachsenen.

Deaktivierungen bei linksseitiger auditorischer Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährige Probanden

Signifikant stärkere Deaktivierungen konnten bei dem Vergleich der Gruppe der 20- bis 40-jährigen im Verhältnis zu den 40- bis 60-jährigen Probanden bei einer linksseitigen auditorischen Stimulation ausschließlich an der ipsilateralen Kleinhirnhälfte im Bereich des Declive gefunden werden.

fMRT von altersabhängigen VEMPs

Tab. 1: Aktivierungen bei rechtsseitiger auditorischer Stimulation 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährige Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		3,88	-8,48,8	421	3,88	-8,48,8	421
Gyrus frontalis medius	10,32	3,66		166	3,72		32
Gyrus cinguli anterior	24,32	3,52		72	3,58		115
		3,69	-24,-70,-20	32	4,22	30,-72,-22	191
Declive		3,43		22	3,90		55
Gyrus Lingualis	18,19	3,53		5	-	-	-
Gyrus frontalis		3,55		5	3,49		85
Gyrus occipitalis inferior		-	-	-	3,43		30
Gyrus occipitalis medialis	18	-	-	-	3,37		8
		3,74	-44,-58,6	52	-	-	-
Gyrus temporalis medius	39	3,65		34	-	-	-
Gyrus temporalis superior	22	3,56		18	-	-	-
Gyrus temporalis superior	38	3,62	-46,12,-16	30	-	-	-
Gyrus frontalis medius	10,11,32	3,71	-44,54,-4	45	-	-	-
Corpus callosum		-	-	-	3,52	2,20,18	5
		-	-	-	4,26	6,-20,-10	83
Mittelhirn		-	-	-	4,02		54
Nucleus ruber		-	-	-	4,11		16
		-	-	-	3,78	6,60-2	86
Gyrus frontalis medius	10,11,32	-	-	-	3,66		66
Gyrus frontalis superior	8,9	-	-	-	3,46		9
		-	-	-	4,02	20,40,38	300
Gyrus frontalis superior	8,9	-	-	-	3,54		251
Gyrus frontalis medius	10,11,32	-	-	-	3,46		26
Pons		-	-	-	3,91	0,-22,-40	11
Gyrus frontalis inferior	45,47	-	-	-	3,63	46,20,-6	27
Gyrus frontalis inferior	45,47	-	-	-	4,03	62,22,6	42

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Bilateral traten stärkere Aktivierungen bei dem Vergleich der jungen Erwachsenen mit den mittelalten Erwachsenen bei einer rechtsseitigen auditorischen Stimulation im Bereich des Gyrus frontalis medius (BA 10, 11, 32), des Gyrus cinguli anterior (23, 30), des Gyrus fusiforme und dem Declive des Kleinhirns auf. Unilateral höhere T-Werte oder Cluster konnten hierbei allerdings nicht beobachtet werden. Ipsilateral wurden zusätzlich die Gyri occipitales inferior und medialis (BA 18), Gyri frontales superior (BA 8, 9) und inferior (BA 45, 47) das Corpus callosum, das Mittelhirn, im Besonderen im Bereich des Nucleus ruber, und die Pons stärker aktiviert. Kontralateral kam es zu größeren Aktivierungen im Bereich der Gyri linguales (BA 18, 19), temporales superior (BA 22, 38) und medius (BA 39) (s. Tabelle 1).

Deaktivierungen bei rechtsseitiger auditorischer Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährige Probanden

Signifikant größere Deaktivierungen konnten bei dem Vergleich der jungen Erwachsenen im Verhältnis zu den mittelalten Erwachsenen während einer rechtsseitigen auditorischen Stimulation ausschließlich im Bereich des ipsilateralen Gyrus cinguli beobachtet werden.

Unterschiede, die unabhängig von der Seite der Stimulation auftraten, gab es während der monoauralen auditorischen Stimulation bei dem Vergleich der jungen Erwachsenen mit den mittelalten Erwachsenen nicht.

4.1.2 In der Gruppe der 40- bis 60-jährigen im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden

Aktivierungen bei linksseitiger auditorischer Stimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Die Tonsillae cerebelli zeigten eine stärkere bilaterale Aktivierung während der linksseitigen auditorischen Stimulation bei den 40- bis 60-jährigen Probanden im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden. Die höheren T-Werte konnten hierbei ipsilateral festgestellt werden. Kontralateral wurde lediglich die größere Aktivierung der Uvula des Kleinhirns entdeckt.

Deaktivierungen bei linksseitiger auditorischer Stimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei dem Vergleich der Gruppe der 40- bis 60-jährigen Probanden mit den über 60-jährigen Probanden während einer linksseitigen auditorischen Stimulation, kam es zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Deaktivierungen.

Aktivierungen bei rechtsseitiger auditorischer Stimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Vergleicht man die Gruppe der mittelalten Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen bei einer linksseitigen auditorischen Stimulation, so kann man keinen signifikanten Unterschied in den Aktivierungen feststellen.

Deaktivierungen bei rechtsseitiger auditorischer Stimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei dem Vergleich der Deaktivierungen der mittelalten Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen, während einer rechtsseitigen auditorischen Stimulation, kam es lediglich zu größeren kontralateralen Clustern im Bereich der Gyri frontales superior und medius (BA 10).

Unterschiede, die unabhängig von der Seite der Stimulation auftraten, gab es bei der monoauralen auditorischen Stimulation bei dem Vergleich der mittelalten Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen nicht.

4.1.3 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden

Aktivierungen bei linksseitiger auditorischer Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Vergleicht man die Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden mit der Gruppe der über 60-jährigen Probanden, während beide Gruppen einen linksseitigen auditorischen Stimulus erhielten, so fiel ausschließlich eine signifikant größere Aktivierung im Bereich des kontralateralen Culmens des Kleinhirns auf.

Tab.2: Deaktivierungen bei linksseitiger auditorischer Stimulation 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,89	-50,4,-22	172	-	-	-
Gyrus temporalis medius	21	4,60		152	-	-	-
Gyrus temporalis superior	38	3,95		18	-	-	-
		-	-	-	3,96	20,0,-18	56
Gyrus parahippocampalis	34	-	-	-	3,80		47
Corpus amygdaloideum		-	-	-	3,49		22

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Stärkere ipsilaterale Deaktivierungen konnten bei der linksseitigen auditorischen Stimulation bei dem Vergleich der jungen Erwachsenen mit den über 60 jährigen Probanden im Bereich der Gyri temporales superior (BA 38) und medius (BA 21) festgestellt werden. Kontralateral traten unter diesen Bedingungen stärkere Deaktivierungen am Corpus amygdaloideum und am Gyrus parahippocampalis (BA 34) der jungen Erwachsenen auf (s. Tabelle 2).

Tab.3: Aktivierungen bei rechtsseitiger auditorischer Stimulation 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus Cinguli	24,32	4,06	-14,16,36	24	3,92	16,16,44	8
		4,22	-30,-32,50	124	-	-	-
Gyrus post-centralis	2,3,40	3,50		51	-	-	-
Gyrus prae-centralis	4,6	3,64		34	-	-	-
Clastrum		3,93	-8,-58,-12	59	-	-	-
Declive		-	-	-	4,04	2,-60,-18	18
Pons		-	-	-	3,57	4,-26,-38	10
		-	-	-	4,86	40,-4,34	217
Gyrus prae-centralis	4,6	-	-	-	3,59		144
Gyrus frontalis inferior		-	-	-	4,64		18

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

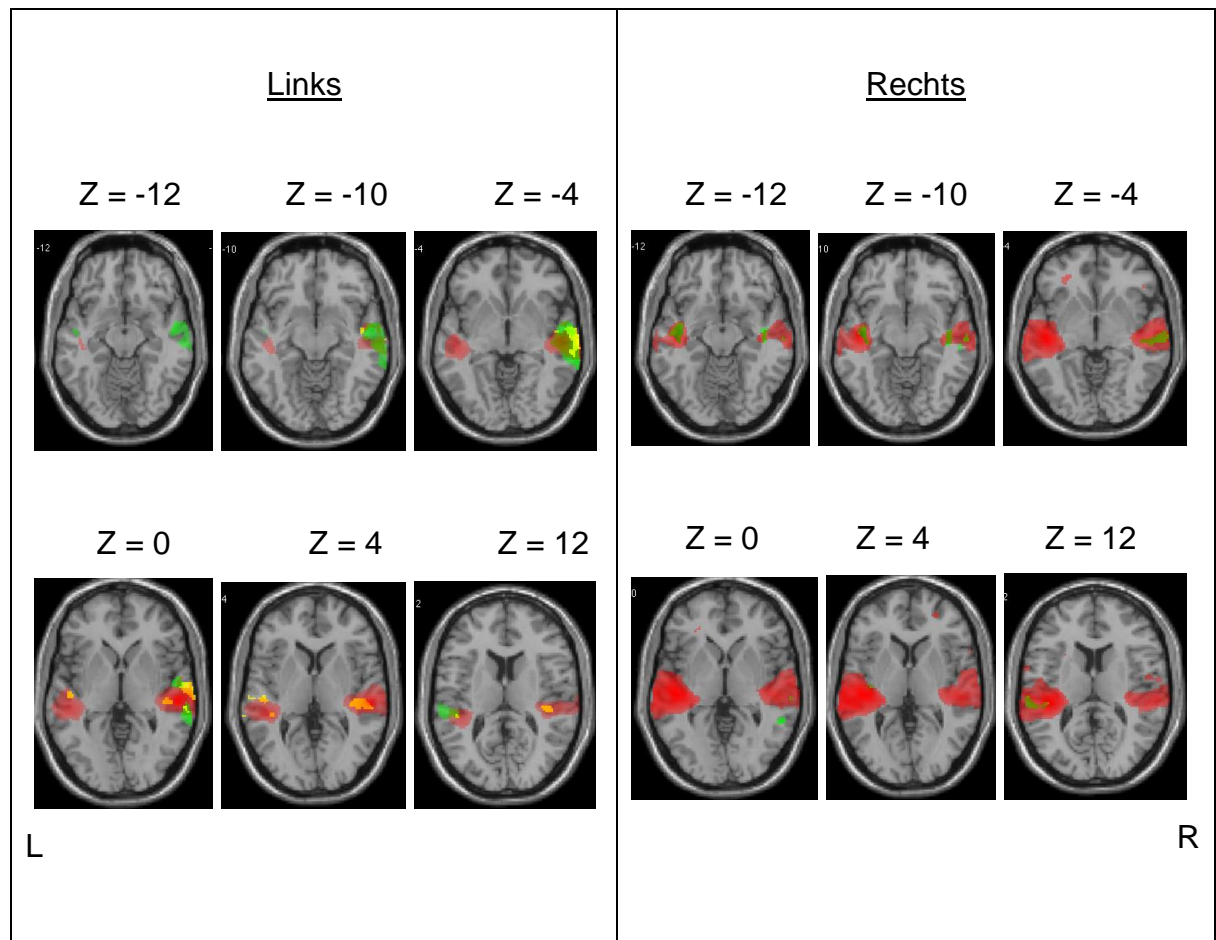
Bilaterale Aktivierungen entstanden während der rechtsseitigen auditorischen Stimulation bei den jungen Erwachsenen im Vergleich zu den älteren Erwachsenen im Gyrus cinguli (BA 24, 32) und im Gyrus praecentralis (BA 4, 6). In beiden Fällen waren die T-Werte kontralateral höher als ipsilateral. Außerdem kam es zu ipsilateralen Aktivierungen an der Pons, dem Declive des Kleinhirns und dem Gyrus frontalis inferior. Kontralateral wurden hierbei signifikant größere Aktivierungen im Bereich des Gyrus postcentralis (BA 2, 3, 40) und im Culmen des Kleinhirns gefunden (s. Tabelle 3).

Deaktivierungen bei rechtsseitiger auditorischer Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Vergleicht man die Gruppe der jungen Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen während einer rechtsseitigen auditorischen Stimulation, so kann man keinen signifikanten Unterschied in den Deaktivierungen feststellen.

Zusammenfassend fiel bei dem Vergleich der Aktivierungen der jungen Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen während der monoauralen auditorischen Stimulation jeweils eine stärkere kontralaterale Aktivierung des Culmens im Bereich des Kleinhirns auf. Weitere Unterschiede ergaben sich hierbei nicht.

Bild 1



Vergleich der sichtbaren Aktivierungen des Gehirns im fMRT unter linksseitiger bzw. rechtsseitiger monoauraler auditorischer Stimulation (65 dB). Bei den 20- bis 40-jährigen jungen Erwachsenen in grün dargestellt; bei den 40- bis 60-jährigen mittelalten Erwachsenen in gelb dargestellt und bei den über 60-jährigen Probanden in rot dargestellt. Hierbei lässt sich deutlich erkennen, dass bei den über 60-jährigen Probanden deutlich mehr Aktivierungen als bei den mittelalten und den jungen Erwachsenen stattfanden, was für eine Disinhibition des BOLD-Effektes spricht.

4.2 Monoaurale sacculäre Stimulation

4.2.1 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen im Vergleich zu den 40- bis 60-jährigen Probanden

Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation; 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährige Probanden

Bei dem Vergleich zwischen den jungen Erwachsenen mit den mittelalten Erwachsenen kam es bei der linksseitigen Sacculusstimulation zu keinem signifikanten Aktivierungsunterschied.

Tab. 4: Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60- jährige Probanden

		BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
			T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
			4,85	-4,-40,-2	347	4,85	-4,-40,-2	347
Gyrus cinguli posterior			-	-	-	4,11		35
Corpus callosum			3,66		23	3,64		20
Clastrum			3,60		17	-	-	-
Uncus	28,34		3,59	-20,6,-26	13	-	-	-
			3,58	-32,-50,-34	37	-	-	-
Tonsillae cerebelli			3,47		24	-	-	-
Clastrum			3,42		6	-	-	-
Gyrus supra-marginalis			3,65	-34,-50,32	5	-	-	-
Mittelhirn			4,50	-10,-20,-18	62	-	-	-
			-	-	-	4,34	30,-24,-12	35
Gyrus parahippocampalis	28,34		-	-	-	3,75		20
Hippocampus			-	-	-	3,97		10
Gyrus parahippocampalis	28,34		-	-	-	3,65	18,2,-20	8
			-	-	-	4,17	46,-76,-32	31
Tuber			-	-	-	3,86		23
Declive			-	-	-	4,04		8
			-	-	-	3,64	26,-80,-32	36
Uvula			-	-	-	3,40		23
Tuber			-	-	-	3,61		7
Pyramis			-	-	-	3,55		5
Tonsillae cerebelli			-	-	-	3,38	38,-58,-48	12

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Die stärkeren bilateralen Deaktivierungen traten bei dem Vergleich zwischen den jungen Erwachsenen im Verhältnis zu den mittelalten Erwachsenen während einer linksseitigen Sacculusstimulation am Corpus callosum und an den Tonsillae cerebelli auf. In beiden Fällen waren die ipsilateralen Cluster größer und die T-Werte etwas höher. Der Gyrus cinguli posterior, der Gyrus parahippocampalis (BA 28, 34),

der Hippocampus, das Tuber vermis, der Declive, die Uvula vermis und der Pyramis vermis des Kleinhirns wurden unter diesen Bedingungen kontralateral deaktiviert. Ipsilaterale Deaktivierungen konnten im Bereich des Culmens, des Uncus, des Gyrus supramarginalis und des Mittelhirns registriert werden (s. Tabelle 4).

Tab.5: Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation 20- bis 40- jährige vs. 40- bis 60- jährige Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,00	-58,-14,46	41	5,14	18,-34,74	297
Gyrus post-centralis	1,2,3,5	3,51		24	3,77		11
Gyrus praecentralis	4,6	3,46		15	3,82		29
Gyrus frontalis medius	6	3,48	-14,12,68	5	3,73	48,8,42	19
		4,42	4,-16,68	749	4,42	4,-16,68	749
Gyrus frontalis superior	9	-	-	-	3,49		222
Gyrus frontalis medius	6	3,59		34	3,88		139
Gyrus frontalis inferior	44,45	-	-	-	4,43	60,14,16	34
Gyrus frontalis superior	9	-	-	-	3,57	12,60,32	8
Gyrus praecentralis	4,6	3,86	-46,-14,56	25	-	-	-
		4,75	-26,-32,64	279	-	-	-
Gyrus post-centralis	1,2,3,5	3,40		99	-	-	-
Gyrus praecentralis	4,6	3,62		58	-	-	-
Nucleus caudatus		3,69	-10,16,4	11	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Bei dem Vergleich zwischen den Probandengruppen der jungen Erwachsenen und der mittelalten Erwachsenen kam es zu bilateralen Aktivierungen an den Gyri postcentralis (BA 1, 2, 3, 5) und praecentralis (BA 4, 6) und am Gyrus frontalis medius (BA 6). Kontralaterale Aktivierungen traten lediglich am Nucleus caudatus auf. Ipsilaterale Aktivierungen waren an den Gyri frontales superior (BA 9) und inferior (BA 44, 45) zu finden (s. Tabelle 5).

Tab.6: Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährige Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus frontalis medius	6	4,57	-30,22,24	54	-	-	-
Gyrus frontalis medius	6	3,54	-16,-4,56	7	5,87	20,-22,-12	264
Gyrus parahippocampalis	28,35	-	-	-	4,33		73
Mittelhirn		-	-	-	4,05		59
Thalamus		-	-	-	3,50		15
Corpus geniculatum laterale		-	-	-	4,08		6

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Vergleicht man die Gruppe der jungen Erwachsenen mit den mittelalten Erwachsenen während einer rechtsseitigen Sacculusstimulation, so findet man bilaterale Deaktivierungen ausschließlich am Gyrus frontalis medius (BA 6). Ipsilaterale Deaktivierungen sind zusätzlich noch am Gyrus parahippocampalis (BA 28, 35), am Mittelhirn und am Corpus geniculatum laterale des Thalamus zu finden (s. Tabelle 6).

Insgesamt kam es bei dem Vergleich der 20- bis 40-jährigen Probanden mit den 40- bis 60-jährigen Probanden unter der Bedingung der monoauralen Sacculusstimulation immer zu einer rechtsseitigen Deaktivierung des Gyrus parahippocampalis und zu einer ipsilateralen Deaktivierung des Mittelhirns, unabhängig davon, welches Ohr gerade stimuliert wurde.

4.2.2 In der Gruppe der 40- bis 60-jährigen im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden

Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei dem Vergleich zwischen den mittelalten Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen konnte während der linksseitigen Sacculusstimulation kein signifikanter Aktivierungsunterschied festgestellt werden.

Tab.7: Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,18	-2,-42,-2	273	4,18	-2,-42,-2	273
Mittelhirn		3,60		15	3,50		51
Culmen		3,86		22	-	-	-
Corpus callosum		3,56		13	3,55		8
Gyrus parahippocampalis		-	-	-	3,50		10
Gyrus cinguli posterior		3,50		6	3,47		9
Mittelhirn		4,01	-8,-22,-18	17	-	-	-
Gyrus supramarginalis		4,16	-32,-48,32	9	-	-	-
Gyrus lingualis		-	-	-	3,59	20,-90,-2	5

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Bei dem Vergleich zwischen den 40- bis 60-jährigen Probanden und den über 60-jährigen Probanden während der linksseitigen Sacculusstimulation kam es zu bilateralen Deaktivierungen am Mittelhirn, am Corpus callosum und am Gyrus cinguli posterior. Ipsilaterale Deaktivierungen traten hierbei am Culmen und am Gyrus supramarginalis auf. Kontralaterale Deaktivierungen waren am Gyrus parahippocampalis und am Gyrus lingualis zu finden (s. Tabelle 7).

Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei der linksseitigen Sacculusstimulation kam es bei dem Vergleich zwischen den mittelalten Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen zu keinem signifikanten Aktivierungsunterschied.

Tab.8: Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus parahippocampalis	28,35	-	-	-	4,30	20,-22,-16	44
		-	-	-	4,31	28,-28,-2	44
Thalamus		-	-	-	3,58		6
Corpus geniculatum laterale		-	-	-	3,84		5
Precuneus	7	-	-	-	3,54	8,-62,32	8

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Bei der Beobachtung der rechtsseitigen Sacculusstimulation im Vergleich zwischen den 40- bis 60-jährigen Probanden und den über 60-jährigen Probanden fanden sich ipsilaterale Deaktivierungen im Bereich des Gyrus parahippocampalis (BA 28, 35), am Corpus geniculatum laterale des Thalamus und am Precuneus (s. Tabelle 8).

Aktivierungsunterschiede waren weder bei der rechtsseitigen noch bei der linksseitigen Sacculusstimulation bei dem Vergleich zwischen den mittelalten Erwachsenen und den älteren Erwachsenen zu finden. An gemeinsamen Deaktivierungsunterschieden bei rechts- und linksseitiger Stimulation trat hierbei lediglich jeweils die Deaktivierung des Gyrus parahippocampalis an der rechten Hemisphäre auf.

4.2.3 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden

Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation; 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei dem Vergleich zwischen den jungen und den älteren Erwachsenen kam es bei der linksseitigen Sacculusstimulation zu keinem signifikanten Aktivierungsunterschied.

Tab.9: Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus supra-marginalis		3,51	-32,-52,32	5	-	-	-
Uncus	28,34	3,65	-24,8,-24	13	-	-	-
Mittelhirn		4,16	-6,-8,-18	62	-	-	-
		4,85	-4,-40,-2	347	4,85	-4,-40,-2	347
Mittelhirn		3,79		27	3,57		13
Corpus callosum		4,24		23	3,64		20
Culmen		4,67		17	-	-	-
Gyrus cinguli posterior		-	-	-	4,27		35
Gyrus parahippocampalis	34	-	-	-	3,65	18,2,-20	8
		-	-	-	4,34	30,-24,-12	35
Gyrus parahippocampalis	34	-	-	-	3,88		20
Hippocampus		-	-	-	3,75		10
		-	-	-	3,64	26,-80,-32	36
Uvula		-	-	-	3,54		23
Tuber		-	-	-	3,58		7
Pyramis		-	-	-	3,39		5
		-	-	-	3,59	38,-58,-48	12
Tonsillae cerebelli		-	-	-	3,58		12
		-	-	-	4,17	46,-76,-32	31
Tuber		-	-	-	3,84		23
Declive		-	-	-	3,98		8

fMRT von altersabhängigen VEMPs

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Während der linksseitigen Sacculusstimulation kam es bei dem Vergleich der 20- bis 40-jährigen Probanden und den über 60-jährigen Probanden bilateral zu einer Deaktivierung im Bereich des Mittelhirns und des Corpus callosum. Bei dieser Messung waren die ipsilateralen Cluster größer und die ipsilateralen T-Werte höher als die kontralateralen. Ipsilaterale Deaktivierungen konnten am Uncus (BA 28, 34), am Gyrus supramarginalis und am Culmen festgestellt werden. Kontralaterale Deaktivierungen wurden am Gyrus parahippocampalis (BA 34), am Hippocampus, an der Uvula vermis, am Tuber vermis, der Pyramis vermis, der Tonsilla cerebelli und dem Declive gefunden (s. Tabelle 9).

Tab.10: Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

BA		Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,00	-58,-14,46	41	5,14	18,-34,74	297
Gyrus post-centralis	1,2,3,5	3,90		24	3,61		11
Gyrus prae-centralis	4,6	3,52		15	4,24		29
		3,66	-8,-18,74	749	3,66	-8,-18,74	749
Gyrus frontalis superior	6	-	-	-	3,40		222
Gyrus frontalis medius	6	3,45		34	3,49		139
Gyrus frontalis medius	6	3,48	-14,12,68	5	3,73	48,8,42	19
Gyrus frontalis superior	9	-	-	-	3,57	12,60,32	8
Gyrus frontalis inferior	44,45	-	-	-	4,43	60,14,16	34
		4,75	-26,-32,64	279	-	-	-
Gyrus post-centralis	1,2,3,5	3,90		99	-	-	-
Gyrus prae-centralis	4,6	3,58		58	-	-	-
Gyrus prae-centralis	4,6	3,86	-46,-14,56	25	-	-	-
Nucleus caudatus		3,69	-10,16,4	11	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Bilaterale Aktivierungen traten bei der rechtsseitigen Sacculusstimulation bei dem Vergleich zwischen den jungen und den älteren Erwachsenen an den Gyri postcentralis (BA 1, 2, 3, 5), praecentralis (BA 4, 6) und frontalis medius (BA 6) auf. Ipsilaterale Aktivierungen konnten hierbei an den Gyri frontales superior (BA 6, 9) und inferior (BA 44, 45) beobachtet werden. Kontralaterale Aktivierungen waren ausschließlich am Nucleus caudatus zu finden (s. Tabelle 10).

Tab.11: Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation 20- bis 40-jährige vs. über 60- jährige Probanden

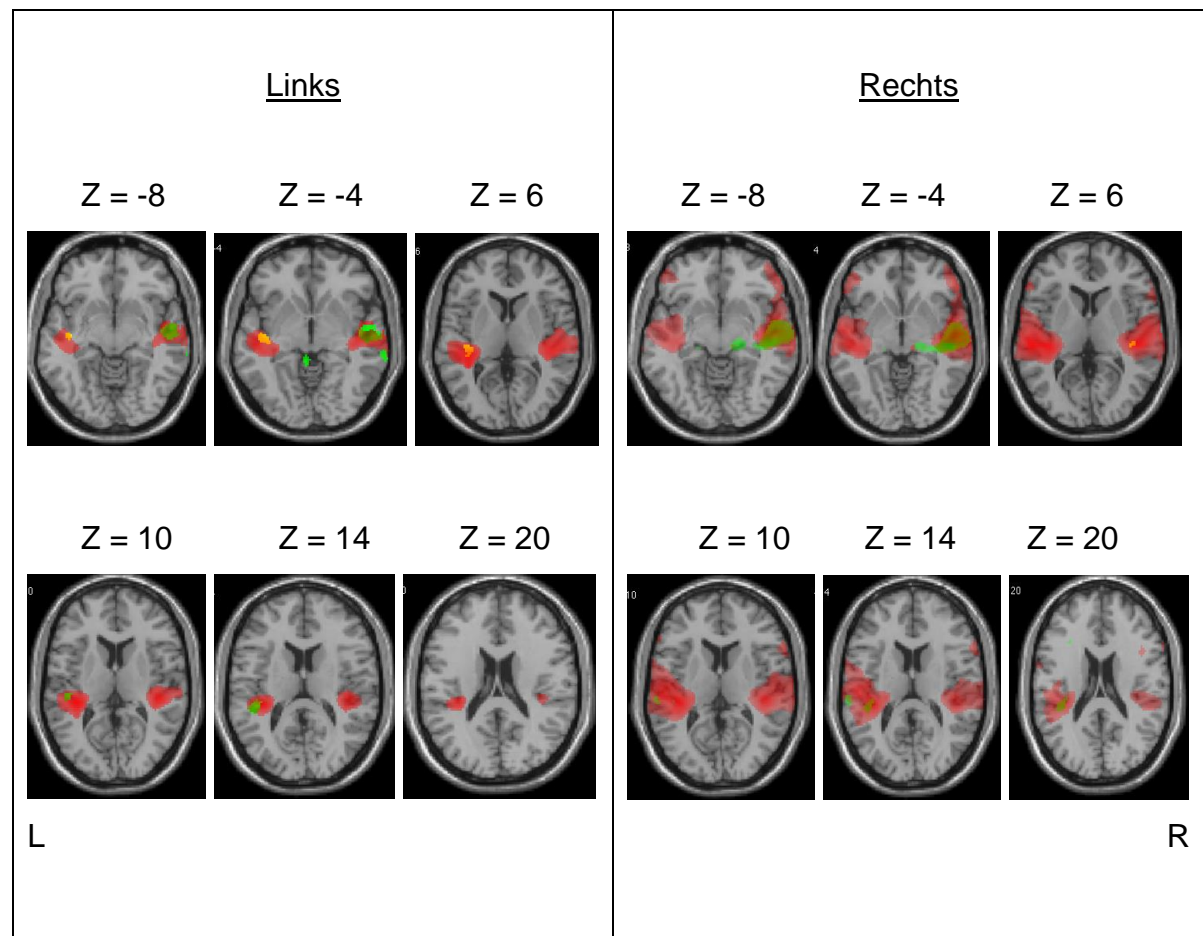
	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus frontalis medius	6	3,54	-16,-4,56	7	-	-	-
Gyrus frontalis medius	6	4,57	-30,22,24	54	-	-	-
		-	-	-	4,59	24,-28,-4	264
Gyrus parahippocampalis	28,35	-	-	-	3,93		73
Mittelhirn		-	-	-	3,94		59
Thalamus		-	-	-	3,67		15
Corpus geniculatum laterale		-	-	-	4,47		6

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Am Gyrus frontalis medius (BA 6) kam es zu kontralateralen Deaktivierungen bei dem Vergleich zwischen den 20- bis 40-jährigen und den über 60-jährigen Probanden, die eine rechtsseitige Sacculusstimulation erhalten hatten. Ipsilaterale Deaktivierungen kamen hierbei am Gyrus parahippocampalis (BA 28, 35), am Mittelhirn und am Corpus geniculatum laterale des Thalamus vor (s. Tabelle 11).

Gemeinsamkeiten zwischen den Deaktivierungen bei der Applikation von Sacculusstimulationen bei dem Vergleich zwischen den jungen und den älteren Erwachsenen machten sich darin bemerkbar, dass es immer zu einer Deaktivierung des rechten Gyrus parahippocampalis und des rechten Teils des Mittelhirns kam, unabhängig davon, welches Ohr gerade stimuliert wurde.

Bild 2



Vergleich von sichtbaren Aktivierungen des Gehirns im fMRT unter linksseitiger bzw. rechtsseitiger monoauraler sacculärer Stimulation (120 dB). Bei den 20- bis 40-jährigen jungen Erwachsenen in grün dargestellt; bei den 40- bis 60-jährigen mittelalten Erwachsenen in gelb dargestellt und bei den über 60-jährigen Probanden in rot dargestellt. Hierbei lässt sich deutlich erkennen, dass bei den über 60-jährigen Probanden deutlich mehr Aktivierungen als bei den jungen Erwachsenen stattfanden. Bei den mittelalten Probanden kam es zu den wenigsten Aktivierungen.

4.3 Monoaurale sacculären Stimulation nach Subtraktion der auditorischen Effekte

4.3.1 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen im Vergleich zu den 40- bis 60-jährigen Probanden

Tab.12: Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus frontalis medius	6	-	-	-	4,07	12,-28,64	8
Gyrus frontalis		-	-	-	3,60	46,-74,-20	10
Culmen		-	-	-	3,40	14,-40,-24	141
Gyrus post-centralis	3	4,09	-12,-38,64	9	-	-	-
Gyrus prae-centralis	4,6	4,29	-30,-26,64	144	-	-	-
		3,97	-30,-22,12	29	-	-	-
Insula V		3,81		12	-	-	-
Clastrum		3,41		5	-	-	-
		4,39	-24,-62,4	60	-	-	-
Gyrus lingualis		4,34		21	-	-	-
Gyrus cinguli posterior		4,06		18	-	-	-
Gyrus occipitalis medialis	18	3,83		6	-	-	-
Gyrus temporalis superior		3,92	-60,-20,0	16	-	-	-
Gyrus occipitalis inferior		3,93	-44,-82,-18	14	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Subtrahiert man bei einer linksseitigen Stimulation von den Werten der Aktivierung bei einer Sacculusstimulation die Werte der Aktivierung bei einer auditorischen Stimulation und vergleicht dabei die Resultate der Gruppe der jungen Erwachsenen mit den Resultaten der mittelalten Erwachsenen, so erhält man kontralaterale Aktivierungen am Gyrus frontalis medius (BA 6), am Gyrus fusiformis und am Culmen. Ipsilaterale Aktivierungen treten bei diesem Vergleich am Gyrus

postcentralis (BA 3), am Gyrus praecentralis (BA 4, 6), am dorsalen langen Gyrus der Insula, dem Claustrum, dem Gyrus lingualis, dem Gyrus cinguli posterior, den Gyri occipitales medius (BA 18) und inferior sowie dem Gyrus temporalis superior auf (s. Tabelle 12).

Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährigen Probanden

Bei dem Vergleich zwischen den 20- bis 40-jährigen Probanden und den 40- bis 60-jährigen Probanden kam es bei der linksseitigen Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation, zu keinem signifikanten Aktivierungsunterschied.

Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährigen Probanden

Bei der Gegenüberstellung der jungen Erwachsenen mit den mittelalten Erwachsenen wurden die Werte der Aktivierungen bei einer rechtsseitigen auditorischen Stimulation von den Werten der Aktivierungen bei einer rechtsseitigen Sacculusstimulation subtrahiert. Dabei ergaben sich kontralaterale Aktivierungen am Gyrus frontalis medius.

Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. 40- bis 60-jährigen Probanden

Bei dem Vergleich zwischen den jungen Erwachsenen mit den mittelalten Erwachsenen kam es bei der rechtsseitigen Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation, zu keiner signifikanten Deaktivierungsdifferenz.

Die einzige Gemeinsamkeit bei der Gegenüberstellung der 20- bis 40-jährigen Probanden mit den 40- bis 60-jährigen Probanden, bei denen die Werte der Deaktivierungen bei einer monoauralen auditorischen Stimulation von den Werten der Deaktivierungen bei einer monoauralen Sacculusstimulation subtrahiert wurden, war dass es zu keinerlei Deaktivierungen kam. Gemeinsamkeiten, die unabhängig von der Seite der Stimulation auftraten, kamen bei den Aktivierungen gar nicht vor.

4.3.2 In der Gruppe der 40- bis 60-jährigen im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden

Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei der Gegenüberstellung der 40- bis 60-jährigen Probanden mit den über 60-jährigen Probanden wurden die Werte der Aktivierungen bei einer linksseitigen auditorischen Stimulation von den Werten der Aktivierungen bei einer linksseitigen Sacculusstimulation subtrahiert. Dabei ergaben sich kontralaterale Aktivierungen am Uncus (BA 36).

Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Unter denselben Bedingungen wurden die Deaktivierungen verrechnet und die Gruppe der mittelalten Erwachsenen der Gruppe der älteren Erwachsenen gegenüber gestellt. Dabei kam es ausschließlich zu ipsilateralen Deaktivierungen und zwar im Bereich der Gyri frontales medius (BA 10, 46), inferior und superior.

Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei dem Vergleich zwischen den 40- bis 60-jährigen Probanden mit den über 60-jährigen Probanden kam es bei der rechtsseitigen Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation zu keinem signifikanten Aktivierungsunterschied.

Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 40- bis 60-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei der Gegenüberstellung der mittelalten Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen wurden die Werte der Deaktivierungen bei einer rechtsseitigen auditorischen Stimulation von den Werten der Deaktivierungen bei einer rechtsseitigen Sacculusstimulation subtrahiert. Dabei ergaben sich ausschließlich ipsilaterale Deaktivierungen und zwar im Bereich der Gyri frontales medius und superior, sowie dem Lobus paracentralis.

Bei dem Vergleich der 40- bis 60-jährigen Probanden mit den über 60-jährigen Probanden, während bei beiden Gruppen die Werte der Deaktivierungen bei einer monoauralen auditorischen Stimulation von den Werten der Deaktivierungen bei einer monoauralen Sacculusstimulation subtrahiert wurden, lagen Gemeinsamkeiten in der jeweiligen ipsilateralen Deaktivierung von Gyrus frontalis superior und Gyrus frontalis medius. Gemeinsamkeiten bei dem Vergleich der Aktivierungen unter diesen Bedingungen gab es nicht zu verzeichnen.

4.3.3 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen im Vergleich zu den über 60-jährigen Probanden

Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei der Gegenüberstellung der jungen Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen wurden die Werte der Aktivierungen bei einer linksseitigen auditorischen Stimulation von den Werten der Aktivierungen bei einer linksseitigen Sacculusstimulation subtrahiert. Dabei ergaben sich kontralaterale Aktivierungsunterschiede am Uncus (BA 36).

Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Unter denselben Bedingungen wurden die Deaktivierungen verrechnet und die Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden der Gruppe der über 60-jährigen Probanden gegenüber gestellt. Dabei kam es ausschließlich zu ipsilateralen Deaktivierungen und zwar im Bereich der Gyri frontales medius (BA 10, 46), inferior und superior.

Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei der Gegenüberstellung der mittelalten Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen wurden die Werte der Aktivierungen bei einer rechtsseitigen auditorischen Stimulation von den Werten der Aktivierungen bei einer rechtsseitigen Sacculusstimulation subtrahiert. Dabei ergaben sich kontralaterale Aktivierungsunterschiede am Gyrus postcentralis (BA 1, 2, 5).

Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation; 20- bis 40-jährige vs. über 60-jährige Probanden

Bei dem Vergleich zwischen den jungen Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen kam es bei der rechtsseitigen Sacculusstimulation unter Subtraktion der auditorischen Stimulation zu keinem signifikanten Deaktivierungsunterschied.

Gemeinsamkeiten ergaben sich bei der Gegenüberstellung der jungen Erwachsenen mit den älteren Erwachsenen, während die Werte der Aktivierungen bei einer monoauralen auditorischen Stimulation von den Werten der Aktivierungen bei einer monoauralen Sacculusstimulation subtrahiert wurden, nicht. Das gleiche Ergebnis konnte bei den Deaktivierungen verzeichnet werden.

4.4 Monoaurale sacculären Stimulation nach Subtraktion der auditorische Effekte unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung

4.4.1 In der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden

Tab.13: Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der 20- bis 40-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,68	-34,-30,8	235	4,50	38,-32,12	120
Gyrus temporalis superior	13,22,41	4,17		116	3,73		24
Gyrus temporalis transversi		3,73		32	4,40		24
Gyrus temporalis medius		3,96		6	-	-	-
Insula V		3,68		11	4,05		34
Lobus parietalis inferior		-	-	-	3,72		13

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

fMRT von altersabhängigen VEMPs

Tab.14: Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der 20- bis 40-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,26	2,10,54	284	4,26	2,10,54	284
Gyrus Cinguli	31,32	3,94		96	-	-	-
Gyrus frontalis medius	6	3,91		88	3,74		19
Gyrus frontalis superior	8	4,00		13	3,77		32
		4,17	-30,20,52	60	-	-	-
Gyrus frontalis medius		4,11		53	-	-	-
Gyrus frontalis superior	8	3,74		7	-	-	-
		3,98	-6,-16,64	314	3,98	-6,-16,64	314
Gyrus frontalis medius	6	3,78		65	3,66		133
Gyrus frontalis superior		3,68		6	3,90		13
Gyrus temporalis inferior	20	4,02	-34,-10,-42	14	4,04	44,-8,-42	20
Gyrus frontalis medius	10	4,05	-8,54,-6	25	-	-	-
Gyrus frontalis inferior	45	3,74	-56,24,8	31	-	-	-
Gyrus frontalis inferior		3,96	-62,16,4	11	-	-	-
		3,77	-28,-36,74	176	-	-	-
Gyrus postcentralis	2,3,5	3,89		95	-	-	-
Lobus parietalis superior	7	3,94		14	-	-	-
		4,74	2,-40,42	171	4,74	2,-40,42	171
Gyrus Cinguli	31,32	4,32		68	4,44		24
Precuneus	7	4,08		11	4,14		6
Gyrus postcentralis	2,3,5	4,05		20	-	-	-
Lobus parietalis inferior	40	4,78	-42,-44,50	124	-	-	-
		4,61	-2,-68,52	314	4,61	-2,-68,52	314
Precuneus	7	3,86		83	4,28		39
Lobus parietalis superior		4,05		56	4,26		4
Cuneus	18;19	5,89	0,-100,20	8	5,89	0,-100,20	12
		3,85	-14,-96,8	45	-	-	-
Cuneus	18	3,63		38	-	-	-
Gyrus occipitalis medialis		3,75		7	-	-	-
		3,78	-42,-84,20	24	-	-	-
Gyrus temporalis medius	39	3,61		10	-	-	-
Gyrus occipitalis superior	19	3,62		10	-	-	-
		4,09	-36,14,-42	71	-	-	-
Gyrus temporalis superior	38	3,73		38	-	-	-
Gyrus temporalis medius	21	4,07		24	-	-	-
		4,89	-4,-92,-12	160			
Gyrus lingualis	17,18	4,08		108	3,78		19
Declive		-	-	-	4,44	42,-76,-28	41

fMRT von altersabhängigen VEMPs

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Tab.15: Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der 20- bis 40-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		6,98	-36,-38,12	228	5,11	60,-14,4	1548
Gyrus temporalis superior	13,22,38,41,42	3,56		87	4,48		1070
Insula V+IV		5,06		72	3,96		140
Gyrus temporalis medius	21	-	-	-	4,10		125
Gyrus temporalis transversi	29	4,02		25	3,78		78
Gyrus praecentralis	43	-	-	-	4,17		6
Lobus parietalis inferior		4,08		14	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

fMRT von altersabhängigen VEMPs

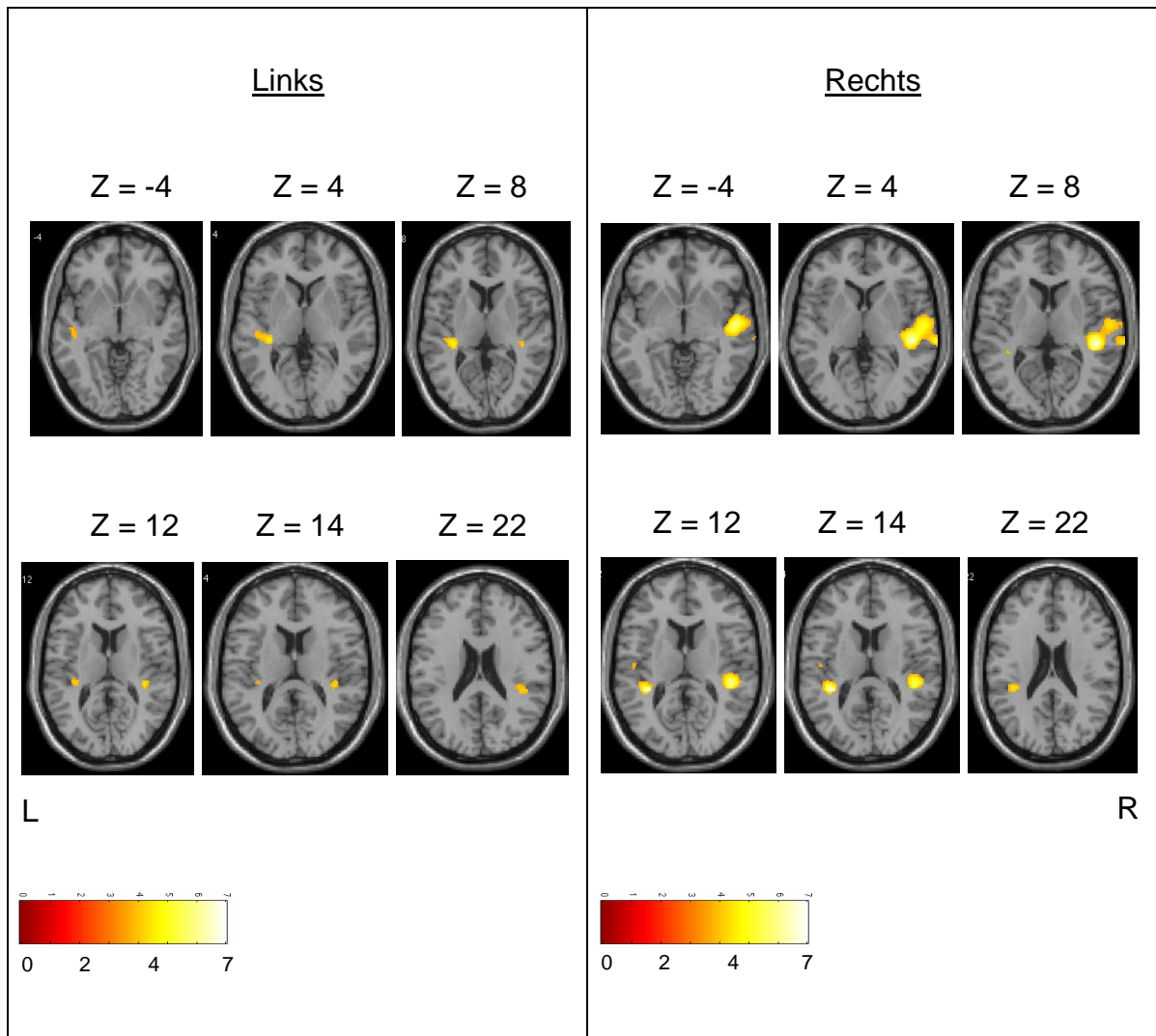
Tab.16: Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der 20- bis 40-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,09	-12,-36,60	1820	4,09	-12,-36,60	1820
Precuneus	7	3,74		500	3,70		180
Gyrus postcentralis	2,3,5,40	3,81		196	-	-	-
Lobus parietalis superior	7	5,63		138	3,80		19
Lobus paracentralis		3,87		103	-		-
Gyrus praecentralis	4	3,57		26	-	-	-
Gyrus Cinguli	31	3,63		21	4,14	10,10,44	11
		-	-	-	3,93	50,-78,22	75
Gyrus temporalis medius	39	-	-	-	3,90		58
Gyrus occipitalis superior	19	-	-	-	3,61		17
		-	-	-	4,21	10,-68,30	117
Precuneus	7	-	-	-	3,69		92
Cuneus	31	-	-	-	3,62		25
		4,64	-48,-18,30	67	-	-	-
Gyrus praecentralis	4	4,18		50	-	-	-
Gyrus postcentralis		4,34		17	-	-	-
		5,56	-16,-36,4	140	-	-	-
Gyrus parahippocampalis	37	4,37		50	-	-	-
Thalamus		4,72		33	-	-	-
Pulvinar		4,37		30	-	-	-
Corpus callosum		3,81		15	-	-	-
		-	-	-	4,70	24,42,42	189
Gyrus frontalis superior	8,9	-	-	-	4,39		115
Gyrus frontalis medius		-	-	-	4,60		69
		4,31	-12,22,24	128	-	-	-
Gyrus cinguli anterior	24,32	4,08		42	-	-	-
Corpus callosum		3,86		20	-	-	-
Gyrus frontalis medius		3,61	-4,48,44	6	-	-	-
		4,49	-18,44,8	54	-	-	-
Gyrus cinguli anterior	24,32	4,06		14			
		-	-	-	4,77	28,50,2	75
Gyrus frontalis medius	10	3,88		6	3,80		26
Gyrus frontalis superior	8,9	-	-	-	4,28		16
		-	-	-	4,08	10,58,-2	63
Gyrus frontalis medius	10	-	-	-	3,84		49
Gyrus frontalis superior	8,9	-	-	-	3,66		10
		4,00	-34,-40,-14	18	-	-	-
Gyrus parahippocampalis	37	3,71		11	-	-	-
Gyrus frontalis		3,73		7	-	-	-
Culmen		-	-	-	4,27	32,-46,-26	57
		3,61	-26,-44,-52	17	5,55	20,-48,-52	181
Tonsillae cerebelli		4,04		16	4,30		7
Gyrus postcentralis		-	-	-	3,63	28,-52,66	29
		4,48	-38,-34,48	63	-	-	-
Gyrus postcentralis	2,3,5, 40	4,31		40	-	-	-
Lobus parietalis inferior		3,58		7	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Gemeinsamkeiten fanden sich bei diesem rechnerischen Vorgehen in der Gruppe der 20- bis 40-jährigen Probanden bei den monoauralen Stimulationen besonders im Bereich der Aktivierungen. Unabhängig davon, ob eine linksseitige oder rechtsseitige Stimulation vorgenommen wurde, kam es immer zu bilateralen Aktivierungen am Gyrus temporalis superior, an den Gyri temporales transversi und an der Insula. Ipsilaterale Aktivierungen ergaben sich jedes Mal am ipsilateralen Gyrus temporalis medius und am kontralateralen Lobus parietalis inferior. Gemeinsamkeiten bei den Deaktivierungen unabhängig von der Seite der Stimulation lagen in der jeweiligen bilateralen Deaktivierung des Precuneus, des Gyrus cinguli und des Gyrus frontalis medius. Außerdem kam es unabhängig von der Seite der Stimulation zu ipsilateralen Deaktivierungen am Gyrus temporalis medius und am Gyrus occipitalis superior, zu linksseitigen Deaktivierungen am Gyrus postcentralis und am Lobus parietalis inferior sowie zu rechtsseitigen Deaktivierungen im Bereich des Cuneus und des Gyrus frontalis superior.

Bild 3



Vergleich von sichtbaren Aktivierungen des Gehirns im fMRT unter linksseitiger bzw. rechtsseitiger monoauraler sacculärer Stimulation nach Subtraktion der auditorischen Effekte (120 dB – 65 dB) bei den 20- bis 40-jährigen jungen Erwachsenen.

4.4.2 In der Gruppe der 40- bis 60-jährigen Probanden

Tab.17: Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der 40- bis 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Corpus callosum		-	-	-	4,27	14,-28,22	9
		4,35	-40,-22,2	20	-	-	-
Insula V		3,93		14	-	-	-
Gyrus temporalis superior	13,22	4,29		5	-	-	-
Gyrus temporalis superior	22	4,00	-46,-16,-2	8	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

fmRT von altersabhängigen VEMPs

Tab.18: Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der 40- bis 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus temporalis medius	21	-	-	-	4,46	62,-2,-26	7
Gyrus frontalis medius	6	-	-	-	4,26	28,26,48	21
Gyrus frontalis medius	6	-	-	-	4,62	10,-12,58	44
Gyrus frontalis medius	6	4,71	-14,-6,60	9	4,23	26,-10,58	13
Gyrus Cinguli	31	-	-	-	4,18	12,-40,36	15
Precuneus	7	-	-	-	4,87	30,-60,36	14
Gyrus Lingualis	19	-	-	-	4,16	22,-90,-4	7
Gyrus postcentralis	1,2,3,5,7,40	-	-	-	4,15	14,-56,64	109
		-	-	-	4,60	34,-32,62	585
Lobus parietalis inferior	40	-	-	-	4,66		239
Gyrus postcentralis	1,2,3,5,7,40	-	-	-	3,93		188
Gyrus praecentralis	4,6	4,00	-44,-16,32	5	4,31		94
		-	-	-	4,73	20,-40,-4	97
Gyrus parahippocampalis		-	-	-	4,14		65
Gyrus Lingualis	19	-	-	-	4,48		8
		-	-	-	4,06	14,-56,24	235
Gyrus cinguli posterior	31	-	-	-	3,93		15
Corpus callosum		-	-	-	4,68		7
		-	-	-	4,61	32,-74,48	41
Lobus parietalis superior	7	-	-	-	4,38		22
Precuneus	7	-	-	-	4,01		15
		4,94	10,-62,46	354	4,94	10,-62,46	354
Precuneus	7	3,99		170	3,98		162
Lobus parietalis superior	7	4,05		10	-	-	-
Declive		4,10	-20,-66,-18	8	-	-	-
Culmen		4,20	-22,-40,-22	22	-	-	-
Tonsillae cerebelli		5,50	-32,-40,-52	6	-	-	-
		4,25	-12,-52,-6	26	-	-	-
Culmen		4,11		18	-	-	-
Gyrus Lingualis	19	4,05		6	-	-	-
		4,20	-8,-24,66	145	-	-	-
Gyrus praecentralis	4,6	3,98		30	-	-	-
Gyrus frontalis medius	6	4,07		23	-	-	-
Gyrus postcentralis	1,2,3,5,7,40	3,99		15	-	-	-
Precuneus	7	4,45		11	-	-	-
		5,64	-46,-44,36	30	-	-	-
Gyrus supra-marginalis		4,50		25	-	-	-
Lobus parietalis inferior	40	3,98		5	-	-	-
		5,40	-30,-8,54	64	-	-	-
Gyrus frontalis medius	6	4,51		38	-	-	-
Gyrus praecentralis	4,6	4,59		26	-	-	-
		4,35	-40,-22,2	20	-	-	-
Insula		4,00		14	-	-	-
Gyrus temporalis superior	13,22	4,12		5	-	-	-

fMRT von altersabhängigen VEMPs

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Tab.19. Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der 40- bis 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus temporalis superior	22,41	-	-	-	4,20	44,-26,4	19

Tab.20: Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der 40- bis 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
Gyrus temporalis medius		4,67	-42,-84,20	13	-	-	-
		4,95	-6,20,-2	59	-	-	-
Gyrus cinguli anterior	25	3,89		17	-	-	-
Corpus callosum		3,87		15	-	-	-
Nucleus caudatus		4,12		5	-	-	-
Gyrus cinguli anterior	25	5,06	-16,38,-6	5	-	-	-
Nucleus caudatus		-	-	-	4,67	12,22,0	10
		-	-	-	4,67	22,-30,16	34
Thalamus		-	-	-	4,45		6
Pulvinar		-	-	-	3,96		5
Nucleus caudatus		-	-	-	4,24		5
		-	-	-	5,66	38,-44,-42	26
Tonsillae cerebelli		-	-	-	4,29		18
Culmen		-	-	-	4,67		8
Gyrus Cinguli	31	-	-	-	6,23	20,-46,28	17

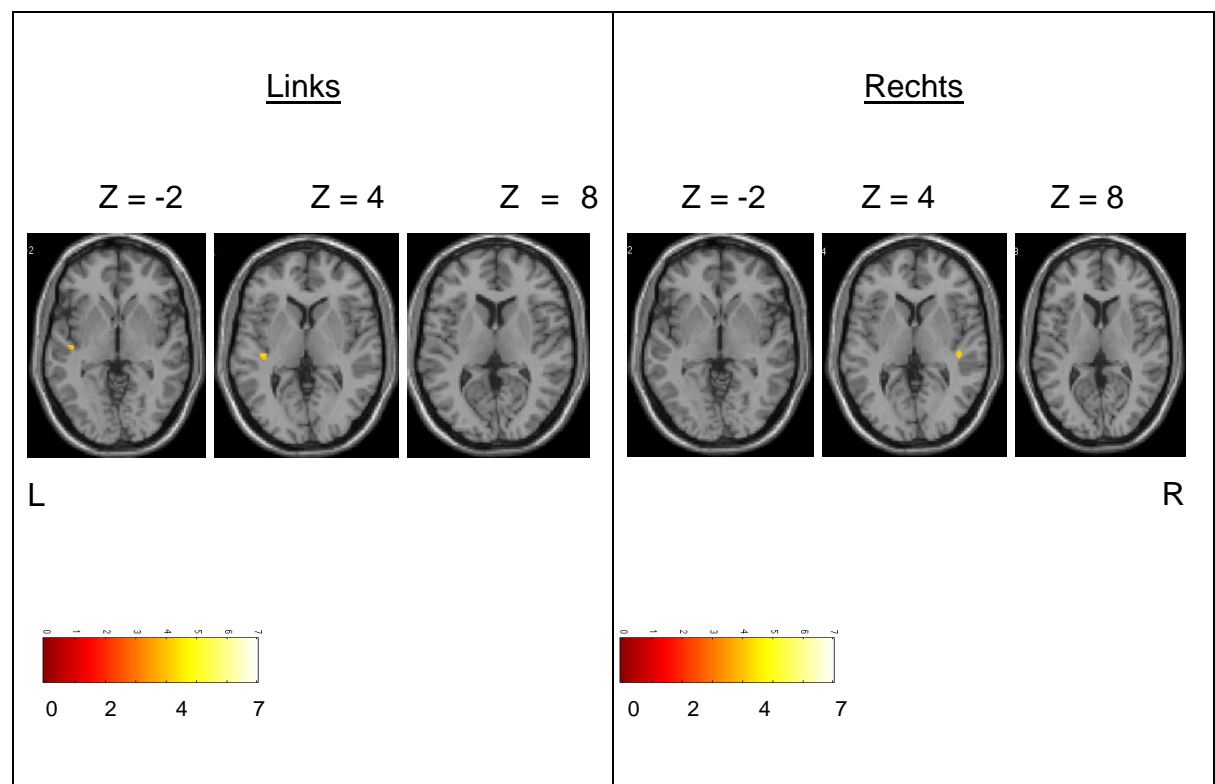
(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Während die Werte der Aktivierungen bei einer monoauralen Sacculusstimulation von den Werten unter Ruhebedingungen subtrahiert wurden und ebenfalls von den Werten der Aktivierungen bei einer monoauralen auditorischen Stimulation die

fMRT von altersabhängigen VEMPs

Werte der Aktivierungen unter Ruhebedingungen subtrahiert wurden, sowie beide Ergebnisse dann ebenfalls noch mal voneinander abgezogen wurden, ergaben sich interessante Gemeinsamkeiten bei den Aktivierungen und Deaktivierungen. Unabhängig davon, welches Ohr gerade stimuliert wurde, kam es immer zu Aktivierungen am linken Gyrus temporalis superior. Ebenso kam es jedes Mal zu ipsilateralen Deaktivierungen an der Tonsilla cerebelli, zu kontralateralen Deaktivierungen am Gyrus temporalis medius und am Corpus callosum, sowie zu rechtsseitigen Deaktivierungen am Gyrus cinguli.

Bild 4



Vergleich von sichtbaren Aktivierungen des Gehirns im fMRT unter linksseitiger bzw. rechtsseitiger monoauraler sacculärer Stimulation nach Subtraktion der auditorischen Effekte (120 dB – 65 dB) bei den 40- bis 60-jährigen mittelalten Erwachsenen.

4.4.3 In der Gruppe der über 60-jährigen Probanden

Tab.21: Aktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der über 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,68	-44,-26,10	51	4,84	52,-12,-4	76
Gyrus temporalis superior	22,41	4,54		30	4,12		58
Gyrus temporalis medius	21	-	-	-	3,91		18
Gyrus temporalis transversi	29	4,40		17	-	-	-
Mittelhirn		5,67	-10,-24,-18	27	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Tab.22: Deaktivierungen bei linksseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der über 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		-	-	-	5,21	52,-2,-26	47
Gyrus temporalis medius	21	-	-	-	3,99		31
Gyrus frontalis	20	-	-	-	4,30		12
Gyrus occipitalis medialis	18	-	-	-	4,77	42,-92,-2	15
		4,34	-34,-76,-12	14	-	-	-
Gyrus occipitalis medialis	18	4,00		8	-	-	-
Gyrus occipitalis inferior		4,34		6	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Tab.23: Aktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der über 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
					8,98	48,-24,-4	832
Gyrus temporalis superior	13,22,38	4,22	-48,22,-18	6	7,19		292
Gyrus temporalis medius	21	-	-	-	4,13		225
Mittelhirn		-	-	-	4,80		70
Gyrus parahippocampalis	28,35	-	-	-	3,97		28
Insula V+IV		-	-	-	4,58		20
Thalamus		-	-	-	4,68		11
Corpus geniculatum laterale		-	-	-	4,54		6
Corpus geniculatum mediale		-	-	-	4,10		6
Putamen		-	-	-	4,41	28,-4,-6	13
Thalamus		-	-	-	4,14	-8,-18,10	9
Gyrus frontalis medius	6	4,28	-8,30,40	11	-	-	-
Gyrus post-centralis	43	4,23	-52,-18,14	8	-	-	-
		5,05	-36,-32,16	26	-	-	-
Insula		4,08		15	-	-	-
Gyrus temporalis superior	13,22,38	4,07	-38,-38,16	11	-	-	-

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

Tab.24: Deaktivierungen bei rechtsseitiger Sacculusstimulation minus auditorischer Stimulation unter jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung der über 60-jährigen Probanden

	BA	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		T-Wert	X, Y, Z	Cluster	T-Wert	X, Y, Z	Cluster
		4,12	-48,-40,60	681	-	-	-
Gyrus post-centralis	1,2,3,5,7	5,55		193	-	-	-
Gyrus praecentralis	4	3,92		28	-	-	-
Lobus parietalis inferior	40	4,30		10	-	-	-
		4,39	-22,6,64	36	-	-	-
Gyrus frontalis medius	6	4,18		30	-	-	-
Gyrus frontalis superior	6	3,98		6	-	-	-
Nucleus caudatus		4,46	-8,16,4	10	-	-	-
Gyrus frontalis medius	6	4,47	-2,-20,72	27	3,91	-2,-20,72	45
Gyrus occipitalis inferior		-	-	-	4,31	30,-84,-8	6

(Dick gedruckte Koordinaten stehen für ein homogenes Cluster mit mehreren aktivierten bzw. deaktivierten Gebieten des Gehirns, bei dem aber nur die Koordinaten des lokalen Maximums angegeben wurden.)

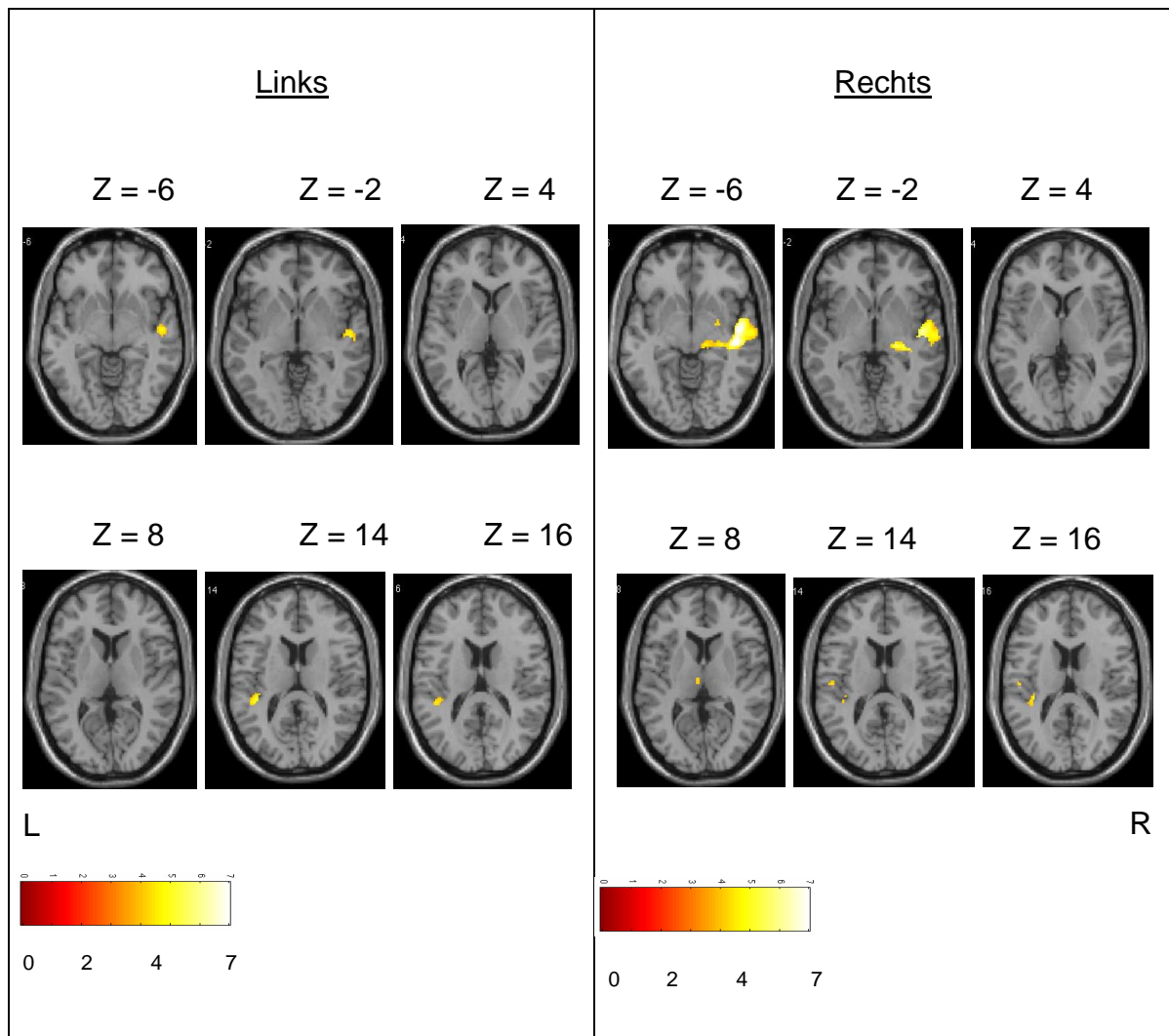
Als letzter Schritt konnten die Gemeinsamkeiten aufgedeckt werden, die sich ergaben, während die Werte der Aktivierungen bei einer monoauralen Sacculusstimulation von den Werten unter Ruhebedingungen subtrahiert wurden und ebenfalls von den Werten der Aktivierungen bei einer monoauralen auditorischen Stimulation die Werte der Aktivierungen unter Ruhebedingungen subtrahiert wurden, sowie beide Ergebnisse dann voneinander abgezogen wurden. Es ergaben sich hierbei unabhängig davon, welches Ohr gerade stimuliert wurde, bilaterale Aktivierungen am Gyrus temporalis superior, sowie rechtsseitige Aktivierungen am Mittelhirn und am Gyrus temporalis medius. Ipsilaterale Deaktivierungen konnten dabei am Gyrus occipitalis inferior und rechtsseitige Deaktivierungen am Gyrus temporalis medius gefunden werden.

Insgesamt lässt sich zusammenfassend feststellen, dass es unabhängig vom Alter der Testpersonen sowohl während der monoauralen auditorischen Stimulation sowie der monoauralen sacculären Stimulation zu Aktivierungen des Gyrus temporalis

superior, der dorsalen Anteile der Insula sowie zusätzlich bei den 20- bis 40-jährigen Probanden des Lobus parietalis inferior kam.

Betrachtet man die Veränderungen der Werte der rein akustischen Messungen zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen, so fällt auf, dass die jüngeren Probanden größere Cluster und höhere T-Werte zeigten als die anderen Probanden und dass nur vereinzelte Deaktivierungen festgestellt werden konnten, die in jeder Altersgruppe an unterschiedlichen Stellen auftraten, und diese fast keine Übereinstimmungen mit den vielen Deaktivierungen der sacculären Stimulation zeigten. Während der monoauralen sacculären Stimulation traten in der Gruppe der jungen Erwachsenen bei einer Sacculusstimulation im Bereich der Gyri frontales superior und medius, an den Gyri prae- und postcentralis, am Gyrus cinguli, am Precuneus, am Thalamus, im Bereich des Cerebellums, am Lobus parietalis inferior und auch am Gyrus parahippocampalis Deaktivierungen auf. Bei den Probanden zwischen dem vierzigsten und sechzigsten Lebensjahr kam es während der Stimulation des VCR zu keinen signifikanten Deaktivierungen im Bereich des posterioren Gyrus cinguli und im Cerebellum. Bei den Probanden, die älter als 60 Jahre waren, fehlten die Deaktivierungen am Gyrus parahippocampalis, am gesamten Gyrus cinguli, am Precuneus, am Thalamus, am Cerebellum und am Lobus parietalis inferior. Bei den Subtraktionsanalysen wurde deutlich, dass die Clustergröße sowie die T-Werte im Fall der Aktivierungen bei der sacculären Stimulation größer waren als während der auditorischen Stimulation. Dies gilt besonders für den Gyrus temporalis superior, für den diese Feststellung über alle Altersgruppen hinweg zutrifft. Außerdem traf dies bei den jungen Probanden und den älteren Probanden an der dorsalen Insula, am Gyrus temporalis transversus und am Lobus parietalis inferior zu. Die Deaktivierungen waren während der Sacculus-Reizung bei den jüngeren Probanden ebenfalls stärker ausgeprägt.

Bild 5



Vergleich von sichtbaren Aktivierungen des Gehirns im fMRT unter linksseitiger bzw. rechtsseitiger monoauraler sacculärer Stimulation nach Subtraktion der auditorischen Effekte (120 dB – 65 dB) bei den über 60-jährigen Erwachsenen.

5. Diskussion

5.1 Untersuchungen von Aktivierungen und Deaktivierung in der funktionellen Kernspintomographie nach einseitiger Stimulation des Sacculus in verschiedenen Altersgruppen

In der Studie von Schlindwein *et al.* (147), an die die hier vorliegende Studie anschließt, wurde ausschließlich mit Probanden zwischen dem zwanzigsten und vierzigsten Lebensjahr und mit einem identischen Versuchsaufbau gearbeitet. Somit wurde es nun möglich, unter Einbeziehung von 40- bis 60-jährigen sowie über 60-jährigen Probanden in dieser fMRT-Studie mit drei verschiedenen Altersgruppen zu arbeiten, um sie unter verschiedenen Bedingungen miteinander zu vergleichen. Im Vordergrund dieses Vergleichs zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen stand die unilaterale Sacculusstimulation.

Bei den jungen Erwachsenen von Schlindwein *et al.* (147) konnte gezeigt werden, dass bei einer reinen Otolithen-Stimulation am Sacculus mit Hilfe eines Burst-Signals das Augenmerk auf Aktivierungen multisensorischer vestibulärer Areale im Bereich des bilateralen temporoparietalen Kortex liegen sollte. Hier wurden die Gyri temporales superior und medius (BA 13, 21, 22, 29, 41, 42), die dorsalen Gyri der Insula IV und V sowie der Lobus parietalis inferior (BA 40) als besonders wichtig erachtet. Die exakte Abgrenzung dieser Gebiete gelang in mehreren fMRT Studien an menschlichen Probanden (26; 46; 50; 164). Außerdem konnten diese Kortextbereiche auch durch galvanische Ganznervstimulation des VIII. Hirnnerven bestätigt werden (16; 164), die ja wie oben beschrieben ausschließlich VEMP's auslösen durch die Stimulation des Nervus vestibularis inferior (11) und somit den Gedankengang entkräften, dass diese Bereiche des Kortex lediglich auf die akustische und nicht auf die vestibuläre Stimulation reagieren.

Bei den mittelalten und den älteren Erwachsenen kam es ebenfalls in beiden Stimulationssituationen sowohl zur Aktivierung der dorsalen Anteile der Insula als auch des Gyrus temporalis superior, nicht aber zu einer Aktivierung des Lobus parietalis inferior, dies scheint also eine altersabhängige Veränderung darzustellen. Des weiteren konnte im Verlauf der Datenverarbeitung eine Subtraktionsanalyse

durchgeführt werden, bei der die Ergebnisse der reinen auditorischen Stimulation von den Ergebnissen der VEMP auslösenden Sacculusstimulation subtrahiert wurden, wodurch am besten die Daten bei einer ausschließlichen Sacculus Reizung gewonnen werden konnten. Während bei den jungen Erwachsenen von Schindwein *et al.* und den älteren Erwachsenen hierbei wieder sowohl der Temporallappen als auch die dorsalen Anteile der Insula aktiviert wurden, kam es bei den mittelalten Erwachsenen zu keinerlei Aktivierung in den infrage kommenden Bereichen des Kortex. Auch unter vorheriger jeweiliger Subtraktion der Ruhebedingung blieben bei den mittelalten Erwachsenen alle Aktivierungen, außer denen im Bereich des Gyrus temporalis superior aus, die bei den jungen Erwachsenen und den älteren Erwachsenen vorhanden waren. Dies scheint durch die verminderte Vasoreagibilität erklärbar zu sein, die sich im Laufe des Alterns verschlechtert und einen messbaren reduzierenden Einfluss auf die Amplitude des BOLD-Effekts sowie auf die räumliche Ausbreitung des BOLD-Effekts sowohl unter Ruhe- als auch Aktivitätsbedingungen hat (92; 93).

Solche altersbedingten Hämodynamik-Veränderungen führten auch bereits in anderen Studien zu Veränderung der fMRT Ergebnisse (94; 138). Dies zeigt deutlich die Notwendigkeit auf, in weiteren Studien unterschiedliche Altersgruppen stärker mit einzubeziehen und miteinander in Vergleich zu setzen.

Bei reinen Linkshänder-Untersuchungen mit dem identischen Versuchsaufbau konnten Janzen *et al.* ebenfalls den Gyrus temporalis superior, den Lobus parietalis inferior und den Gyrus V der Insula als relevante aktivierte Gebiete des Kortex bestätigen. Hierbei stellten sie fest, dass die weiter unten gelegenen Abschnitte des aktivierten temporoparietalen Kortex vorwiegend ipsilateral und die weiter oben liegenden Abschnitten des aktivierten Kortex vorwiegend kontralateral aktiviert wurden. Außerdem brachten sie die Idee auf, dass der größte Teil der Analysearbeit bei vestibulären Afferenzen in der nicht-dominanten Hemisphäre des Gehirns geleistet wird (88).

Auch in weiteren vorangegangenen Studien, bei denen es zu unterschiedlichen Stimulation des Vestibularapparates und der Otolithen kam, konnten Aktivierungen am medialen und superioren Teil des Temporallappens (45), sowie am temporoparietalen Übergang zwischen Gyrus angularis und Gyrus temporalis superior (111) gefunden werden. Da es auch während der Sacculus-Stimulationen zu akustischen Wahrnehmungen und Assoziationen kommt, ist die Aktivierung

dieser Areale im Temporallappen nicht verwunderlich.

Im Bereich des Parietallappens (151), am Lobus paracentralis, am Sulcus intraparietalis und am Gyrus cinguli (111) kam es ebenfalls zu Aktivierungen während diverser Stimulationen des Vestibularapparates. Bei der Betrachtung dieser Aktivierungsgebiete sollte man nicht vergessen, dass der VCR dabei artifiziell gesetzt wurde. Außerdem spricht eine Aktivierung dieser Bereiche dafür, dass der Körper unter normalen Bedingungen mit Aktionen der Skelettmuskulatur, den Augenmuskeln und dem Aufmerksamkeitssystem reagieren würde (148). Es werden daher genau die dazugehörigen Zentren aktiviert, alle Informationen miteinander vernetzt und aufeinander abgestimmt.

Auch Aktivierungen des Frontallappens im Bereich der Gyri frontales superiores und mediales des prämotorischen Kortex (111) sowie im frontalen Augenfeld (60) konnten in weiteren Studien registriert werden. Diese Bereiche sind einerseits notwendig zur Planung intentionaler Augenbewegungen und für die visuelle Aufmerksamkeitskontrolle, andererseits dienen sie als motorisches Planungszentrum und als Steuerung von koordinierten Bewegungsprogrammen. Auch hierbei wird wieder erkennbar, dass der Körper sich mit Hilfe dieser Aktivierungen für gewöhnlich auf eine adäquate Reaktion nach der Reizung seines Gleichgewichtsorganes vorbereitet.

Indovina *et al.* hatten die Idee, dass innerhalb der posterioren Insula, der retroinsulären Anteile, des temporoparietalen Überganges, des ventralen prämotorischen Kortex, des Gyrus cinguli und des Gyrus postcentralis das Gehirn im Stande ist, durch die vielen eintreffenden Afferenzen den Effekt der Schwerkraft auf den Körper und somit der Gleichgewichtssituation zu berechnen (84).

Bei all diesen Studien wurden unterschiedliche Stimulations-Methoden und bildgebende Verfahren angewandt, wie z.B. galvanische Stimulation, kalorische Stimulation, Stimulation durch Klick-Signale, selektive Stimulation der Bogengänge, selektive Stimulation der Maculaorgane, Ganznervstimulation, PET-Aufnahmen und fMRT-Aufnahmen.

Bereits seit einiger Zeit ist bekannt, dass Deaktivierungen am Kortex eine mindestens genauso entscheidende Rolle spielen wie die Aktivierungen des Kortex (105). So fanden auch Schlindwein *et al.* in der Gruppe der jungen Erwachsenen bei einer Sacculusstimulation Deaktivierungen im Bereich der Gyri frontales superior und medius (BA 45), an den Gyri prae- und postcentralis (BA 4), am Gyrus cinguli,

am Precuneus (BA 5, 7), am Thalamus, im Bereich des Cerebellums, am Lobus parietalis inferior (BA 40) und auch am Gyrus parahippocampalis. Diese Veränderungen stimmten mit Ergebnissen aus vorangegangenen Studien überein, die mit Hilfe von galvanischer Stimulation gewonnen wurden (16; 164). Die meisten dieser Bereiche stehen für das somatosensorische, visuelle und vestibuläre System, die untereinander ein multisensorisches Netzwerk bilden, um miteinander interagieren zu können. Solche Netzwerke stehen funktionell immer miteinander in Kontakt und weisen messbare BOLD-Signale auf, die selbst im Ruhezustand gering vorhanden sind (40). Während einer vestibulären Stimulation kommt es innerhalb des oben erwähnten Netzwerkes zu inhibitorischen Interaktionen des somatosensorischen und visuellen Anteils (19). Die Deaktivierung des Gyrus praecentralis und des Pulvinars konnte erklärt werden, indem diese beiden motorischen Bereiche des Gehirns unterdrückt werden mussten, während die Probanden versuchten ruhig im MRT zu liegen, obwohl durch den VCR eigentlich eine motorische Reflexantwort ausgelöst worden wäre (148). Die Deaktivierungen des Gyrus parahippocampalis, des Gyrus cinguli und des Lobus parietalis inferior (147) könnten dahingehend interpretiert werden, dass diese Gebiete für die räumliche Orientierung, das räumliche Gedächtnis und die Steuerung von Bewegungen im Raum verantwortlich sind. Während der hier künstlich geschaffenen irritierenden Situation, bei der ein Gefühl von Gleichgewichtsstörungen geschaffen wurde, obwohl der Körper eigentlich ruhig lag, mussten diese Gebiete des Gehirns extra ausgeschaltet werden.

In der hier vorliegenden Studie konnte man eine deutliche Abnahme dieser Deaktivierungen mit zunehmendem Alter beobachten. Bei den Probanden zwischen dem vierzigsten und sechzigsten Lebensjahr kam es während der Stimulation des VCR zu keinen signifikanten Deaktivierungen im Bereich des posterioren Gyrus cinguli. Bei den Probanden, die älter als 60 Jahre waren, fehlten die Deaktivierungen am Gyrus parahippocampalis, am gesamten Gyrus cinguli, am Precuneus, am Thalamus, am Cerebellum und am Lobus parietalis inferior. Während der Subtraktionsanalyse konnte man deutlich erkennen, dass die Deaktivierungen während der Sacculus-Reizung bei den jeweils jüngeren Probanden stärker ausgeprägt waren. Bei dieser Analyse wurden die Ergebnisse der reinen auditorischen Stimulation von den Ergebnissen der VEMP auslösenden Sacculusstimulation subtrahiert und dann die Altersgruppen paarweise gegenüber

gestellt, um sie miteinander zu vergleichen. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass die Probleme, die im Alter im Rahmen des somatosensorischen, visuellen und vestibulären Netzwerks auftreten, nicht unbedingt auf eine fehlende Aktivierung zurück zu führen sind, sondern die fehlenden Deaktivierungen eventuell größere Probleme im Rahmen der Altersveränderungen darstellen könnten. Eine Informationsüberflutung des Kortex und eine inadäquate Reaktionslage wären die daraus zu erwartende Folgen. Außerdem muss beachtet werden, dass die Vernetzung mehrerer Kortexareale erst mit steigendem Alter einsetzt. Zwischen dem 7ten und 9ten Lebensjahr sind solche Verbindungen zum Beispiel nur sehr spärlich ausgeprägt (48). Je mehr ein Gehirn altert und gefordert wird, umso mehr werden solche Verknüpfungen funktionell ausgebildet (108). Innerhalb dieser multisensorischen Netzwerke ist bei allen Menschen gleichermaßen eine geringfügige Ruhe-Aktivität messbar, die ein BOLD-Signal von 2-3% ausmacht und eine Art Standby Funktion darzustellen scheint (1; 39). Daher muss man bei Probanden höheren Alters immer berücksichtigen, dass über die Verknüpfungen der verschiedenen Kortexareale auch mehrere Informationen miteinander verarbeitet werden und ein anderes Messergebnis der Aktivierungen bzw. Deaktivierungen erzeugt wird durch die Ruhe-Aktivität der zusätzlichen Verknüpfungen der Kortexareale (1).

Altersabhängige morphologische Veränderungen, die den gesamten Vestibularapparat betreffen, sind bereits seit längerem bekannt. Der Beginn und der zeitliche Verlauf dieser degenerativ bedingten Veränderungen variieren jedoch sehr stark. Zwischen dem vierzigsten und dem neunzigsten Lebensjahr verliert ein Mensch in jeder Dekade seines Lebens im Schnitt 6% seiner Sinneszellen in den Maculaorganen seines Vestibularapparates (107). So hat im Alter von 70 Jahren bereits ein Verlust von ~ 21% der Sinneszellen im Utriculus, ~ 24% im Sacculus und ~ 40% in den Bogengängen statt gefunden (142). Ab dem dreißigsten Lebensjahr gehen die Otolithen vermehrt im Bereich des Sacculus verloren (90). Die Anzahl der vestibulären Nervenfasern nimmt ab dem vierzigsten Lebensjahr deutlich ab, so dass im 75 Lebensjahr 37% weniger Nervenfasern vorhanden sind (7; 13).

Es findet ab dem sechzigsten Lebensjahr ein starker Verlust von Nervenzellen im Ganglion vestibulare statt, der bereits mit 30 Jahren schwach beginnt, aber im Alter erst seinen Höhepunkt erreicht (126; 137; 179). Weiterhin kommt es im Rautenhirn ab dem vierzigsten Lebensjahr zu neuronalen Verlusten von 3% pro Dekade in allen

vier Nuclei vestibulares (5; 101).

Auf Grund dieser Erkenntnisse könnte man annehmen, dass es im Alter auch zu entsprechenden funktionellen Einbußen in diesem System kommen sollte. Interessanterweise konnte dies mit bisherigen konventionellen Überprüfungsmethoden des Gleichgewichtorgans zum Großteil nicht bestätigt werden. Sowohl bei kalorischen Prüfungen der peripheren Gleichgewichtsorgane (114) als auch bei Überprüfung des vestibulo-okulären Reflexes (129) kam es im höheren Alter nur zu geringen Veränderungen und Funktionsverlusten. Diese Diskrepanz zwischen morphologischen Veränderungen und nur geringen funktionellen Einbußen wurde bisher mit Erhöhung der Empfindlichkeit der verbleibenden Nervenfasern bis zum sechzigsten Lebensjahr (86), Adaptationsmechanismen wie zum Beispiel vermehrte Wahrnehmung der propriozeptiven Muskelspindeln (156; 187) und zentralen Kompensationsmechanismen erklärt (48; 129). Im Gegensatz hierzu konnte bei Rotationsversuchen, die mit hohen Beschleunigungen stattfanden, eine Verringerung der Funktion des Vestibularapparates mit zunehmendem Alter bestätigt werden (7; 173).

Welgampola und Colebatch konnten eine Verringerung der Amplitude des VCR durch Klick-Signale von 25 – 30 % pro Dekade ab dem sechzigsten Lebensjahr beobachten. Außerdem lag der durchschnittliche Schwellenwert, bei dem ein VCR ausgelöst wurde, bei ihren Untersuchungen in der 8ten und 9ten Dekade statt bei 85 dB bei 96,5 dB. Hiernach scheinen altersbedingte Funktionsverluste durch morphologische Veränderungen im Vestibularapparat mit Hilfe des VCR wesentlich deutlicher und aussagekräftiger darstellbar zu sein als mit Hilfe der kalorischen Prüfungen und des vestibulo-okulären Reflexes (186).

In der hier vorliegenden Studie wurde der VCR wie bereits beschrieben mit Burst-Signalen ausgelöst. Auch hierbei war, wie in vorangegangenen Studien (25; 165), eine Reduktion der Amplitude des VCR nach dem sechzigsten Lebensjahr deutlich erkennbar. Dies passt zu Ergebnissen aus anderen Studien (148). Außerdem wurden die Ergebnisse der VCR-Amplituden zwischen P13 und N23 zum einen in ein Asymmetrie-Verhältnis und zum anderen in einen Seitenvergleich eingebracht, um einen adäquaten Vergleich zwischen den Probandengruppen herstellen und ein aussagekräftiges Resultat präsentieren zu können. Das Asymmetrie-Verhältnis (AV) wurde hierbei über die Formel $AV = 100(Ag - Ak)/(Ag + Ak)$ ermittelt, wobei Ag

die größere Amplitude und A_k die kleinere Amplitude darstellt. Der Seitenvergleich (SV) wurde festgelegt indem man $SV = A_g/A_k$ ausrechnet (100). Somit konnten die interindividuellen Schwankungen und nicht vorhandenen Richtwerte ausgeglichen werden. Bei der Probandengruppe unter 60 Jahren ergaben sich die Werte $AV = 18,2\%$ und $SV = 1,5$. Bei den Probanden über dem sechzigsten Lebensjahr lagen die Werte mit $AV = 22,0\%$ und $SV = 1,6$ höher. Die Latenzzeiten für P13 und N23 vergrößerten sich nur leicht von 16 ms für P13 und 24,2 ms für N23 bei den unter 60-jährigen Probanden auf 16,5 ms für P13 und 24,3 ms für N23 bei den älteren Erwachsenen. Diese leichte Abweichung vom Referenzbereich zwischen 13 und 15 ms für den Latenzwert für P13 kann dadurch erklärt werden, dass zum einen die Messungen im Liegen - statt wie häufig in anderen Studien im Sitzen - vorgenommen wurden, zum anderen hängen diese Werte sehr stark vom symmetrischen Tonusaufbau der Muskulatur und der exakten Platzierung der Messelektroden ab (158). Auch die Vergrößerung der Latenzzeiten passt zu den altersabhängigen Beobachtungen aus vorangegangenen Studien (25; 165).

Eine Korrelationsanalyse der Amplituden zwischen den Voruntersuchungen und den funktionellen Messungen im MRT erbrachte kein signifikantes Ergebnis, d.h. dass zwar eine Wahrnehmung des Reflexes, nicht aber dessen Intensität gemessen werden konnte.

Da der BOLD-Effekt von der Menge des desoxygenierten Blutes (174), der Menge des CO_2 (73; 94), dem neuronalen Metabolismus, dem Blutvolumen, der cerebralen Durchblutung und der Fließgeschwindigkeit des Blutes abhängig ist und durch sie begrenzt wird (80; 95; 159; 163; 182), unterliegt auch er degenerativen und physiologischer Weise veränderbaren Prozessen. Beispielsweise kommt es bei älteren Personen zu einer Abnahme der Synapsendichte, zur Erweiterung der Sulci (135), zu mikrovaskulären Veränderungen (49) und zur Verdickung der vaskulären Basalmembran (91). Außerdem spielen natürlich auch Schwankungen des Blutdruckes, Unterschiede im Hämatokrit und die Menge der Myelindegeneration eine altersabhängige Rolle bei der Beeinflussung des BOLD-Effektes (61; 63; 64). Bereits in vorangegangenen Studien konnte bei älteren Personen festgestellt werden, dass sowohl der Maximalwert des BOLD-Signales schneller erreicht wurde als auch das Abklingen des BOLD-Signales schneller erfolgte als bei jüngeren Probanden (83). Mit zunehmendem Alter konnte ebenfalls die Verlängerung der Latenzzeit bis zum Einsetzen des BOLD-Effektes nach Setzen eines Stimulus und

bis zur Beendigung des BOLD-Effektes beobachtet werden (138; 172). Wodurch diese altersabhängige Formveränderung im Verlauf des BOLD-Effekts exakt begründet werden kann, konnte bis heute nicht geklärt und nur anhand altersbedingter Gefäßveränderungen gemutmaßt werden. Außerdem kam es in mehreren Studien zur deutlichen Verringerung der Aktivierungsmuster an den unterschiedlichsten Kortexarealen der älteren Probanden während diverser motorischer, visueller und akustischer Aufgabenstellungen (83; 106).

In all diesen Studien wurde die Fragestellung aufgeworfen, ob verschiedene Bereiche des Gehirns eventuell auch voneinander abweichende BOLD-Effekte erzeugen könnten und somit nicht miteinander vergleichbar sein könnten. Das Resümee all dieser Beobachtungen und Erfahrungen liegt darin, dass in weiteren Studien, bei denen der BOLD-Effekt eine zentrale Rolle spielt, ein möglichst großes Altersspektrum beteiligt sein sollte. Des Weiteren wäre es notwendig, auch longitudinale Studienmodelle einzuführen, um eine höhere Vergleichbarkeit in der Aussagekraft von individuellen Alterungsprozessen treffen zu können. Über diesen Weg könnte mit der Zeit ein gutes Vergleichsbild mit Referenzwerten von Latenzzeiten, Maximalwerten, An- und Abstiegzeiten in verschiedenen Altersklassen und unterschiedlichen Arealen des Kortexes entstehen. Auch für die diagnostische Früherkennung, prognostische Aussagen oder Klärung von Risikoprofilen durch vorzeitige mikrovaskuläre, metabolische und neuronale Veränderungen könnte dies einen möglichen Weg darstellen. Dies konnte bereits in einzelnen Studien mit Schlaganfallpatienten ansatzweise gezeigt werden (62; 97; 130).

5.2 Vergleich der Ergebnisse nach sacculärer Stimulation mit denen nach auditorischer Reizung

Die Unterschiede bei den Ergebnissen zwischen sacculärer und auditorischer Stimulation innerhalb der einzelnen Altersgruppen waren hinsichtlich der Lokalisierung nicht besonders groß. Wie bereits erwähnt, waren der Gyrus temporalis, die dorsalen Anteile der Insula sowie zusätzlich bei den 20- bis 40-jährigen Probanden der Lobus parietalis inferior die entscheidenden Stellen, an denen Aktivierungen gemessen werden konnten, unabhängig davon, ob eine sacculäre oder eine rein auditorische Reizung stattgefunden hatte. Bei den Subtraktionsanalysen wurde jedoch deutlich, dass die Intensität der Aktivierungen

also die Clustergröße sowie die T-Werte im Fall der sacculären Stimulation in diesen Bereichen größer waren als während der auditorischen Stimulation. Dies gilt besonders für den Gyrus temporalis superior, für den diese Feststellung über alle Altersgruppen hinweg zutrifft. Im Gegensatz dazu traf dies bei den jungen Probanden von Schlindwein *et al.* an der posterioren Insula, am Gyrus temporalis transversus und am Lobus parietalis inferior zu.

Bei der Beobachtung der Deaktivierungen war der Unterschied zwischen sacculärer und auditorischer Reizung sehr deutlich erkennbar. Während es, wie oben beschrieben, bei der sacculären Stimulation zu zahlreichen Deaktivierungen kam, konnten bei der auditorischen Stimulation nur vereinzelte Deaktivierungen festgestellt werden. Diese traten in jeder Altersgruppe auf und zeigten fast keine Übereinstimmungen mit den vielen Deaktivierungen nach sacculärer Stimulation. Da typischerweise durch einen rein akustischen Reiz weder eine Reaktion des motorischen, visuellen noch des somatosensorischen Systems zu erwarten ist, passt diese Beobachtung zu den bereits vorher angenommenen Zusammenhängen zwischen sacculärer Reizung und gezielten Deaktivierungen von entsprechenden Gebieten des Gehirns innerhalb unseres artifiziellen Versuchsaufbaus.

Betrachtet man die Veränderungen der Werte der rein akustischen Messungen zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen, so fällt auf, dass die jungen Probanden von Schlindwein *et al.* größere Cluster und höhere T-Werte an den bereits beschriebenen Kortexarealen zeigten als die anderen Probanden.

Ab dem fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt treten physiologische Alterungsprozesse im Bereich des Innenohrs auf, die zu einer beidseitigen, symmetrischen und zunehmenden Innenohrschwerhörigkeit führen und als Presbyakusis oder Altersschwerhörigkeit bezeichnet werden. Wie durch zahlreiche andere Studien später belegt wurde (124; 154), stellten Schuknecht und Gacek bereits 1993 fest, dass es vier voneinander unabhängige Ursachen für altersbedingte Veränderung des Hörens gibt (155). Die sensorische Presbyakusis, die neurale Presbyakusis, die striale Presbyakusis und die cochleäre Presbyakusis. Um diese voneinander unterscheiden zu können, gilt es sowohl die Symptome, als auch die unterschiedlichen Messergebnisse miteinander zu vergleichen.

Der Verlust der Wahrnehmbarkeit von hohen Tonfrequenzen, der bei sehr vielen älteren Patienten auftritt, spricht meist für eine sensorische Presbyakusis, bei der es zum Verlust der apikal gelegenen Haarzellen kommt (140; 152).

Eine cochleäre Presbyakusis zeigt sich durch die weitere Erhöhung der Hörschwelle bei gleichzeitiger allmählicher linearer Abnahme der audiometrischen Werte. Der Verlust der Haarzellen und die Veränderungen der Cochlea konnten hierbei durch Autolyse und Atrophie erklärt werden (66). Apikaler Neuronenverlust und von apikal nach basal progrediente pathologische Veränderungen der Säulenzellen und der Reissner-Membran stehen im Zusammenhang mit den meisten geschilderten altersbedingten Cochleaveränderungen (124).

Kommt es zum Verlust der Diskriminationsfähigkeit von Wörtern, ist dies typisch für eine neurale Presbyakusis, die ihre Ursache häufig in der Abnahme der afferenten Nervenfasern und der Zellen des Ganglion spinale findet (124; 166; 168). Dieser Nervenzellverlust scheint im Gegensatz zum Haarzellverlust bereits nach dem zwanzigsten Lebensjahr zu beginnen (98) und entwickelt sich stetig von den peripheren Nervenzellfortsätzen zum Ganglion spirale hin. Somit tritt diese retrograde Degeneration umso stärker auf, je weiter sich die Nervenzellfortsätze vom ZNS entfernt befinden (51). Außerdem konnte festgestellt werden, dass der degenerative Verlust der Nervenzellen des Ganglion spinale, die die basalen Abschnitte der Cochlea versorgen, die größeren Folgen für die Patienten hat, als der Verlust der Nervenzellen, die die apikalen Anteile der Cochlea versorgen (196). Dies gilt auch für den stärkeren Verlust von Typ II Neuronen des Ganglion spirale, die die äußeren Haarzellen versorgen, was häufig gemeinsam mit Veränderungen des Cortiorgans selbst auftritt (196).

Eine erhöhte Hörschwelle deutet auf eine Atrophie der Stria vascularis des Innenohrs hin, die mit Hilfe ihrer Kapillaren für die Produktion der Endolymphe des Innenohrs verantwortlich ist (98; 168). Die degenerativen Veränderungen der Stria vascularis treten aber für gewöhnlich langsamer auf als die Veränderungen des Ligamentum spinale (98).

Natürlich kann es auch zu mehreren Ursachen von Altersschwerhörigkeit gleichzeitig kommen. Allerdings können 25% aller Fälle von altersbedingten Hörschwierigkeiten nicht in diese Hauptgruppen einsortiert werden.

Ein Zusammenhang zwischen cochleärer und sacculärer Degeneration, die sehr häufig gemeinsam auftreten, konnte in der Studie von Gussen 1980 gefunden werden (71). Dieser fand Otolithenreste, die zu einer entsprechenden Gewebsreaktion führten, im Bereich des Ductus cochlearis. Daraus schloss er, dass es bei einigen Patienten zuerst zu einer Degeneration in Form einer Autolyse im

Bereich der Sacculusotolithen kommt und als Sekundärreaktion daraufhin eine Cochleaschädigung durch diese Otolithenreste entsteht.

5.3 Vergleiche von altersabhängigen Aktivierungsmustern nach Ganznervstimulation im Verhältnis zu reinen Otolithen-Stimulationen

Welgampola und Colebatch versuchten ihre Beobachtungen zu präzisieren, indem sie nicht nur nach dem Alter sondern auch nach dem Stimulus, der den VCR auslösen sollte, unterschieden. Wie bereits erwähnt, konnten sie eine Verringerung der Amplitude des VCR durch Klick-Signale durchschnittlich ab dem sechzigsten Lebensjahr beobachten (148). Galvanisch hervorgerufene VCR-Amplituden nahmen hingegen erst ab dem siebzigsten Lebensjahr steil ab.

Bei diesen Beobachtungen ist es essentiell, den physiologischen Verlauf dieser Stimuli zu beachten. Bei Klick-Signalen wie auch bei Burst-Signalen kommt es zur Otolithen-Stimulation der Maculaorgane mit Aktivierung des Nervus vestibularis inferior. Bei einer transmastoidalen galvanischen Reizung hingegen werden der Bereich des Innenohrs und somit auch die Maculaorgane nicht ermittelt. Stattdessen kommt es direkt zu einer Stimulation des Nervus vestibularis inferior. In vielen Studien konnte mit Hilfe dieser galvanischen Stimulation die Auslösung verschiedener vestibulärer Reflexe getestet werden. So z. B. auch beim vestibulo-ocular Reflex, der anschaulich belegt, dass es eindeutig zur Stimulation des Nervus vestibularis kommt und somit die sichtbare Bewegung der Augen hervorruft, aber nicht zu einer Stimulation des Nervus cochlearis, da keinerlei akustische Wahrnehmung bei diesen Studien entstand (54, 67, 88, 109, 184).

Da sowohl die Sinneszellen als auch die Otolithen als erstes im menschlichen Ohr anfangen zu degenerieren und erst viel später die dazugehörenden nervalen Strukturen in Mitleidenschaft gezogen werden, konnte dieser Unterschied zwischen Klick-evozierten und galvanisch evozierten VCR-Veränderungen von Welgampola und Colebatch darauf zurückgeführt werden, dass der Vestibularapparat des Innenohres noch vor dem Nervus vestibularis degeneriert (186).

Auch am Beispiel von anderen Studien ließ sich dies verdeutlichen. Jahn *et al.* arbeiteten in ihrer Studie ebenfalls mit Hilfe der transmastoidalen galvanischen Reizung des Nervus vestibularis (86). Sie stellten in ihrer Studie fest, dass der Kompensationsmechanismus durch die Erhöhung der Empfindlichkeit der

verbleibenden Nervenfasern so stark und über die Zeit ansteigend war, dass bis zum Erreichen des sechzigsten Lebensjahres ihre Messergebnisse nicht nur gleich blieben, sondern sogar stetig besser wurden. Besonders bemerkenswert war dieser Effekt zwischen der 5ten und 6ten Dekade. Erst nach Erreichen des sechzigsten Lebensjahres kam es zu einer deutlichen Funktionsminderung. Dies kann darauf zurück geführt werden, dass die Sensibilisierung der Nervenfasern um so mehr zunimmt, je mehr Sinneszellen in den Maculaorganen verloren gehen und kompensiert werden müssen. Ab dem Zeitpunkt, ab welchem aber die Nervenfasern mengenmäßig selbst nicht mehr so stark vorhanden sind, dass sie diesen Kompensationsmechanismus aufrechterhalten können, geht dieser Effekt leider verloren. Somit ergibt sich statistisch eine umgekehrte U-Kurve mit einem Maximum im Bereich des sechzigsten Lebensjahres aufgrund der hohen Sensibilisierung der Nervenfasern als Kompensationsmechanismus in diesem Alter (86). Altersabhängige Daten bei einer Messung des vestibulären-Systems scheinen sich also über die Zeit hinweg zu verändern und spiegeln nicht die aktuelle Situation des progressiven, degenerativen Verlustes von Sinneszellen in den Maculaorganen bzw. der Nervenfasern wider (20).

Löst man den VCR folglich über ein Klick- oder Burst-Signal aus, so kann man beobachten, dass es zu einer Beeinflussung der Daten zum Einen bereits frühzeitig durch Degenerationsprozesse am Innenohr kommt, die immer weiter fortschreiten und zum Anderen zentrale Kompensationsmechanismen vorliegen, die zu Beginn zunehmen, aber im Laufe eines Lebens wieder verloren gehen. Dies zeigt die Notwendigkeit auf, in Zukunft mit Hilfe von altersabhängigen Referenzwerten zu arbeiten, um die Aussagekraft des VCR nicht einzuschränken.

6. Zusammenfassung

Bisherige fMRT-Studien konzentrierten sich auf die Aktivierungen und Deaktivierungen unterschiedlicher Kortextareale während der Otolithenreizung des Sacculus bei jüngeren Probanden. Über die Veränderung dieser Kortextareale bei über 40jährigen Probanden war jedoch nur sehr wenig bekannt. In der hier vorliegenden Studie wurden drei unterschiedliche Altersgruppen aus freiwilligen und gesunden Probanden untersucht, die ein Burst-Signal abwechselnd auf beide Ohren gespielt bekamen. Dieses Burst-Signal führte zur selektiven Reizung der Otolithen am Sacculus und damit auch zur Aktivierung bzw. Deaktivierung der entsprechenden Kortextgebiete, die durch den 1.5 - Tesla - Magnetresonanztomographen dargestellt und dann analysiert werden konnten.

Dabei ergab sich, dass die Sacculusreizung bei den 20- bis 40-jährigen Probanden zur Aktivierung der Gyri temporales superior und medius, der dorsalen Gyri der Insula IV und V, sowie dem Lobus parietalis inferior führte. Bei den Probanden ab dem vierzigsten Lebensjahr jedoch fehlte die Aktivierung des Lobus parietalis inferior.

Deaktivierungen konnten während der Sacculusreizung bei den jungen Erwachsenen im Bereich der Gyri frontales superior und medius, an den Gyri prae- und postcentralis, am Gyrus cinguli, am Precuneus, am Thalamus, im Bereich des Cerebellums, am Lobus parietalis inferior und auch am Gyrus parahippocampalis gefunden werden. Bei den Probanden zwischen dem vierzigsten und sechzigsten Lebensjahr kam es zu keinen signifikanten Deaktivierungen im Bereich des posterioren Gyrus cinguli und im Cerebellum. Bei den Probanden, die älter als 60 Jahre waren, fehlten die Deaktivierungen ebenfalls am Gyrus cinguli und im Cerebellum sowie zusätzlich die Deaktivierungen des Gyrus parahippocampalis, des Precuneus, des Thalamus und des Lobus parietalis inferior.

Auch altersbedingte Veränderungen bei der Messung des VCR konnten, wie in vorangegangenen Studien, bestätigt werden. Sowohl die Reduktion der Amplitude, als auch die Verlängerung der Latenzzeiten ab dem sechzigsten Lebensjahr traten bei den Messreihen auf.

Mit dieser Studie soll verdeutlicht werden, dass noch viel mehr auf altersbedingte Veränderungen und altersabhängige Effekte sowohl bei Kindern als auch bei älteren Menschen eingegangen werden muss. Außerdem besteht die Gefahr bei Studien, die mit einem sehr begrenzten Altersspektrum an Probanden arbeiten, zu Ergebnissen und Referenzwerten zu gelangen, die nicht den Durchschnittswerten der Bevölkerung gerecht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Aizenstein H.J., Clark K.A., Butters M.A., Cochran J., Stenger V.A., Meltzer C.C., Reynolds C.F., Carter C.S. The BOLD Hemodynamic Response in Healthy Aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2004; 16: 786 – 793.
2. Akin F.W., Murnane O.D. Vestibular evoked myogenic potentials preliminary report. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2001; 12: 445 - 452.
3. Akin F.W., Murnane O.D., Proffitt T.M. The effects of click and tone-burst stimulus parameters of the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *Journal of the American Academy of Audiology*. 2003; 14: 500 - 509; quiz 534 - 505.
4. Akin F.W., Murnane O.D., Panus P.C., Caruthers S.K., Wilkinson A. E., Proffitt T.M. The influence of voluntary tonic EMG level on the vestibular-evoked myogenic potential. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2004; 41: 473 - 480.
5. Alvarez J.C., Diaz C., Suarez C. Aging at the human vestibular nuclei morphometric analysis. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2000; 114: 149 – 172.
6. Amaro E., Williams S., Shergill S.S., Fu C., MacSweeney M., Picchioni M.M., Brammer M.J., McGuire P.K. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging Current strategies and future prospects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2002; 16: 497 – 510.
7. Baloh R.W., Sloane P.D., Honrubia V. Quantitative vestibular function testing in elderly patients with dizziness. *Ear Nose Throat Journal*. 1989; 68: 935 – 939.
8. Bandettini P.A., Kwong K.K., Davis T.L., Tootell R.B., Wong E.C., Fox P.T., Belleiveau J.W., Weisskoff R.M., Rosen B.R. Characterization of cerebral blood oxygenation and flow changes during prolonged brain activation. *Human Brain Mapping*. 1997; 5: 93 – 109.
9. Bandettini P.A., Jesmanowicz A., Van Kylen J., Birn R.M., Hyde J.S. Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. *Magnetic resonance medicine*. 1998; 39: 410 – 416.
10. Bandini F., Beronio A., Ghiglione E., Solaro C., Parodi R.C., Gazzella L. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in multiple

- sclerosis. *Journal of Neurology*. 2004; 251: 617 - 621.
11. Basta D., Todt I., Einsenschenk A., Ernst A. Vestibular evoked myogenic potentials induced by intraoperative electrical stimulation of the human inferior vestibular nerve. *Hearing Research*. 2005; 204: 111 - 114.
 12. Bath A.P., Harris N., McEwan J., Yardley M.P. Effect of conductive hearing loss on the vestibulocollic reflex. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 1999; 24: 181 - 183.
 13. Bergström B. Morphology of the vestibular nerve; the number of myelinated vestibular nerve fibres at various ages. *Acta Otolaryngologica*. 1973; 76: 173 – 179.
 14. Berger A. How does it work? Magnetic resonance imaging. *BMJ*. 2002; 324: 35.
 15. Berns G.S. Minireview functional neuroimaging. *Life Science*. 1999; 65: 2531 - 2540.
 16. Bense S., Stephan T., Yousry T.A., Brandt T., Dieterich M. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *Journal of Neurophysiology*. 2001; 116: 2216 - 2219.
 17. Bickford R.G., Jacobson J.L., Cody D.T.R. Nature of averaged evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Annals of the New York Academy of Science*. 1964; 112: 204 - 223.
 18. Binder J.R., Rao S.M., Hammeke T.A., Frost J.A., Bandettini P.A., Hyde J.S. Effects of stimulus rate on signal response during functional magnetic resonance imaging of auditory cortex. *Brain Research. Cognitive Brain Research*. 1994; 2: 31 – 8.
 19. Brandt T., Bartenstein P., Janek A., Dieterich M. Reciprocal inhibitory visualvestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain*. 1998; 121: 1749 - 1758.
 20. Brandt T. *Vertigo its multisensory syndromes*. London Springer Verlag; 1999.
 21. Brantberg K., Bergenius J., Tribukait A. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. *Acta Otolaryngo*. 1999; 110: 633 – 640.
 22. Brantberg K., Tribukait A. Vestibular evoked myogenic potentials in response to laterally directed skull taps. *Journal of Vestibular Research Equilibrium and Orientation*. 2002; 12: 35 - 45.

23. Brantberg K., Tribukait A., Fransson P.A. Vestibular evoked myogenic potentials in response to skull taps for patients with vestibular neuritis. *Journal of Vestibular Research Equilibrium and Orientation*. 2003; 13: 121 - 130.
24. Brantberg K., Mathiesen T. Preservation of tap vestibular evoked myogenic potentials despite resection of the inferior vestibular nerve. *Journal of Vestibular Research Equilibrium and Orientation*. 2004; 14: 347 - 351.
25. Brantberg K., Granath K., Schart N. Age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *Audiology & Neuro-otology*. 2007; 12: 247 – 253.
26. Bremmer F., Schlack A., Shah N.J., Zafiris O., Kubischik M. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor Cortex a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron*. 2001; 29: 287 – 296.
27. Buxton R.B., Wong E.C., Frank L.R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation the balloon model. *Magnetic resonance medicine*. 1998; 39: 855 – 864.
28. Cazals Y., Aran J.M., Erre J.P., Guilhaume A., Arousseau C. Vestibular acoustic reception in the guinea pig a saccular function? *Acta Otolaryngologica*. 1983; 95: 211 - 217.
29. Cazals Y., Erre J.P., Arousseau C. Eighth nerve auditory evoked responses recorded at the base of the vestibular nucleus in the guinea pig. *Hearing Research*. 1987; 31: 93 - 98.
30. Chen C.H., Young Y.H., Wu C.H. Vestibular neuritis three-dimensional videonystagmography and vestibular evoked potentials results. *Acta Otolaryngologica*. 2000; 120: 845 - 848.
31. Chen C.H., Young Y.H. Vestibular evoked myogenic potentials in brainstem stroke. *Laryngoscope*. 2003; 113: 990 - 993.
32. Cheng P.W., Murofushi T. The effect of rise/fall time on vestibular-evoked myogenic potential triggered by short tone bursts. *Acta Otolaryngologica*. 2001; 121: 696 - 699.
33. Cheng P.W., Murofushi T. The effect of plateau time on vestibular-evoked myogenic potentials triggered by tone bursts. *Acta Otolaryngologica*. 2001; 121: 935 - 938.
34. Cheng P.W., Huang T. W., Young Y.H. The influence of clicks versus short tone bursts on the vestibular evoked myogenic potentials. *Ear and Hearing*. 2003;

24: 195 – 197.

35. Ciuciu P., Modeling the BOLD response in fMRI. Tutorial MICCAI. 2004.
36. Colebatch J.G., Halmagyi G.M., Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. 1992; 42: 1635 - 1636.
37. Colebatch J.G., Halmagyi G.M., Skuse N.F. Myogenic potentials generated by click-evoked vestibulocollic reflex. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1994; 57: 190 - 197.
38. Curthoys I.S., Kim J., McPhedran S.K., Camp A.J. Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolithic vestibular neurons in the guinea pig. *Experimental Brain Research*. 2006; 175: 256 - 267.
39. Damoiseaux J.S., Rombouts S.A., Barkhof F., Scheltens P., Stam C.J., Smith S.M., Beckmann C.F. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *PNAS*. 2006; 103: 13848 – 13853.
40. De Luca M., Beckmann C.F., De Stefano N., Matthews P.M., Smith S.M. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage*. 2006; 29: 1359 – 1367.
41. De Waele C., Huy P.T., Diard J.P., Freyss G., Vidal P.P. Saccular dysfunction in Menière`s disease. *American Journal of Otology*. 1999; 20: 223 - 232.
42. Didier A., Cazals Y. Acoustic response recorded from the saccular bundle on the eighth nerve of the guinea pig. *Hearing Research*. 1989; 37: 123 - 128.
43. Dieterich M., Bucher S.F., Seelos K.C., Brandt T. Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion-sensitive, ocular motor and vestibular Kortex areas with right hemispheric dominance. An fMRI study. *Brain*. 1998; 121: 1479 – 1495.
44. Dieterich M., Bense S., Lutz S., Drzezga A., Stephan T., Bartenstein P., Brandt T. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cerebral Cortex*. 2003; 13: 994 - 1007.
45. Duffy C.J. MST neurons respond to optic flow and translational movement, *Journal of Neurophysiology*. 1998; 80: 1816–1827.
46. Emri M., Kisley M., Lengyel Z., Balkay L., Marian T. Cortical projection of peripheral vestibular signaling. *Journal of Neurophysiology*. 2003; 89: 2639 – 2646.

47. Enrietto J.A., Jacobson K.M., Baloh R.W. Ageing effects on auditory and vestibular responses a longitudinal study. *American Journal of Otolaryngology*. 1999; 20: 371 – 378.
48. Fair D.A., Cohen A.L., Dosenbach N., Curch J.A., Miezin F. M., Barch D. M., Raichle M.E., Petersen S. E., Schlagger B.L. The maturing architecture of the brain's default network. *PNAS*. 2008; 105: 4028 – 4032.
49. Fang H.C.H. Observations on aging characteristics of cerebral blood vessels, macroscopic and microscopic features. In Gerson S., Terry R.D., Hrsg. *Neurobiology of Aging*. Erste Auflage. Raven Verlag;1976 125–149.
50. Fasold O., von Brevern M., Kuhberg M., Ploner C.J., Villringer A. Human vestibular Kortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 2002; 17: 1384 – 1393.
51. Felder E., Kanonier G., Scholtz A., Rask-Andersen H., Schrott-Fischer A., Quantitative evaluation of cochlear neurons and computer-aided three-dimensional reconstructions of spiral ganglion cells in humans with a peripheral loss of nerve fibres. *Hearing Research*. 1997; 105: 183 – 190.
52. Ferber-Viart C., Souller N., Dubreuil C., Duclaux R. Cochleovestibular afferent pathways of trapezius muscle responses to clicks in human. *Acta Otolaryngologica*. 1998; 118: 6 – 10.
53. Ferber-Viart C., Dubreuil C., Duclaux R. Vestibular evoked myogenic potentials in humans a review. *Acta Otolaryngologica*.1999; 119: 6 – 15.
54. Fitzpatrick R.C., Day B.L. Probing the human vestibular system with galvanic Stimulation. *Journal of Applied Physiology*. 2004; 96: 2301 – 2316.
55. Frings S. *Molekulare Physiologie*. Uni Heidelberg Urban & Fischer Verlag; 2003.
56. Friston K.J., Ashburner J., Frith C.D., Poline J.B., Heather J. D., Frackowiak R.S.J. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*. 1995; 2: 165 - 189.
57. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.B., Frith C., Frackowiak R.S.J., Statistical parametric maps in functional imaging a general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1995; 2: 189 - 210.
58. Friston K.J., Frith C., Turner R., Frackowiak R.S.J. Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. *NeuroImage*. 1995; 2: 157 - 165.
59. Friston K.J., Williams S., Howard R., Frackowiak R.S.J., Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magnetic resonance in Medicine*. 1996; 35:

346 - 355.

60. Fukushima K., Akao T., Kurkin S., Fukushima J. Role of vestibular signals in the caudal part of the frontal eye fields in pursuit eye movements in three-dimensional space. *Annals of the New York Academy of Science*. 2005; 1039: 272–282.
61. Gaillard W.D., Grandin C.B., Xu B Developmental aspects of pediatric fMRI considerations for image acquisition, analysis, and interpretation. *NeuroImage*. 2001; 13: 239 – 249.
62. Geisler B.S., Brandhoff F., Fiehler J., Saager C., Speck O., Röther J., Zeumer H., Kucinski T. Blood oxygen level dependent MRI allows metabolic description of tissue at risk in acute stroke patients. *Stroke*. 2006; 37: 1778 – 1784.
63. Giedd J. N., Blumenthal J., Jeffries N.O. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence a longitudinal MRI study. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1999; 23: 571 – 588.
64. Giedd J.N., Snell J.W., Lange N. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development ages 4–18. *Cerebral Cortex*. 1996; 6: 551 – 560.
65. Genovese C.R., Lazar N.A., Nichols T., Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*. 2002; 15: 870 - 878.
66. Gleeson M., Felix H. A comparative study of age on the human cochlear and vestibular neuroepithelia. *Acta Oto-laryngologica*. 1987; 436: 103 -109.
67. Goldberg J.M., Smith C.E., Fernandez C. Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey. *Journal of Neurophysiology*. 1984; 51: 1236 – 1256.
68. Gore J.C. Principles and practice of functional MRI of the human brain. *The Journal of clinical Investigation*. 2003; 112: 4 - 9.
69. Grusser O.J., Pause M., Schreier U. Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular Cortex of awake monkeys. *The Journal of Physiology*. 1990; 430: 537 – 557.
70. Gunny R., Yousry T.A. Imaging anatomy of the vestibular and visual systems. *Current Opinion in Neurology*. 2007; 20: 3 – 11.

71. Gussen R. Saccule otoconia displacement into cochlea in cochleosaccular degeneration. *Archives of Otolaryngology*. 1980; 106: 161 – 166.
72. Hall D.A., Haggard M.P., Summerfield A.Q., Akeroyd M.A., Palmer A.R., Bowtell R.W. Functional magnetic resonance imaging measurement of sound-level encoding in the absence of background scanner noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2001; 109: 1159 – 1570.
73. Haller S., Wetzel S.G., Radue E.W., Bilecen D. Mapping continuous neuronal activation without an ON–OFF paradigm: initial results of BOLD ceiling fMRI. *European Journal of Neuroscience*. 2006; 24: 2672–2678.
74. Halmagyi G.M., Colebatch J.G. Vestibular evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscle are not of lateral canal origin. *Acta Otolaryngologica*. 1995; 520: 1 - 3.
75. Halmagyi G.M., Yavor R.A., Colebatch J.G. Tapping the head activates the vestibular system a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology*. 1995; 45: 1927 – 1929.
76. Halmagyi G.M., Curthoys I. Otolith function tests. In Herdman S.J., Hrsg. *Vestibular Rehabilitation*. Erste Auflage. Philadelphia Davis Verlag. 2000 196 - 214.
77. Hamann K.-F., Vabulaite E. Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) im Vergleich von Click-Reizen und Burst-Reizen. *HNO Information*. 2005; 84:135.
78. Hamann K.-F., Haarfeldt R. Vestibulär evozierte myogene Potentiale. *CME Weiterbildung Springer Medizin Verlag*. 2006; 54: 415 – 428.
79. Heeger D.J., Boynton G.M., Demb J.B., Seidemann E., Newsome W.T. Motion opponency in visual cortex. *Journal of Neuroscience*. 1999; 19: 7162 – 7174.
80. Heeger D.J., Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Reviews in the Neurosciences*. 2002; 3: 142 – 151.
81. Heide G., Freitag S., Wollenberg I., Iro H., Schimrigk K., Dillmann U. Click evoked myogenic potentials in the differential diagnosis of acute vertigo. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1999; 66: 787 – 790.
82. Hess M.S., Hess A., Drechsel J., Horkel J. Roche-Lexikon Medizin (CD-ROM). Version 4.0. München Urban & Schwarzberg Verlag; 1999.
83. Huettel S.A., Singerman J.D., McCarthy G. The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. *NeuroImage*. 2001; 13:

161 –175.

84. Indovina I., Maffei V., Bosco G., Zago M., Macaluso E., Lacquaniti F.
Representation of visual gravitational motion in the human vestibular Kortex,
Science. 2005; 308: 416–419.
85. Itoh A., Kim Y.S., Yoshioka K., Kanaya M., Enomoto H., Hiraiwa F., Nizuno M.
Clinical study of vestibular-evoked myogenic potentials and auditory
brainstem. Responses in patients with brainstem lesions. *Acta
Otolaryngologica*. 2001; 545: 116- 119.
86. Jahn K., Naeßl A., Schneider E., Strupp M., Brandt T., Dieterich M. Inverse U-
shape curve for age dependency of torsional eye movement responses to
galvanic vestibular stimulation. *Brain*. 2003; 126: 1579 – 1589.
87. Jancke L., Shah N.J., Posse S., Grosse-Ryuken M., Muller-Gartner H.W.
Intensity coding of auditory stimuli an fMRI study. *Neuropsychologia*. 1998;
36: 875 –83.
88. Janzen J., Schlindwein P., Bense S., Bauermann T., Vucurevic G., Stoeter P.,
Dieterich M. Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality
within the vestibular system. *NeuroImage*. 2008; 42: 1508–1518.
89. Jezzard P., Matthews P.M., Smith S.M. *Functional MRI. An introduction to
methods*. Centre for functional magnetic resonance imaging of the brain.
Oxford University Press Department of clinical Neurology, University of
Oxford; 1997.
90. Johnsson L.G., Hawkins J.E. Sensory and neural degeneration with ageing as
seen in microdissection of the human inner ear. *The Annals of Otolology,
Rhinology and Laryngology*. 1972; 81: 179 – 193.
91. Kalaria R.N. Cerebral vessels in aging in Alzheimer's disease. *Pharmacology &
Therapeutics*. 1996; 72: 193 – 214.
92. Kannurpatti S., Motes M., Rypma B., Biswal B. Neural and vascular variability
and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magnetic Resonance Imaging*.
2010; 28: 466–476.
93. Kannurpatti S., Motes M., Rypma B., Biswal B. Increasing Measurement
Accuracy of Age-Related BOLD Signal Change: Minimizing Vascular
Contributions by Resting-State-Fluctuation-of-Amplitude Scaling. *Human
Brain Mapping* 2010; 00: 000–000.

94. Kastrup A., Krüger G., Neumann-Haefelin T., Moseley M.E. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO₂ and breath holding. *Magnetic Resonance Imaging*. 2001; 19: 13–20.
95. Kastrup A., Krüger G., Neumann-Haefelin T., Glover G.H., Moseley M.E. Changes of Cerebral Blood Flow, Oxygenation, and Oxidative Metabolism during Graded Motor Activation. *NeuroImage*. 2002; 15: 74–82.
96. Klose U., Erb A., Raddi A., Grodd W. Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie (Neue Untersuchungsmethoden mit innovativer Technologie). *Electromedica*. 1999; 67: 27 - 36.
97. Krainik A., Hund-Georgiadis M., Zysset S., von Cramon Y. Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. *Stroke*. 2005; 36: 1146 – 1152.
98. Kusunoki T., Cureoglu S., Schachern P.A., Baba K., Kariya S., Paparella M.M., Age-related histopathologic changes in the human cochlea a temporal bone study. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2004; 122: 897 - 903.
99. Leonard C.M., Putamenranik C., Kuldau J.M., Lombardino L.J. Normal variation in the frequency and location of human auditory Kortex landmarks. Hesch's gyrus where is it? *Cerebral Kortex*. 1998; 8: 397 – 406.
100. Li M.W., Houlden D., Tomlinson R.D. Click evoked responses in sternocleidomastoid muscles characteristics in normal subjects. *Journal of Vestibular Research*. 1999; 9: 327 – 334.
101. Lopez I., Honrubia V., Baloh R.W. Aging and the human vestibular nucleus. *Journal of Vestibular Research*. 1997; 7: 77 – 85.
102. Mao H., Berns G.S. Die MRT bei der klinischen Untersuchung von Hirnfunktionen. *Medica Mundi Ausgabe*. 2002; 4: 20 - 31.
103. McCue M.P., Guinan J.J. Acoustically responsive fibers in the vestibular nerve of the cat. *Journal of Neuroscience*. 1994; 14: 6058 - 6070.
104. McCue M.P., Guinan J.J. Sound-evoked activity in primary afferent neurons of a mammalian vestibular system. *American Journal of Otology*. 1997; 18: 355-360.
105. McIntyre M., Richter W., Morden D., Wennerberg A., Frankenstein U. Blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging.

- Concepts in Magnetic Resonance Part A. 2003; 16: 5 – 15.
106. Mehagnoul-Schipper D.J., van der Kallen B.F.W., Colier W.N.J.M.
Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Human Brain Mapping*. 2002; 16: 14 – 23.
107. Merchant S.N., Velazquez-Villasenor L., Tsuji K. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. *The Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 2000; 181: 3 – 13.
108. Meunier D., Achard S., Morcom A., Bullmore E. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*. 2009; 44: 15–723.
109. Minor L.B., Goldberg J.M. Vestibular-nerve inputs to the vestibulo-ocular reflex: a functional-ablation study in the squirrel monkey. *Journal of Neuroscience*. 1991; 11 (6): 1636 – 48.
110. Miyamoto T., Fukushima K., Takada T., De Waele C., Vidal P.P. Saccular projections in the human cerebral cortex. *Annals of the New York Academy of Science*. 2005; 1039: 124 - 131.
111. Miyamoto T., Fukushima K., Takada T., De Waele C., Vidal P.P. Saccular stimulation of the human cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*. 2007; 423: 68–72.
112. Moelker A., Pattynama P. Acoustic noise concerns in functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*. 2003; 20: 123 – 141.
113. Morosan P., Rademacher J., Schleicher A., Amunts K., Schormann T., Zilles K. Human primary auditory cortex cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage*. 2001; 13: 684 – 701.
114. Mulch G., Petermann W. Influence of age on results of vestibular function tests. *The Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 1979; 88: 1 – 17.
115. Murofushi T., Curthoys I.S., Topple A.N., Colebatch J.G., Halmagyi G.M. Responses of guinea pigs primary vestibular neurons to clicks. *Experimental Brain Research*. 1995; 103: 174 – 178.
116. Murofushi T., Curthoys I.S., Gilchrist D. P. Response of guinea pig vestibular nucleus neurons to clicks. *Experimental Brain Research*. 1996; 111: 149 - 152.

117. Murofushi T., Halmagyi G.M., Yavor R.A., Colebatch J.G. Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis. An indicator of inferior vestibular nerve involvement? *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1996; 122: 845 - 818.
118. Murofushi T., Curthoys I.S. Physiological and anatomical study of klick-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. *Acta Otolaryngologica*. 1997; 117: 66 - 72.
119. Murofushi T., Shimizu K., Takegoshi H., Cheng P.W. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2001; 127: 1069 - 1072.
120. Nichols T., Hayasaka S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging a comparative review. *Statistical Methods in Medical Research*. 2003; 12: 419 - 446.
121. Ochi K., Ohashi T., Watanabe S. Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with unilateral vestibular neuritis abnormal VEMP and its recovery. *Journal of Laryngology and Otology*. 2003; 117: 104 - 108.
122. Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990; 87: 9868 – 9872.
123. Ogawa S., Tank D.W., Menon R., Ellermann J.M., Kim S.G., Merkle H., Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992; 89: 9868 – 9872.
124. Ohlemiller K.K. , Gagnon P.M. Apical-to-basal gradients in age-related cochlear degeneration and their relationship to “primary” loss of cochlear neurons. *Journal of Comp. Neurol*. 2004; 479: 103 – 116.
125. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness. *Neuropsychologica*. 1971; 9: 97 - 113.
126. Park J.J., Tang Y., Lopez I. Unbiased estimation of human vestibular ganglion neurons. *Annals of the New York Academy of Science*. 2001; 942: 475 – 478.
127. Patko T., Vidal P.P., Vibert N., Tran Ba Huy P., de Wahle C. Vestibular evoked myogenic potentials in patients suffering from an unilateral acoustic neuro-

- noma a study of 170 patients. *Klinische Neurophysiologie*. 2003;114: 1344 - 1350.
128. Penhune V.B., Zatorre R.J., Mac Donald J.D., Evans A.C. Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cerebral Cortex*. 1996; 6: 661 – 672.
129. Peterka R.J., Black F.O., Schoenhoff M.B. Age-related changes in human vestibulo-ocular reflexes sinusoidal rotation and caloric tests. *Journal of Vestibular Research*. 1990; 1: 49 – 59.
130. Pineiro R., Pendlebury S., Johansen-Berg H., Matthews P.M. Altered hemodynamic responses in patients after subcortical stroke measured by functional MRI. *Stroke*. 2002; 33: 103 – 109.
131. Putamengh K.R., Offywitz B.A., Shaywitz S.E., Fulbright R.K., Byrd D., Skudlarski P., Shankweiler D.P., Katz L., Constable R.T., Fletcher J., Lacadie C., Marchione K., Gore J.C. Auditory selective attention an fMRI investigation. *NeuroImage*. 1996; 4: 159 – 73.
132. Rademacher J., Caviness V.S. Jr., Steinmetz H., Galaburda A.M. Topographical variation of the human primary cortices implications for neuroimaging, brain mapping and neurobiology. *Cerebral Cortex*. 1993; 3: 313 – 329.
133. Rademacher J., Morosan P., Schormann T., Schleicher A., Werner C., Freund H.J., Zilles K. Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *NeuroImage*. 2001; 13: 669 – 683.
134. Rauch S.D., Zhou G., Kujawa S.G., Guinan J.J., Herrmann B.S. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Ménière's disease. *Otology & Neurotology*. 2004; 25: 333 – 338.
135. Raz N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance integration of structural and functional findings. In Craik F.I.M., Salthouse T.A., Hrsg. *The Handbook of Aging and Cognition*. Zweite Auflage. New Jersey Erlbaum Verlag; 2000 1–90.
136. Rees G., Friston K., Koch C. A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nature Neuroscience*. 2000; 3: 716 – 723.

137. Richter E. Quantitative study of human Scarpa`s ganglion and vestibular sensory epithelia. *Acta Otolaryngologica*. 1980; 90: 199 – 208.
138. Richter W., Richter M. The shape of the fMRI BOLD response in children and adults changes systematically with age. *NeuroImage*. 2003; 20: 1122 - 1131.
139. Robertson D.D., Ireland D.J. Vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Otolaryngologica*. 1995; 24: 3 - 8.
140. Rokay E., Péntzes L. Pathophysiological of the cochlea during ageing – a review. *ZFA*. 1988; 34: 185 – 189.
141. Rosen B.R., Buckner R.L., Dale A.M. Event-related functional MRI past, present, and future. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95: 773 – 780.
142. Rosenhall U. Degenerative patterns in the aging human vestibular neuro-epithelia. *Acta Otolaryngologica*. 1973; 76: 208 – 220.
143. Sakakura K., Miyashita M., Chikamatsu K., Takahashi K., Furuya N. Tone burst-evoked myogenic potentials in rat neck extensor and flexor muscles. *Hearing Research*. 2003; 185: 57 – 64.
144. Salmaso D., Longoni A.M. Problems in the assessment of hand preference. *Kortex*. 1985; 21: 533 - 549.
145. Sartucci F., Logi F. Vestibular evoked myogenic potentials a method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis. *Brain Research Bulletin*. 2002; 59: 59 - 63.
146. Schild H.H. *MRI made easy*. Berlin Schering Verlag; 1990.
147. Schlindwein P., Müller M., Bauermann T., Brandt T., Stoeter P., Dieterich M. Cortical representation of saccular vestibular stimulation VEMPs in fMRI. *NeuroImage*. 2008; 39: 19 - 31.
148. Schlindwein P. Die elektrophysiologische Untersuchung des vestibulo-collischen Reflexes (VCR). *Klinische Neurophysiologie*. 2009; 40: 170 – 176.
149. Schmahmann J. D., Doyon J., Toga A.W., Petrides M., Evans A.C. *MRI atlas of the human cerebellum*. San Diego Academic Press. 2000.
150. Schmidt, Thews. *Physiologie des Menschen*. Berlin Springer Verlag. 1997.
151. Schlack A., Hoffmann K.-P., Bremmer F. Interaction of linear vestibular and visual stimulation in the macaque ventral intraparietal area (VIP), *European Journal of Neuroscience*. 2002; 16: 1877–1886.

152. Schmittkamp S.E., Park D.L., Girod D.A., Durham D. Effects of age and cochlear damage on the metabolic activity of the avian cochlear nucleus. *Hearing Research*. 2003; 175: 101 – 111.
153. Schor R.H., Wilson V.J., Yates B.J. Vestibulocollic neurons and the vestibulocollic reflex. In Shimazu H., Shinoda Y. Hrsg. *Vestibular and brain stem control of eye, head and body movements*. Erste Auflage. Tokyo Jap Sci Soc Press; 1992 69 – 77.
154. Scholtz A.W., Kammen-Jolly K., Felder E. Hussl B., Rask-Andersen H., Schrott-Fischer A. Selective aspects of human pathology in high-tone hearing of the aging inner ear. *Hearing Research*. 2001; 157: 77 – 86.
155. Schuknecht H.F., Gacek M.R. Cochlear pathology in presbycusis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1993; 102: 1 – 16.
156. Schweigart G., Chien R.D., Mergner T. Neck proprioception compensates for age-related deterioration of vestibular self-motion perception. *Experimental Brain Research*. 2002; 147: 89 – 97.
157. Shah N.J., Jäncke L., Grosse-Ruyken M.L., Müller-Gärtner H.W. Influence of acoustic masking noise in fMRI of the auditory Kortex during phonetic discrimination. *Magnetic resonance imaging*. 1999; 9: 19 – 25.
158. Sheykholeslami K., Murofurishi T., Kaga K. The effect of sternocleidomastoid electrode location on vestibular evoked myogenic potential. *Auris, Nasus, Larynx*. 2001; 28: 41 – 43.
159. Shmuel A., Yacoub E., Pfeuffer J., Van de Moortele P.F., Adriany G., Hu X., Ugurbil K. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron*. 2002; 36: 1195 - 1210.
160. Shojaku H., Takemori S., Kobayashi K., Watanabe Y. Clinical usefulness of Glycerol vestibular-evoked myogenic potentials preliminary report. *Acta Otolaryngologica*. 2001; 545: 65 - 68.
161. Siedentopf C.M. fMRI-easy. Universität Innsbruck; 2002.
162. Solodkoff C., Solodkoff M. Meyers Lexikon online 2.0. Mannheim Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG; 2008.
163. Sommer-Blöchel T. Physiologische Korrelate des BOLD-Signals. *NeuroImage Nord*, Institut für Systemische Neurowissenschaften; 2006.

164. Stephan T., Deutschlander A., Nolte A., Schneider E., Wiesmann M., Brandt T., Dieterich M. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *NeuroImage*. 2005; 26: 721 - 732.
165. Su H.-C., Huang T.-W., Young Y.-H, Cheng P.-W. Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otology & Neurotology*. 2004; 25: 977 – 980.
166. Suga F., Lindsay J.R. Histopathological observation of presbycusis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1976; 85: 169- 184.
167. Suzuki M., Kitano H., Ito R., Kitanishi T., Yazawa Y., Ogawa T., Shiino A., Kitajima K. Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Cognitive Brain Research*. 2001; 12: 441 - 449.
168. Suzuki T., Nomoto Y., Nakagawa T., Kuwahata N., Ogawa H., Suzuki Y., Ito J., Omori K. Age-dependent of the stria vascularis in human cochlea. *Laryngoscope*. 2006; 116: 1846 - 1850.
169. Talairach J., Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart und New York Georg Thieme Verlag; 1988.
170. Talavage T.M. Edmister W.B., Ledden P.J., Weisskoff R.M. Quantitative assessment of auditory Kortex responses induced by imager acoustic noise *Human Brain Mapping*. 1999; 7: 79 – 88.
171. Tanaka H., Fujita N., Watanabe Y., Hirabuki N., Takanashi M., Oshiro Y., Nakamura H. Effects of stimulus rate on the auditory Kortex using fMRI with 'sparse' temporal sampling. *Neuroreport*. 2000; 11: 2045 – 2049.
172. Taoka T., Iwasaki S., Uchida H. Age correlation of the time lag in signal change on EPI-fMRI. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1998; 22: 514 – 517.
173. Tian J., Shubayev I., Baloh R.W., Demer J.L. Impairments in the initial horizontal vestibulo-ocular reflex of older humans. *Experimental Brain Research*. 2001; 137: 309 – 322.
174. Toronov V., Walker S., Gupta R., Choi J.H., Gratton E., Hueber D., Webb A. The roles of changes in deoxyhemoglobin concentration and regional cerebral blood volume in the fMRI BOLD signal. *NeuroImage*. 2003; 19: 1521 – 1531.
175. Townsend G.L., Cody D.T.R. The averaged inion response evoked by acoustic stimulation ist relationship to the saccule. *Acta Otolaryngologica*. 1971; 80: 121 - 131.

176. Trepel M. Neuroanatomie Struktur und Funktion. 2. Auflage. München Urban und Fischer Verlag; 1999.
177. Turner R., Howseman A., Rees G.E., Josephs O., Friston K. Functional magnetic resonance imaging of the human brain data acquisition and analysis. *Experimental Brain Research*. 1998; 123: 5 – 12.
178. Uchino Y., Sato H., Sasaki M., Imagawa M., Ikegami H., Isu N., Graf W. Sacculocollic reflex arcs in cats. *Journal of Neurophysiology*. 1997; 77: 3003 - 3012.
179. Velazquez-Villasenor L., Merchant S.N. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative Scarpa`s ganglion cell data. *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. Supplement .2000; 181: 14 – 19.
180. Versino M., Colnaghi S., Callieco R., Bergamaschi R., Romani A., Cosi V., Vestibulo evoked myogenic potential in multiple sclerosis patients. *Klinische Neurophysiologie*. 2002; 113: 1464 - 1469.
181. Villringer A., Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow Basis of functional neuroimaging. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*. 1995; 7: 240 – 276.
182. Villringer A. Physiological basis of BOLD signal. New York fMRI course at HBM; 2003.
183. Watson S. R.D., Brizuela A. E., Curthoys I.S., Colebatch J.G., MacDougall H. G., G. Halmagyi M. Maintained ocular torsion produced by bilateral and unilateral galvanic (DC) vestibular stimulation in humans. *Experimental Brain Research*; 1998; 122: 453 – 458.
184. Watson S.R., Colebatch J.G. Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man. *The Journal of Physiology*. 1998; 513: 587 – 597.
185. Welgampola M.S., Colebatch J.G. Vestibulocollic reflexes normal values and the effect of age. *Klinische Neurophysiologie*. 2001; 112: 1971 - 1979.
186. Welgampola M.S., Colebatch J.G. Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otology & Neurotology*. 2001; 22. 796 – 802.
187. Welgampola M.S., Colebatch J.G. Selective effects of ageing on vestibular-dependent lower limb responses following galvanic stimulation. *Klinische Neurophysiologie*. 2002; 113: 528 – 534.

188. Welgampola M.S., Colebatch J.G. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology*. 2005; 64: 1682 - 1688.
189. Woods R.P. Modeling for intergroup comparisons of imaging data. *NeuroImage*. 1996; 4: 84 - 94.
190. Wu C.H., Murofushi T. The effect of click repetition rate on vestibular evoked myogenic potential. *Acta Otolaryngologica*. 1999; 119: 29 - 32.
191. Wu C.H., Young Y.H., Murofushi T. Tone burst-evoked myogenic potentials in human neck flexor and extensor. *Acta Otolaryngologica*. 1999; 119: 741 – 744.
192. Yang Y., Engelen A., Engelen W., Xu S., Stern E., Silbersweig D.A. A silent event-related functional MRI technique for brain activation studies without interference of scanner acoustic noise. *Magnetic resonance medicine*. 2000; 43: 185 – 190.
193. Young E.D., Fernandez C., Goldberg J.M. Responses of squirrel monkey vestibular neurons to audio-frequency sound and head vibration. *Acta Otolaryngologica*. 1977; 84: 352 - 360.
194. Young Y. H. Vestibular evoked myogenic potentials optimal stimulation and clinical application. *Journal of Biomedical Science*. 2006; 13: 745 - 751.
195. Zhou G., Cox L. C. Vestibular evoked myogenic potentials history and overview. *American Journal of Audiology*. 2004; 13: 135 - 143.
196. Zimmermann C.E., Burgess B.J., Nadol J.B. Jr., Patterns of degeneration in the human cochlear nerve. *Hearing Research*. 1995; 90: 192 – 201.

9. Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen, die mich mit ihrer Tatkraft, ihrem Einsatz, einem offenem Ohr, ihrem Glauben an mich und ihrer Geduld unterstützt haben, bedanken. Unter diesen Menschen gilt es besonders meine Eltern sowie meine Freunde zu erwähnen.

Besonderen Dank geht an meinen Doktorvater und meinen Doktorandenbetreuer. Des Weiteren möchte ich natürlich auch nicht die Gruppe an Mitarbeitern vergessen, die mich tatkräftig im fMRT und bei der Datenerfassung unterstützt haben. Auch für ihre Hilfe, Einarbeitung und kollegiale Unterstützung möchte ich mich recht herzlich bedanken.

10. Lebenslauf

Name	Pia Maria Johanne Runge
Anschrift	Parkstr. 2 56130 Bad Ems
Geburtsdatum	05.10.1978
Geburtsort	Koblenz
Staatsangehörigkeit	deutsch
 Schulausbildung	
Grundschule	Deutsche Schule Paris, Saint Cloud September 1984 bis Juli 1988
Gymnasium	Goethe-Gymnasium, Bad Ems Juli 1988 bis Juni 1998
Schulabschluss	Abitur
Ausbildung	IFBE med. GmbH, Koblenz September 1998 bis August 2001
Ausbildungsabschluss	Staatsexamen zur Physiotherapeutin
Medizinstudium Teil I	Johannes Gutenberg-Universität, Mainz Oktober 2001 bis August 2005
Auslandsstudium	Université de Bourgogne, Dijon/Frankreich September 2005 bis Mai 2006
Medizinstudium Teil II	Johannes Gutenberg-Universität, Mainz April 2006 bis Januar 2007
Praktisches Jahr	Bundeswehrzentral Krankenhaus, Koblenz Februar 2007 bis Januar 2008
Studienabschluss	Approbation als Ärztin, Juni 2008

Aktuelle Beschäftigung

- Dozentin für Anatomie und Physiologie am Berufsförderungswerk für Blinde und Sehbehinderte in Mainz, seit Mai 2004.
- Dozentin für Anatomie in der Schule für Physiotherapeuten „Die Schule“ IFBE med. GmbH in Koblenz, seit September 2008.
- Assistenzärztin, Radiologisches Institut Dr. von Essen in Koblenz, seit April 2009