

**Cerebro-corticale und subcorticale
Prozessierung vestibulärer Informationen im
intakten und lädierten System der Ratte
(Micro-PET-Studie)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades
"Doktor der Naturwissenschaften"

am Fachbereich Biologie der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Elena Lange
geb. in Wiesbaden-Sonnenberg

Mainz, Dezember 2010

Abkürzungsverzeichnis	I
Zusammenfassung.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Grundlagen	1
1.2 Vestibularorgan und vestibuläre Verschaltung	3
1.3 Kompensation nach Läsionen im vestibulären System.....	11
1.4 Ziele dieser Studie.....	13
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Händigkeit	15
2.2 Galvanische vestibuläre Stimulation	16
2.3 Funktionelle Bildgebung	16
2.3.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	16
2.3.2 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).....	18
2.3.3 PET-Messungen.....	19
2.4 Neuroanatomische Untersuchung.....	22
2.4.1 Neuronales Tracing.....	22
2.4.2 Immunhistochemie der Neurotransmission	25
2.5 Läsion des zentral-vestibulären Systems und PET-Messungen.....	26
2.5.1 Zentral-vestibuläre Läsionen	26
2.5.2 Sham-Operation (SL)/Kontrolle	27
2.5.3 PET-Messungen Läsionen und Kontrollen.....	28
3. Ergebnisse.....	30
3.1 PET Studie 1	30
3.1.1 Aktivierungscluster	30
3.1.2 Deaktivierungscluster.....	31
3.2 Neuronales Tracing	37
3.2.1 Retrogrades Tracing.....	37
3.2.2 Anterogrades Tracing.....	38
3.3 Statistische Auswertung der Händigkeit.....	51
3.4 PET Studie 2: Das Verhalten zentral-vestibulärer Areale nach akuter und chronischer zentraler Läsion.....	52
3.4.1 Vergleich von Läsion vs. Sham-Läsion zu bestimmten Zeitpunkten nach Läsion (ungepaarte T-Tests).....	52
3.4.2 Vergleich intakt vestibulär stimuliert vs. post Läsionen (gepaarte T-Tests).....	56
3.5 Immunhistochemie der Neurotransmission.....	62

3.5.1 Dopaminerges System.....	62
3.5.2 Opioiderges System	64
4. Diskussion	65
4.1 Der vestibuläre Cortex bei Ratten (PET-Studie 1 und neuronales Tracing).....	65
4.1.1 PET-Studie 1: Vestibuläre Areale	66
4.1.1.1 Aktivierungen (Areale mit erhöhter Stoffwechselaktivität)	66
4.1.2 Neuronales Tracing.....	76
4.2 Unilaterale vestibulo-thalamische akute und chronische Läsion.....	83
4.2.1 Vergleich von Läsion vs. Sham-Läsion (ungepaarte T-Tests).....	83
4.2.2 Gruppenanalysen der Tiere vor Läsion (intakt) vs. verschiedene Tage nach Läsionen (gepaarte T-Tests).....	87
4.3 Transmitter-Systeme der neuronalen Tracings.....	89
5. Abbildungsverzeichnis.....	91
6. Literatur	95
Eidesstattliche Erklärung.....	107

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AK	Antikörper
C	Kontroll-Stimulation
CA1	Cornu-ammonis-Region des Hippocampus
CeA	Nucleus centralis der Amygdala
CGM	Corpus geniculatum mediales
CL	Nucleus centro-lateralis
CT	Computer-Tomographie
Cx.	Cortex
FG	Fluorogold
FLM	Fasciculus longitudinalis medialis
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
FR	Fluororuby
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose (¹⁸ F: Fluor-Isotop)
g	Gravitation
GABA	γ-Aminobuttersäure
GVS	Galvanische, vestibuläre Stimulation
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
IEG	immediate early genes
LD	Licht:Dunkel
LDDM	Nucleus laterodorsalis, dorso-medialer Anteil
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LDVL	Nucleus laterodorsalis, ventro-lateraler Anteil
LC	Locus coruleus
M1	primärer motorischer Cortex
MG mc	Corpus geniculatum medialis pars magnacellularis
MOR	μ-opioid Rezeptor Antikörper
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MVN	Nucleus vestibularis medialis
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid
Ncl.	Nucleus
NDS	Normales Eselserum (normal donkey serum)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor (Glutamat-Rezeptor)

OP	Operation (Läsion)
PBS	Phosphat gepufferte Kochsalzlösung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PF	Nucleus parafascicularis
PHA-L	Phaseolus vulgaris-Leucoagglutinin
PIVC	Parieto-insulärer vestibulärer Cortex
PLP	Periodat-Lysin-Paraformaldehyd
Po	Nucleus posterioris
PO	Posteriore thalamische Nuclei
pOP	post-operativ
PPRF	Paramediane pontine Formatio reticularis
PrV	alpha-Herpes Pseudorabies Virus
RiMLF	Nucleus interstitialis rostralis des Fasciculus longitudinalis
rCGM	regionaler cerebraler Glukosemetabolismus
S1	primärer somatosensorischer Cortex
S2	sekundärer somatosensorischer Cortex
Sg	Nucleus suprageniculatus
SL	Sham-Läsion (Kontrolle)
TH	Tyroxin-Hydroxylase
VK	Vestibuläre Kompensation
VL	Nucleus ventro-lateralis oder linksseitige vestibuläre Stimulation
VOR	Vestibulo-okular Reflex
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis
VR	Rechtsseitige vestibuläre Stimulation

Zusammenfassung

In dieser Studie wurde anhand des Modells der Ratte das Gleichgewichtssystem auf cerebro-corticaler Ebene untersucht, und das Verhalten des Gehirns nach akuten sowie chronischen Ausfällen mit funktioneller Bildgebung untersucht.

Mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann die Metabolismusrate bestimmter Gehirnareale gemessen werden. Narkotisierte Tiere wurden unter galvanischer vestibulärer Stimulation im PET gemessen und die Ergebnisse wurden mit Kontrollstimulations-Messungen verglichen. Es konnten verschiedene Areale, die eine erhöhte Stoffwechselaktivität aufwiesen, ermittelt werden. Dazu gehören der somatosensorische und der insuläre Cortex, Teile des auditorischen Cortexes, der anteriore cinguläre sowie der entorhinale Cortex. Subcorticale Strukturen wie der Hippocampus, die Amygdala sowie die latero-dorsalen thalamischen Kerne wiesen ebenfalls erhöhten Stoffwechsel unter vestibulärer Stimulation auf.

Bei dieser PET-Studie handelt es sich um die erste funktionell-bildgebende Studie, die Verarbeitung vestibulärer Informationen bei Ratten in vivo darstellt. Die anatomische Verbindung der gefundenen Areale wurde mit anterograden und retrograden neuronalen Tracings unterstützt.

Darüber hinaus wurde markiertes Gewebe, welches die Verbindung zwischen thalamischen und cerebro-corticalen Kernen der vestibulären Verschaltung aufweist, immunhistochemisch auf dessen Neurotransmission hin untersucht. Das katecholaminergen und dem opioidergen System wurde untersucht. Eine Beteiligung katecholaminerger Transmitter konnte nicht nachgewiesen werden. Neurone im somatosensorischen Cortex, die positiv auf einen Opioid-Rezeptor-Antikörper getestet wurden erhalten anterograd markierte Terminale aus dem thalamischen Kern LDDM, der mittels der PET als vestibulär identifiziert werden konnte.

Basierend auf den Ergebnissen der ersten bildgebenden Studie wurde in einer zweiten funktionell-bildgebenden Studie die zentral-vestibuläre Verschaltung unterbrochen, indem relevante thalamische Kerngebiete (LDDM, LDVL) elektrolytisch zerstört wurden. Die Stoffwechselaktivität wurde anschließend bei diesen Tieren an verschiedenen Zeitpunkten nach der Läsion im PET unter vestibulärer Stimulation gemessen. Die Stoffwechselaktivität dieser Tiere wurde mit der Stoffwechselaktivität von Kontroll-Tieren verglichen.

Bei dieser Studie wurde zum ersten Mal, mittels funktioneller Bildgebung gezeigt, welche Bereiche des Gehirns nach akuter und chronischer Läsion des vestibulären Systems an Kompensationsmechanismen beteiligt sind. Alle Gehirnareale, die in verschiedenen Zeitfenstern (1, 3, 7 und 20 Tage nach Läsion) erhöhten Metabolismus aufweisen, sind Teil der vestibulären Verschaltung. Es handelt sich dabei um Areale der Okulomotorik und des räumlichen Gedächtnisses: das Postsubiculum, den Colliculus superior, das mediale Corpus geniculatum, den entorhinalen Cortex sowie die Zona incerta.

1. Einleitung

1.1 Grundlagen

Aufgrund der komplexen Verknüpfung der einzelnen Neurone und der großen Vielfalt an Neurotransmittern und Rezeptoren ist das zentrale Nervensystem eines der kompliziertesten Netzwerke der Biologie von Lebewesen. Es reagiert aufgrund seiner Komplexität sehr empfindlich auf Störungen, ist aber dennoch in der Lage, durch Verletzungen entstandene Ausfälle zu kompensieren und sich zu reorganisieren. So wird heute nicht mehr davon ausgegangen, dass das Gehirn die Folgen eines Unfalls oder einer Erkrankung nicht kompensieren kann. In den letzten Jahrzehnten wurde immer detaillierter festgestellt, dass die Plastizität (Fähigkeit, neue Verknüpfungen zu bilden) im ausgewachsenen Gehirn erhalten bleibt und genutzt werden kann, um Neues zu lernen oder alte Funktionen wieder nutzbar zu machen. Das gilt unter anderem für das vestibuläre System, das für die Wahrnehmung der Lage im Raum und die Stabilisierung des Körpers in Ruhe und Bewegung zuständig ist (Gleichgewicht). Die Fähigkeit, dies nach einer peripheren oder zentralen chronischen Läsion wahrzunehmen, ist unter dem Begriff „vestibuläre Kompensation“ (VK) bekannt.

Auf Grund seiner ausgeprägten multimodalen Vernetzung mit verschiedenen Arealen (visuell, motorisch, somatosensorisch, viszerosensibel, etc.) ist das vestibuläre System sehr sensibel für Störungen und Ausfälle.

Schwindel und Gleichgewichtsstörungen sind Symptome, die auftreten, sobald das visuelle, das somatosensorische und das vestibuläre System unterschiedliche Informationen an das Gehirn übertragen („Mismatch-Theory“) (Kohl, 1983). Dieses Ungleichgewicht kann bei bestimmten Erkrankungen, wie zum Beispiel einer vestibulären Neuritis (Entzündung des Nervus vestibulocochlearis), einem Neurom (gutartige Knotenbildung) des Nervus vestibulocochlearis oder bei ischämischen Erkrankungen (Infarkt) in den Vestibulariskernen der Medulla oblongata auftreten. Bei chronischem Verlauf dieser Erkrankungen ist das Gehirn in der Lage, die Symptome durch Kompensation und Reorganisation der neuronalen Transmission auf zentralnervöser Ebene zu mindern oder komplett aufzuheben. Da sensorische Wahrnehmungen, wie die Lage im Raum, über verschiedene Schaltstationen vermittelt werden, können sowohl Ausfälle als auch deren Kompensationsmechanismen solitär oder additiv auf unterschiedlichen Ebenen vorkommen.

Ausfälle des peripheren Organs und Mechanismen zu deren Kompensation auf Hirnstammniveau sind in einigen Studien tierexperimentell untersucht worden und zeigen deutliche Reorganisationen der neuronalen Transmission (Saika et al., 1993, Kitahara et al., 1995, Grassi and Pettorossi, 2000, Kitahara et al., 2006). Durch Patienten- und Probandenstudien gibt es Hinweise darauf, dass Areale der Großhirnrinde ebenfalls an der vestibulären Kompensation beteiligt sind (Bense et al., 2004). Allerdings ist, im Gegensatz zur vestibulären Kompensation auf Hirnstammniveau, der cerebro-corticale Anteil dieser Plastizität im vestibulären System nicht detailliert untersucht worden und es konnte nicht ermittelt werden, welche Areale und neuronalen Transmittersysteme an diesen Kompensationsmechanismen beteiligt sind.

Ziel dieser Studie ist es, anhand des Modells Ratte vestibulär verschaltende cerebro-corticale und deren subcorticale Verknüpfungen zu identifizieren sowie deren Neurotransmission zu untersuchen und das Verhalten dieser Areale bei akuten und chronischen unilateralen Ausfällen zu beobachten.

1.2 Vestibularorgan und vestibuläre Verschaltung

Das Innenohr aller Säugetiere liegt in einem Hohlraum im Felsenbein und wird auch „knöchernes Labyrinth“ genannt (Labyrinthus osseus). Dieser Hohlraum ist mit Flüssigkeit gefüllt (Perilymphe). Innerhalb dieses Hohlraumes befindet sich das so genannte „häutige Labyrinth“ (Labyrinthus membranaceus), welches das eigentliche Organ darstellt. Das häutige Labyrinth ist ebenfalls mit Flüssigkeit gefüllt (Endolymphe).

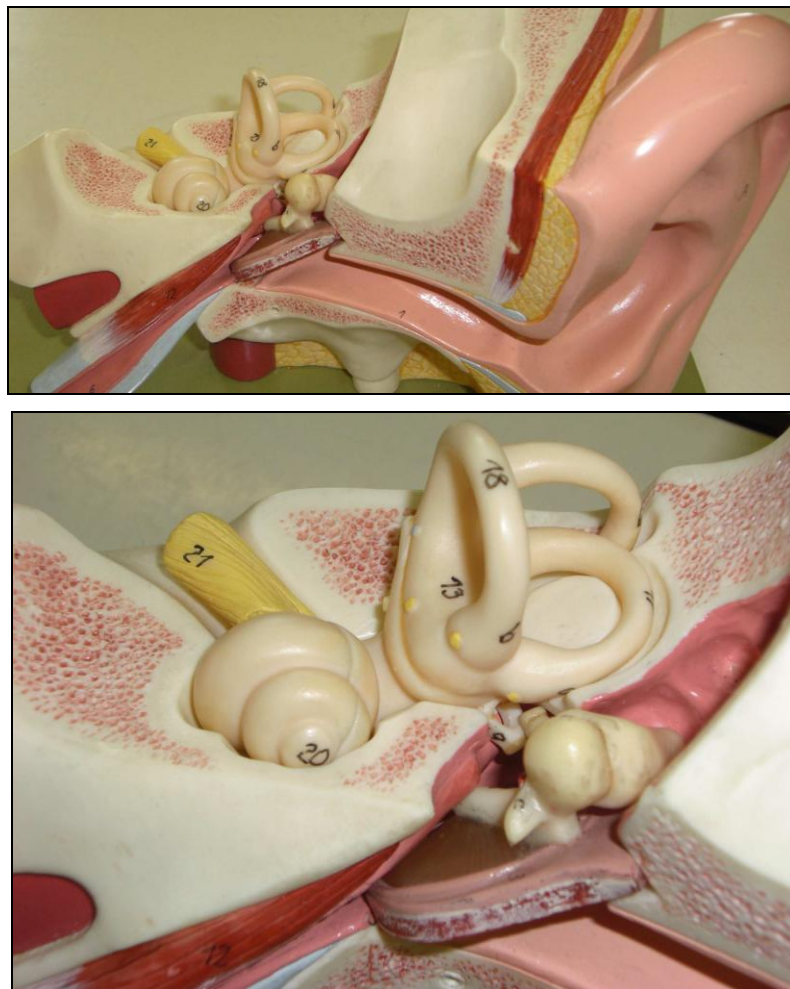


Abb. 1: Oben: Innenohr, Mittelohr und Ohrmuschel, Modell Mensch. Unten: 21 = N. vestibulocochlearis; 20 = Cochlea; 18 = Bogengang; b = Ampulle; 13 = Macula utriculi.

Lage, Funktion und Aufbau des Innenohres folgen bei allen Säugetieren demselben Bauprinzip und unterscheiden sich nur in ihren Ausprägungen.

Zur Detektion von Dreh- und Kipp-Bewegungen, Beschleunigung und Schwerkraft dienen die drei Bogengänge (Ductus semicirculares posterior, anterior und lateralis) und die zwei Maculae (M. sacculi und utriculi). Die drei Bogengänge detektieren Drehbewegungen in allen drei Raumrichtungen und sind dabei jeweils nahezu senkrecht zueinander ausgerichtet. Jeder der Bogengänge besitzt dazu eine so genannte Ampulle (Crista), in der die Sinneszellen sitzen, die den Reiz der Drehung in elektrische Signale umwandeln und an das Gehirn weiterleiten. Es handelt sich hierbei um Haarzellen, die in Aufbau und Funktion analog den Haarzellen in der Cochlea sind. Die Stereozilien der Haarzellen ragen in eine Gallerte (Cupula), die durch den Flüssigkeitsstrom in den Bogengängen bei Bewegung ausschert und somit eine Erregung der Zellen auslöst. Die beiden Maculae detektieren lineare Beschleunigung. Sie nehmen horizontale sowie vertikale Beschleunigungen des Körpers wahr und stehen ebenfalls senkrecht zueinander. Die Stereozilien der Haarzellen in den Maculae ragen ebenfalls in eine Gallerte, allerdings ist diese mit Otholiten versetzt. Otholiten sind Kalziumkarbonatkristalle, die die Dichte und somit Trägheit der Gallerte gegenüber der Endolymphe erhöhen.

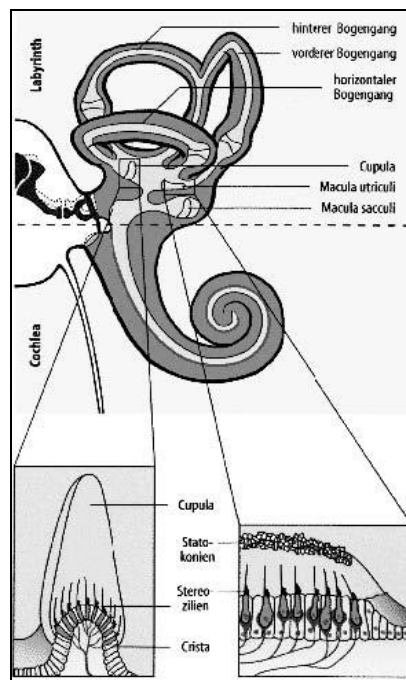


Abb. 2: Innenohr, Gleichgewichtsorgan. Ausschnittsvergrößerungen: Crista und Macula (Schmidt, 2000).

Der Verlauf der vestibulären Verschaltung konnte tierexperimentell bei diversen Spezies dargestellt werden.

Die Verschaltung der vestibulären Wahrnehmung bei Säugern verläuft weitgehend über dieselben Schaltareale und weist, soweit bekannt, dieselbe umfangreiche Multimodalität (Verschaltung mehrerer unterschiedlicher Eingänge von verschiedenen Sinneseindrücken) auf.

Sinnesrezeptoren der Cristae und Maculae leiten die Informationen über Lage und Bewegung im Raum über den vestibulären Anteil des achten Hirnnerves (Nervus vestibulocochlearis) und das Ganglion vestibularis (Scarpa's Ganglion) zu den Vestibulariskernen (Nuclei vestibularis medialis, lateralis, inferior und superior) im Hirnstamm. Der vestibuläre Anteil des Nervus vestibulocochlearis besteht aus den Nervenendigungen der bipolaren Ganglienzellen des Ganglion vestibularis. Sie bilden die so genannten Primärafferenzen (Neurone, die Erregung über die Sinnesrezeptoren empfangen und weiter leiten) der Cristae und Maculae des Vestibularorgans. Zusätzlich besteht er auch zu einem kleineren Teil aus efferenten Neuronen. Er tritt über den Kleinhirnbrückenwinkel in den Hirnstamm ein, teilt sich dort in aufsteigende und absteigende Äste und projiziert ipsilateral zu den vier Vestibulariskernen im Hirnstamm. Die aufsteigenden Äste verlaufen zum Ncl. vestibularis superior und zum ventralen Teil des Ncl. vestibularis lateralis. Der Nucleus vestibularis medialis erhält mehr Eingänge vom horizontalen Kanal, während der laterale Kern eher Informationen der Maculae verschaltet (Smith, 1997, Smith and Darlington, 1997).

Von den Vestibulariskernen des Hirnstamms gelangt die Information weiter zu den okulomotorischen Hirnstammkernen, die für die Augenbewegung zuständig sind. Die Trakte, die diese Information vermittelt, sind der Fasciculus longitudinalis medialis des Brachium connectivum und der aufsteigende Deiters-Trakt. Parallel dazu gelangt die Information zur eigentlichen Relaisstation, dem Thalamus (Zwergal et al., 2009). Hier wird die Information weitergeleitet, unter anderem über den posterioren thalamischen Nucleus zu den cerebro-corticalen Regionen im temporo-parietalen Cortexbereich. Ein Netzwerk diverser kleiner Gehirnareale ist an der Verarbeitung der vestibulären Information beteiligt: die Areale 2v und 3aV (die zum somatosensorischen Cortex gezählt werden), der postero-insuläre vestibuläre Cortex (PIVC), der anteriore cinguläre Cortex, das periacurates Areal (6pa), Teile des Areals 7, das posteriore visuelle sylvanische Areal und das ventrale intra-parietale Areal (Guldin and Grusser, 1998, Janzen et al., 2008).

Bense et al. veröffentlichten eine funktionell-bildgebende Studie, die zeigte, dass bei gesunden Menschen die ipsilaterale cerebro-corticale Projektion nach kalorischer

Stimulation dominierte, obwohl bei Menschen die vestibuläre Verschaltung generell bilateral angelegt ist (Bense et al., 2001). Es sind allerdings drei Parameter ausschlaggebend für die Lateralisation der vestibulären Projektion: Händigkeit, Seite der Stimulation und Richtung der langsamen Phase des Nystagmus (hierarchisch gestaffelt nach Priorität) (Dieterich et al., 2003). Die Händigkeit ist dabei die relevanteste Komponente. Die Aktivität der Gehirnareale der nicht-dominanten Hemisphäre ist höher als die der dominanten.

Die Vestibulariskerne sind die erste wichtige multimodale Schaltstation der vestibulären Information. Sie erhalten Afferenzen von verschiedenen Gehirnregionen, wie zum Beispiel der Regionen der Somatosensorik, Hals- sowie Rückenmark, und senden Efferenzen in viele unterschiedliche Körperregionen, die mit dem Vestibularapparat in Verbindung stehen. Die Wahrnehmung der Lage im Raum und die entsprechenden Reaktionen des Bewegungsapparates bedürfen also einer Fülle von Verknüpfungen. So führen Afferenzen über den Tractus vestibulo-cerebellaris, so genannte Moosfasern, aus den Nuclei vestibularis in das Vestibulocerebellum (Lobus flocculonodularis) und umgekehrt Efferenzen aus dem Cerebellum zu den Vestibulariskernen. Bekannt ist auch, dass Primärafferenzen zum Teil direkt im Kleinhirn terminieren. Da das Cerebellum hauptsächlich für die Feinabstimmung der Motorik zuständig ist bzw. überschwängliche Grobmotorik hemmt, ist eine Verknüpfung des Vestibularapparates mit dem Kleinhirn von essentieller Bedeutung für das Gleichgewicht.

Ein weiterer wichtiger Zweig der vestibulären Verschaltung ist die Okulomotorik (Kontrolle der Augenbewegung). Sie wird schnell und direkt, ohne Beteiligung des Cortexes, durch die Kerne des Hirnstammes gesteuert. Die wichtigsten Kerne der Okulomotorik, Ncl. nervi oculomotorii, trochlearis und abducentis, sind über den Fasciculus longitudinalis medialis ipsi- und kontralateral mit den Vestibulariskernen verbunden. Darüber hinaus verbindet der Fasciculus longitudinalis medialis die Vestibulariskerne auch mit den Motoneuronen der Halsmuskulatur. Mit diesem Mechanismus ist es möglich, Abbildungen auf der Netzhaut auch bei Bewegung stabil zu halten. Die Okulomotorik ist ebenfalls komplex zentral verknüpft. Sie bildet einen Teil des zentral-vestibulären Netzwerkes. Okulomotorische Kerne sind direkt und indirekt an der zentral-vestibulären Verschaltung beteiligt. Diese Kerne sind der Ncl. interstitialis Cajal, die paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF) und der Ncl. interstitialis rostralis des Fasciculus longitudinalis medialis (RiMLF). Ein wichtiger

Reflex, der durch diese Verknüpfungen möglich ist, ist der vestibulo-okuläre Reflex (VOR). Dieser sorgt bei Bewegung dafür, dass das Bild auf der Retina stabil bleibt.

Um den Bewegungsapparat nun in Einklang mit der vestibulären und der visuellen Wahrnehmung zu bringen, müssen die Vestibulariskerne auch mit dem Rückenmark in Verbindung stehen. Dies geschieht über drei Bahnen: die Tractus vestibulospinalis lateralis, medialis und inferior. Die Vestibulariskerne sind mit dem Rückenmark hauptsächlich efferent verbunden, nur wenige Afferenzen bilden den spino-vestibulären Trakt.

Der Ncl. vestibularis lateralis projiziert efferent zum Sakralmark. Diese Fasern erreichen Motoneurone, die durch Innervation der Extensoren der Beine und der Flexoren der Arme der Aufrechthaltung des Körpers dienen. Vom Ncl. vestibularis inferior ziehen efferente Fasern als Tractus vestibulo-spinalis zu Motoneuronen, die ebenfalls die Extensoren der rumpfnahen Muskulatur innervieren.

Dieses Netzwerk der multimodalen Verknüpfungen erweitert sich mit der Projektion zum Cerebellum durch eine spino-vestibulo-cerebelläre Bahn, die auch Informationen aus den Halswirbeln umfasst.

Die Vestibulariskerne beider Hemisphären sind darüber hinaus auch über Hirnstammkommissuren miteinander verknüpft und somit in der Lage, die bilateral aufgenommenen vestibulären Informationen in Einklang zu bringen (Smith, 1997). Sie gelten in der vestibulären Verschaltung als so genannte Integrationskerne für mehrere Sinnesmodalitäten.

Von den Vestibulariskernen gelangt die vestibuläre Information zu den spezifischen Kernen des Thalamus und wird von dort zu den vestibulären Cortexarealen projiziert. Der Thalamus ist die so genannte Relaisstation der vestibulären Verschaltung. Er bekommt nicht nur Eingänge von den Vestibulariskernen, sondern auch massive Eingänge von cerebellär-vestibulären Signalen.

Nagata hat mit neuronalen Tracingstudien die Verbindung der Vestibulariskerne im Hirnstamm mit verschiedenen Thalamuskernen dargestellt (Nagata, 1986). Der kontralaterale mediale Vestibulariskern und der ipsilaterale superiore Vestibulariskern projizieren jeweils zum centro-lateralen Nucleus des Thalamus (CL). Der mediale und der superiore Vestibulariskern projizieren bilateral zum ventroposterioren (VPL) und zum ventrolateralen (VL) Nucleus des Thalamus (Nagata, 1986).

Weitere neuronale Tracingstudien zeigen Projektionen vom superioren und medialen Vestibulariskern zum Nucleus parafascicularis (PF) sowie ebenfalls zu VPL und VL (Shiroyama et al., 1999).

Wichtige vestibulär verschaltende thalamische Kerne sind also unter anderem der Ncl. ventroposterioris, Ncl. v. posteromedialis, Ncl. lateroposterioris, Ncl. parafascicularis sowie die Zona incerta (Subthalamus) und der ventrale und mediale geniculate Nucleus (Akbarian et al., 1992, Lai et al., 2000, Dieterich et al., 2005a, Meng et al., 2007, Zwergal et al., 2009).

Efferent untersuchte Verbindungen wurden auch in der zentralen Amygdala gefunden (Metts et al., 2006). Auch Nakagawa et al. haben eine Beziehung zwischen der zentralen Amygdala und dem Gleichgewichtssinn zeigen können, indem sie bei Hypergravitation einen Anstieg des Fos-Proteins in der Amygdala provozieren konnten (Nakagawa et al., 2003). Fos-Proteine gehören zur Klasse der so genannten „immediate early gene“ Transkriptionsfaktoren. Diese werden bei erhöhter neuronaler Zellaktivität aktiviert. Die Hochregulierung dieser Transkriptionsfaktoren ist in der Forschung eine Indikation für erhöhte Zellaktivität.

Da die Orientierung im Raum notwendigerweise auch mit dem Erinnerungsvermögen korreliert sein muss, gibt es ebenfalls klare Verknüpfungen des vestibulären Systems mit dem Hippocampus, der als Gedächtnismodul im Gehirn eine entscheidende Rolle spielt. Es wird angenommen, dass der vestibuläre Input des Hippocampus von Projektionen des Thalamus zum parietalen Cortex zieht und wieder über den entorhinalen Cortex dorthin zurückprojiziert wird (McNaughton et al., 1994, Brotchie et al., 1995a, Smith, 1997).

Die Verarbeitung der Rauminformation findet dann letztendlich im cerebralen Cortex statt und wird dort mit anderen sensorischen Informationen, wie zum Beispiel den visuellen und somatosensorischen, zusammengefügt und in Einklang gebracht. Wichtige efferente Informationen werden dann wieder an subcorticale Bereiche rückprojiziert. Es ist zu erwarten, dass die Wahrnehmung der vestibulären Information somit an verschiedenen Knotenpunkten eines multimodalen Netzwerkes stattfindet und vom Gehirn addiert bzw. verrechnet wird.

Die Studien zur Lokalisation vestibulärer Cortexareale bei Menschen und Tieren deuten darauf hin, dass es keinen „primären“ vestibulären Cortex gibt. Vielmehr handelt es sich um eine Vielzahl von vestibulären Verschaltungsregionen auf Großhirnrindenniveau, die nicht ausschließlich vestibuläre, sondern unter anderem auch somatosensorische und optokinetische Informationen verarbeiten (Brandt and Dieterich, 1999a).

Guldin et al. untersuchten bei Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) mittels immunhistochemischer und elektrophysiologischer Methoden die vestibulären Areale des Cortex cerebri (Guldin et al., 1992). Hierbei gilt der parietal-insuläre-vestibuläre-Cortex (PIVC) als zentraler vestibulärer Cortex, in dem ca. 50 % der Neurone auf vestibuläre Reize reagieren. Auch Grusser et al. haben den PIVC bei Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) als vestibuläre Cortexregion identifiziert (Grusser et al., 1990a). Diese Region, bzw. humane Homologe des PIVCs (posteriore Insel und retroinsuläre Region), wurde auch beim Menschen mittels funktioneller Bildgebung als vestibulärer Cortex identifiziert (Brandt and Dieterich, 1994, 1999a). Bense et al. zeigten eine zusätzliche Beteiligung des inferioren parietalen Lappens (Brodmann-Areal 40) und des Prämotorareals 6 an der multisensorischen vestibulären Verarbeitung (Bense et al., 2001).

Weiterhin konnte beim Totenkopffaffen das Areal 3a als vestibulär assoziiertes Cortexareal ermittelt werden (Odkvist et al., 1974).

Bei Katzen (*Felis silvestris*) haben Roucoux-Hanus und Boisacq-Schepens die vestibulären Areale im Cortex cerebri elektrophysiologisch untersucht (Roucoux-Hanus and Boisacq-Schepens, 1974). Hier wurde hauptsächlich die untere Lippe des Brodmann-Areals 7 (Clare-Bishop-Areal) als vestibuläres Cortexareal identifiziert. Durch Faugier-Grimaud und Ventre wurde das Brodmannareal 7 auch bei Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) als vestibulär beschrieben (Faugier-Grimaud and Ventre, 1989). Weiterhin haben Frederickson et al. (1966) mit elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden vestibuläre Cortexareale bei Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) zeigen können. Sie schlagen die postzentrale Hirnwindung (Brodmann-Areal 2) als Schaltstelle vestibulärer Informationen vor (Fredrickson et al., 1966).

Für die Ratte (*Rattus norvegicus*) existieren neuroanatomische Daten zu vestibulären Verschaltungen vom peripheren Vestibularisnerv über die Vestibulariskerne in der Medulla oblongata (Chi et al., 2007) bis hin zu den spezifischen Kernen im Thalamus (Nagata, 1986, Shiroyama et al., 1995, 1999, Lai et al., 2000). Es existiert bis jetzt nur eine neuroanatomische Arbeit, die Bahnen von den spezifischen Thalamuskernen zu den als vestibulär assoziierten Cortexarealen beschreibt (Nishiike et al., 2000). Diese Autoren beschreiben die parieto-temporalen Cortex- und somatosensorische Cortexareale. Des Weiteren konnten retrograd monosynaptische Projektionen von der parieto-temporalen Region zu den Vestibulariskernen im Hirnstamm identifiziert werden. Mit funktioneller Bildgebung gewonnene Daten existieren nur vom menschlichen Gehirn.

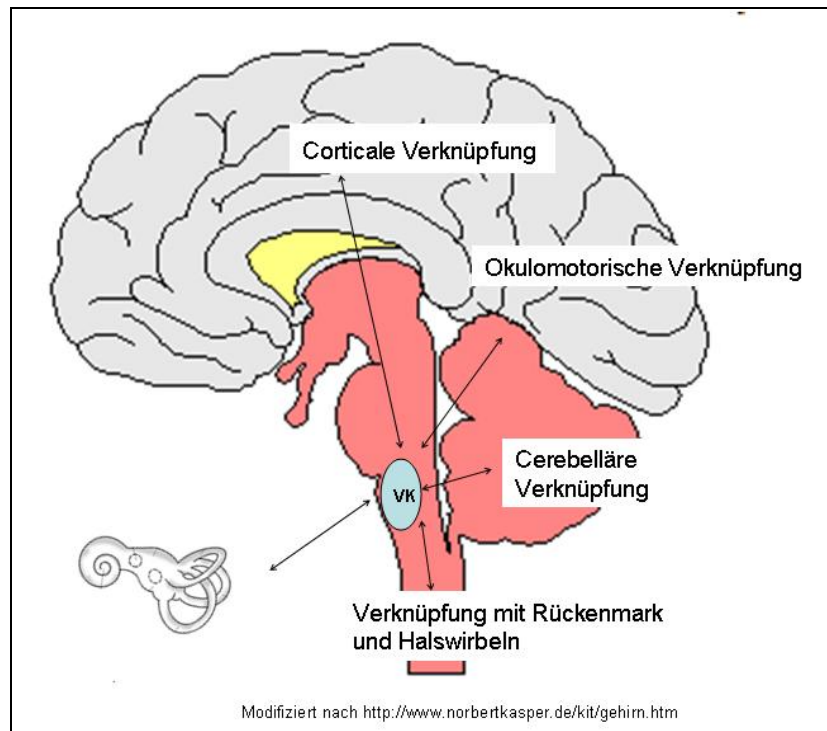


Abb. 3: Übersicht der vestibulären Verschaltung (VK = Vestibulariskerne).

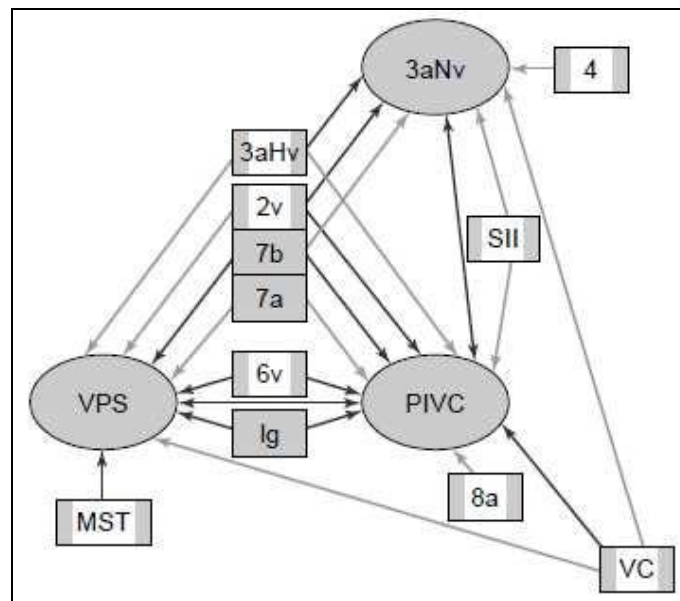


Abb. 4: Vestibuläre Verschaltung mit Fokus auf cerebro-corticale Areale. SII: somatosensorischer Cortex; MST: medial, superiores temporales Areal; PIVC: posterior-insulärer vestibulärer Cortex; VC: vestibulo-cinguläre Region; VPS: visuelles posteriores sylvanisches Areal; Ig: granulärer Inselcortex; 2v, 6v: vestibulärer Teil der Areale 2 und 6; 3aNv: vestibulo-Hals Areal (Neck); 3aHv: vestibulo-Hand Areal; 4, 7a/b: Brodmann-Areale (Guldin and Grusser, 1998).

1.3 Kompensation nach Läsionen im vestibulären System

Die Fähigkeit zur vestibulären Kompensation ist ein repräsentatives Beispiel für die Plastizität des zentralen Nervensystems. Die Kompensationsmechanismen laufen auf verschiedenen Ebenen ab und bilden je nach Läsionsort- und Größe ein kompliziertes Geflecht aus Transmitter- bzw. Rezeptoreinfluss sowie Umschaltung auf andere Gebiete. Stück für Stück müssen also die verschiedenen Schaltstationen (peripheres Organ, Kerngebiete in der Medulla oblongata, spezifische Thalamuskern und cerebro-cortikale Areale) der vestibulären Information auf ihre Plastizität und ihre Flexibilität bei vestibulären Läsionen untersucht werden. Wichtig hierbei sind das mögliche Ausweichen der vestibulären cerebro-corticalen Verschaltung auf andere Gebiete und der Einfluss der unterschiedlichen Transmitter bzw. Rezeptoren. Darüber hinaus ist der zeitliche Verlauf der Kompensation zu untersuchen.

Einige Studien haben sich mit der Reorganisation und Kompensation in den Vestibulariskernen im Hirnstamm bei chronischen vestibulären Läsionen auseinandergesetzt (Saika et al., 1993, Kitahara et al., 1995, Grassi and Pettorossi, 2000, Kitahara et al., 2006). Neuroanatomische Studien zeigen unter anderem, dass die Vestibulariskern beider Hemisphären sich in ihren Projektionen überlappen. Daraus schließen die Autoren, dass die Verbindungen zwischen den Kernen beider Seiten für eine essentielle Bilateralisation sprechen, die bei der vestibulären Kompensation eine entscheidende Rolle spielen könnten (Matesz et al., 2002). Diese These unterstützen auch Dieringer und Precht, die sich mit der vestibulären Kompensation bei Fröschen beschäftigt haben (Dieringer and Precht, 1979a, b).

Kitahara et al. beschreiben, dass vestibulo-flocculäre cholinerge Verbindungen die Balance der intervestibulären Kernaktivitäten wiederherstellen können und somit in der Akutphase der vestibulären Kompensation eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen (Kitahara et al., 2001).

An der vestibulären Kompensation in den Vestibulariskernen im Hirnstamm und auf Thalamusebene sind wahrscheinlich verschiedene Neurotransmitter und Rezeptoren beteiligt. Diskutiert werden unter anderem γ -Amino-Butter-Säure (GABA), Acetylcholin (ACh), Glutamat und Dopamin und deren Rezeptoren (Smith and Darlington, 1991, Smith et al., 1991, Petrosini and Dell'Anna, 1993, Drago et al., 1996).

Inhibitorische Aminosäuren wie GABA und Glycin wirken in den Vestibulariskernen. GABA und/oder Glycin sind hierbei Transmitter der Kommissurfasern des medialen Vestibulariskerns (MVN) (Smith et al., 1991). Eine Beteiligung dieser Transmitter an

der vestibulären Kompensation ist also anzunehmen, wenn auch nicht eindeutig belegt (Gliddon et al., 2005).

Smith und Darlington beschreiben zusammenfassend verschiedene Studien, die darauf schließen lassen, dass ACh an der vestibulären Kompensation in den Vestibulariskernen beteiligt ist (Smith and Darlington, 1991). ACh-Agonisten und ACh-Esterase-Inhibitoren haben eine Dekompensation bei Tieren zur Folge, deren vestibuläre Kompensation schon abgeschlossen war (Igarashi et al., 1985). Weiterhin schließen sie, dass ACh-Antagonisten die Kompensation verbessern (u.a. Ishikawa und Igarashi, 1985). Die Stärke der Kompensation hängt vom Zeitpunkt der Applikation der Pharmaka ab.

Exzitatorische Aminosäuren wie Glutamat vermitteln die Neurotransmission an den Synapsen der primär-vestibulären Afferenzen und den vestibulären Neuronen zweiter Ordnung (Waele et al., 1990). Sie vermitteln aber auch die Neurotransmission in den Vestibulariskernen (Cochran et al., 1987). Daher kann auch das glutamaterge System eine Rolle bei der vestibulären Kompensation spielen. Bei Meerschweinchen (*Cavia porcellus*) spielen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren eine ausschlaggebende Rolle bei der vestibulären Kompensation (de Waele et al., 1990, Smith and Darlington, 1991, Kitahara et al., 1995). Es wird vorgeschlagen, dass die vestibuläre Kompensation mit hochregulierter Expression von NMDA-Rezeptoren oder einem Anstieg der Affinität der NMDA-Rezeptoren assoziiert ist (de Waele et al., 1990). Um dies zu untersuchen, blockierten Smith und Darlington und Kitahara et al. NMDA-Rezeptoren vor dem Abklingen der Kompensation mit Antagonisten (Smith and Darlington, 1991, Kitahara et al., 1995). Dadurch konnte das Wiederaufflammen der Läsionssymptome, wie zum Beispiel Spontan-Nystagmus, hervorgerufen werden (Smith and Darlington, 1991).

Matsuoka und Domino stellten einen Anstieg der Aktivität in einigen Neuronen des lateralen Vestibulariskerns auf die Gabe von L-DOPA hin fest und werten dies als Indiz für eine Beteiligung von Dopamin an der vestibulären Kompensation (Matsuoka and Domino, 1975).

Abeln und Flohr (1985) zeigen in ihrer Studie an Fröschen, dass Noradrenalinagonisten eine Dekompensation zur Folge haben, während Antagonisten eine Überkompensation verursachen.

Dass die Plastizität des zentral-vestibulären Systems nicht nur auf die Hirnstammkerne beschränkt ist, ist schon länger bekannt (Bense et al., 2004, Dieterich et al., 2005b, Dieterich et al., 2007). Jedoch gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt keine tierexperimentellen Studien, die zeigen würden, über welche cerebro-cortikalen Areale

diese Mechanismen laufen und welche Transmitter und Rezeptoren daran beteiligt sind.

In der Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. Dieterich der Neurologischen Klinik Mainz sind erste Ergebnisse über Reorganisationsmechanismen auf cerebro-cortikaler Ebene beim Menschen bekannt geworden. Die Arbeiten basieren auf funktionell-bildgebenden Verfahren, wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) (Bense et al., 2004, Dieterich et al., 2005b, Dieterich et al., 2007).

Bei Patienten mit Neuritis vestibularis sowie bei Patienten mit vestibulären Hirnstammläsionen zeigten sich nach einem chronischen Verlauf unterschiedliche Aktivitätsmuster im vestibulären, visuellen, somatosensorischen und auditorischen cerebralen Cortex. In der akuten Erkrankungsphase, aber auch drei Monate nach Abklingen der Beschwerden, konnte ein Metabolismusanstieg (Aktivierung) in den vestibulären Arealen (PIVC) und eine gleichzeitige Metabolismusminderung (Deaktivierung) in den visuellen, somatosensorischen und auditorischen Arealen der Großhirnrinde gezeigt werden (Bense et al., 2004, Dieterich et al., 2005b, Dieterich et al., 2007).

1.4 Ziele dieser Studie

Initial wurden mittels funktionell-bildgebender Verfahren, wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Magnet-Resonanz-Tomographie, vestibulär verschaltende cerebro-corticale Areale identifiziert. Hierbei kam ein spezielles Kleintier-PET in Kombination mit einem 3 Tesla Human-MRT zum Einsatz. Die beiden Verfahren lieferten Details über erhöhte Aktivität (PET) in bestimmten Gehirnarealen und klassische anatomische Informationen (MRT), die dann zu einem Bild zusammengefügt wurden.

Die funktionelle Darstellung vestibulär assoziierter Areale wurde mittels neuronaler Tracings untermauert, die anatomische Verbindungen bestimmter Areale darstellen können.

Zusätzlich dazu wurden immunhistochemische Methoden verwendet, um Transmitter und Rezeptoren der identifizierten Areale zu untersuchen.

Anschließend wurde mit derselben bildgebenden Methode (PET) das Verhalten des Gehirnmetabolismus nach akuten und chronischen zentralen Läsionen des vestibulären Systems untersucht. Mit Hilfe dieser Informationen konnten Areale untersucht werden, die möglicherweise an der Kompensation beteiligt sind. Darüber

hinaus war uns es mit dieser Methode möglich, das Gehirn im zeitlichen Verlauf nach der Läsion in seiner Aktivität zu untersuchen.

Begleitend zu den oben genannten Untersuchungen wurde bei den Ratten die Händigkeit und die Lateralisation vestibulär verschaltender cerebro-corticaler Areale untersucht. Beim Menschen ist bekannt, dass sich das vestibuläre System primär auf der rechten Hirnhälfte befindet, die Ausprägung jedoch durch die Händigkeit bedingt ist. Beim Menschen hat sich gezeigt, dass bei Rechtshändern die ipsilaterale vestibuläre Projektion dominant ist. Deren kontralaterale Projektion ist weniger stark ausgeprägt im Vergleich zu Linkshändern. Deren vestibuläre Kontralateralprojektion ist stärker ausgebildet (Dieterich et al., 2003).

Interessant ist nun zu sehen, wie sich die Hemisphärendominanz bei einer Spezies mit weniger stark ausgebildeten Kommunikationszentren als beim Menschen verhält.

2. Material und Methoden

Das Projekt wurde am Modellorganismus Ratte durchgeführt. Es handelte sich hierbei um adulte, männliche Tiere des Stammes Sprague-Dawley (SD).

Die Versuche wurden nach geltenden Gesetzen des Tierschutzgesetzes durchgeführt und das Leiden der Tiere auf ein Minimum reduziert.

Die Tiere wurden im Institut für Anatomie und Zellbiologie bei einer Raumtemperatur von $21 \pm 1^\circ \text{C}$ gehalten, und mit Futter und Wasser ad libitum versorgt. Sie waren einem regelmäßigen Tag-Nacht-Rhythmus ausgesetzt (LD 12:12).

2.1 Händigkeit

Händigkeit ist bei Ratten bisher nicht eindeutig gezeigt worden. Es existieren Daten über cerebrale Lateralisation bei Ratten (Ross et al., 1981). Bei dieser Studie wurde ein Test mit juvenilen Tieren durchgeführt. Die Schwanzposition gibt hierbei Auskunft über Richtungspräferenzen der juvenilen Ratten. Des Weiteren existiert eine Greif-Studie, deren Prinzip wir übernommen und modifiziert haben (Collins, 1968). In unserem Fall haben wir eine Methode entwickelt, adulte Tiere auf ihre Händigkeit zu testen. Den Tieren wurde dazu 24 Stunden vor Versuch das Futter entzogen. Anschließend wurden ihnen in einem dafür angefertigten Käfig kleine Futterportionen angeboten. Diese mussten durch eine kleine Öffnung im Käfig gegriffen werden. Die Größe der Öffnung wurde so abgestimmt, dass die Tiere jeweils nur mit einer Pfote zugreifen konnten (Abb. 5). Positioniert wurde die Öffnung so, dass die Tiere bequem die rechte oder linke Pfote verwenden konnten. Der Test wurde 25-mal in Folge durchgeführt.



Abb. 5: Händigkeitsversuch.

2.2 Galvanische vestibuläre Stimulation

Vor den PET-Messungen mussten die Tiere vestibulär stimuliert werden. Die angewendete Methode ist die so genannte galvanische vestibuläre Stimulation. Dabei wurden zwei Elektroden so angebracht, dass der vestibuläre Anteil des Nervus vestibulocochlearis stimuliert wurde (Okami et al., 1991, Fitzpatrick and Day, 2004, Utz et al., 2010). Die Anode wurde am Knorpel des äußeren Gehörganges und die Kathode medial, parietal-subperiostal angebracht. Als elektrischer Stimulus diente ein Rechteckimpuls (1 Hz, 0,2 mA, 500 ms). Dieses Verfahren ist in der Humanmedizin etabliert zur Diagnose von vestibulären Störungen.

Pro Stimulation wurden 3000 Reize appliziert. Die Tiere wurden jeweils rechts, links sowie „leer“ stimuliert und jeweils anschließend im PET gemessen. Die Messung unter Leerstimulation diente als Kontrolle. Die Tiere wurden dabei den physiologischen Parametern einer elektrischen Stimulation wie zum Beispiel leichter Schmerz ausgesetzt, wobei die Elektroden so angebracht waren, dass kein Hirnnerv stimuliert wurde (medial, parietal-subperiostal und medial, subkutan am Rücken) (siehe Abb. 7).

2.3 Funktionelle Bildgebung

2.3.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein funktionell-bildgebendes diagnostisches Verfahren. Das Besondere hierbei ist, dass biologische bzw. biochemische Prozesse in bestimmten Geweben bildlich dargestellt werden können.

Mit der PET kann man Aktivitätsveränderungen feststellen, wie sie in Tumorgewebe oder in aktiven Gehirnarealen vorkommen. Hierbei wird ein bestimmter Metabolismus beobachtet, wie der Glukosestoffwechsel oder der Sauerstoffverbrauch. Um diese Aktivitätsunterschiede feststellen zu können, wird entweder radioaktiv markierte Glukose oder Sauerstoff verwendet. Diese reichern sich in Gewebe mit erhöhter Stoffwechselaktivität an und strahlen Photonen ab, die mit Detektoren des PET eingefangen werden. Das Eintreffen der Photonen wird mit bestimmten Analysemethoden analysiert, und aus diesem Datensatz kann dann ein Bild errechnet.

Neuronale Aktivität hängt mit dem regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCGM) zusammen. Es konnte im Tiermodell und auch beim Menschen gezeigt werden, dass ein Anstieg der neuronalen Aktivität mit dem Anstieg des rCGM korreliert und gleichermaßen eine Abnahme der neuronalen Aktivität zu einer Abnahme des rCGM führt (Phelps, 1981, Toga and Collins, 1981, Kadakara et al., 1985). Das Gehirn hat nur eine geringe Speicherfunktion für Glukose und ist deshalb für den akuten Stoffwechsel auf die Versorgung mit Glukose aus dem Blut angewiesen.

In dieser Studie soll die neuronale Aktivität vestibulär verschaltender Gehirnareale festgestellt werden. Deshalb wurde eine radioaktiv markierte Glukose als Tracer verwendet, die ^{18}F -Fluor-Deoxyglukose (FDG). Sie besitzt eine Halbwertszeit von 109,7 Minuten. Synthetisiert wurde sie in einem so genannten Zyklotron in Erlangen und per Kurierdienst nach Mainz geschickt.

Die konjugierte Glukose emittiert Positronen (β -Strahlung), die mit den Elektronen des Körpers in Wechselwirkung treten und so genannte „Clashes“ (Zusammenstöße) provozieren. Bei dieser Wechselwirkung werden zwei Photonen in entgegengesetzte Richtungen ausgesandt. Um den Körper befinden sich ringförmig angeordnete Detektoren. Koinzidenzen zweier Photonen werden so detektiert. Das zeitgleiche Eintreffen zweier Photonen an direkt gegenüberliegenden Detektoren ist eine so genannte Koinzidenz. Die Summe solcher Koinzidenzen wird dann zu Bildern zusammengerechnet und ergibt einen dreidimensionalen Datensatz.

Bei dieser Methode entstehen auch fehldetektierte Koinzidenzen, die aber mit bestimmten Korrektur-Methoden herausgerechnet werden können. Details zur Korrektur der fehldetektierten Koinzidenzen (zufällige Koinzidenzen und Streukoinzidenzen) können entsprechender Fachliteratur entnommen werden (Friston et al., 1990).

Bei dem PET-Gerät handelt es sich um ein Siemens, Focus 120, Siemens Medical Solutions, Knoxville, Tennessee, USA (Abb. 9).

Statistische Auswertung der PET-Daten

Ausgewertet wurden die Daten mit dem in der funktionellen Bildgebung etablierten „Statistical Parametric Mapping Programm“ (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, [http:// www.fil.ion.ucl.ac. uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)).

Um die Datensätze jeweils miteinander vergleichen zu können, müssen sie in das gleiche Format konvertiert werden. Dies geschieht durch so genannte Realignments und stereotaktisches Normalisieren.

Zur Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurden die reorientierten und normalisierten Bilder geglättet (Worsley et al., 1992). Die Voxelgröße betrug $2 \times 2 \times 2$ mm. Ein Voxel ist ein Datenpunkt einer dreidimensionalen Rastergrafik. Wegen der hohen intra- und interindividuellen Abweichungen des absoluten Glukoseverbrauchs werden die PET-Daten mittels eines „proportional scaling“ auf einen gemeinsamen mittleren globalen cerebralen Glukosemetabolismus normiert (Friston et al., 1990). Erst dann können die T-statistischen parametrischen „maps“ errechnet werden. Detaillierte Beschreibungen können der entsprechenden Fachliteratur entnommen werden (William D. Penny, 2006).

Mit den PET-Daten kann man quantitative Aussagen über physiologische Parameter treffen, in diesem Fall den Glukosestoffwechsel. Dieses Verfahren ermöglicht der Forschung und der Diagnostik, die Stoffwechselwege in vivo zu verfolgen, während andere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) nur eine morphologische Darstellung leisten können.

Es handelt sich bei der PET um eine vergleichende Analyse. Deshalb liefern die Bilder keine genauen anatomischen Details des Gehirns. Deswegen bedienen wir uns eines zweiten Verfahrens, der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), um die Aktivitätssteigerung genau lokalisieren zu können.

2.3.2 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Bei der Magnet-Resonanz-Tomographie handelt es sich ebenfalls um ein bildgebendes diagnostisches Verfahren.

Mit der MRT kann man nicht-knöchernes Gewebe anatomisch detailliert darstellen. Aufgrund des unterschiedlichen Wassergehaltes unterscheiden sich die einzelnen Gewebestrukturen in deutlichen Graustufen voneinander und man kann unterschiedliche Strukturen des Gewebes identifizieren. Hierbei nutzt man den magnetischen Spin der Wasserstoffatome des Gewebes. Dieser Spin wird durch An- und Abschalten zweier Magnetfelder, die in einem rechten Winkel zueinander stehen, in eine so genannte Präzessionsbewegung versetzt. Die dabei entstehende Resonanzfrequenz wird dann detektiert und es entstehen Schnittbilder des Körpers. Die Bilder der PET-Diagnostik werden mit denen des MRTs übereinander gelegt, um somit eine bestmögliche Lokalisation der Areale mit veränderter Stoffwechselaktivität zu erreichen.

Das verwendete Gerät ist ein Siemens Magnetom 3.0 Tesla (Magnetom Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Es verfügt über eine Gradienten-Stärke von 45 mT/m mit einer minimalen Anstiegsgeschwindigkeit von 200 mT/m/s. Standort ist die Radiologische Klinik, Universitätsmedizin, Mainz (Abb. 6).

Die Köpfe der Tiere wurden mit einer humanen Fingerspule versehen (Durchmesser 4 cm). Nach Ausrichtung in alle drei Raumrichtungen wurde eine 3D-Echo-Sequenz in sagittaler Orientierung angewendet. Die Messung war T1-gewichtet, bei einer Sättigung von $TI=900$ ms. Andere Sequenzen und Kontrastparameter waren: TR 1750 ms, TE 3.52 ms, $FA9^\circ$. Es wurde eine Auflösung von 0,3 mm erreicht. Die Bilder wurden interpoliert mit Nullfüllung zu 384×384 . Im Durchschnitt ergaben 6 Messungen eine Messzeit von 29:30 Minuten.

Die in PET-Studie 1 (siehe 2.3.3.1) untersuchten Tiere wurden nach Abschluss der letzten PET-Messung mit einer Überdosierung des Narkosemittels getötet und postmortal im MRT gemessen.



Abb. 6: 3-Tesla Magnet-Resonanz-Tomograph von Siemens.

In der zweiten Studie (2.3.3.2) wurden die Tiere direkt nach der Operation ebenfalls im MRT gemessen. Ziel dabei war es zu verifizieren, dass die Läsion in der gewünschten Region platziert war.

Die Messungen erfolgten mit den bereits beschriebenen Parametern. Im Durchschnitt erfolgten zwei Messungen mit einer Dauer von 10:40 Minuten.

2.3.3 PET-Messungen

Die Narkose- und Tracer-Parameter waren bei allen Messungen gleich. Narkotisiert wurden die Tiere mit 10% Ketaminhydrochlorid (Ketavet®, Pfizer) und 2% Xylanzin (Rompun®, Bayer) intraperitoneal. Die radioaktiv markierte Glukose (^{18}F FDG) wurde direkt im Anschluss an die Narkose ebenfalls intraperitoneal verabreicht (zwischen 25 und 35 Megabequerel). Im direkten Anschluss daran wurde die Stimulation gestartet.

2.3.3.1 PET-Studie 1 (Vestibuläre Stimulation – Rechts-, Links- und Leerstimulation)

Begonnen wurde mit einer Gruppe von zwölf Tieren, die jeweils galvanisch vestibulär rechts und links stimuliert wurden und eine galvanische Leerstimulation als Kontrolle erhielten. Vor jeder Messung wurde den Tieren 24 Stunden vor dem Versuch das Futter entzogen.

Begonnen wurde mit der gleichzeitigen Tracerapplikation und der galvanischen Stimulation. Der radioaktive Tracer wurde intraperitoneal injiziert. Zur besseren Aufnahme wurde das Peritoneum massiert. Anschließend wurden die Elektroden platziert und die Stimulation gestartet. Die Tiere wurden nach 50-minütiger Stimulation im PET-Scanner gemessen. Die Daten wurden gespeichert, wenn gesichert war, dass die radioaktiv markierte Glukose im

Gehirn angekommen war. Abschließend fand eine zehninütige Transmissions-Messung statt (siehe Abb. 8).

Alle Messungen begannen zwischen 8 und 10 Uhr morgens.

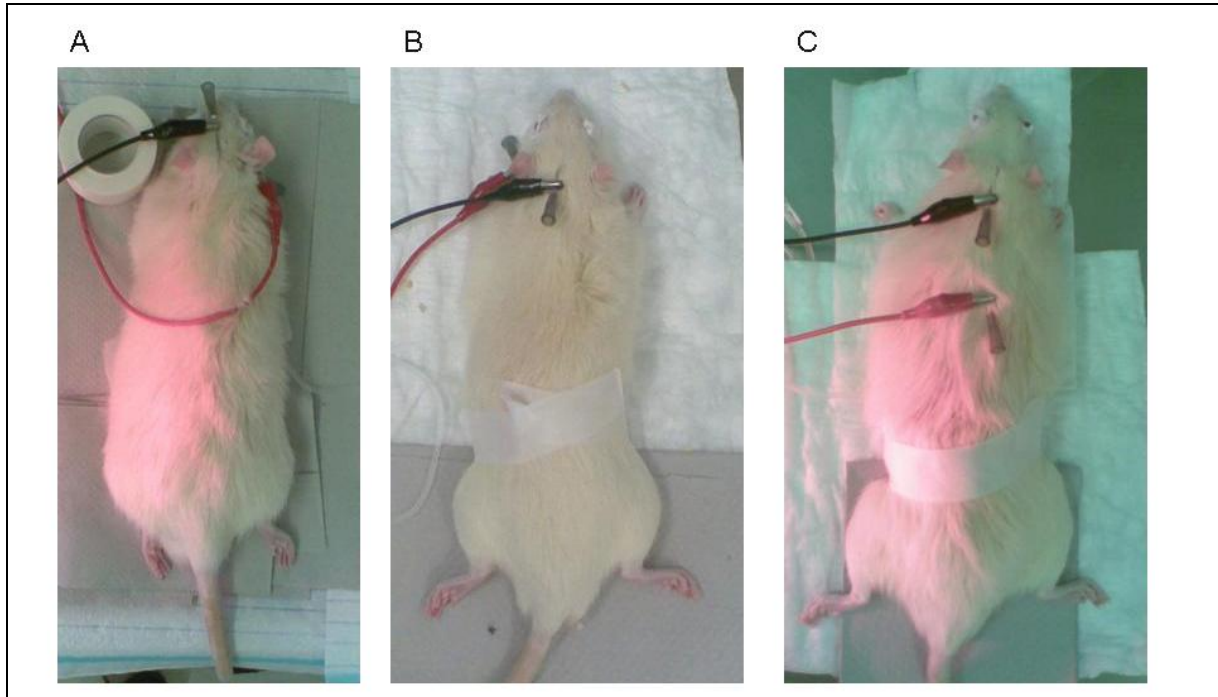


Abb. 7: Vestibuläre Stimulation (A) rechts und (B) links. Abbildung C zeigt die Kontrollstimulation (Leerstimulation).

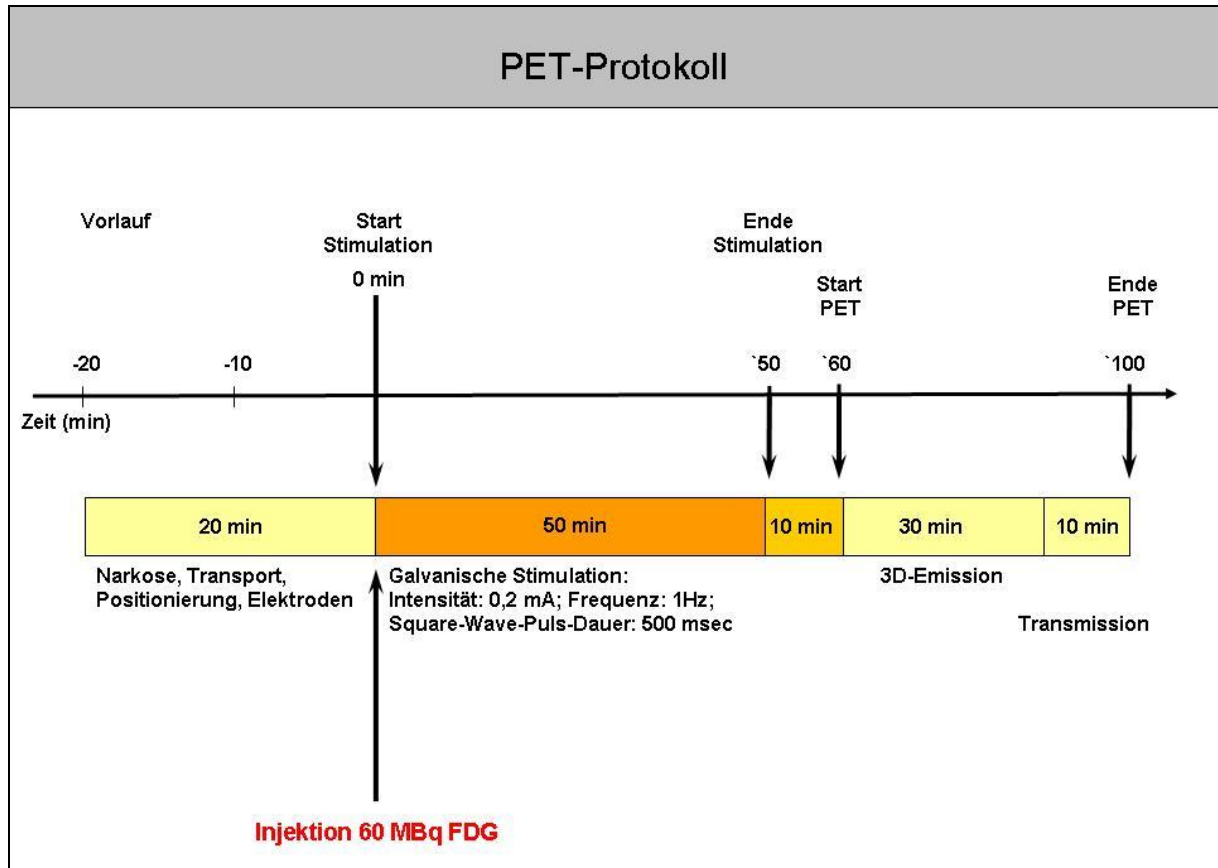


Abb. 8: PET-Messprotokoll.

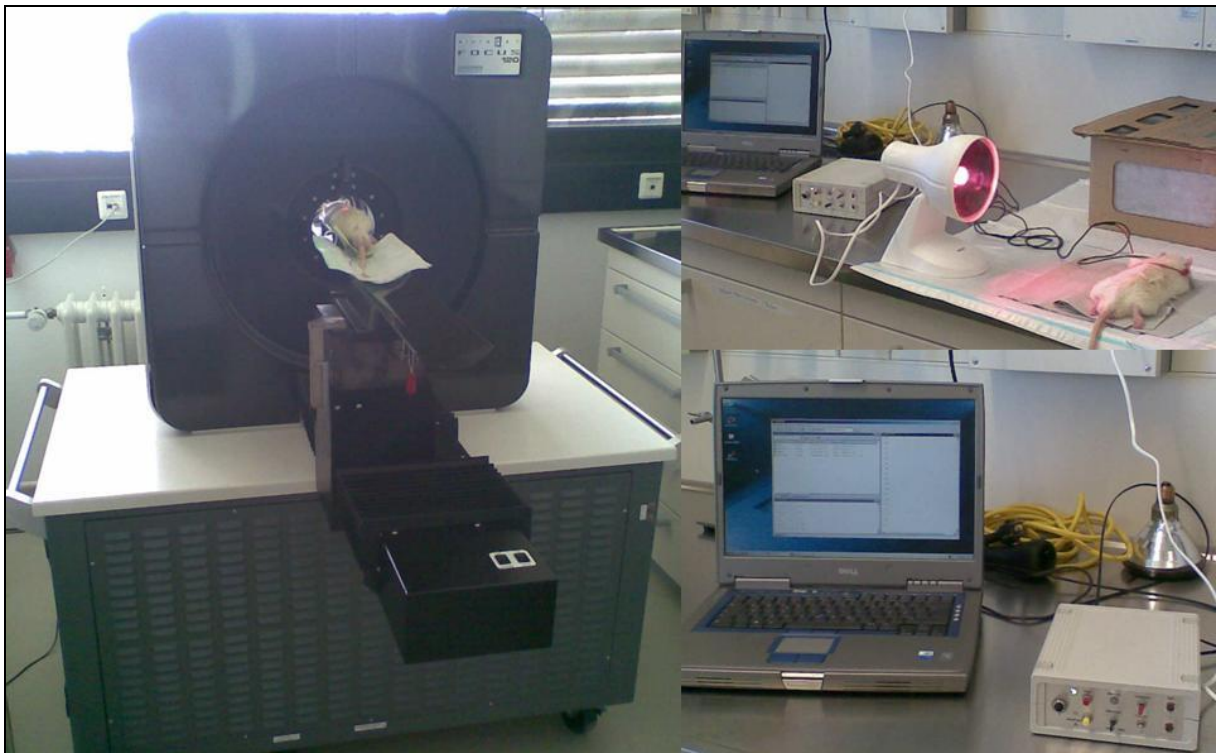


Abb. 9: PET-Messaufbau (links), Stimulationsaufbau (rechts oben) und Stimulationsgeräte (rechts unten).

MRT-Messungen der Studie 1

Nach der letzten PET-Messung wurden die Tiere letal narkotisiert und im MRT mit einer humanen Fingerspule gemessen. Damit konnte die bestmögliche Auflösung erreicht werden und Atemartefakte konnten ausgeschlossen werden.

2.3.3.2 PET-Studie 2 (akute und chronische zentral-vestibuläre Läsion)

Die zweite Studie besteht aus Messungen von Tieren mit unilateralen, zentral-vestibulären Läsionen (siehe Abschnitt 2.6). Diese Tiere wurden zu genau definierten Zeitpunkten nach der Läsion gemessen, um den akuten und den chronischen Verlauf mit der PET zu dokumentieren. Zwölf Tiere wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Jeweils acht Tiere wurden lädiert, während vier Tiere mit einer Sham-Läsion die Kontrollgruppe bildeten.

2.4 Neuroanatomische Untersuchung

Die unter 2.4.1 und 2.4.2 geschilderten Teilstudien wurden gemeinsam mit Frau Dr. med. dent. Ulla Stier (Tracing) und Frau cand. med. dent. Nadine Schabbach (Immunhistochemie) durchgeführt.

2.4.1 Neuronales Tracing

Zur Identifizierung von Verbindungen der im PET identifizierten vestibulären Cortexarealen wurden anterograde (Darstellung von präsynaptischen Endigungen und Axonen) und retrograde (Darstellung von Somata und Dendriten) Tracings durchgeführt. Als Tracer kamen Phaseolus vulgaris-Leucoagglutinin (PHA-L, Vector Laboratories Inc., Burlingame, CA, USA), Fluororuby und Fluorogold (FG; Fluorochrome, Denver, CO, USA) zum Einsatz. Zur Applikation des Tracers wurden die Tiere zuerst kurz durch Inhalation von Isofluran (Isofluran-Baxter, Baxter Deutschland, Unterschleißheim) anästhesiert, um dann eine Kombination aus 55% Ketamin (Ketavet, Pfizer Pharma, Berlin) und 45% Xylazin (Rompun®, Bayer, Leverkusen) intraperitoneal zu verabreichen. Als Narkosemittel wurde 0,112 ml Ketamin-Rompun-Gemisch pro 100 g Körpergewicht verabreicht. Es wurde in regelmäßigen Abständen sichergestellt, dass die Narkose tief genug ist; gegebenenfalls wurde mit 30% der Initialdosis nachdosiert. Um die Augen vor Austrocknung zu schützen, wurde Dexpanthenol (Bepanthen® Augen- und Nasensalbe, Roche Pharma AG; Grenzach-Wyhlen) aufgetragen. Während des kompletten Versuchs wurden die Tiere mit einer Wärmelampe bestrahlt, um das Absinken der Körpertemperatur zu verhindern.

Die zu markierenden Gehirnregionen wurden mit Hilfe des Rattenhirn-Atlanten (Watson, 2007) identifiziert. Zur Fixierung diente eine stereotaktische Einheit, die den Kopf des Tieres in der Transversalebene stabilisierte. Das Schädeldach wurde durch einen Medianschnitt

parietal freigelegt und das Bregma aufgesucht. Bregma ist der Punkt, an dem die Sutura coronalis (Kranznaht), die das Stirnbein von den Scheitelbeinen trennt, und die Sutura sagittalis (Pfeilnaht), die die beiden Scheitelbeine trennt, zusammentreffen. Er dient als Ausgangs- bzw. Referenzpunkt der Koordinaten des Rattenhirn-Atlanten.

Zur Applikation des Tracers wurden Glaskapillaren aus Borosilikatglas (mit Filament, ZAK Produkte, Marktheidenfeld) gezogen. Dafür wurde ein vertikaler „Puller“ (Ziehgerät) (Getra, München) verwendet, mit dem Glaskapillaren mit konusförmiger Spitze hergestellt werden.

Mittels Kapillarkraft wurde der Tracer aufgezogen und die Kapillare anschließend durch einen Schlauch mit einer Spritze verbunden. Nach exakter Bestimmung der Koordinaten erfolgte mit einem Dentalbohrer eine präzise Bohrung durch das Schädeldach. Anschließend wurde die Kapillare in die vorher durch den Atlas bestimmte exakte Tiefe senkrecht bis zum bestimmten Kerngebiet abgesenkt. Die Applikation des Tracers erfolgte durch sanfte Druckinjektion. Es wurde einige Sekunden gewartet, bis die Kapillare entfernt wurde, damit sich der Druck in Kapillare und Spritze ausgleichen konnte. Die Kopfwunde wurde anschließend medizinisch versorgt. Nach einer Woche wurden die Tiere perfusionsfixiert.

2.4.1.1 Auswahl der Injektionsorte für das neuroanatomische Tracing

Die Auswahl der Gehirnregionen, die mit einem retro- oder anterograden Tracer versehen wurden, stützt sich einerseits auf bereits durch andere Autoren untersuchte Regionen. Hierbei handelte es sich vor allem um Thalamuskern, die als vestibulär beschrieben wurden und deren Verbindung zu den Vestibulariskernen im Hirnstamm bereits mit neuronalem Tracing dargestellt wurde (Akbarian et al., 1992, Lai et al., 2000, Meng et al., 2007). Andererseits stützte sich die Auswahl parallel auf die PET-Studie 1 (siehe Abschnitt 2.1). Von den thalamischen Kernen aus wurden anterograde Tracings durchgeführt.

Die Ausgangspunkte für das retrograde Tracing basieren ausschließlich auf den Daten der PET-Studie 1.

2.4.1.2 Anterograde Tracer

Zur Darstellung von Axonen und deren Endigungen wurde Phaseolus vulgaris-Leucoagglutinin (PHA-L) verwendet (Gerfen and Sawchenko, 1984). PHA-L ist ein Pflanzenlektin, das aus der Gartenbohne (*Phaseolus vulgaris*) isoliert wurde. Dieses wird vorwiegend anterograd von Neuronen transportiert („nach vorne gerichtet“, vom Soma weg hin zur Peripherie, den Synapsen).

Als Injektionsort wurden folgende thalamische Kerne ausgewählt: Nucleus parafascicularis (PF) und Nucleus ventralis posteromedialis bzw. posterolateralis (VPM bzw. VPL). PHA-L wird mittels Immunhistochemie mit einem Primärantikörper detektiert, der wiederum mit einem fluoreszenz-gekoppelten Sekundärantikörper markiert werden kann.

Vom dorsolateralen Thalamuskernen (LDDM/LDVL) ausgehend wurde ebenfalls ein anterogrades Tracing durchgeführt. Diese Kerne wurden durch PET-Studie 1 ermittelt. Als Tracer wurde Fluororuby (FR) verwendet. Es gehört zur Gruppe der fluoreszierenden Dextrane und wird durch Makropinozytose (Aufnahme von größeren Stoffen in eine Zelle, in diesem Fall Flüssigkeiten) von den Zellen aufgenommen. Hierbei handelt es sich um einen autofluoreszierenden Tracer, so dass eine weitere immunhistochemische Behandlung nicht notwendig ist.

Der Transport des anterograden Tracers durch das Axon erfolgt über Transportvesikel entlang des Mikrotubulussystems. Das Motorprotein Kinesin sorgt dafür, dass der Transport gerichtet stattfindet, das heißt, es findet ein Transport in Richtung Plus-Ende des Mikrotubulus statt (Oztas, 2003). Kinesin ist Bestandteil des Cytoskeletts und dient hauptsächlich dem intrazellulären Transport von Makromolekülen, Vesikeln und Zellorganellen. Markierte Axonendigungen zeigen sich durch so genannte Boutons. Diese entsprechen entweder lokalen Auftreibungen entlang der Axone, die synaptische Bläschen enthalten (Boutons en passant), oder dem Ende der Axone (Boutons terminaux).

2.4.1.3 Retrograder Tracer

Als retrograder Tracer wurde Fluorogold verwendet, das der Darstellung von neuronalen Somata und deren Dendriten dient (Schmued and Fallon, 1986). Fluorogold ist ebenfalls ein autofluoreszierender Tracer. Dieser wurde in folgende Regionen des Gehirns injiziert: anterio-cingulärer Cortex, primärer somatosensorischer Cortex (S1) und die Grenzregion zwischen primärem und sekundärem somatosensorischer Cortex (S1/S2).

Die Aufnahme von Fluorogold in die Zelle erfolgt über folgenden Mechanismus: Als schwache Base wird es durch passive Diffusion von stark sauren Zellorganellen, den Lysosomen, aufgenommen (Wessendorf, 1991). Für den retrograden axonalen Transport entlang des Mikrotubulussystems wird das Motorprotein Dynein benötigt, das den Tracer zum Soma leitet (Wessendorf, 1991, Oztas, 2003). Markierte Perikarya weisen unter entsprechender Fluoreszenzbeleuchtung eine charakteristische Goldfärbung auf.

2.4.1.4 Perfusion

Zur Perfusion wurden die Tiere mit einer Überdosis des Narkotikums getötet und direkt transkardial mit 250 ml raumtemperierter, phosphat-gepufferter 0,9%-iger NaCl-Lösung (PBS, pH 7,4) gespült. Um die frühzeitige Blutgerinnung zu verhindern, wurde der Lösung Heparin zugesetzt. Im Anschluss wurden die Tiere mit 350 ml Paraformaldehyd-Lysin-Periodat (PLP) Lösung (4°C) fixiert (McLean and Nakane, 1974). Anschließend wurde das Gehirn entnommen und über Nacht in PLP-Lösung nachfixiert.

2.4.1.5 Immunhistochemie

Zur Cytoprotektion wurde das Gehirngewebe zuerst in 15%-iger Saccharose-Lösung und anschließend über Nacht in 30%-iger Saccharose-Lösung eingelegt.

Die zu untersuchende Gehirnregion wurde dann mit einem Gefriermikrotom in 40 µm dicke Schnitte geschnitten, dreimal 10 Minuten in 10 mM PBS gewaschen und in Eppendorfcups inkubiert.

Gehirnregionen, die mit autofluoreszierenden Tracern behandelt wurden (Fluororuby, Fluorogold), konnten direkt nach dem Schneiden und Waschen aufgezoogen, über Nacht getrocknet und am nächsten Tag eingedeckt werden.

Gehirnregionen, in die Phaseolus vulgaris-Leucoagglutinin (PHA-L) injiziert wurde, wurden über Nacht mit dem entsprechenden Primärantikörper und anschließend mit dem entsprechenden Sekundärantikörper inkubiert. Der Primärantikörper wurde zu den Schnitten gegeben und über Nacht inkubiert (Rabbit Anti-PHA-L, Lot #AS-2300; Goat Anti-PHA-L, Lot #AS-2224, Linaris, Wertheim, Deutschland). Anschließend wurden die Schnitte wieder dreimal 10 Minuten in PBS gewaschen und mit dem Sekundärantikörper 1,5 Stunden lichtgeschützt inkubiert (Donkey-Anti Goat Cy3, Lot #78689 oder Cy2, Lot #78300, F(ab), IgG; Jackson ImmunoResearch Laboratories, USA). Danach wurden sie wieder dreimal 10 Minuten in PBS gewaschen und auf Objektträger gezogen. Die Schnitte sind über Nacht getrocknet und wurden anschließend mit Merckoglas® eingedeckt.

2.4.2 Immunhistochemie der Neurotransmission

Das Gewebe, bei dem mit neuronalem Tracing thalamo-corticale Verbindungen nachgewiesen wurden, wurde immunhistochemisch auf bestimmte Neurotransmitter-Systeme untersucht. Der Fokus lag bei dieser Untersuchung auf dem katecholaminergen und dem opioidergen System. Die Inkubation erfolgte nach demselben Prinzip wie in Abschnitt 2.4. beschrieben.

Dopamin ist eine Zwischenstufe in der Katecholaminsynthesekette. Um die Beteiligung von Dopamin an der neuronalen Transmission zu untersuchen, wurde das Enzym Tyrosin-Hydroxylase (TH) der Dopaminsynthese untersucht. Dieses Enzym ist an der Synthese von L-Tyrosin zu L-DOPA, einer Vorstufe von Dopamin, beteiligt (siehe Abb. 10).

Der immunhistochemische Marker für dieses Enzym ist ein Tyrosin-Hydroxylase-Antikörper (AK) (Maus anti-Tyrosin Hydroxylase, Cat.nr. MAB318, Chemicon international). Durch Inkubation mit einem entsprechenden Fluoreszenz-gekoppelten Sekundärantikörper kann die Verteilung dieses Enzyms dann im Fluoreszenzmikroskop detektiert werden.

In einem weiteren Schritt wurde das opioiderge System untersucht. Der Opioidrezeptor μ kann mit dem Antikörper MOR (Guinea-pig anti- μ opioid-receptor-1, Cat.nr. AB 1774, Lot nr.

0609041171, Chemicon international) detektiert werden. Schnitte von Tieren mit deutlichen thalamo-corticalen Tracings wurden mit diesem AK inkubiert.

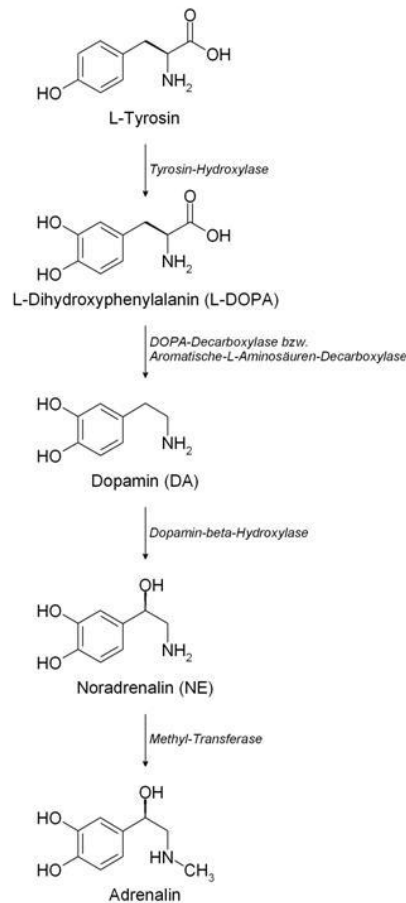


Abb. 10: Katecholamin-Synthese.

2.5 Läsion des zentral-vestibulären Systems und PET-Messungen

2.5.1 Zentral-vestibuläre Läsionen

Die Auswertung der Daten der PET-Studie 1 identifizierte Gehirnareale, die unter vestibulärer Stimulation einen erhöhten Stoffwechsel aufwiesen. Als vestibulär prozessierende Areale des Thalamus wurden der dorsomediale und der ventrolaterale Teil des laterodorsalen Thalamuskerns (LDDM, LDVL) identifiziert (siehe Abschnitt 3.1). Diese Kerne wurden unilateral links elektrolytisch zerstört (nach Brenhouse et al., 2006).

Dazu wurden die Tiere narkotisiert und in eine stereotaktische Einheit eingespannt. Die oben genannten Areale wurden nach demselben Prinzip wie beim neuronalem Tracing lokalisiert. Alle Zugänge erfolgten dorsal. Statt einer tracergefüllten Kapillare wurde eine dünne Elektrode eingeführt (1,2 mm lateral der Sutura sagittalis, 3 mm posterior von Bregma und 6 mm tief von der Calotta cranica). Anschließend wurde Strom der Stärke 1,5 mA mit einer

Dauer von 10 Sekunden appliziert. Danach wurde die Elektrode vorsichtig entfernt und die Wunde medizinisch versorgt.

Direkt im Anschluss an diese Operation wurde eine Kernspinaufnahme gemacht, um die Läsion zu verifizieren.

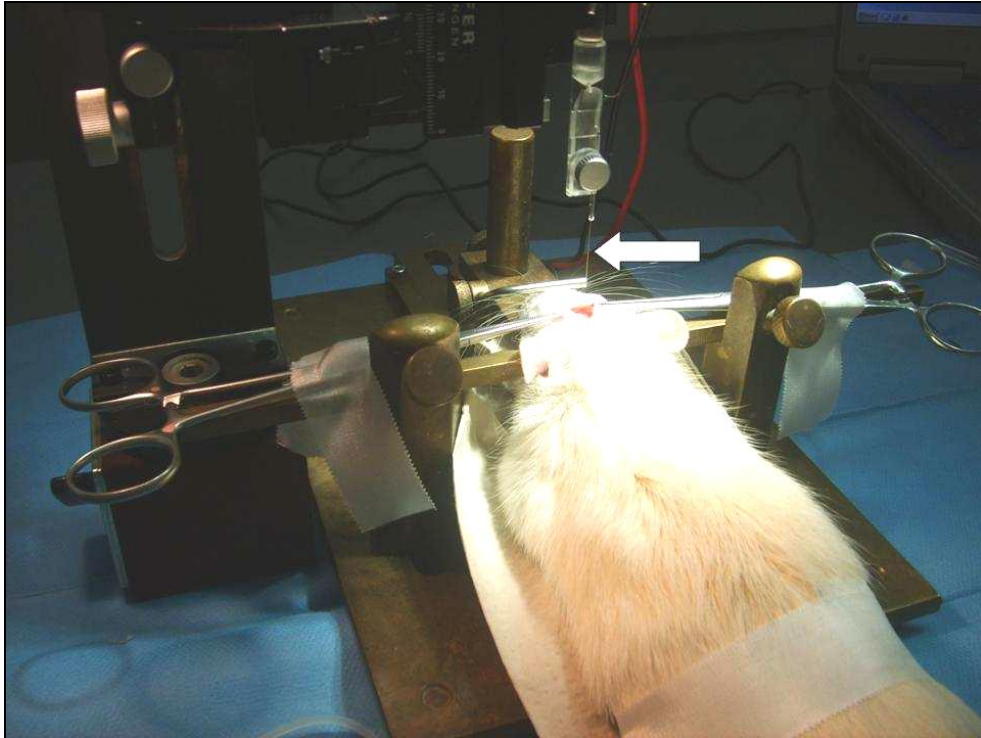


Abb. 11: Elektrolytische Läsion im Thalamus (Pfeil: Elektrode).

2.5.2 Sham-Operation (SL)/Kontrolle

An den Tieren aus der Kontrollgruppe wurde dieselbe Prozedur durchgeführt, nur dass bei diesen Tieren kein Strom appliziert wurde.

Vor Beginn der Läsionsstudie wurden Test-Läsionen durchgeführt. Von den Gehirnen der Tiere wurden dann Frontalschnitte angefertigt und gefärbt. Diese gaben Aufschluss darüber, dass die Größe der Läsion den gewünschten Vorstellungen entsprach. In Abbildung 12 ist eine derartige Läsion im linken Hippocampus zu sehen.



Abb. 12: HE-Schnitt einer Test-Läsion im Hippocampus (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

2.5.3 PET-Messungen Läsionen und Kontrollen

2.5.3.1 PET-Messung (Kontrollstimulation)

Jede Gruppe wurde mit einer so genannten Leerstimulation (Kontrollstimulation) gemessen. Dabei wurden die Elektroden so angebracht, dass kein Hirnnerv stimuliert wurde. Parameter wie Schmerz und Stromfluss werden wie bei einer vestibulären Stimulation (siehe Abb. 7 C) hervorgerufen.

2.5.3.2 PET-Messung unter links-vestibulärer Stimulation

Bei dieser Messung wird im intakten Gehirn die Aktivität gemessen, die entsteht, nachdem ein linksseitiger vestibulärer Reiz appliziert wurde (siehe Abb. 7 B).

2.5.3.3 PET-Messung 1 Tag post-operativ

Einen Tag nach Setzen der Läsion fand die erste Messung vestibulär-lädierter Tiere statt. Die Tiere wurden ipsilateral zur Läsion vestibulär stimuliert und anschließend wurde der Metabolismus mit der PET gemessen, um die cerebro-corticalen, vestibulär verschaltenden Gehirnregion während der Akutphase einer zentralen Läsion zu identifizieren.



Abb. 13: Vestibuläre Stimulation einer zentral-vestibulär lädierten Ratte.

2.5.3.4 PET-Messung 3 Tage post-operativ

Die Messung am dritten Tag nach der Läsion war identisch mit den vorigen Messungen (siehe Abschnitt 2.3.6.2).

2.5.3.5 PET-Messung 7 Tage post-operativ

Die Messung am siebten Tag nach der Läsion war identisch mit den vorigen Messungen (siehe Abschnitt 2.3.6.2). Dieser Zeitpunkt beschreibt den Beginn der chronischen Läsion.

2.5.3.6 PET-Messung 20 Tage post-operativ

Die Messung am zwanzigsten Tag nach der Läsion war identisch mit den vorigen Messungen (siehe Abschnitt 2.3.6.2). Dieser Zeitpunkt beschreibt den chronischen Zustand der Läsion.

3. Ergebnisse

3.1 PET Studie 1

3.1.1 Aktivierungscluster

3.1.1.1 Vestibuläre Stimulation links (VL)

Zunächst wurde das Aktivierungsmuster der linksseitigen Stimulation mit dem Aktivierungsmuster der Kontrollstimulation verglichen (VL vs. C).

Ein Aktivierungscluster stellt ein Areal dar, dessen Glukosestoffwechsel im Vergleich zum Umgebungsstoffwechsel erhöht ist.

Auf cerebro-corticaler Ebene ergaben sich fünf signifikante Cluster. Der primäre somatosensorische Cortex S1 wies zwei deutliche Aktivierungscluster auf (Abb. 14 B, C). Abbildung 14 A zeigt ein Aktivierungscluster im sekundären somatosensorischen Cortex (S2). Zwei weitere Cluster stellten sich im anterioren cingulären Cortexbereich (Abb. 14 E) und im auditorischen Cortexbereich dar (Abb. 14 D).

Alle Cluster befanden sich auf der linken Hemisphäre und damit ipsilateral zur Stimulation. Erhöhte Aktivität konnte auch im Cerebellum (Crus 1) festgestellt werden, allerdings bilateral (Abb. 15 E).

Auf subcorticaler Ebene konnten vier verschiedene Aktivierungscluster dargestellt werden. Ipsilateral zur Stimulation zeigte sich eine aktive Region im Hippocampus (Abb. 15 A). Der dorso-mediale sowie der ventrolaterale Anteil des laterodorsalen Thalamuskerns (LDVL, LDDM) wiesen einen erhöhten Stoffwechsel auf, während der LDVL bilateral erhöhte Aktivität aufweist (Abb. 15 B, C). Der paraventriculäre Thalamuskern zeigte ipsilateral ebenfalls einen höheren Stoffwechsel als das Umgebungsgewebe verglichen zu den Kontroll-Stimulationen (Abb. 15 D).

3.1.1.2 Vestibuläre Stimulation rechts (VR)

Die Kontrollstimulation wurde hierbei mit der rechtsseitigen vestibulären Stimulation verrechnet (VR vs. C). Das heißt, die Aktivitätsunterschiede errechnen sich aus der Voxelquantität. Die Differenz der PET-Messungen von Kontroll-Stimulation zu vestibulären Stimulation ergibt die Aktivierungscluster.

Auf cerebro-corticaler Ebene zeigten sich drei deutliche Aktivierungscluster: im primären somatosensorischen Cortex (S1) (Abb. 16 A), im granulären Inselcortex (Abb. 16 B) und im dorsalen intermediären entorhinalen Cortex (Abb. 16 C). Alle Aktivierungscluster befinden sich ebenso links cortical, demnach hier aber kontralateral zur Stimulation.

Subcortical verursachte die vestibuläre Stimulation ebenfalls zwei Aktivierungscluster: Amygdala (Abb. 16 D) und der präoptische Nucleus (Abb. 16 E). Das Aktivierungscluster der Amygdala befindet sich kontralateral zur stimulierten Seite, während das des lateralen präoptischen Nucleus rechtshemispherisch, also ipsilateral zur stimulierten Seite aktiv erschien.

3.1.2 Deaktivierungscluster

3.1.2.1 Vestibuläre Stimulation links (VL)

Bei den Deaktivierungsclustern handelt es sich um Areale, deren Glukosemetabolismus niedriger ist als der Umgebungsstoffwechsel im Vergleich mit den Kontroll-Stimulationen.

Subcortical fanden wir eine Deaktivierung im ventralen thalamischen reuniens Nucleus (Abb. 17 C) sowie in der Amygdala (Abb. 17 A).

Im Hirnstamm wiesen der Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus (Abb. 17 B) und der mittlere cerebelläre Penduncel (Abb. 17 D) (beide kontralateral zur Stimulation) eine verringerte Aktivität auf (siehe Abb. 17 B).

Im Cerebellum zeigten die Paraflocculi (bilateral) (Abb. 17 B) und die Crus 2-Region (Abb. 17 E) einen niedrigeren Stoffwechsel im Vergleich zu den Kontroll-Tieren.

3.1.2.2 Vestibuläre Stimulation rechts (VR)

Ein Deaktivierungsmuster zeigt sich hippocampal (Abb. 18 C). Zwei Deaktivierungscluster konnten auf Hirnstammniveau gefunden werden. Hier wiesen der dorsolaterale Lemniscus und der dorsale tegmentale Nucleus eine verringerte Stoffwechselaktivität auf, kontralateral (Abb. 18 A, B). Im Cerebellum fanden wir ein Deaktivierungscluster in der Crus 1-Region, ipsilateral (Abb. 18 D).

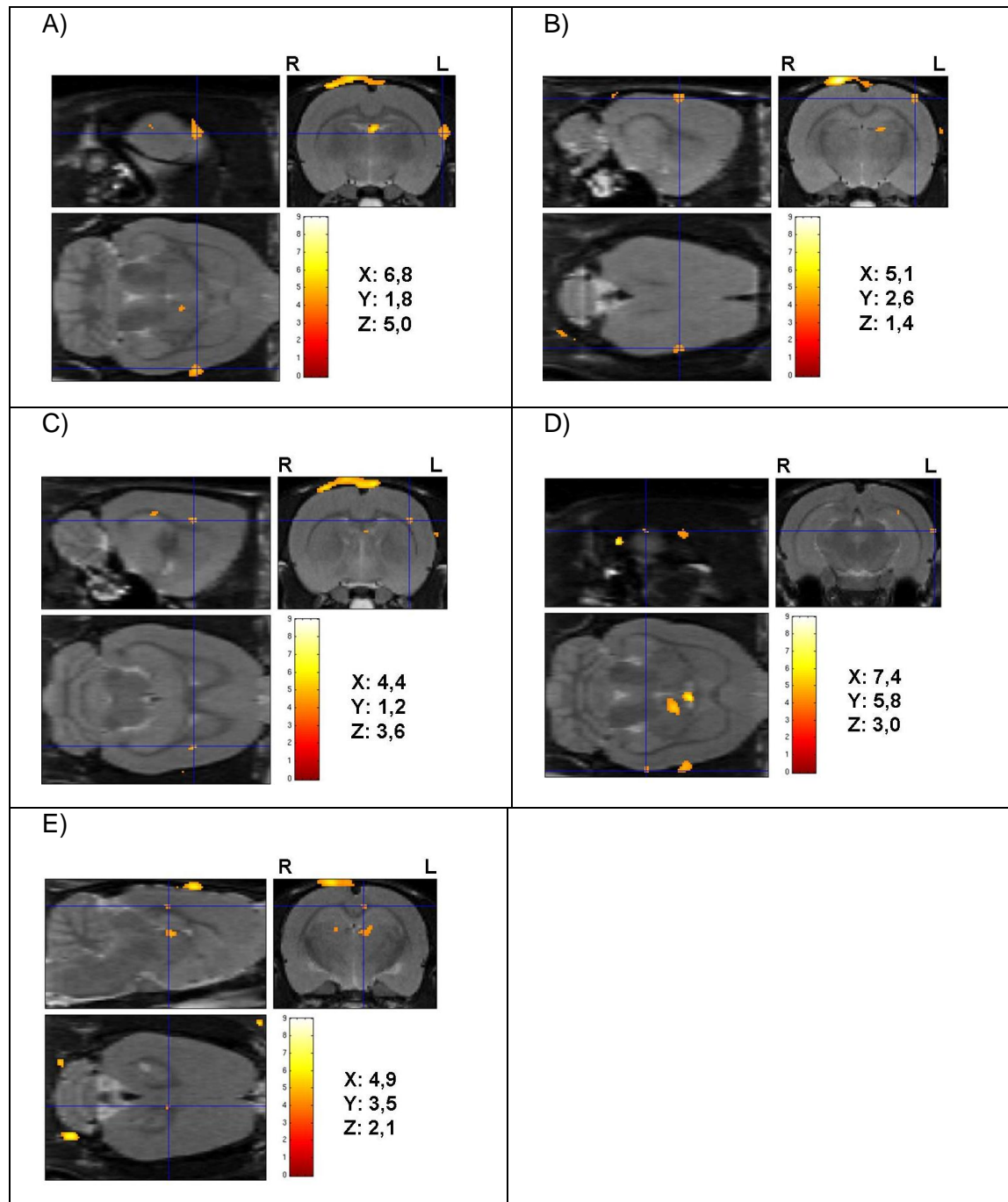


Abb. 14: Cerebro-corticales Areale der vestibulären Verschaltung nach *linksseitiger* vestibulärer Stimulation (VL vs. C).

Aktivierung ipsilateral (linkshemisphärisch): A) sekundärer somatosensorischer Cortex, S2, B) und C) Areale im primären somatosensorischen Cortex (S1), D) auditorischer Cortex, E) anteriorer cingulärer Cortex. Die Koordinaten beziehen sich in Millimetern auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 2007 (X: lateral; Y: rostral zu Bregma; Z: craniocaudal).

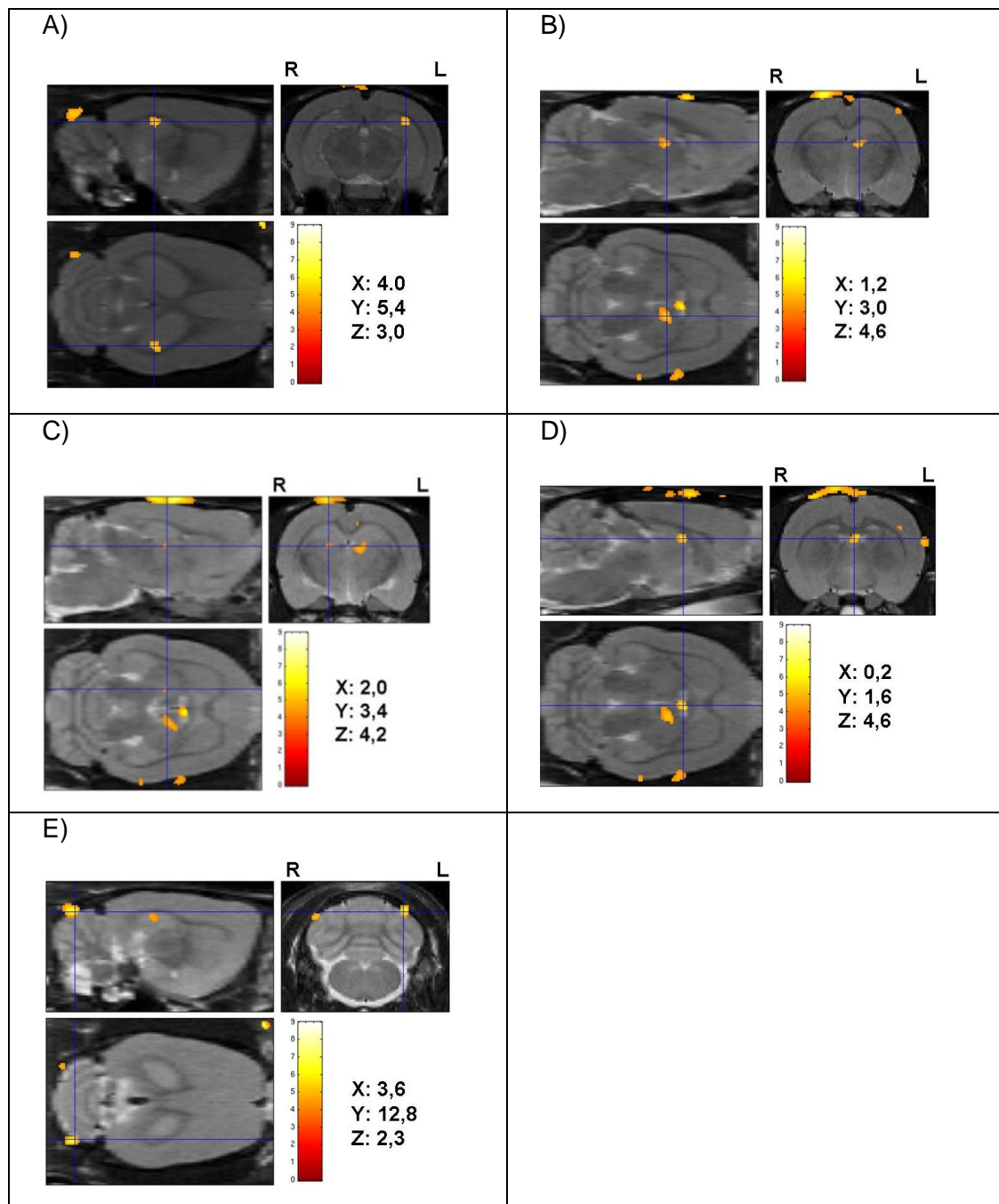


Abb. 15: Subcorticales Areale nach *linksseitiger* vestibulärer Stimulation (VL vs. C).

Aktivierung: A) ipsilateral (linkshemisphärisch) Hippocampus, B) ipsilateral (linkshemisphärisch) LDDM: latero-dorsaler thalamischer Nucleus, dorsomedialer Anteil, C) bilaterale Aktivierung des LDVL: ventro-lateral Anteil des latero-dorsalen thalamischen Nucleus, D) ipsilateral (linkshemisphärisch) anteriorer paraventriculärer thalamischer Nucleus, E) bilaterale Aktivierung von Crus 1, Cerebellum. Die Koordinaten beziehen sich in Millimetern auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 2007 (X: lateral; Y: rostral zu Bregma; Z: craniocaudal).

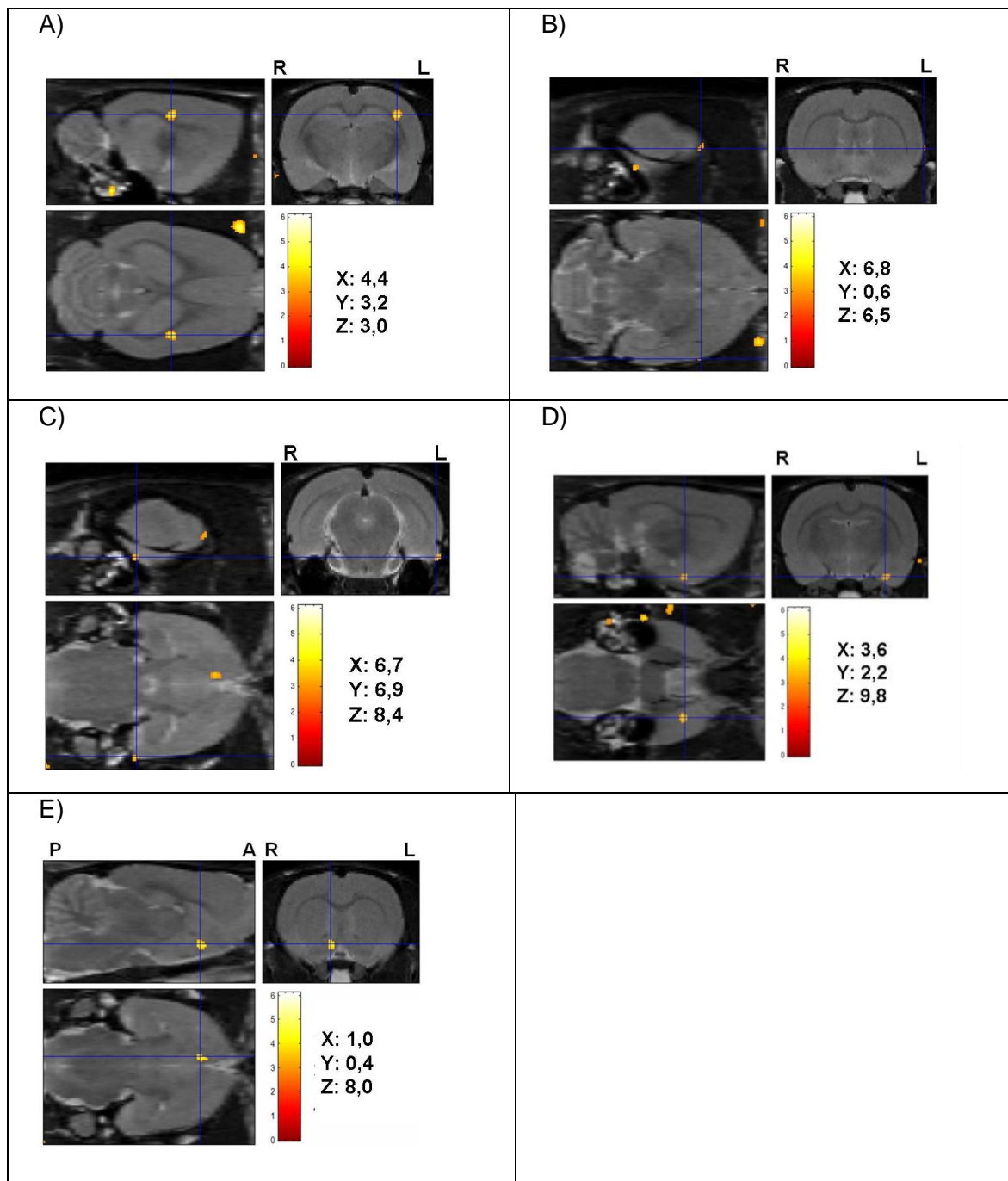


Abb. 16: Cerebro-corticale und subcorticale Areale nach *rechtsseitiger* vestibulärer Stimulation (VR vs. C). Aktivierung: A) kontralateral (linkshemisphärisch) primärer somatosensorischer Cortex (S1), B) kontralateral (linkshemisphärisch) granulärer insulärer Cortex, C) kontralateral (linkshemisphärisch) dorsaler intermediärer entorhinaler Cortex, D) kontralateral (linkshemisphärisch) Amygdala, E) ipsilateral (rechtshemisphärisch) präoptischer Nucleus. Die Koordinaten beziehen sich in Millimetern auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 2007 (X: lateral; Y: rostral zu Bregma; Z: craniocaudal).

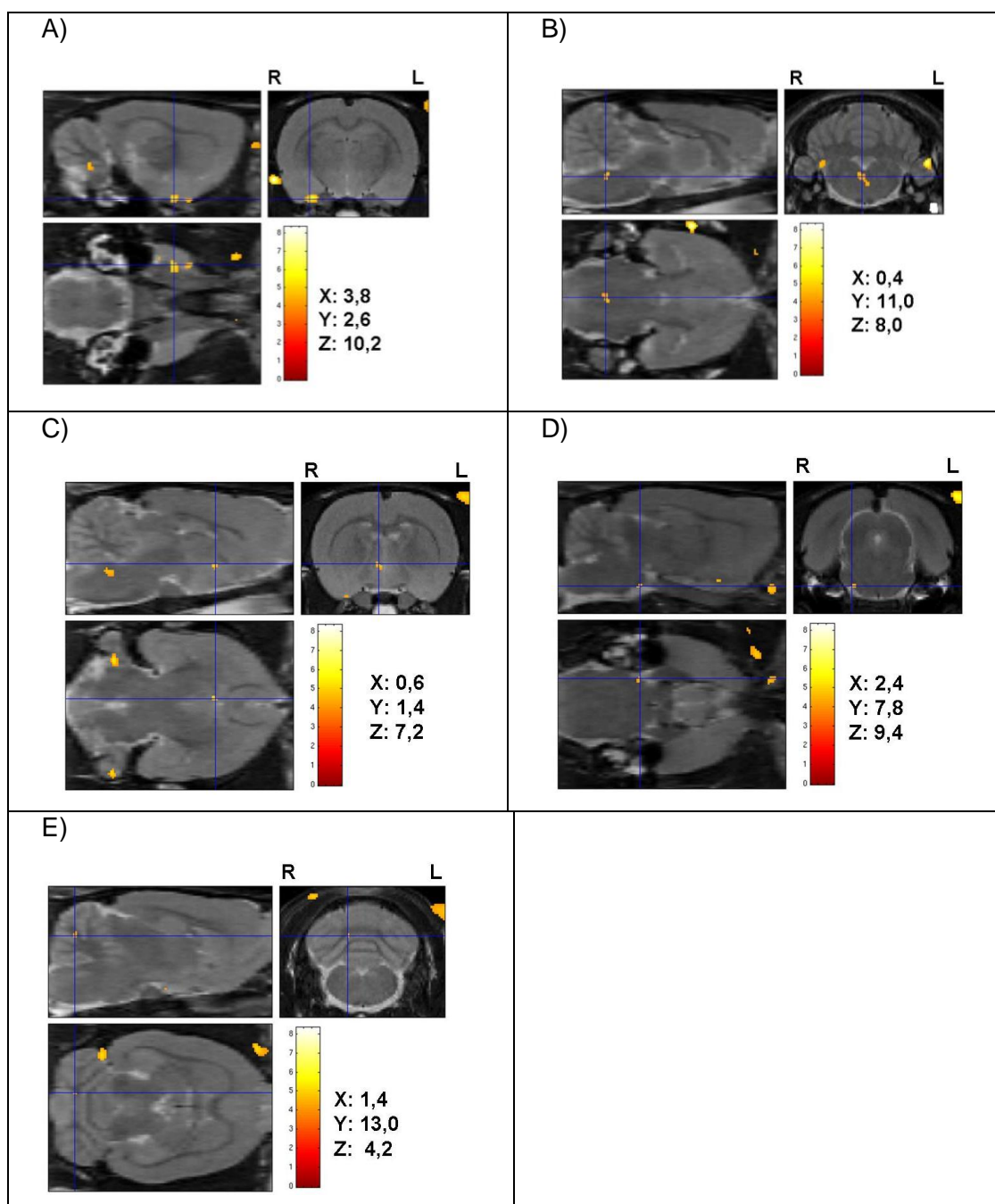


Abb. 17: Cerebro-corticales und subcorticales Areale nach *linksseitiger* vestibulärer Stimulation (VL vs. C). Deaktivierung: A) kontralateral (rechtshemispherisch) Amygdala, B) bilateral cerebelläre Paraflocculi und der caudale interstitiale Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus, C) kontralateral (rechtshemispherisch) Nucleus reuniens, D) kontralateral (rechtshemispherisch) mittlerer cerebellärer Penduncel, E) kontralateral (rechtshemispherisch) Crus 2. Die Koordinaten beziehen sich in Millimetern auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 2007 (X: lateral; Y: rostral zu Bregma; Z: craniocaudal).

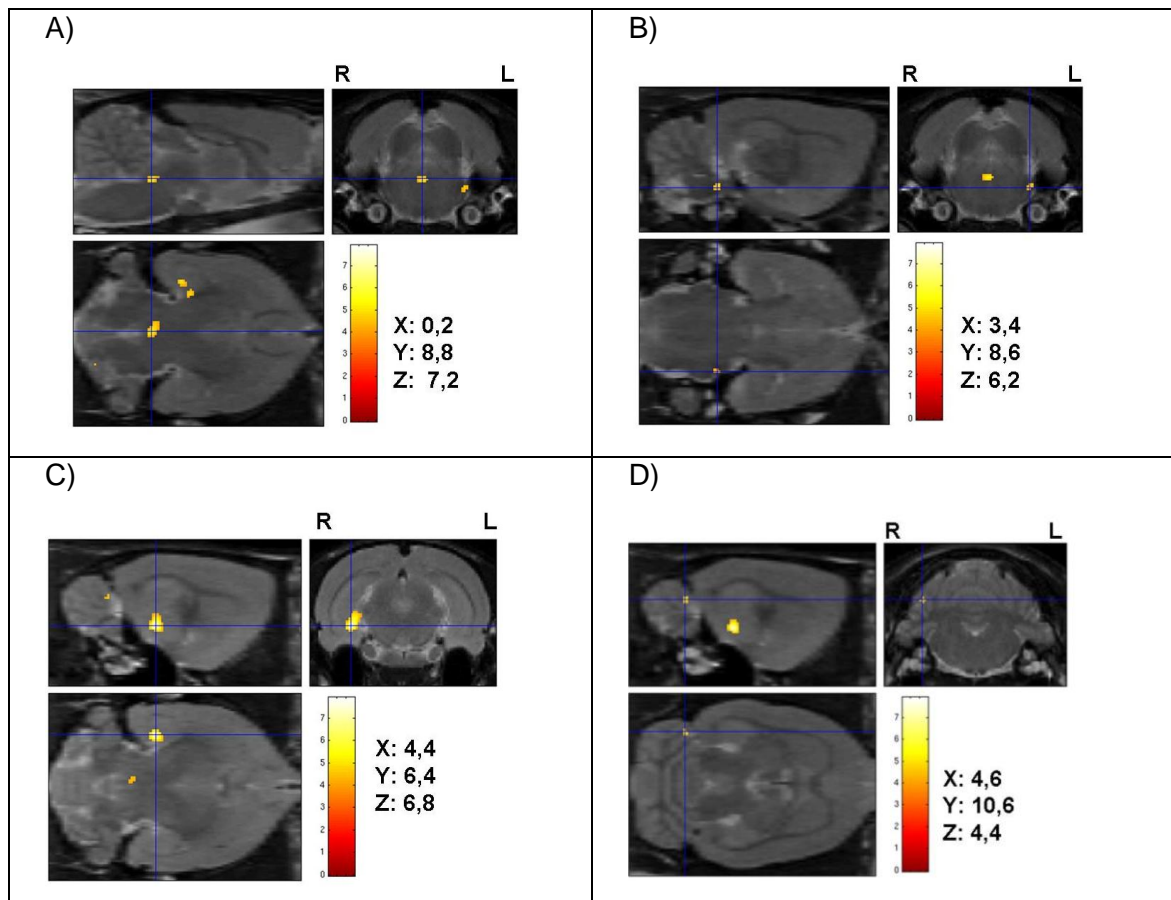


Abb. 18: Cerebro-corticale und subcorticale Areale nach *rechtsseitiger* vestibulärer Stimulation (VR vs. C). Deaktivierung: A) Nucleus tegmentalis dorsalis, B) dorso-lateraler Lemniscus (kontralateral), C) Hippocampus, D) Crus 1 (ipsilateral). Die Koordinaten beziehen sich in Millimetern auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 2007 (X: lateral; Y: rostral zu Bregma; Z: craniocaudal).

	VL vs. C	VR vs. C
Aktivierungscluster	S1, S2, S1/S2, Hippocampus, auditorischer Cx., anteriorer cingulärer Cx., LDDM, LDVL (bilateral), paraventriculärer Ncl., Crus 1 (bilateral)	S1, Insel Cx., entorhinaler Cx., Amygdala, präoptischer Ncl. (rechtscortical)
Deaktivierungscluster	Amygdala (rechtscortical), Paraflocculi (bilateral), medialer longitudinaler Fasciculus, reuniens Ncl. (rechtscortical), mittlerer crebellärer Penduncel, Crus 2 (rechtscortical),	Ncls. tegmentalis dorsalis, dorso-lateraler Lemniscus (linkscortical), Hippocampus (rechtscortical), Crus 1 (rechtscortical)

Tab. 1: Zusammenfassung der Aktivierungs- und Deaktivierungscluster. Wenn nicht anders angegeben linkscortical.

3.2 Neuronales Tracing

Es wurden Schnitte von 15 Ratten ausgewertet. Als anterograder Tracer diente Fluororuby (FR) oder PHA-L. Als Injektionsorte wurden thalamische Kerne ausgesucht, die in der Literatur als vestibulär assoziiert vorgeschlagen werden, sowie Kerne, die in der vorangegangenen PET-Studie 1 als vestibulär verschaltend identifiziert wurden.

Zum retrograden Tracing wurde Fluorogold (FG) verwendet, das in cerebro-corticale Gehirnregionen injiziert wurde, vollständig basierend auf den Ergebnissen aus PET-Studie 1 (primärer somatosensorischer Cortex, S1; anteriorer cingulärer Cortex).

Die Injektionsmenge betrug jeweils zwischen 200 und 500 nl.

Fixiert wurde das Gewebe mittels PLP-Perfusion. Anschließend wurden Gefrierschnitte angefertigt. Diese konnten dann im Falle von nicht autofluoreszierenden Tracern (PHA-L) mit den entsprechenden Primär- und Sekundärantikörpern immunhistochemisch weiter verarbeitet werden.

Bei Fluororuby und Fluorogold handelt es sich um Autofluoreszenzmarker, die keiner weiteren Behandlung bedurften.

3.2.1 Retrogrades Tracing

Fluorogold wurde in cerebro-corticale Bereiche injiziert (S1, anteriorer cingulärer Cortex). Der Transport des Tracers erfolgt axonal retrograd und führt somit zu Markierungen neuronaler Zellkörper (Somata).

3.2.1.1 Primärer somatosensorischer Cortex (S1)

Nach Injektion in den primären somatosensorischen Cortex (siehe Abb. 19) zeigten sich im Bereich der Thalamuskern ipsilateral zur Injektion retrograd markierte Somata. Diese wurden mittels des stereotaktischen Atlanten von Paxinos und Watson als Nucleus ventralis posterolateralis (VPL), Nucleus ventralis posteriomedialis (VPM), Nucleus ventrolateralis (VL) und posteriore Nuclei (PO) identifiziert (siehe Abb. 20, 21, 22, 23).

Des Weiteren wurden retrograd markierte Neurone in der granulären, agrapulären und disgranulären Inselrinde (siehe Abb. 24) identifiziert. In der sekundären Region des auditorischen Cortexes sowie im Locus coeruleus (LC), einem Kerngebiet der Formatio reticularis (siehe Abb. 25), waren retrograd markierte Neurone zu finden.

Kontralateral zur Injektion zeigten sich markierte Somata im primären somatosensorischen Cortex.

3.2.1.2 Anteriorer cingulärer Cortex

Retrograde Markierung fand sich in den Neuronen des ipsilateral zum Injektionsort gelegenen laterodorsalen Nucleus (LDDM) des Thalamus (siehe Abb. 26). Weiterhin wiesen einige Regionen von granulären und disgranulären Inselcortexes retrograde Markierungen auf.

3.2.2 Anterogrades Tracing

Das anterograde Tracing diente dem Nachweis von thalamo-corticalen Verbindungen. Verwendete Tracer waren Fluororuby (FR) und PHA-L (Phaseolus vulgaris Leucoagglutinin). Diese werden anterograd axonal transportiert und markieren somit Terminale der Axone. Sie wurden in verschiedene Kerne des Thalamus injiziert.

3.2.2.1 Nucleus laterodorsalis, dorsomedialer Anteil (LDDM)

Ausgehend vom Nucleus laterodorsalis konnten Fluororuby-markierte terminale Felder im anterioren cingulären Cortex mittels Fluoreszenzmikroskopie detektiert werden (siehe Abb. 27).

3.2.2.2 Nucleus ventralis posteromedialis/Nucleus ventralis posterolateralis (VPM/VPL)

In diese thalamischen Kerne wurde PHA-L injiziert. Terminale Felder wurden daraufhin im primären somatosensorischen Cortex (siehe Abb. 27 B), im anterioren cingulären Cortex und im Inselcortex gefunden. Des Weiteren fanden sich markierte präsynaptische Endigungen im auditorischen Cortex.

3.2.2.3 Nucleus parafascicularis (PF)

Nach Injektion in den parafasciculären Nucleus konnte Fluoreszenz im posterioren Anteil der agranulären Inselrinde und dem Corpus amygdaloideum festgestellt werden (siehe Abb. 28). Zusätzlich fanden sich Fluoreszenz-markierte terminale Felder im entorhinalen Cortex und in der CA1-Region des Hippocampus. Auch im primären somatosensorischen Cortex waren markierte terminale Felder zu finden.

Anterograder Tracer	Injektionsort	Markierte Strukturen
PHA-L, FR	PF	agranulärer Inselcortex post. Teil, CA1 (Hippocampus), Corpus amygdaloideum, entorhinaler Cortex, S1
PHA-L	VPM/VPL	Inselcortex, anteriorer cingulärer Cortex, audit. Cortex
FR	LDDM	Anteriorer cingulärer Cortex
Retrograder Tracer	Injektionsort	Markierte Strukturen
FG	S1	VPL, VPM, VL, Po, Granulärer und dysgranulärer Inselcortex, auditor. Cortex, LC, S1 (kontralateral)
FG	Anteriorer cingulärer Corte	LDDM, granulärer und disgranulärer Insel Cortex

Tab. 2: Tracing: Injektionsstelle und Markierungen.

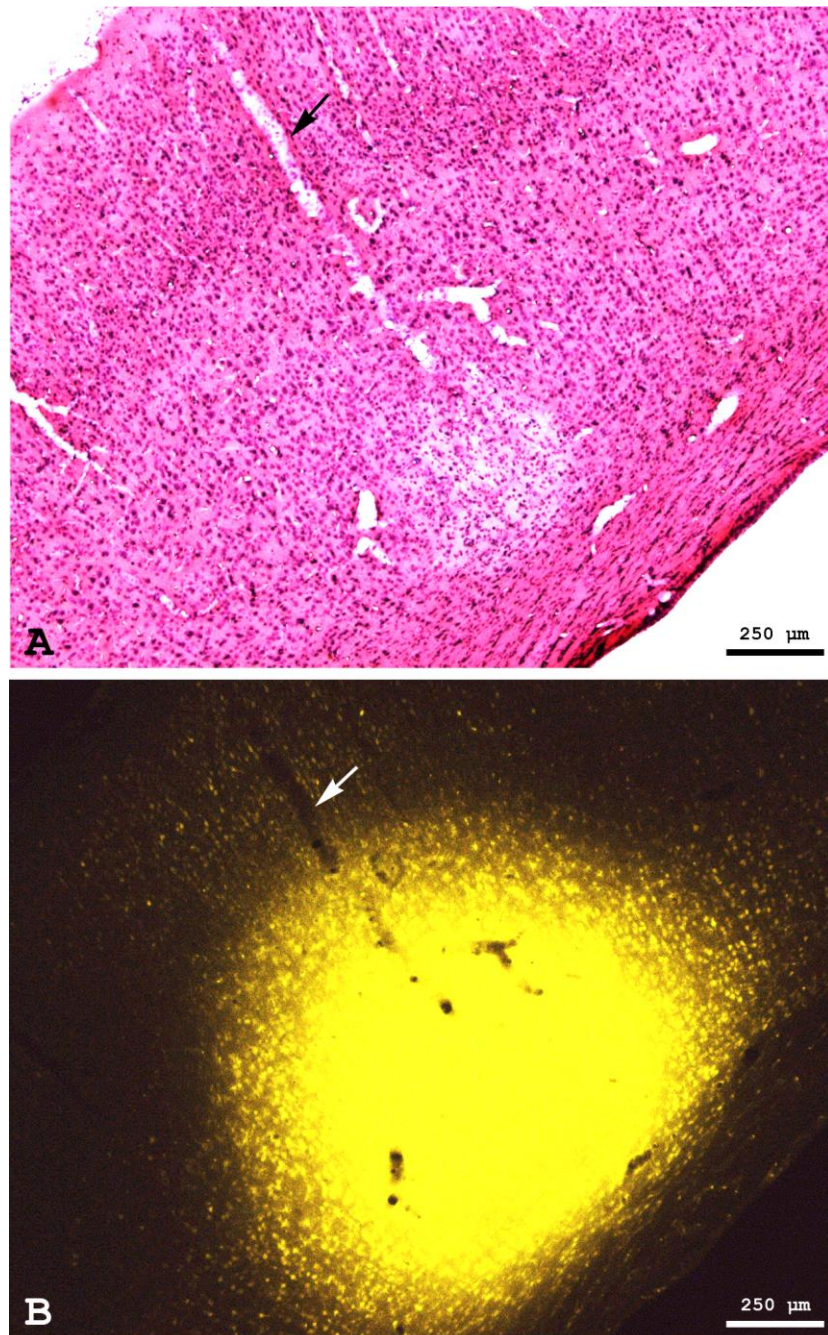


Abb. 19: Fluorogold-Markierung. A) primärer somatosensorischer Cortex; HE-Färbung. B) Derselbe Schnitt: Fluorogoldinjektion. Der Pfeil markiert jeweils den Stichkanal. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

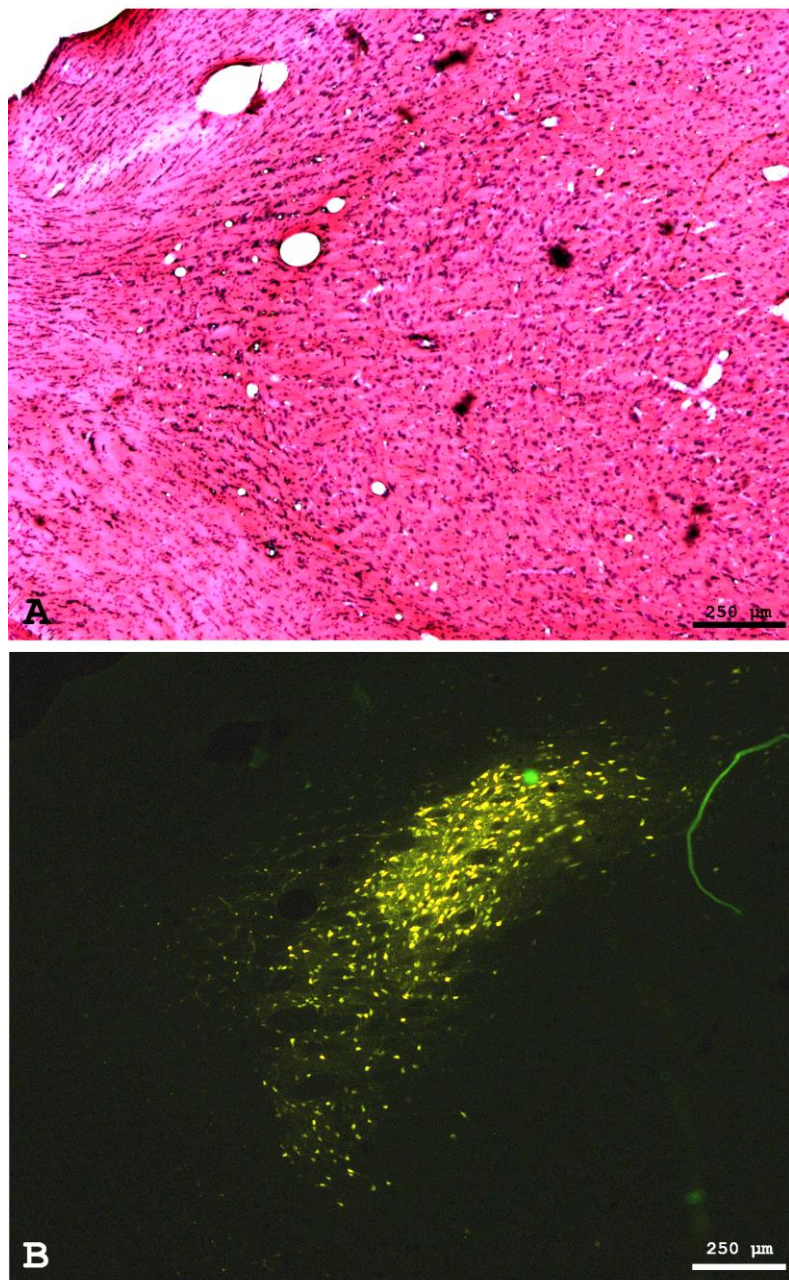


Abb. 20: Fluorogold-Markierung. A) ventraler Thalamus; HE-Färbung. B) Derselbe Schnitt, Fluorogold-Markierung neuronaler Somata im Nucleus ventralis posteromedialis und im Nucleus ventralis posterolateralis. Die Markierungen fanden sich nur ipsilateral zur Injektion. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

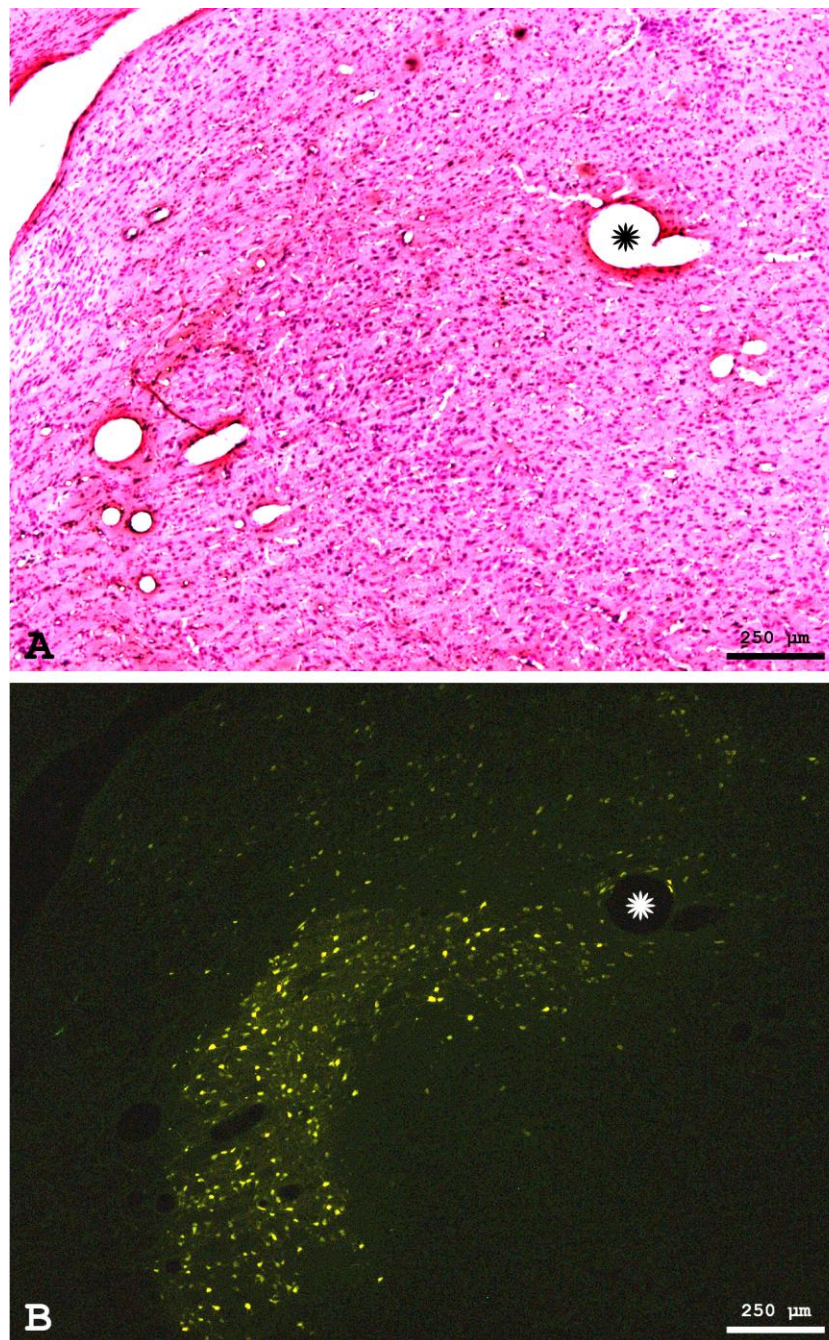


Abb. 21: Fluorogold-Markierung. A) HE-Färbung. B) Derselbe Schnitt, Fluorogold-Markierungen ipsilateral zur Injektion im Nucleus ventralis posteromedialis, im Nucleus ventralis posterolateralis und in den posterioren Nuclei. Der Stern kennzeichnet jeweils dieselbe Struktur. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

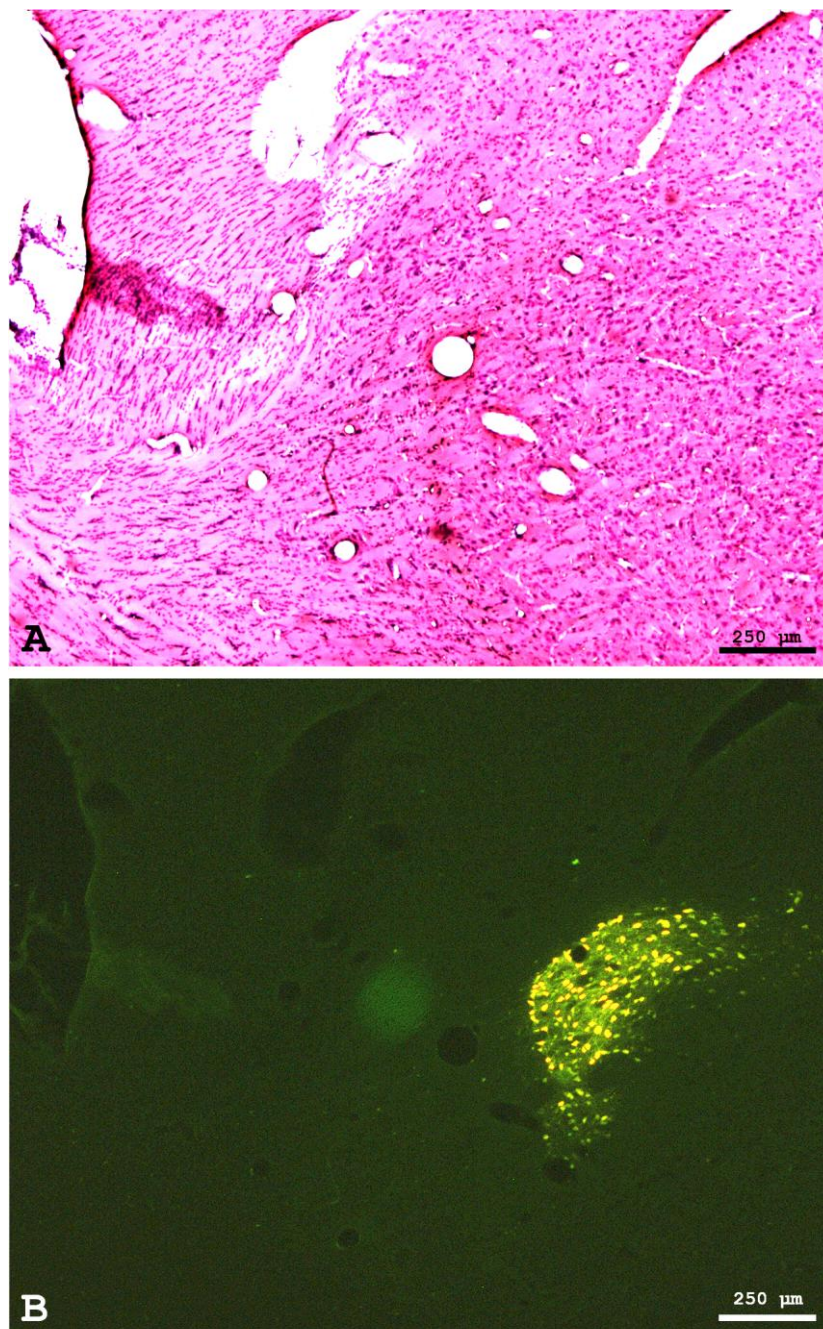


Abb. 22: Fluorogold-Markierung. A) HE-Färbung. B) Derselbe Schnitt, Fluorogold-Markierungen in den posterioren Nuclei ipsilateral zur Injektion. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

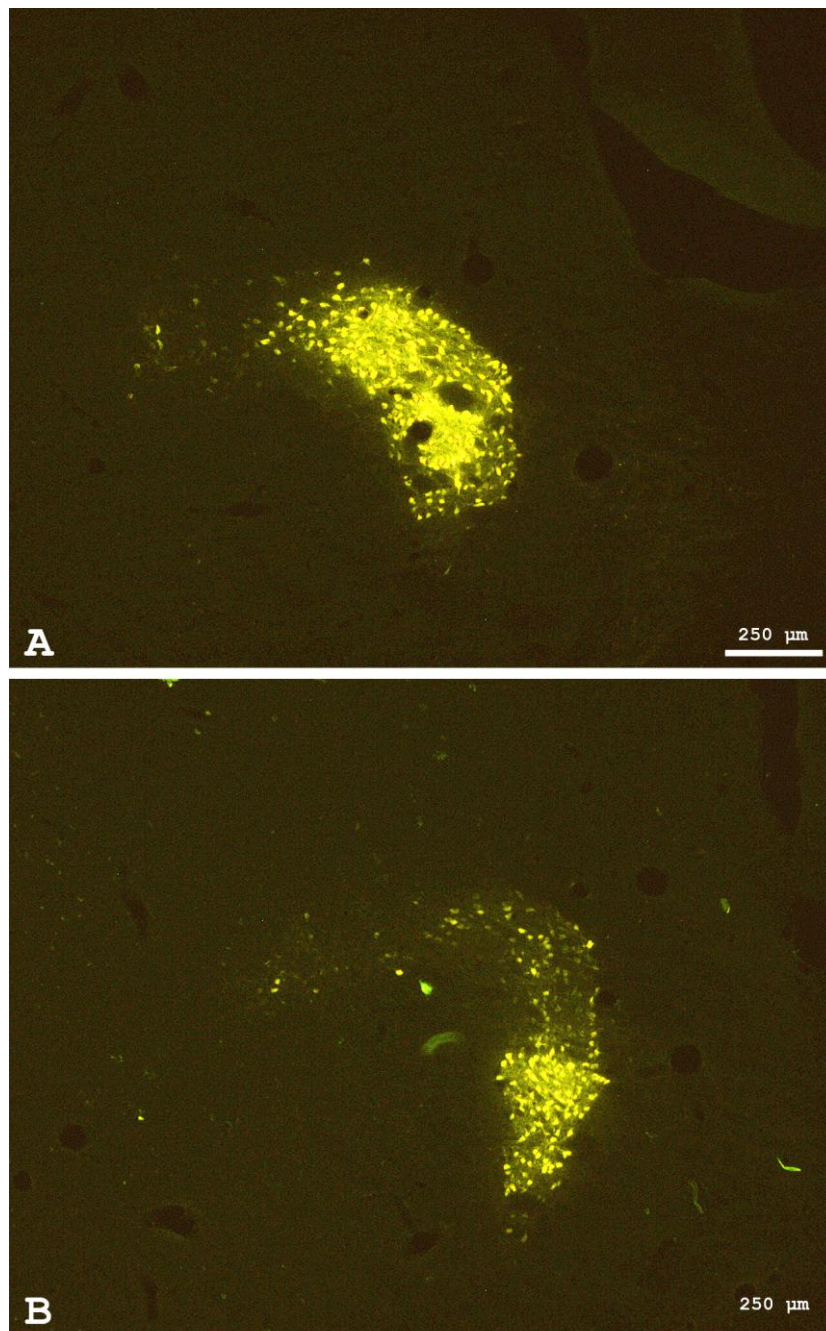


Abb. 23: Fluorogold-Markierung. A) Posteriore thalamische Nuclei (PO). Dorsal ist oben, medial ist links.

B) Nucleus ventralis posteromedialis und posteriore Nuclei, deutlich weiter posterior im Vergleich zu Bild A; die dichtere Neuronenpopulation ist dem VPM zuzuordnen, der schweifartige Anteil gehört zu den PO. Die Markierungen wurden jeweils nur ipsilateral zur Injektion gefunden. Dorsal ist oben, medial ist links.

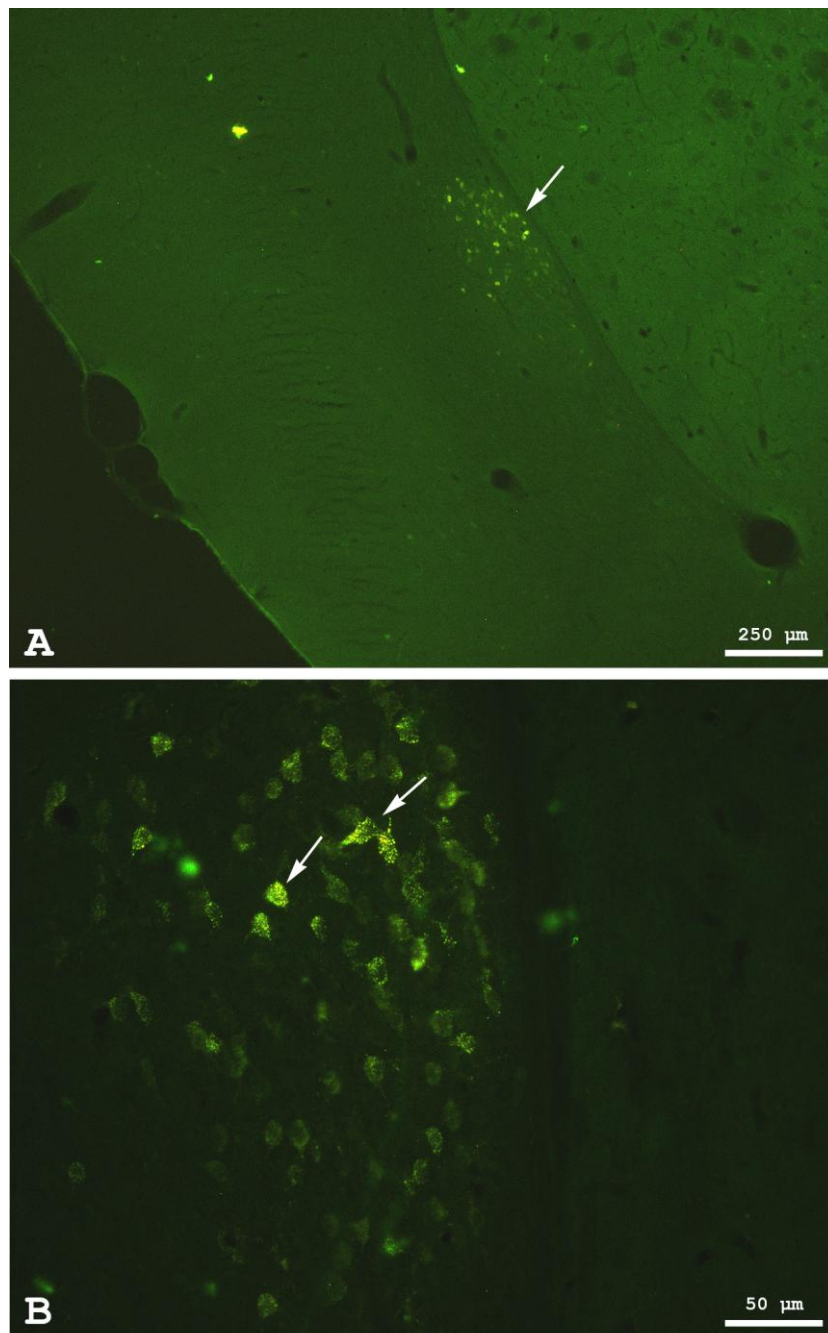


Abb. 24: Fluorogold-Markierung. A) Lateraler cerebraler Cortex. Im Inselcortex sind markierte Neurone zu erkennen (Pfeil). Dorsal ist oben, medial ist rechts. B) Die Ausschnittsvergrößerung eines parallelen Schnitts zeigt beispielhaft retrograd markierte neuronale Somata im Inselcortex (Pfeile). Markierte Neurone waren jeweils nur ipsilateral zur Injektion sichtbar. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

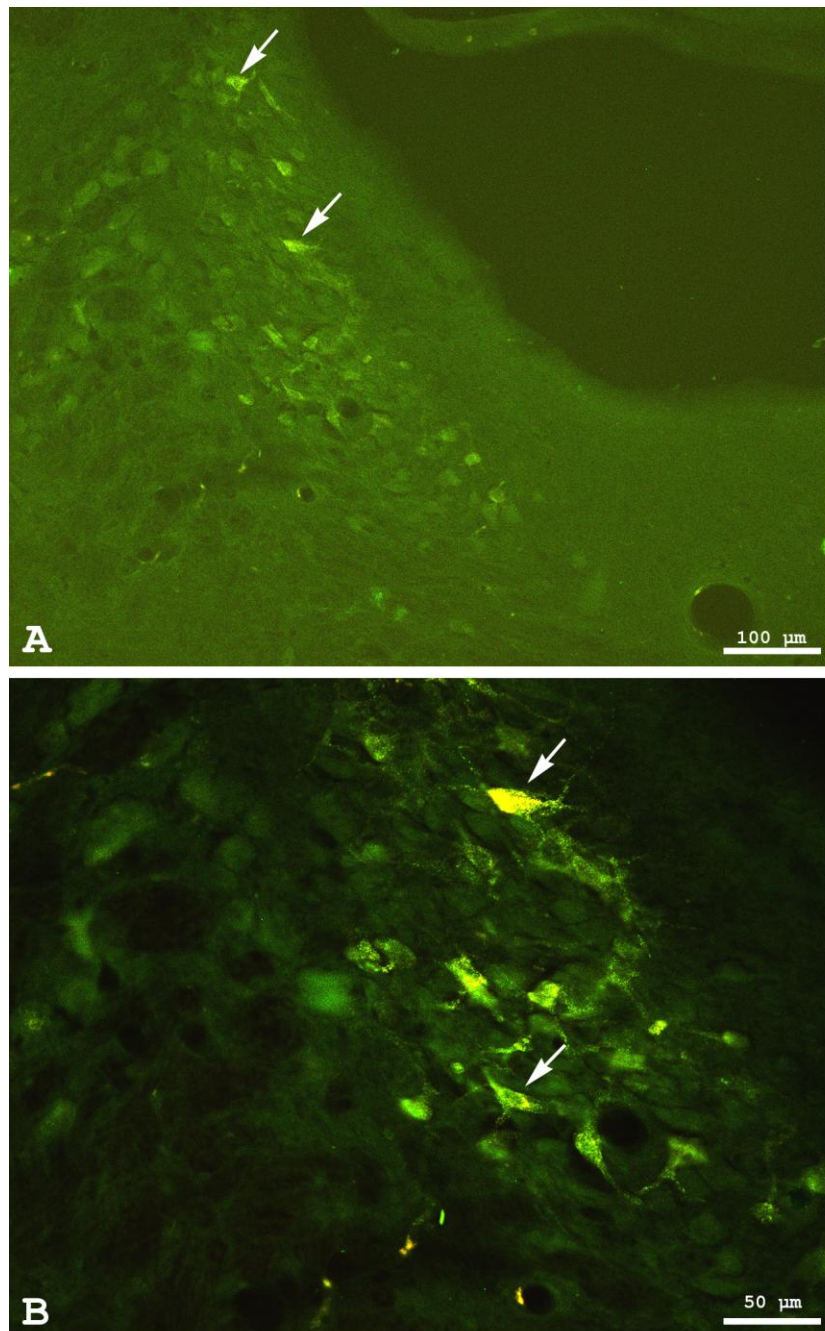


Abb. 25: Fluorogold-Markierung. A) Locus coeruleus. Die neuronalen Somata wurden nur ipsilateral zur Injektion markiert (Pfeile). B) Ausschnittsvergrößerung von A. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

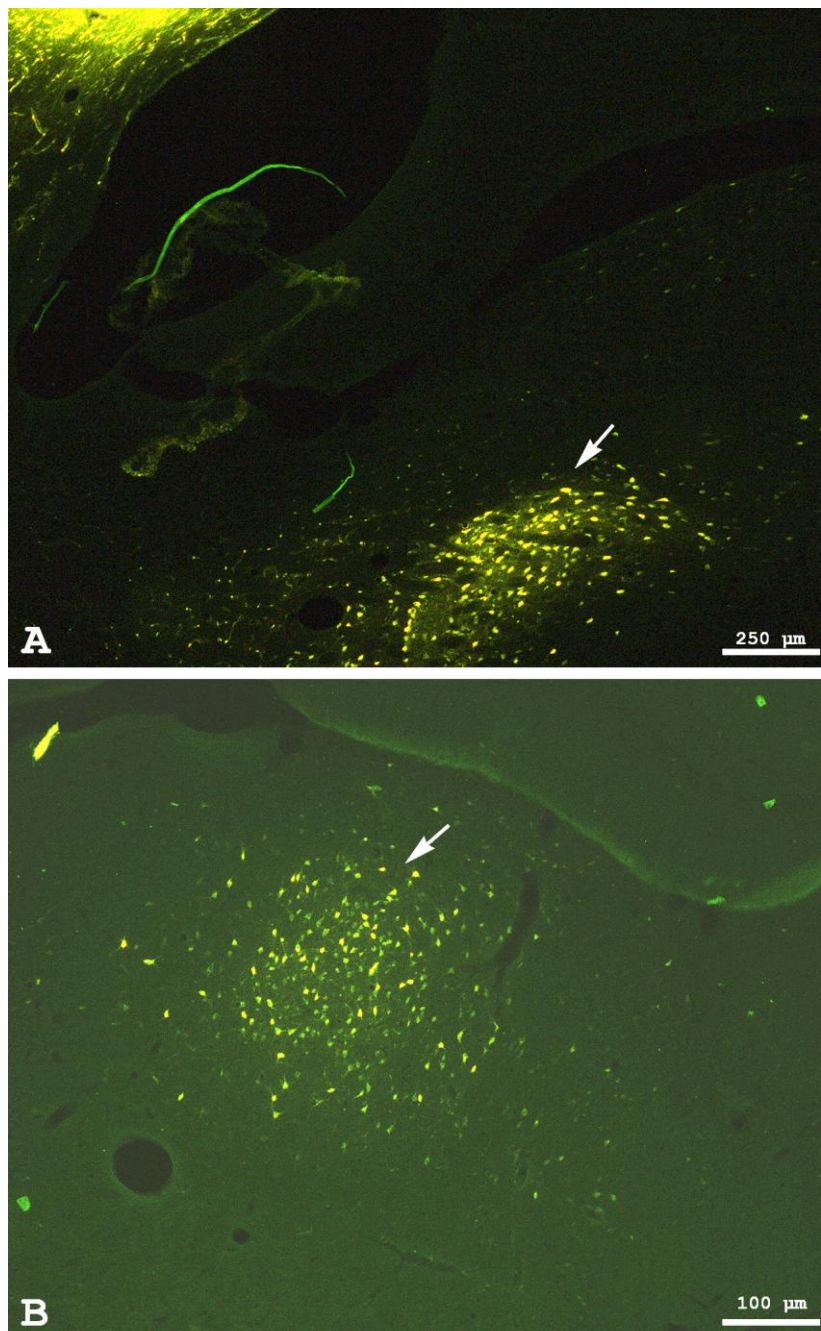


Abb. 26: Fluorogold-Markierung (LDDM). A) Neuronale Somata des Nucleus ventralis lateralis (Pfeil). Dorsal ist oben, medial ist rechts. B) Der Ausschnitt zeigt die markierten neuronalen Somata im Nucleus laterodorsalis, dorsomedialer Anteil (Pfeil) im Thalamus. Markierungen zeigten sich jeweils nur ipsilateral zur Injektion. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

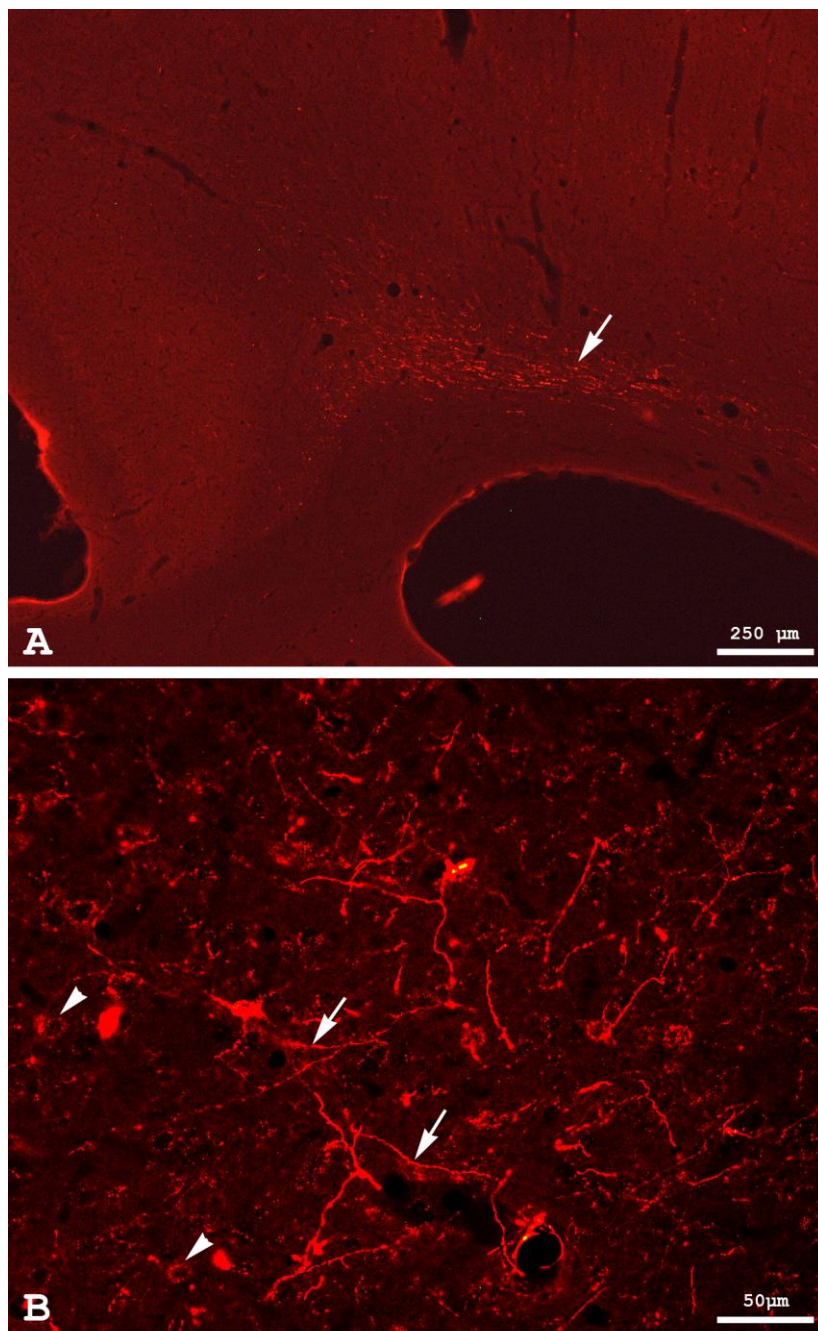


Abb. 27: A) PHA-L-Markierung. Terminalen (Pfeil) des anterioren cingulären Cortexes. Dorsal ist oben, medial ist links. B) Fluororuby-Markierung. Ausschnittsvergrößerung des primären somatosensorischen Cortexes. Sie zeigt die markierten terminalen Fasern (Pfeile) und präsynaptischen Endigungen (Pfeilspitze). Markierungen waren jeweils nur ipsilateral zur Injektion zu beobachten. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

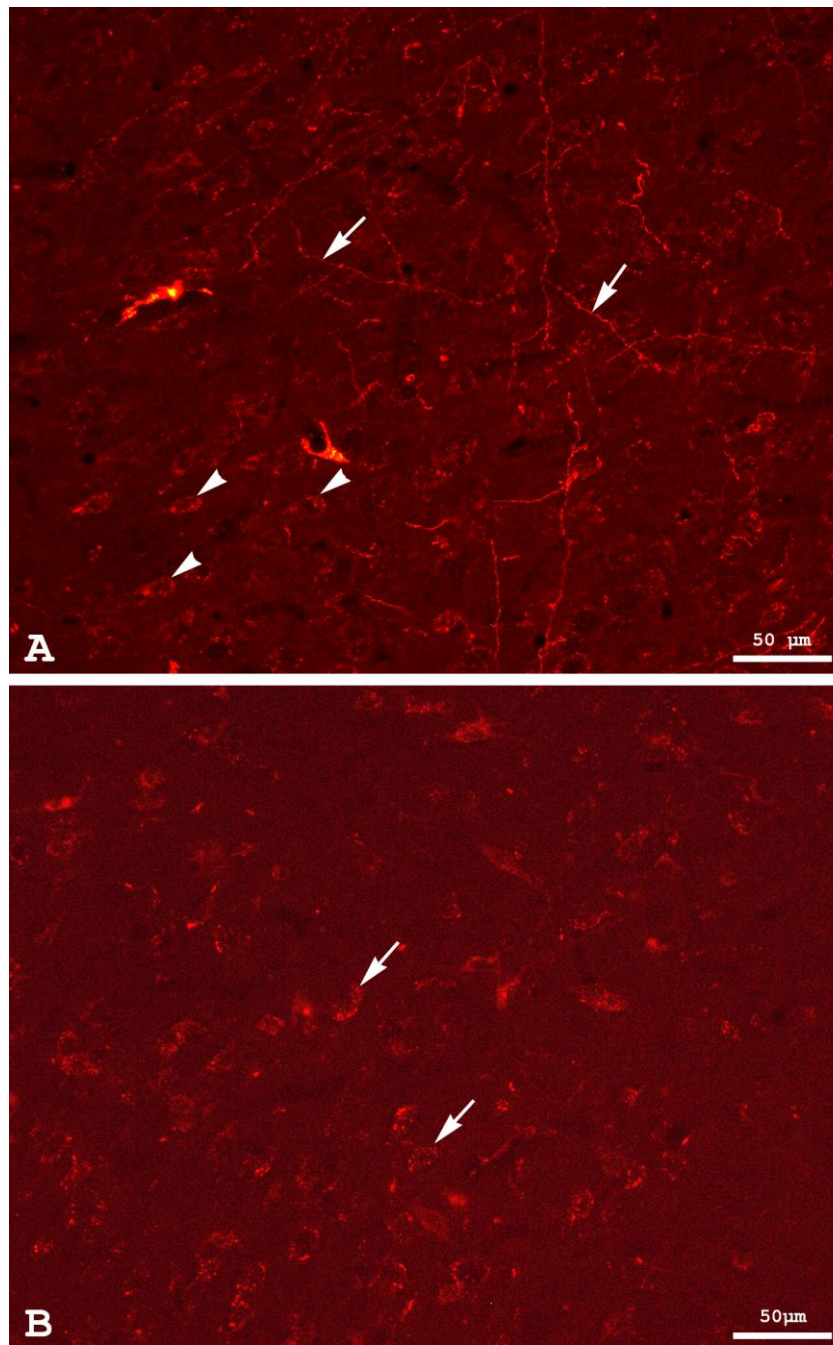


Abb. 28: Fluororuby-Markierung A) Inselcortex, terminale Felder (Pfeile) und präsynaptische Endigungen (Pfeilspitze). Dorsal ist oben, medial ist rechts. B) Corpus amygdaloideum. Die Pfeile zeigen beispielhaft auf die markierten präsynaptischen Endigungen. Markierte Terminale und präsynaptische Endigungen waren jeweils nur ipsilateral zur Injektion sichtbar. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

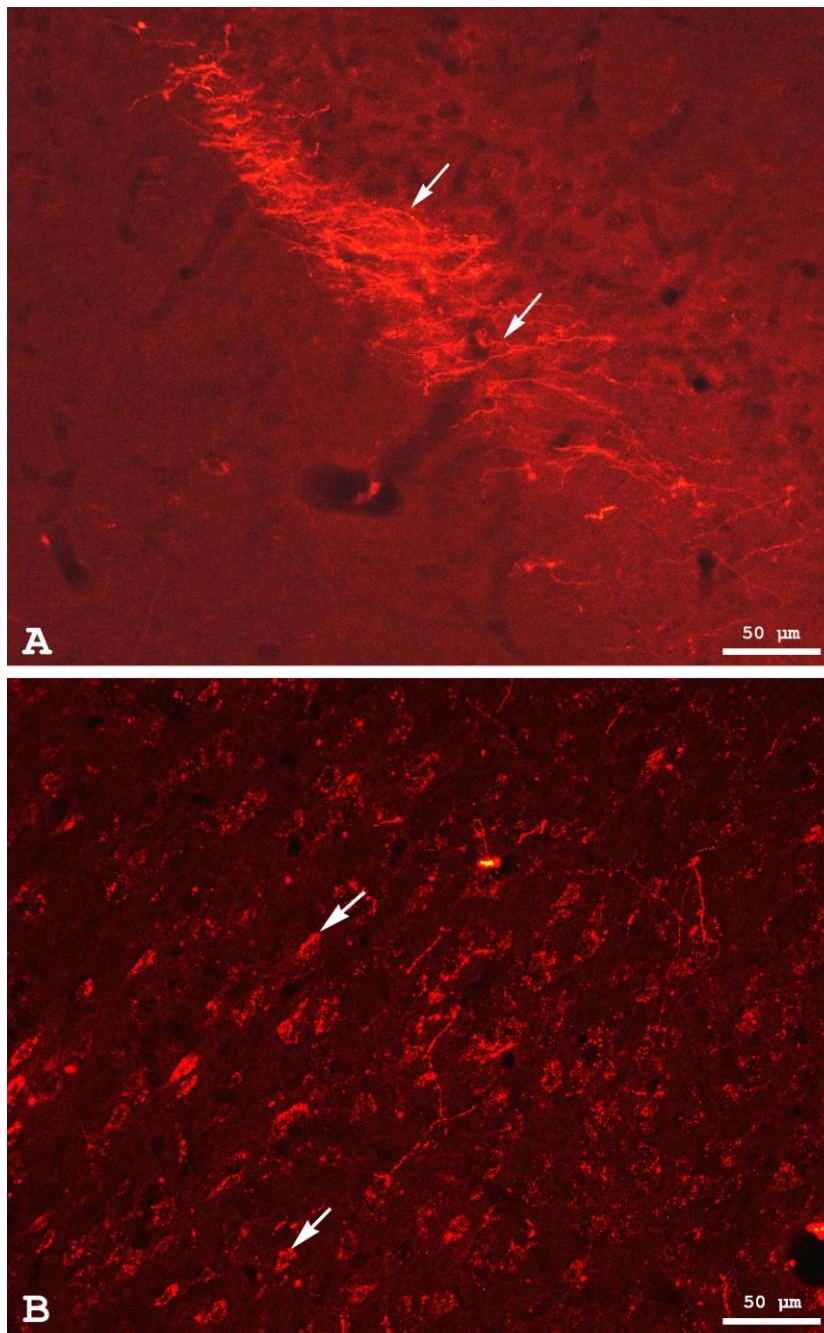


Abb. 29: A) PHAL-L-Markierung; CA1-Region des Hippocampus, markierte terminale Felder (Pfeile). Dorsal ist oben, medial ist links. B) Fluororuby-Markierung. Entorhinaler Cortex. Ansammlungen gefärbte präsynaptische Endigungen sind exemplarisch mit Pfeilen gekennzeichnet. Die markierten Strukturen waren jeweils nur ipsilateral zur Injektion zu beobachten. Dorsal ist oben, medial ist rechts.

3.3 Statistische Auswertung der Händigkeit

Alle zwölf Tiere aus Studie 1 wurden einem Händigkeitstest unterzogen und wiesen eine eindeutige Seitenpräferenz auf. Bei 25 Griffen in Folge bevorzugten fünf Tiere zu 100% die rechte Pfote, eines zu 96%. Linkshändigorientiert waren die anderen sechs Tiere; zwei zu 100%, eines zu 96%, zwei zu 84% und eines zu 76%.

Um die Händigkeitswahrscheinlichkeit statistisch zu untermauern wurden insgesamt 23 Tiere einem Händigkeitstest unterzogen. Alle Tests wurden dann statistisch mit einem T-Test bei einer Stichprobe ausgewertet. Dabei ergab sich ein p-Wert von 0,32; $p > 0,005$. Das bedeutet, dass das Signifikanzniveau von 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit nicht erreicht werden konnte. Damit ergibt sich, dass eine signifikante Seitenpräferenz bei Ratten prinzipiell nicht festgestellt wurde.

Test bei einer Stichprobe						
	Testwert = 0					
	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Händigkeit	1,016	22	,320	,17391	-,1809	,5288

Tab. 3: Statistische Auswertung der Händigkeitstests.

3.4 PET Studie 2: Das Verhalten zentral-vestibulärer Areale nach akuter und chronischer zentraler Läsion

3.4.1 Vergleich von Läsion vs. Sham-Läsion zu bestimmten Zeitpunkten nach Läsion (ungepaarte T-Tests)

Die Ergebnisse der ersten PET-Studie lassen den Schluss zu, dass es sich bei den thalamischen Kernen (LDDM), die erhöhte Stoffwechselaktivität unter vestibulärer Stimulation aufwiesen, um Strukturen handelt, die eine so genannte „Gate-Keeper-Funktion“ haben (Dieterich and Brandt, 2008). Die Thalamuskern sind bilateral aktiv, während (ein Verschaltungslevel höher) im corticalen Bereich nur noch eine linksseitige Aktivierung zu erkennen ist, unabhängig von der Seite der Stimulation.

Aus diesem Anlass wurde der linksseitige LDDM elektrolytisch entfernt, um die akute Wirkung dieser Störung und eventuelle Kompensationsmechanismen beobachten zu können.

Patientenstudien und tierexperimentelle Daten lassen vermuten, dass die vestibuläre Kompensation ihren Höhepunkt innerhalb der ersten sieben Tage nach der Läsion hat und zwischen drei und acht Wochen nach der Läsion so gut wie abgeschlossen ist (Dieringer, 1995, Ris et al., 1995, Vidal et al., 1998, Lacour, 2006). Unsere PET-Messintervalle bezogen sich deshalb auf einen, drei, sieben und zwanzig Tage nach der Läsion.

Gegeneinander gerechnet wurden Aktivitätscluster von lädierten Tieren gegen die sham-operierten Tiere. Die Auswertungen der Messungen ergaben folgendes Ergebnis:

Am Tag 1 nach der Läsion fanden wir eine deutliche Aktivierungssteigerung im Postsubiculum, ipsilateral zur Stimulation/Läsion. Ein zweites Cluster erhöhter Stoffwechselaktivität fand sich in den tiefen Schichten des Colliculus superiors ebenfalls ipsilateral zur Stimulation/Läsion (siehe Abb. 30 A, B).

Am dritten Tag nach der Läsion zeigte sich ein Cluster erhöhter Aktivität im kontralateral zur Stimulation/Läsion gelegenen medialen Teil des Corpus geniculatum (siehe Abb. 30 C).

Nach einer Woche war der ipsilaterale entorhinale Cortex die Region mit dem höchsten Stoffwechsel im Vergleich zu sham-operierten Tieren am gleichen Tag nach der Operation (siehe Abb. 30 D).

Im chronischen Verlauf, nach 20 Tagen, wies die kontralaterale subthalamische Struktur Zona incerta einen erhöhten Stoffwechsel auf (siehe Abb. 31 A).

Es wurden keine Deaktivierungscluster bei dieser Analyse gefunden.

Die Zusatzanalysen, in denen alle Zustände der sham-operierten Tiere mit den Messungen aller Tiere im intakten Zustand unter vestibulärer Stimulation und umgekehrt verglichen wurden (Abb. 31 B und C), wurden der Vollständigkeit halber hinzugefügt, gehen aber nicht in diese Auswertung mit ein.

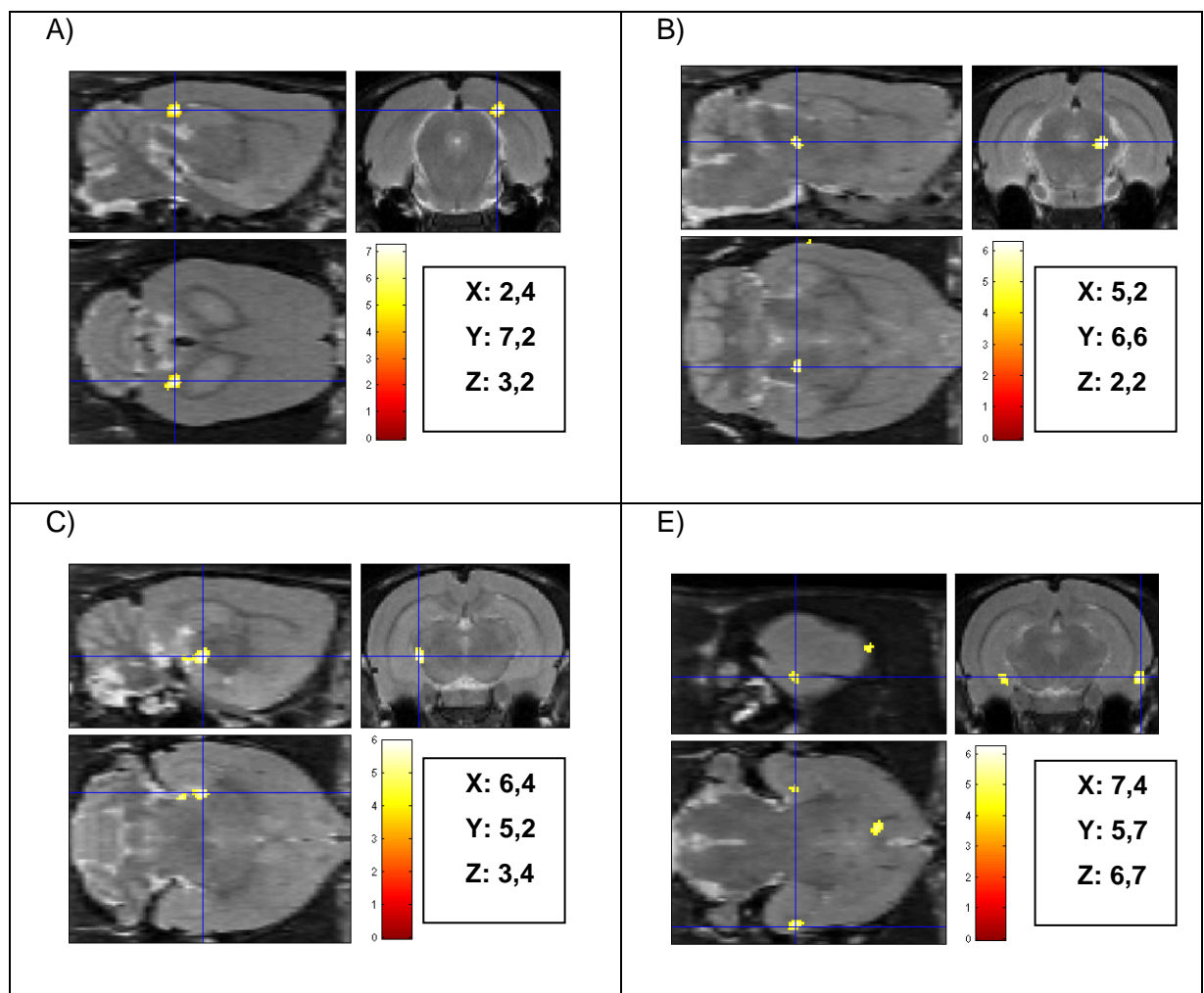


Abb. 30: Erhöhte Aktivität unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten Tieren mit thalamischer Läsion mit dem Aktivitätszustand der Sham-Läsionen unter vestibulärer Stimulation.

A) 1d pOP vs. SL, Postsubiculum ipsilateral; B) 1d pOP vs. SL, Colliculus superior ipsilateral; C) 1d pOP vs. SL, Corpus geniculatum medialis kontralateral; D) 7d pOP vs. SL, entorhinaler Cortex ipsilateral. Alle Analysen basieren auf zwei Stichproben T-Tests. Die Koordinaten beziehen sich auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenshirnatlas, 6. Auflage (X: lateral; Y: rostral von Bregma; Z: craniocaudal).

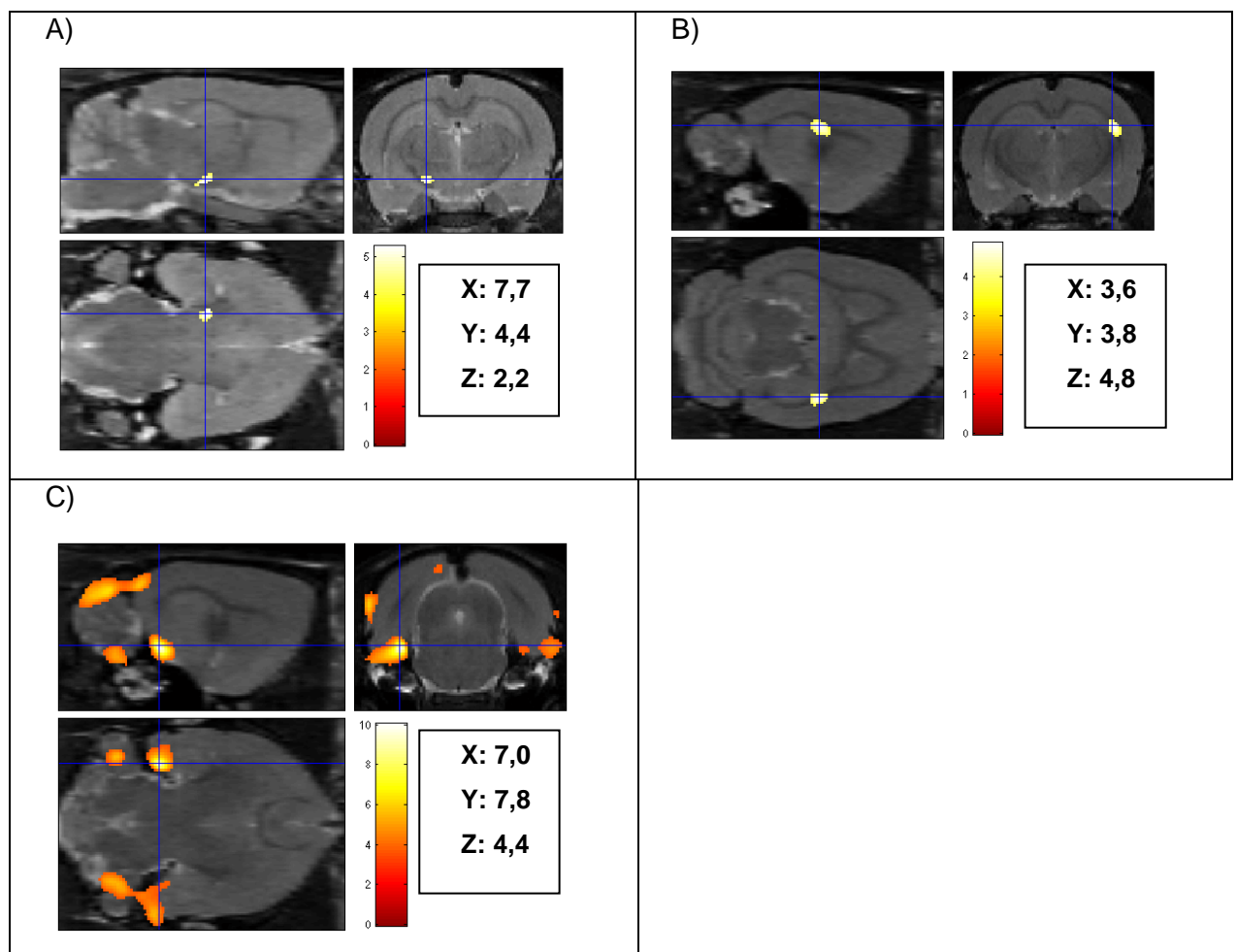


Abb. 31: Erhöhte Aktivität unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten Tieren mit thalamischer Läsion mit dem Aktivitätszustand der Sham-Läsionen unter vestibulärer Stimulation.

A) 20d pOP vs. SL, Zona incerta kontralateral.

Zusatzanalysen: B) Sham-Läsion vs. vestibulär stimulierte Tiere vor der Läsion (alle Tage); C) vestibulär stimulierte Tiere vor der Läsion vs. Sham-Läsionen (alle Tage). Alle Analysen basieren auf Stichproben T-Tests.

Die Koordinaten beziehen sich auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 6. Auflage (X: lateral; Y: rostral von Bregma; Z: craniocaudal).

3.4.2 Vergleich intakt vestibulär stimuliert vs. post Läsionen (gepaarte T-Tests)

Diese Analysemethode vergleicht die Messungen der vestibulär stimulierten intakten Tiere mit den Messungen nach der Läsion unter vestibulärer Stimulation. Daraus ergeben sich acht Analysen. Dies sind alle vier Zeitintervalle (1 Tag, 3 Tage, 7 Tage und 20 Tage nach der Läsion) mit den jeweils intakten Messungen bezüglich der Aktivierung und der Deaktivierung. Diese Ergebnisse beschreiben den zeitlichen Verlauf der Läsion und daraus resultierende Metabolismusverhalten bestimmter Hirnareale.

3.4.2.1 Aktivierungen

Am ersten Tag nach der Läsion waren Cluster mit hoher Metabolismusrate in Teilen des Cerebellums (Rindenregion) bilateral zu finden, wobei sich das Cluster kontralateral zur Stimulation prominenter darstellt (siehe Abb. 32 A).

Drei Tage nach der Läsion ist die Metabolismusrate in den tiefen Schichten des kontralateralen Colliculus superior erhöht (siehe Abb. 32 B).

Zu Beginn des chronischen Zustandes der Läsion (7 Tage nach der Läsion) wurde ipsilateral zur Stimulation eine Region in den tiefen Schichten der weißen Substanz des Colliculus superior detektiert. Zusätzlich zeigte kontralateral eine zweite, weiter cranial liegende Schicht des Colliculus superior einen erhöhten Metabolismus (siehe Abb. 32 C).

PET-Messungen während des chronischen Zustandes (20 Tage nach Läsion) zeigten Aktivierungscluster im Cerebellum in derselben Region wie am ersten Tag nach der Läsion (siehe Abb. 32 D).

Eine Zusatzanalyse beschreibt den Unterschied im Hirnmetabolismus unter vestibulärer Stimulation zwischen dem ersten Tag und dem zwanzigstem Tag nach der Läsion. Hier war relativ weit rostral im somatosensorische Cortex erhöhte Aktivität festzustellen (siehe Abb. 33 A). Sie war bilateral zu sehen, wobei aber der ipsilaterale Anteil stärker war. Ein weiteres Cluster erschien im Corpus geniculatum (siehe Abb. 33 B).

3.4.2.2 Deaktivierungen

Einen Tag nach der Läsion zeigte die Region des Läsionsgebietes einen erniedrigten Stoffwechsel, verglichen zum Umgebungsstoffwechsel im Vergleich zum Zustand vor der Läsion (siehe Abb. 34 A).

Am dritten Tag war die Region des ipsilateralen entorhinalen Cortexbereiches niedrig bezüglich der Metabolismusrate (siehe Abb. 34 B).

Mit Beginn der chronischen Phase (7 Tage nach der Läsion) sank der Stoffwechsel im visuellen Cortexbereich (siehe Abb. 34 C). Am zwanzigstem Tag nach Läsion wurden niedrige Stoffwechselraten in somatosensorischen sowie in visuellen Cortexbereichen detektiert (siehe Abb. 34 D).

Im Vergleich zwischen dem ersten Tag und dem zwanzigstem Tag nach der Läsion zeigte sich kein signifikantes Cluster mit niedrigem Stoffwechsel (siehe Abb. 35).

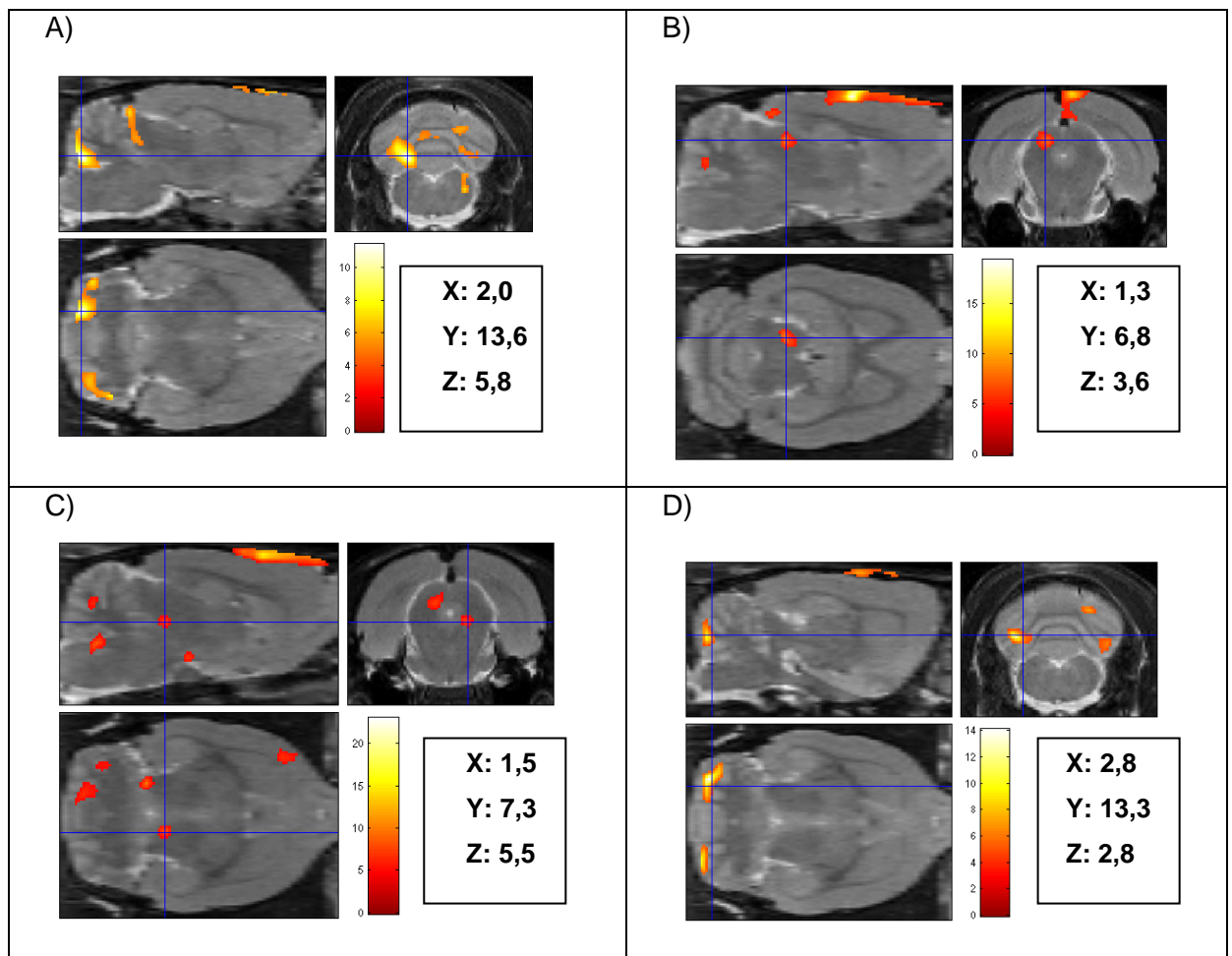


Abb. 32: Erhöhte Aktivität unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten intakten Tieren mit dem Aktivitätszustand der Läsionen unter vestibulärer Stimulation. A) VL vs. 1d pOP, cerebelläre Rindenregion; B) VL vs. 3d pOP, kontralateraler Colliculus superior; C) VL vs. 7d pOP, ipsilateraler Colliculus superior; D) VL vs. 20d pOP, cerebelläre Rindenregion.

Alle Analysen basieren auf gepaarten T-Tests. Die Koordinaten beziehen sich auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 6. Auflage (X: lateral; Y: rostral von Bregma; Z: craniocaudal).

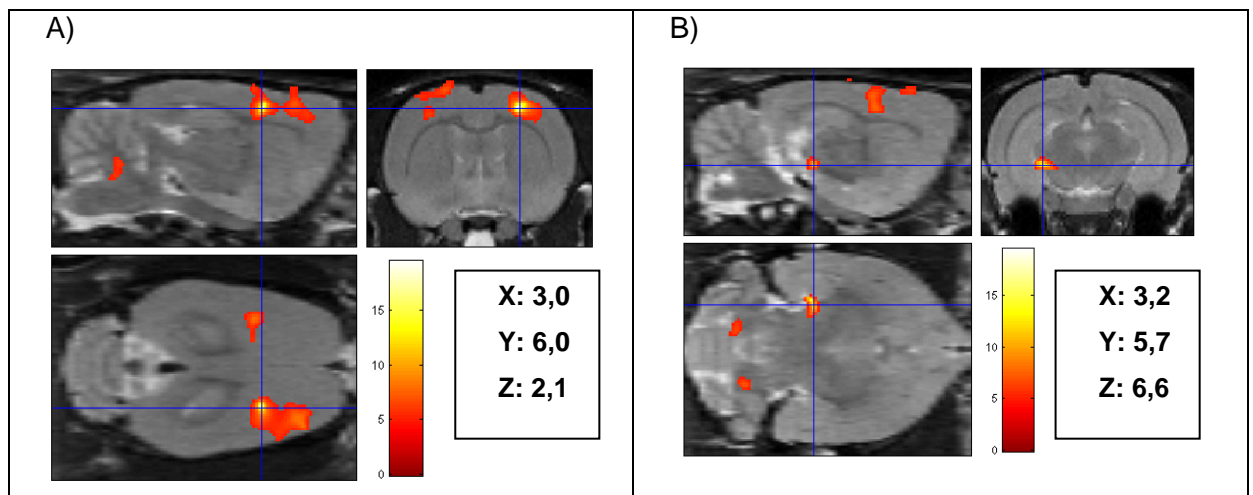


Abb. 33: Erhöhte Aktivität unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von Aktivitätszuständen des ersten und des 20. Tages nach der Läsion unter vestibulärer Stimulation. A) Somatosensorischer Cortex (S1), ipsilateral; B) Peripendicular Nucleus, kontralateral.

Alle Analysen basieren auf gepaarten T-Tests. Die Koordinaten beziehen sich auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 6. Auflage (X: lateral; Y: rostral von Bregma; Z: craniocaudal).

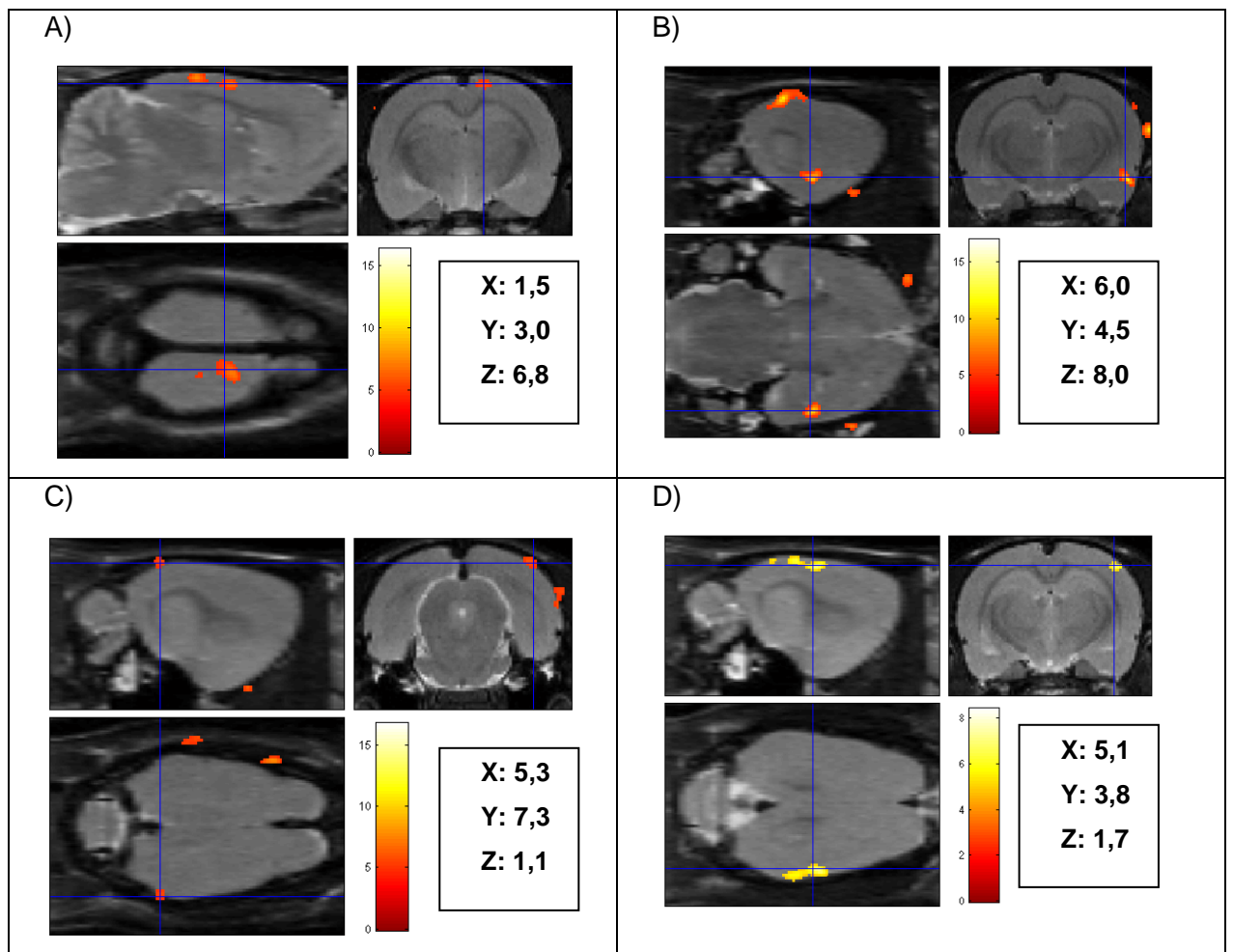


Abb. 34: Deaktivierung unter GVS nach vestibulärer thalämischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten intakten Tieren mit dem Aktivitätszustand der Läsionen unter vestibulärer Stimulation. A) VL vs. 1d pOP, Läsionsgebiet; B) VL vs. 3d pOP, entorhinaler Cortex; C) VL vs. 7d pOP, ipsilateraler visueller Cortex; D) VL vs. 20d pOP, somatosensorischer und visueller Cortex.

Alle Analysen basieren auf gepaarten T-Tests. Die Koordinaten beziehen sich auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 6. Auflage (X: lateral; Y: rostral von Bregma; Z: craniocaudal).

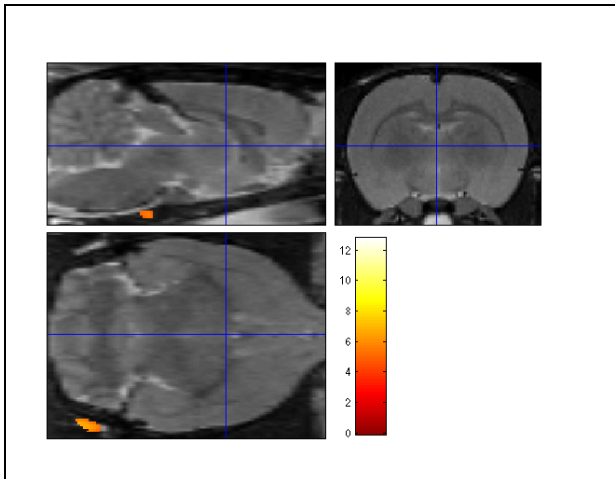


Abb. 35: Deaktivierung unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von Aktivitätszuständen des ersten und des zwanzigsten Tages nach der Läsionen unter vestibulärer Stimulation. Keine Areale mit niedrigem Stoffwechsel verglichen zum Umgebungsstoffwechsel.

Alle Analysen basieren auf gepaarten T-Tests. Die Koordinaten beziehen sich auf die Orientierung von Paxinos und Watson Rattenhirnatlas, 6. Auflage (X: lateral; Y: rostral von Bregma; Z: craniocaudal).

Tag nach Läsion	Aktivierungen (erhöhte Stoffwechselrate im Vergleich zu prälädierten PET-Messungen unter vestibulärer Stimulation)	Deaktivierungen (niedrige Stoffwechselrate im Vergleich zu prälädierten PET-Messungen unter vestibulärer Stimulation)
1	Cerebellum bilateral, aber kontralateral stärkeres Signale	Läsionsgebiet
3	Colliculus superior kontralateral	Entorhinaler Cotex ipsilateral
7	Colliculus superior kontralateral, Tiefe weiße Schicht des Colliculus superior ipsilateral	Visueller Cortex ipsilateral
20	Cerebellum bilateral, ähnliche Aktivierung wie Tag 1	Somatosensorischer Cortex, visueller Cortex, ipsilateral
1 vs. 20	Somatosensorischer Cortex bilateral aber ipsilateral stärker, Corpus geniculatum medialis kontralateral	Keine Cluster

Tab. 4: Erhöhte Aktivität und Deaktivierung unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten Tieren im intakten Zustand mit dem Aktivitätszustand der Läsionen unter vestibulärer Stimulation.

3.5 Immunhistochemie der Neurotransmission

3.5.1 Dopaminerges System

Schnitte, die retrograd eine Verbindung zwischen dem somatosensorischen Cortex und vestibulär assoziierten Kernen des Thalamus aufwiesen, wurden mit Tyrosin-Hydroxylase (TH) -Antikörper inkubiert. Es konnten keine TH-positiven Neurone in den Thalamuskernen identifiziert werden (siehe Abb. 36).

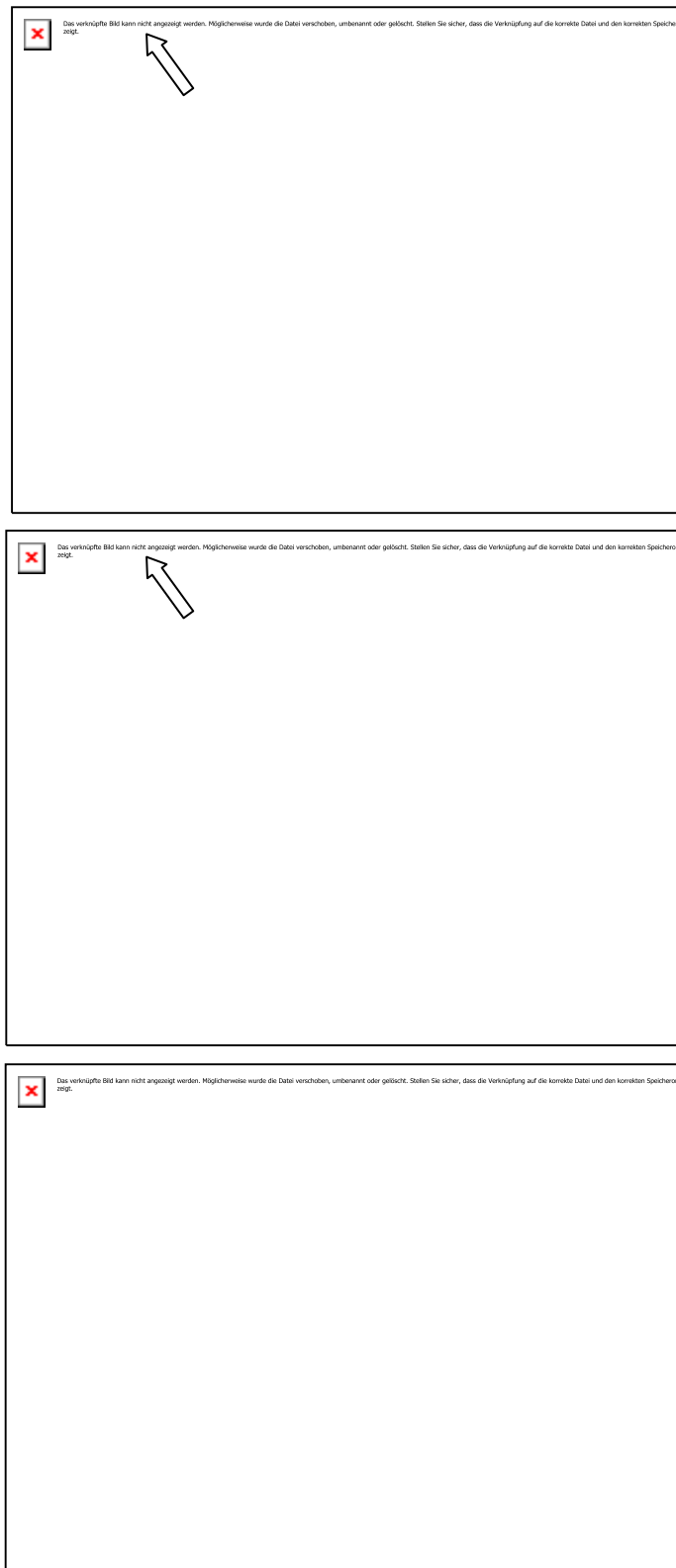


Abb. 36: A) Vestibulär assoziierte FG-gefärbte Thalamusneuron; B) Dieselbe Struktur in TH-Inkubation weist keine Färbung auf; Pfeile markieren jeweils dieselbe Region. C) Hypothalamische TH-positive Neurone in einer anderen Region aber im selben Schnitt.

3.5.2 Opioiderges System

Anterograde Tracer markierten Terminale in somatosensorischen Cortexbereichen. Diese Schnitte wurden mit einem Antikörper gegen den μ -Opioidrezeptor inkubiert (MOR). Neuronale Somata, in deren Nachbarschaft anterograd markierte Terminale nachgewiesen wurden, wiesen MOR-positive Immunfluoreszenz auf (siehe Abb. 37 und 38).

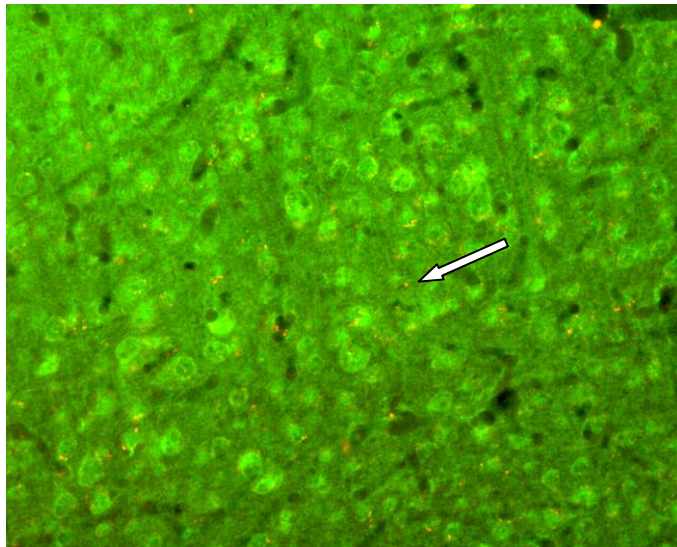


Abb. 37: Somatosensorischer Cortex: MOR-positive neuronale Somata mit getraceten Terminalen (Pfeil).

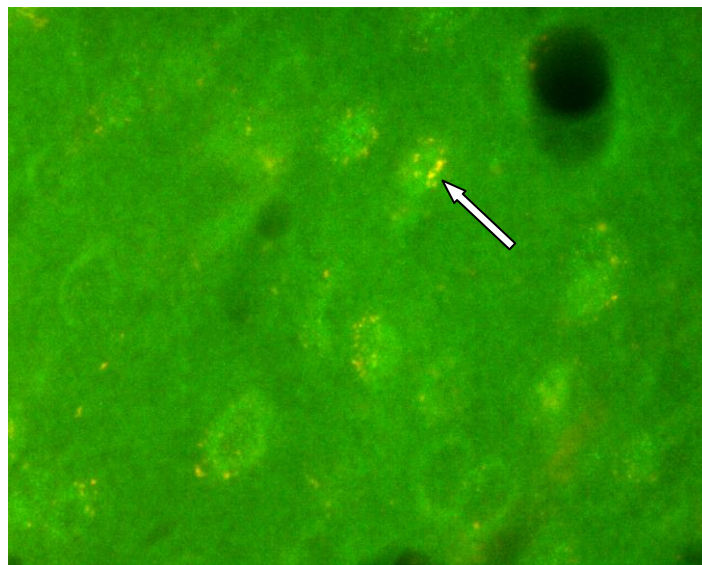


Abb. 38: Ausschnittsvergrößerung von Abb. 37. MOR-positive neuronale Somata mit getraceten Terminalen (Pfeil).

4. Diskussion

4.1 Der vestibuläre Cortex bei Ratten (PET-Studie 1 und neuronales Tracing)

Um die Befunde der PET-Studie 1 und des neuronalen Tracings diskutieren zu können, werden sie noch einmal anschaulich in Abbildung 39 schematisch aufgeführt. Dargestellt sind die thalamischen, sucorticalen und cerebrocorticalen Areale, die in der PET unter vestibulärer Stimulation erhöhte Stoffwechselaktivität aufwiesen (grau unterlegt). Thalamische Kerne, die aus anderen Studien bekannt sind, vestibulär assoziiert zu sein, sind weiß unterlegt.

Die Pfeile repräsentieren die Verbindungen, die mittels neuronalem Tracing ermittelt werden konnten. Die gelben Pfeile beschreiben die retrograd identifizierten und die roten Pfeile die anterograd identifizierten Verbindungen.



Abb. 39: Schema vestibulär-assoziierter Areale. In dieser PET-Studie ermittelte Areale (grau unterlegt) und aus Literatur bekannte Areale (weiß unterlegt). Rote Pfeile beschreiben unsere Befunde des anterograden Tracings. Gelbe Pfeile beschreiben unsere Befunde des retrograden Tracings.

4.1.1 PET-Studie 1: Vestibuläre Areale

4.1.1.1 Aktivierungen (Areale mit erhöhter Stoffwechselaktivität)

Um Veränderungen in vestibulo-cerebrocorticalen Bereichen nach akuten und chronischen Läsionen beurteilen zu können, ist es grundlegend, die intakte zentrale Verschaltung vestibulärer Informationen vorab zu untersuchen.

Die Messmethode sowie die Stimulationsmethode für die Studie 2 konnten so auch mit Studie 1 entwickelt und etabliert werden.

Das vestibuläre System von der Wahrnehmung durch das Organ bis hin zu den Vestibulariskernen im Hirnstamm wurde umfangreich untersucht. Auch die Reaktion der Weiterleitung der Sinnesinformation nach einer peripheren Läsion und insbesondere das Verhalten der Vestibulariskerne nach einer akuten sowie chronischen Läsion des peripheren Organs sind detailliert untersucht, wenn auch noch nicht vollends verstanden. Das Verhalten der Neurone in den Vestibulariskernen, insbesondere die Regulation der Neurotransmitter und ihrer Rezeptoren und deren Verhalten nach Läsionen, war bereits Fokus vieler Studien (z.Ü. Darlington and Smith, 2000).

Es existieren zusätzlich noch einige wenige Informationen über thalamische Kerne und ihre Funktion in der vestibulären Verschaltung (Meng et al., 2007, Zwergal et al., 2009).

Mit jeder nächsthöheren Instanz der vestibulären Verschaltung werden die Verbindungen und Verknüpfungen komplizierter, weil die vestibuläre Information in ein großes Netzwerk verschiedenster Informationsverarbeitungen eingebunden ist. So ist auf cerebro-corticaler Ebene das Wissen über vestibuläre Beteiligung noch immer unvollständig (Guldin and Grusser, 1998).

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist der cerebrale Cortex der Ratten nur in Ansätzen auf vestibuläre Verarbeitung untersucht worden bzw. gibt es keine Studien, die das System in vivo genau beschreiben. Mit funktioneller Bildgebung ergeben sich Möglichkeiten, dieses System in vivo zu untersuchen, was Ableitungs- und Tracing-Studien in diesem Umfang (z.B. longitudinale Studien) nicht leisten können.

Ein Verfahren wie die PET ermöglicht eine funktionelle Darstellung bestimmter Hirnareale und macht es möglich, dieselben Individuen mehrmals zu testen.

In dieser Studie wurden insgesamt zwölf Tiere untersucht, die während des gesamten Verlaufs mehrmals gemessen werden konnten. Dies war nötig, da das Messverfahren kompliziert und umfangreich war und unter Umständen ein methodischer Parameter temporär fehlerhaft war (Aktivität zu spät geliefert, Narkoseprobleme etc.). Die Messungen konnten in solchen Fällen wiederholt werden. Somit ist die interindividuelle Abweichung der Daten auf ein Minimum reduziert.

Da es sich hierbei um eine System-Studie handelt, ist davon auszugehen, dass die vestibuläre Verschaltung bei allen Tieren gleich funktioniert, allerdings hatten wir keinen Einfluss auf den individuellen Zustand der Tiere.

Der Tracer (radioaktiv markierte Glukose, ^{18}F -FDG) konnte intraperitoneal appliziert werden und mit der so genannten „Totzeit“ konnte festgestellt werden, ob sie im Gehirn angekommen ist. Wenn nicht, konnte auch in diesem Fall die Messung an einem anderen Tag wiederholt werden. Jedoch ist die Aufnahme des Tracers etwas variabel, da die Injektionen trotz sorgfältigster Durchführung etwas voneinander abweichen. Die Mengen des Tracers lagen zwischen 25 und 35 Megabequerel. Mit dieser Menge ist eine Detektion des Tracers in Gewebe mit erhöhtem Stoffwechsel gewährleistet.

Dies ist die erste Studie, die vestibulär assoziierte cerebro-corticale und subcorticale Areale bei Ratten mit funktioneller Bildgebung identifizieren konnte. Die Ergebnisse konnten mit den Daten des neuroanalen Tracings unterstützt werden. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich weitgehend mit den neurophysiologischen und neuroanatomischen Ergebnissen früherer Studien und ergänzen diese darüber hinaus. Ebenfalls lassen sie sich in Einklang bringen mit Daten aus der humanen funktionellen Bildgebung. Alle Daten werden in den folgenden Abschnitten analysiert und diskutiert.

Kein primärer vestibulärer Cortex

Zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes muss das Gehirn visuelle, motorische und vestibuläre Informationen miteinander in Einklang bringen und permanent aufeinander abstimmen. Der Gleichgewichtssinn ist ontogenetisch ein sehr alter, grundlegender Sinn, der sich nicht auf ein primäres Cortexareal beschränkt, sondern vielmehr ein multimodales Netzwerk mit anderen Projektionen bildet.

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit vestibulär verschaltenden corticalen und subcorticalen Arealen. Die meisten Studien zeigen die Beteiligung mehrerer Areale. Diese gelten als multimodal. Das heißt, dass nur einen bestimmten Anteil der Neurone vestibuläre Signale verarbeiten, während die restlichen Neurone andere Signale verarbeiten.

Multimodalität kann aber auch bedeuten, dass dasselbe Neuron mehrere Eingänge erhält und die Information gesondert weiterleitet.

Inselcortex, somatosensorischer Cortex und anteriorer Cortex

Maßgeblich beteiligte Areale scheinen der posteriore Inselcortex, der primäre somatosensorische Cortex sowie der anteriore cinguläre Cortex zu sein. (Odkvist et al., 1974, Roucoux-Hanus and Boisacq-Schepens, 1974, Liedgren et al., 1976, Guldin et al., 1992, Guldin et al., 1993, Shi and Cassell, 1997, Guldin and Grusser, 1998, Nishiike et al., 2000, Suzuki et al., 2001). In dieser Studie konnten diese Areale erstmalig tierexperimentell mit funktioneller Bildgebung ebenfalls als vestibulär-assoziiert ermittelt werden (Abb. 14).

Mit dem retrograden Tracing haben wir zusätzlich rein anatomische eine Verbindung zwischen dem somatosensorischen Cortex und der Inselrinde darstellen können (Abb.24). Der anteriore cinguläre Cortex steht anatomisch in Verbindung mit den thalamischen Kernen (LDVL, LDDM), die funktionell als vestibulär identifiziert wurden (Abb. 15 B, C). Dies konnte mit retrogradem sowie anterogradem Tracing gezeigt werden (Abb. 26, 27).

Da die oben genannte cerebro-corticalen Areale auch bekannt dafür sind, unter anderem somatosensorische und optokinetische Reize zu verarbeiten, ist davon auszugehen, dass auch hier nur ein prozentualer Anteil der Neurone für die Verarbeitung vestibulärer Informationen zuständig ist. Wie groß dieser Anteil ist oder welche Neurone vestibulär verschalten, konnte im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden. Hierzu bedarf es elektrophysiologischen Ableitungen, bei der tierexperimentell die oben genannten Gehirnamareale mit Einzelableitungen untersucht werden (Guldin and Grusser, 1998).

Das Netzwerk der vestibulären Verschaltung

Die Auswertung der Aktivitätsmuster in bestimmten Gehirnamarealen nach vestibulärer Stimulation im Verhältnis zum Umgebungsstoffwechsel ergab, dass es keinen dominanten primären Cortex gibt, der die vestibuläre Information verarbeitet. Es handelt sich hierbei vielmehr um ein Netzwerk aus verschiedenen Strukturen, das heißt mehrere Areale weisen einen erhöhten Glukosestoffwechsel unter vestibulärer Stimulation auf. Wie zu erwarten war, sind verschiedene cerebro-corticale, subcortical sowie cerebelläre Areale an der Informationsverarbeitung beteiligt (Bottini et al., 1994, Guldin and Grusser, 1998, Brandt and Dieterich, 1999b, Dieterich et al., 2003).

Diese Daten der funktionellen Untersuchung vestibulärer cerebro-corticaler Areale bestätigen und erweitern das schon bestehende Bild eines Netzwerkes. Daten aus Tracer-Studien, Ableitungs-Studien, aber auch funktionell bildgebenden Studien von Menschen zeichnen ein ähnlich komplexes Bild (Odkvist et al., 1974, Roucoux-Hanus and Boisacq-Schepens, 1974,

Liedgren et al., 1976, Guldin et al., 1992, Guldin et al., 1993, Shi and Cassell, 1997, Guldin and Grusser, 1998, Nishiike et al., 2000, Suzuki et al., 2001).

Da es sich beim vestibulären System um einen essentiellen Sinn handelt, dessen Funktion abhängig ist vom Zusammenspiel vieler Information (Motorik, Somatosensorik, visuelle Wahrnehmungen, etc.), ist zu vermuten, dass er mit sehr vielen Körperfunktionen in Verbindung steht und deshalb Anteile an verschiedenen zentralen Verschaltungsregionen hat. Diese Regionen sind demnach als multimodal anzusehen.

Das vestibuläre System besteht also aus der Verknüpfung verschiedener Sinneseindrücke und Körperwahrnehmungen. Dazu gehören zum Beispiel der Sehsinn, motorische Kontrolle des Körpers und viszerosensible Wahrnehmungen. Hinzu kommen „Angstzentren“, wie die Amygdala, Systeme der räumlichen Navigation wie der Hippocampus, das Postsubiculum oder der entorhinalen Cortex und Regionen wie der anteriore cinguläre Cortex, der Teil des limbischen Systems ist und sensorische Eindrücke mit Emotionen verbindet.

Lateralisation vestibulärer Areale?

Alle Strukturen, die unter vestibulärer Stimulation erhöhte Aktivität aufwiesen, waren linkshemisphärisch lokalisiert, unabhängig von der Seite der Stimulation. Die einzigen Strukturen, die unter linksseitiger Stimulation bilateral erhöhte Aktivität aufwiesen, waren die thalamischen Kerne (LDVL, LDDM) und das Cerebellum. Dies steht im Widerspruch zu Daten der vestibulären Eingänge beim Menschen, die zwar bilateral verarbeitet werden, aber sich in der funktionellen Bildgebung dominant rechts darstellen. Dabei ist die Ausprägung der Aktivität links und rechts stark von der Händigkeit der Person abhängig. Die Aktivität ist stärker in der nicht-dominanten Hemisphäre, das heißt bei Rechtshändern rechts und bei Linkshändern links (Dieterich et al., 2003). Aus diesen Gründen haben wir versucht, die Händigkeit der Tiere zu ermitteln. Nach statistischer Auswertung unserer Tests hat sich keine signifikante Lateralisation ergeben. Einige der getesteten Tiere (alle 12 Tiere aus PET-Studie 1) wiesen allerdings eine 80-100-prozentige Präferenz für eine Pfote auf. Man kann vermuten, dass einige der Tiere eine Präferenz haben oder entwickelten bzw. sich aneigneten. Das natürliche Habitat der Tiere lässt aber darauf schließen, dass die Ratten keine Händigkeit benötigen, da sie kaum Nahrung manipulieren und somit nicht im Besitz besonderer feinmotorischer Fähigkeiten sein müssen. Eine Studie untersuchte die motorischen Fähigkeiten bei Ratten nach einem neurochirurgischen Eingriff (Budilin et al., 2006). In Vorversuchen versuchten sie die Händigkeit der Tiere zu testen. Sie bestimmten, dass wenn acht von zehn Greifversuchen mit rechts oder mit links durchgeführt wurden, dass die Tiere eine Händigkeit besitzen. Diese Tests belegen statistisch jedoch keine Händigkeit. Darüber hinaus existieren einige Studien über Händigkeit bei anderen Nagern

und auch höheren Säugetieren wie zum Beispiel Primaten (Hopkins, 1993). In allen Studien konnte keine eindeutige Händigkeit festgestellt werden.

Die Seite der Stimulation ergab ebenfalls keine Veränderung, alle Areale erschienen linkscortical. Unter linksseitiger vestibulärer Stimulation ergaben sie allerdings mehr Areale mit erhöhter Stoffwechselaktivität im Vergleich zu den PET-Messungen unter rechtseitiger Stimulation.

Cerebrocorticale Areale

Der somatosensorische Cortex stellte sich bei linker und auch bei rechter Stimulation am prominentesten dar.

In der Studie von Emri und Kollegen wurde erstmals mit der PET unter kalorischer vestibulärer Stimulation beim Menschen vestibulär-assozierte Areale ermittelt (Emri et al., 2003). Interessanterweise weist der kontralaterale somatosensorische Cortex (S2) nur bei rechter kalorischer Stimulation eine erhöhte Aktivierung auf. Studien an Katzen und Affen zeigen eine Beteiligung des Brodmann-Areals 3a, das zum primären somatosensorischen Cortex (S1) gezählt wird (Sans et al., 1970, Odkvist et al., 1974, Akbarian et al., 1992, Guldin et al., 1992, Akbarian et al., 1994, Guldin and Grusser, 1998). Es wird vermutet, dass der Anteil der aktivierten Neurone hierbei zwischen 30% und 50% liegt (Guldin and Grusser, 1998). Im somatosensorischen Cortex wird unter anderem propriozeptive Wahrnehmung verarbeitet. Propriozeption bezeichnet die Wahrnehmung von Körperbewegung und -lage im Raum und ist demnach ein wichtiger Bestandteil des vestibulären Netzwerkes.

Weitere deutliche Aktivierungscluster haben wir im Inselcortex, im auditorischen Cortex, im anterioren cingulären Cortex sowie im entorhinalen Cortex feststellen können (Abb. 39).

In der Literatur wird der postero-insulär-vestibuläre Cortex (PIVC) als eines der prominentesten Areale in der cerebralen Verschaltung der vestibulären Information dargestellt (Bottini et al., 1994, Brandt et al., 1994, Guldin and Grusser, 1998, Brandt and Dieterich, 1999b, Emri et al., 2003). Mehr als 50% seiner Neurone gelten als vestibulär verschaltend. Auch wir haben einen deutlichen insulären Anteil in unseren Aktivierungsclustern zeigen können (Abb. 16 B). Damit ist auch bei Ratten der insuläre Cortex als vestibulär verschaltend physiologisch identifiziert. Es ist anzunehmen, dass es sich hierbei ebenfalls um eine multimodal verschaltende Region handelt.

Die Beteiligung des auditorischen Cortexes lässt sich auch mit der multimodalen Verschaltung erklären. Man kann annehmen, dass der als auditorisch beschriebene Cortex (Ratten-Atlas) nicht nur auditorische Signale verarbeitet. Eine PET-Studie, die sich mit rein auditorischer Verschaltung beschäftigte, zeigte, dass die in unserer Studie gezeigte Struktur Teil des Aktivitätsclusters der funktionell-auditorischen Studie ist (Hsu et al., 2009). Das

auditorische Areal ist aber um einiges größer und man kann annehmen, dass sich dieser Cortexbereich die Verschaltung teilt.

Auch der anteriore cinguläre Cortex wurde in der Literatur schon als vestibulär verschaltend beschrieben. Bottini et al. (1994) haben als eine der ersten Gruppen mit funktioneller Bildgebung (PET) beim Menschen vestibuläre cerebro-corticale Areale untersucht. Sie zeigen unter anderem in insulär-corticalen cingulären Arealen sowie im Putamen erhöhte Aktivierung während vestibulärer Stimulation.

Auch Bense et al. zeigten mittels funktioneller Bildgebung (fMRT) die Beteiligung an vestibulärer und okulomotorischer Verschaltung des anterioren cingulären Cortex, des Inselcortex sowie des Cerebellums (Bense et al., 2001).

Cerebelläre Areale

Die Aktivierungscluster (Crus 1, Abb. 15 E) sowie die Deaktivierungscluster (Paraflocculi, Abb. 17 B) im Cerebellum sind eine Bestätigung der schon in der Literatur bekannten Tatsache, dass das Cerebellum eine maßgebliche Rolle in der Verarbeitung der Feinmotorik und der Generierung von Sakkaden spielt (Takemori and Cohen, 1974, Lisberger and Fuchs, 1978b, Ito et al., 1982).

Die bilaterale Aktivierung der Crus 1-Region in unserer Studie bestätigt Projektionen, die schon in früheren Studien durch elektrische Ableitungen gefunden wurden (Schlosser et al., 2001).

Subcorticale Areale

Erhöhte Aktivität in subcorticalen Strukturen wie dem Hippocampus, den thalamischen Kernen (LDDM und LDVL), dem Corpus amygdaloideum und dem präoptischen Nucleus, wurde ebenfalls unter vestibulärer Stimulation detektiert.

Hippocampus

Der Hippocampus ist maßgeblich am räumlichen Lernen beteiligt und ist deshalb eine potentiell wichtige Komponente der vestibulären Verknüpfung. Dies konnte bereits in verschiedenen Studien belegt werden (Russell et al., 2003, Zheng et al., 2003, Smith et al., 2005). Hierbei handelte es sich jeweils um peripher-unilaterale Läsionen des vestibulären Systems, die deutliche Langzeitfolgen für die elektrischen und neurochemischen Prozesse des Hippocampus hatten. Hippocampale Eingänge von vestibulären Informationen aus dem Thalamus ziehen zum parietalen Cortex und werden wieder über den entorhinalen Cortex

dorthin zurückprojiziert (Brotchie et al., 1995b, Smith and Darlington, 1997). Der entorhinale Cortex ist maßgeblich beteiligt an Prozessen des räumlichen Lernens.

Thalamische Kerne

Die thalamischen Kerne sind die letzte subcortical Schaltstation (Relaisstation) der vestibulären Verschaltung bevor die Information zum cerebralen Cortex gelangt. Hier konnte eine Bilateralität der vestibulären Verschaltung festgestellt werden. In anderen Studien wurden ebenfalls thalamische Anteile der vestibulären Prozessierung mit der PET und fMRT ermittelt. Es wird vermutet, dass sie eine so genannte „Gate-Keeper-Funktion“ zu haben (Bense et al., 2001). Neuroanatomisch haben wir die Verbindung der thalamischen Kerne zum anterioren cingulären Cortex ebenfalls darstellen können. Die Kombination unserer Daten und der Daten aus der Literatur lässt auf die Richtigkeit dieser Schlussfolgerung schließen.

Amygdala

Das Corpus amygdaloidum konnte bei Weltraum-Flug-Experimenten als vestibulär verarbeitend nachgewiesen werden. Hier wurde eine erhöhte Expression so genannter „immediate early genes“ (IEG) unter verminderter Gravitation in der Ratte festgestellt (Pompeiano et al., 2004). IEGs sind Gene, die unter dem Einfluss von erhöhter Zellaktivität verstärkt transkribiert werden. Sie vermittelt eine schnelle Zellantwort und somit die schnelle Biosynthese von benötigten Proteinen. Mit dem anterogradem Tracing haben wir zwischen dem Nucleus parafascicularis (PF) und der Amygdala eine Verbindung zeigen können (Abb. 28). Der PF wurde in früheren Studien schon als vestibulär-assoziiert identifiziert (Lai et al., 2000).

Hypothalamische Kerne

Eine Struktur, die wir mit der PET als vestibulär-assoziiert ermittelt haben und in der Literatur nicht im Zusammenhang mit dem vestibulären System erwähnt wird, ist der präoptische Nucleus. Die einzige Verbindung, die einen Berührungspunkt mit dem vestibulären System aufweist, ist die Verbindung zur Amygdala. Der präoptische Nucleus spielt laut Literatur eine Rolle in der Sexualität und in der Regulation des Stoffwechsels. In welcher Weise dieser Kern in die vestibuläre Verschaltung integriert ist, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden.

Ein weiteres hypothalamisches Areal, das erhöhte Stoffwechselaktivität unter vestibulärer Stimulation aufwies ist der Nucleus paraventricularis (15 D). Dieser Kern ist bekannt dafür die Hormone Oxytocin und das antidiuretische Hormon zu produzieren. Azzena und Kollegen

haben in ihrer Studie zeigen können, dass der Druck im Innenohr mitverantwortlich ist für die Produktion dieser Hormone durch den Nucleus paraventricularis und den Nucleus supraopticus (Azzena et al., 1993). Sie schließen aus ihren Ergebnissen, dass die Rezeptoren, die auf den Druck reagieren im häutigen Labyrinth sitzen.

4.1.1.2 Deaktivierungen (Areale mit verringerter Stoffwechselaktivität)

Linksseitige Stimulation

Zusätzlich werden Areale betrachtet, die unter vestibulärer Stimulation einen niedrigeren Stoffwechsel als das Umgebungsgewebe im Vergleich zu den Kontroll-Tieren aufweisen.

Nach linksseitiger Stimulation fanden wir kontralateral (rechtshemispherisch) verringerte Stoffwechselaktivität in der Amygdala, bilateral in den cerebellären Paraflocculi sowie im caudalen Nucleus des lateralen longitudinalen Fasciculus. Ebenfalls kontralateral verringert war der Stoffwechsel in einem Teil des Nucleus reuniens, im ventralen Nucleus des lateralen Lemniscus und in der cerebellären Crus 2-Region (Abb. 17).

Die niedrige Stoffwechselrate kontralateral (rechtscortical nach linksseitiger Stimulation) lässt darauf schließen, dass die Stimulation zunächst in ipsilateralen Arealen eine erhöhte Aktivität hervorruft.

Amygdala

Ein Deaktivierungscluster der Amygdala rechtscortical nach linksseitiger Stimulation und eine Aktivierung linkscortical unter rechtsseitiger Stimulation (Abb. 16 D, 17 A) lässt auf eine Kreuzung der Bahnen schließen. Wobei man davon ausgehen kann, dass der rechtscortical gelegene Kern weniger von Bedeutung ist, zumal er bei einer linksseitigen Stimulation gar nicht im Aktivitätsclusternetzwerk auftaucht.

Nucleus reuniens

Der Nucleus reuniens ist bekannt als der Ursprungsort hippocampaler Afferenzen. Er konnte als Verbindungsareal zwischen dem präfrontalem Cortex und dem Hippocampus identifiziert werden (Vertes et al., 2007). Er spielt eine Rolle bei der Gedächtnisbildung und in der Bewertung von Emotionen. Eine Verringerung des Stoffwechsels kann bedeuten, dass dieses Verbindungsareal während vestibulärer Stimulation weniger von Bedeutung ist, da die Informationen aus dem präfrontalen Cortex zunächst nicht vermittelt werden müssen.

Paraflocculi und Crus 2-Region

Die Paraflocculi spielen eine Rolle in der Sakkadenbildung (Sakkaden = schnelle, ruckartige Augenbewegungen). Ist das vestibuläre System geschädigt durch eine Läsion im peripheren Organ oder in den Vestibulariskernen, tritt ein Nystagmus auf. Die Stimulation aktiviert das intakte System; vielleicht gibt es hier einen Mechanismus, der eben diese Funktion (Nystagmus: unkontrollierbaren, rhythmischen Bewegungen der Augen) im intakten Zustand unterdrückt.

Dadurch, dass die Flocculi eine zentrale Rolle bei Sakkadengenerierung spielen, reagieren sie bei Erkrankungen des vestibulären Systems. Eine Studie zeigte, dass nach ipsilateraler Flocculoektomie die kompensatorische Steigerung der intrinsischen Erregbarkeit unterdrückt wurde. Sie tritt normalerweise in deafferentierten Neuronen des medialen vestibulären Nucleus innerhalb weniger Stunden nach unilateraler Labyrinthektomie auf (Johnston et al., 2002). Die Deaktivierung unter Stimulation des intakten Systems in dieser Region lässt darauf schließen, dass diese Region der Flocculi im intakten Zustand nicht so stark von Bedeutung ist.

Ableitungs-Studien zeigen eine erhöhte Aktivität von Purkinjezellen der Flocculi bei Tieren, die während einer Rotation ihre Blickrichtung auf einen Punkt fixieren. Daher wird angenommen, dass die Flocculi wichtig sind für die Aufrechterhaltung der sanften Augenbewegungen (Takemori and Cohen, 1974, Lisberger and Fuchs, 1978a).

Nach Läsion der vestibulo-flocculären Verbindung haben sich labyrinthektomisierte Tiere wesentlich schlechter erholt als die Tiere, deren vestibulo-flocculäre Verbindung noch intakt war (Kitahara et al., 2001). Es könnte bedeuten, dass die Flocculi eine größere Rolle im lädierten System spielen.

Die motorische Koordination wird zu einem großen Teil durch das Cerebellum kontrolliert. Es ist an dieser Stelle nicht ganz klar, weshalb die Stoffwechselaktivität in genau diesem Areal (Crus 2-Region) herabgesetzt wurde. Es wäre anzunehmen, dass das gefundene Areal für motorische Regulationen zuständig ist, die durch andere Stimuli aktiviert werden.

Nucleus des lateralen longitudinalen Fasciculus

Auch der caudale Nucleus des lateralen longitudinalen Fasciculus ist in der zentralen Regulierung bestimmter Augenmuskeln involviert und weist ebenfalls eine niedrige Stoffwechselaktivität auf unter vestibulärer Stimulation auf. Er ist Teil eines Faserbündels des Hirnstamms. Dieses Faserbündel beginnt am rostralen Ende der Formatio reticularis und zieht zum Rückenmark. Die aufsteigenden Neurone vermitteln sensorische Informationen, während die absteigenden motorische Informationen an das Rückenmark senden. Ein Kern der Formatio reticularis ist der Locus coeruleus, welcher in dieser Studie mit retrogradem

neuronaalem Tracing ermittelt wurde. Wir stellten eine Verbindung zwischen dem somatosensorischen Cortex und Locus coeruleus dar (Abb. 25).

Das mediale Längsbündel enthält unter anderem Fasern der Augenmuskelkerne (Nucleus oculomotorii, Ncl. abducens und Ncl. trochlearis) sowie der Vestibulariskerne. Die auf- und absteigenden Verbindungen innerhalb dieser Nervenbahn spielen eine große Rolle bei der Koordination der Blickbewegung. Eine Verringerung der Stoffwechselaktivität lässt darauf schließen, dass im intakten System diese Region weniger beansprucht wird. An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass die Tiere narkotisiert und somit in einer Ruhelage gemessen wurden.

Nucleus des lateralen Lemniscus

Der Nucleus des lateralen Lemniscus ist Teil des auditorischen Systems und man kann annehmen, dass dieser während des vestibulären Reizes nicht beansprucht wird und deshalb sein Stoffwechsel gering ist.

Rechtseitige Stimulation

Gehirnareale, die Deaktivierungsmuster aufweisen unter rechtsseitiger Stimulation sind der Nucleus tegmentalis dorsalis (medial), der dorsolaterale Lemniscus (kontralateral) und Hippocampus sowie die Crus 1-Region (ipsilateral) (Abb. 18).

Nucleus tegmentalis dorsalis

Der Nucleus tegmentalis dorsalis steht in Verbindung mit den ventralen und posterioren thalamischen Kernen, gilt aber als Vermittler von Eingängen des präfrontalen Cortexes (Rotter and Jacobwitz, 1981). Eine niedrige Stoffelaktivität an dieser Stelle erklärt ebenfalls eine niedrige Bedeutung der präfrontalen Eingänge unter vestibulärer Stimulation, wie den niedrigen Stoffwechsel des Nucleus reuniens während vestibulärer Stimulation.

Dorsolateraler Lemniscus

Der Lemniscus lateralis ist eine Nervenbahn im Stammhirn und Bestandteil der Hörbahn. Während vestibulärer Eingänge scheint die Vermittlung der auditorischen Signale zweitrangig, was den herabgesetzten Glucosestoffwechsel erklärt.

Hippocampus und Crus 1-Region

Teile des Hippocampus und des Cerebellums (Crus1) sind vestibulär assoziiert, allerdings ist deren genaue Aufgabe innerhalb des vestibulären Netzwerkes nicht bekannt. Die Deaktivierungscluster an dieser Stelle konnten nicht im Detail verstanden werden.

4.1.2 Neuronales Tracing

4.1.2.1 Anterogrades Tracing

Um thalamo-corticale Verbindungen zu identifizieren, wurde ein anterogrades Tracing durchgeführt. Es soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass retrograde und anterograde Tracings nichts über die Funktion der gefundenen Verbindung aussagt, sondern lediglich die neuronale Verknüpfung subcorticaler Bereiche mit cerebro-corticalen Arealen darstellt. Da die Auswahl der Injektionsorte des Tracers neben den aus der Literatur bekannten Daten auch auf den PET-Daten dieser Arbeit basiert (PET-Studie 1), kann die Beteiligung der gefundenen Verbindungen an vestibulärer Projektion angenommen werden. Das soll im Folgenden diskutiert werden.

Anteriorer cingulärer Cortex

Injektionen des anterograden Tracers Phaseolus vulgaris-Leucoagglutinin (PHA-L) in die thalamischen Kerne VPL oder VPM führten zu Markierungen terminaler Felder im anterioren cingulären Cortex. Ein weiteres anterogrades Tracing ausgehend vom thalamischen Kern LDDM mit dem autofluoreszierenden Tracer Fluororuby (FR) wies ebenfalls Markierungen terminaler Felder im anterioren cingulären Cortex auf.

Es gibt verschiedene Studien, um die cerebro-corticalen Felder, die bei der vestibulären Verarbeitung beteiligt sind, mit verschiedenen Methoden zu untersuchen. Während man in den Siebziger und Achtzigern des vergangenen Jahrhunderts hauptsächlich neurophysiologische Ableitungen durchführte, bediente man sich in den Neunzigern überwiegend neuronaler Tracing-Methoden. Dies gilt insbesondere für Studien an nicht-menschlichen Primaten.

So konnte beim Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) eine Verbindung zwischen den Vestibulariskernen im Hirnstamm und dem anterioren cingulären Cortex gefunden werden (Akbarian et al., 1993). Auch bei Javaneraffen bestätigte sich dieses Ergebnis (Grusser et al., 1990a).

Bei Studien am Menschen bediente man sich funktioneller Bildgebung, wie funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Arbeitsgruppen, die sich mit humaner cerebro-corticaler Verschaltung vestibulärer Signale beschäftigen, wiesen ebenfalls nach Stimulation des System und anschließender bildgebender Untersuchung eine Beteiligung des anterioren cingulären Cortexes auf. Die Arbeitsgruppe um Prof. Dieterich zeigte dies mittels galvanischer und kalorischer, vestibulärer Stimulation in Kombination mit fMRT und PET (Bense et al., 2001, Dieterich et al., 2003). Bottini et al. kamen ebenfalls in einer früheren Studie zu diesem Ergebnis (Bottini et al., 1994).

Mit kalorischer und galvanischer vestibulärer Stimulation konnten auch Miyamoto und Kollegen eine erhöhte Aktivierung im anterioren cingulären Cortex darstellen (Miyamoto et al., 2005, 2007).

Primärer somatosensorischer Cortex (S1)

Unsere Untersuchungen ergaben, dass nach Injektionen in den Nucleus parafascicularis und die ventralen Thalamuskern (VPM, VPL), terminale Felder des primären somatosensorischen Cortexes Markierungen aufweisen. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Staiger und Kollegen (Staiger et al., 1996).

Cytoarchitektonische Untersuchungen des somatosensorischen Cortexes bei Nagern zeigen eine besondere Struktur. Eine Schicht der Lamina IV weist zylindrisch geformte Neurone auf, die als „Barrels“ (Fässchen) bezeichnet werden. Die entsprechende Cortex-Region wurde dann „Barrel-Cortex“ genannt (Woolsey and Van der Loos, 1970). Die Anordnung des Barrel-Cortex wurde in Verbindung mit der Anordnung der Vibrissen gebracht, wobei vermutet wurde, dass es sich hierbei um eine somatotopie Anordnung handelt. Die Vibrissen sind ein wichtiges Orientierungsorgan bei Nagern zusätzlich zum Gleichgewichtssystem.

Bei mongolischen Rennmäusen (*Meriones unguiculatus*) konnten nach elektrischer Stimulation des Labyrinthes im Barrel-Cortex evozierte Potentiale gemessen werden (Ito and Seto-Ohshima, 1998).

Bei Untersuchungen an Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*) konnten Projektionen vom Vestibularapparat zum primären somatosensorischen Cortex gezeigt werden. Nach elektrischer Stimulation des N. vestibularis wurden evozierte Potentiale innerhalb des primären somatosensorischen Feldes der Vorderpfoten abgeleitet (Odkvist et al., 1973).

Insulärer Cortex (IC)

Durch das anterograde neuronale Tracing konnten präsynaptische Endigungen im Inselcortex nachgewiesen werden. Der Inselcortex beinhaltet mehrere Areale, die unterschiedliche Sinnesleistungen verarbeiten und verschalten, das heißt anderen Arealen weiterleiten. Dazu gehören viszero-sensorische, motorische, vestibuläre, somatosensorische sowie gustatorische Sinneswahrnehmungen (Bamiou et al., 2003). Die Inselrinde besitzt also einen deutlich multimodalen Charakter. Bei nicht-menschlichen Primaten wird dabei vom

parieto-insulären vestibulären Cortex (PIVC) gesprochen, dessen Neurone zu einem bestimmten Anteil die vestibuläre Information verarbeiten. Der PIVC ist in der Tiefe des Sulcus centralis lokalisiert (Grusser et al., 1990b, Guldin et al., 1992).

Bei Ratten zeigten sich, nach Injektion eines anterograden Tracers in den posterioren Nucleus-Komplex (PO), Markierungen in der medialen und lateralen Inselrinde (Kamishina et al., 2009).

Nishiike et al. haben mit einem retrogradem neuronalem Tracing vestibuläre Verschaltung vom PIVC, Areal 2v, Areal 3a, welche zum somatosensorischen Cortex gezählt werden, und im anterioren Ende des intraparietalen Sulcus zu den Vestibulariskernen identifizieren können (Nishiike et al., 2000).

Eine Aktivierung der posterioren Inselrinde konnte nach kalorischer oder galvanischer Stimulation des Vestibularapparates durch einer weiteren Studie gezeigt werden (Suzuki et al., 2001). Weiterhin kam es zu einer Deaktivierung in der sekundären und tertiären Sehrinde (Brodmann-Areale 18 und 19) (Wenzel et al., 1996, Brandt et al., 1998). Eine optokinetische Stimulation verursachte in einer anderen Studie eine Aktivierung der Neurone des Inselcortex (Liou et al., 2010).

Corpus amygdaloideum

Nach Injektion eines anterograden Tracers in den Nucleus parafascicularis (PF) konnten wir in der Amygdala Markierungen finden, die als präsynaptischer Endigungen interpretiert werden konnten. Die Amygdala ist ein zentraler Kern, der bei der Entstehung von Angst und der Bewertung von Emotionen und Gefahren eine wichtige Rolle spielt (Chudasama et al., 2009).

Frühere Untersuchungen zeigten, dass durch vestibuläre Signale eine Aktivierung des Nucleus centralis der Amygdala (CeA) erreicht wird (Nakagawa et al., 2003).

Wurden Ratten einer Hypergravitation ausgesetzt, zeigte sich im CeA eine erhöhte Expression von Fos, einem „immediate-early-gene“, was auf erhöhte neuronale Aktivität in diesem Gehirnareal hinweist.

In einer Studie, die den polysynaptischen anterograden Tracer alpha-Herpes Pseudorabies-Virus (PrV) in den horizontalen Bogengang injizierte, wurden ebenfalls markierte Zellen in der Amygdala gefunden (Metts et al., 2006).

Hippocampus und entorhinaler Cortex

Der anterograde Tracer PHA-L markierte nach Injektion in den Nucleus parafascicularis (PF) Terminale in der hippocampalen Cornu ammonis-Region (CA1) und im entorhinalen Cortex. Die Rolle des Hippocampus bei der Verarbeitung vestibulärer Informationen ist nicht ganz geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass der Hippocampus eine wichtige Struktur in

Bezug auf räumliches Lernen und Gedächtnis ist und demnach auch eine Rolle bei der vestibulären Vernetzung spielt (Stackman et al., 2002, Smith et al., 2005).

Eine Studie, die sich vestibulärer Stimulation bediente, konnte eine Aktivierung des Hippocampus zeigen (Vitte et al., 1996). Allerdings ist nicht eindeutig geklärt, auf welchem Wege die Signale den Hippocampus erreichen. Die momentane Meinung ist, dass Fasern vom PIVC, dem cingulären Cortex und dem posterioren parietalen Cortex zum Hippocampus gelangen (Grusser et al., 1990b, a).

Mehrere Studien belegen, dass durch vestibuläre Stimulation eine Aktivitätsänderung von „head-direction cells“ im Thalamus und „place cells“ im Hippocampus erzielt wird (O'Mara et al., 1994, Taube et al., 1996). „Place cells“ erfassen die gegenwärtige Lage im Raum und spielen eine entscheidende Rolle bei der räumlichen Orientierung (Jahn et al., 2009).

Es wird angenommen, dass vestibuläre Signale auf die neuronale Aktivität der CA1-Region Einfluss nehmen können (Horii et al., 2004).

Das konnte durch eine Studie an Meerschweinchen gezeigt werden (Cuthbert et al., 2000).

Beim Menschen hat man mit bildgebenden Verfahren (fMRT) eine Aktivierung des Hippocampus nach kalorischer Stimulation zeigen können (Vitte et al., 1996). Bei Patienten mit bilateralem Verlust der vestibulären Information konnte mit fMRT-Messungen eine Atrophie des Hippocampus erkannt werden. Diese Patienten zeigten deutliche Defizite bei räumlicher Orientierung und räumlichem Gedächtnis.

Im virtuellen Morris-Water-Test (Morris, 1984) zeigte sich, dass die auftretenden Defizite des räumlichen Gedächtnisses dem Bild der Atrophie des Hippocampus entsprachen (Brandt et al., 2005).

Aus parahippocampalen Regionen wie dem entorhinalen Cortex stammen Fasern, die dem Hippocampus Informationen über die räumliche Orientierung zuführen (Fuhs and Touretzky, 2006). Dabei handelt es sich um so genannte „grid cells“ im medialen entorhinalen Cortex, die das Bewerten von Entfernungen und Richtungen, basierend auf Eigenbewegung, kodieren (Jahn et al., 2009).

4.1.2.2 Retrogrades Tracing

Um den Ursprung neuronaler Projektionen zum Cortex cerebri zu identifizieren, wurden Mikroinjektionen retrograden Tracers in bestimmte cerebro-cortikale Areale injiziert, die von den Zellausläufern aufgenommen wurden und mittels Transportvesikeln zum Soma hin transportiert wurden. Die Auswahl der Injektionsorte beruhte auf Daten der Literatur und den Ergebnissen der PET-Studie 1.

Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) und Nucleus ventralis posterolateralis (VPL)

Der Thalamus ist die so genannte Relaisstation für sämtliche Sinnesmodalitäten. Hier werden Informationen gesammelt, sortiert und letztendlich an die nächste Instanz verteilt.

Der VPM erhält Afferenzen somatosensorischer Qualität aus dem Hirnstamm und projiziert zum primären somatosensorischen Cortex, bei Ratten zum so genannten Barrel-Cortex (Landisman and Connors, 2007). Diese Verbindung, zwischen Barrel-Cortex und VPM wurde bereits von Staiger und Kollegen mittels anterogradem Tracing dargestellt (Staiger et al., 1996). Unsere Ergebnisse bestätigen somit bereits existierende Kenntnisse.

Der VPL wird ebenfalls zu den somatosensorischen Thalamuskernen gezählt. Tracing-Studien an Katzen und Affen wiesen Verbindungen von den Vestibulariskernen des Hirnstammes hin zum VPL nach (Lang et al., 1979, Kotchabhakdi et al., 1980). Mittels eines anterogrades Tracings der Vestibulariskerne konnten terminale Felder im VPL dargestellt werden. Auch Nagata und später Shiroyama haben mit einem anterograden Tracing Verbindungen zwischen dem VPL und den Vestibulariskernen nachweisen können (Nagata, 1986, Shiroyama et al., 1999). Durch Injektionen eines anterograden Tracers in die Vestibulariskerne, konnten sie terminale Felder im VPL nachweisen können.

Der VPL projiziert auch zu den Arealen des primären und sekundären somatosensorischen Cortexes, die Vorder- und Hinterpfoten repräsentieren (Liao and Yen, 2008).

Beim Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) führte die elektrische Stimulation des N. vestibularis zu einer Aktivierung der Neurone von VPM und VPL (Liedgren et al., 1976). Studien an Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) zeigten ebenfalls die Beteiligung von VPL und VPM bei der vestibulären Transduktion nach. Nach elektrischer Stimulation des Labyrinthes konnten Potentiale in den genannten Thalamuskernen abgeleitet werden (Deecke et al., 1977).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Kombination aus funktionellen und neuronanatomischen Daten, den Schluss zulassen, dass der VPM und der VPL eine Rolle bei der zentralen Verarbeitung vestibulärer Informationen spielen.

Nucleus ventralis lateralis (VL)

Der VL ist Teil des motorischen Thalamus und mit dem primären motorischen Cortex (M1) verbunden (Stepniewska et al., 1994). In der Literatur wird er in Zusammenhang mit der vestibulären Transduktion gebracht, da eine Aktivierung des VLs nach elektrischer Stimulation des N. vestibularis festgestellt wurde (Sans et al., 1970, Raymond et al., 1974). Diese Ergebnisse konnten durch Tracer-Studien unterstützt werden (Nagata, 1986, Shiroyama et al., 1999).

Nuclei thalami posteriores (PO)

Mittels retrogradem Tracing haben wir eine Verbindung der posterioren Thalamuskerngruppe (PO) mit dem primären somatosensorischen Cortex zeigen können.

Die PO vereinigen eine Gruppe thalamischer Kerne. Dazu zählen der posteriore Nucleus (Po), das Corpus geniculatum mediales pars magnocellulares (MG mc) und der Nucleus suprageniculatus (Sg) (Liedgren et al., 1976). In allen drei Kerngebieten konnten Potentiale durch vestibuläre Stimulation nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigten autoradiographische Studien die Beteiligung der PO an der vestibulären Verschaltung (Zwergal et al., 2009). Dennoch handelt es sich auch bei diesen Strukturen um multimodal verschaltende Neuronengruppen, da sie auch somatosensorische und auditorische Informationen verschalten (Blum et al., 1979).

Liedgren et al. zeigten Projektionen von den PO zum anterioren suprasylvanischen Cortex. Dieser wurde bei Katzen bereits als vestibuläres Cortexareal identifiziert (Liedgren et al., 1976).

Locus coeruleus (LC)

Hierbei handelt es sich um ein Kerngebiet der Formatio reticularis. Verbindungen von den Vestibulariskernen zum LC wurden in der Literatur mit verschiedenen Methoden dargestellt. Fasern des LC projizieren über zwei unterschiedliche Bahnen zu den Vestibulariskernen im Hirnstamm. Ein laterales Bündel zieht zum Nucleus vestibularis superior, ein mediales Bündel zieht zu den Nuclei vestibularis lateralis, medialis und inferioris (Schuerger and Balaban, 1993). Auch Fung et al. haben Projektionen zwischen den Vestibulariskernen und dem LC nachweisen können (Fung et al., 1987).

Auf dem nächsten Level der Projektion konnten wir eine afferente Verbindung des LC mit dem somatosensorischen Cortex zeigen, was durch die Literatur unterstützt wird (Lee et al., 2009). Lee und Kollegen stellten durch Injektion eines retrograden Tracers in den somatosensorischen Cortex Somata im LC dar.

Nucleus laterodorsalis, dorsomedialer Anteil (LDDM)

Der laterale Thalamus lässt sich anhand seiner Cytoarchitektur in acht Kerngebiete aufteilen. Einer dieser Kerne ist der LDDM. Durch das anterograde Tracing wurden eine Markierungen im anterioren cingulären Cortex dargestellt, die als terminale Endigungen identifiziert werden konnten. Der anteriore cinguläre Cortex gehört zu den cerebro-corticalen Areale, die während der vestibulären Stimulation im Micro-PET erhöhte neuronale Aktivität aufwiesen (Abb. 14 E). Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass es sich bei diesen Arealen um Neuronengruppen handelt, die während der Verarbeitung vestibulärer Informationen erhöhte Stoffwechselaktivität aufweisen.

Eine Verbindung des LDDM zum primären motorischen Cortex ist ebenfalls aus der Literatur bekannt (Takahashi, 1985).

4.2 Unilaterale vestibulo-thalamische akute und chronische Läsion

4.2.1 Vergleich von Läsion vs. Sham-Läsion (ungepaarte T-Tests)

Das vestibuläre System ist ein beeindruckendes Beispiel der Plastizität des zentralen Nervensystems (ZNS). Nach unilateralen chronischen Läsionen kommt es zur so genannten vestibulären Kompensation (VK) (Precht et al., 1966, Curthoys and Halmagyi, 1995, Curthoys, 2000). Das Gehirn ist in der Lage, verschiedene Ausfälle zu kompensieren. Zum Teil können somit bestimmte auftretende Symptome vermindert werden oder sogar die volle Funktionalität wieder erreicht werden. In Übereinstimmung mit der Literatur entsprechen die Tage 1 und 3 nach Läsion dem akuten Zustand und die Tage 7 und 20 dem chronischen Zustand der Läsion.

Ein typisches Auftreten solcher Kompensationsmechanismen ist nach Schlaganfällen zu beobachten. Je nachdem, welches Areal betroffen ist, können Funktionen wiedererlangt oder von anderen Bereichen des Gehirns übernommen werden. Ein wichtiger Mechanismus ist dabei die Hoch- oder Herunterregulierung der Neurotransmission. Dabei können entweder Rezeptoren sensitiver gemacht werden oder ihre Synthese gesteigert werden. Aber auch die Neurotransmitter selbst können dabei vermehrt produziert werden.

Untersuchungen des vestibulären Systems, die das System in vivo beschreiben, existieren nur vom Menschen. Unsere Studie ist die erste Untersuchung der Stoffwechselaktivität auf corticaler und subcorticaler Ebene nach einer zentralen Läsion des vestibulären Systems der Ratte. Sie zeigt, welche Gehirnbereiche unter vestibulärer Stimulation die größte Aktivität zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer Läsion aufweisen.

Durch unsere Untersuchungen ergab sich, dass zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Läsion unterschiedliche Gehirnareale erhöhten Stoffwechsel aufweisen. Alle diese Bereiche passen sich gut in das Netzwerk der vestibulären Verschaltung ein. Einige stimmen mit den Arealen aus Studie-1 überein, während andere zum ersten Mal auftreten.

Das kann mehrere Gründe haben. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

Postsubiculum und entorhinaler Cortex

Die Gehirnbereiche Postsubiculum und entorhinale Cortex sind am räumlichen Lernen und Gedächtnis beteiligt (Abb. 30 A, D). Taube und Kollegen konnten zeigen, dass so genannte „Head Direction Cells“ im Postsubiculum die Bewegungsrichtung der Tiere codieren (Taube et al., 1996). Der entorhinale Cortex spielt ebenfalls eine Rolle in der Verarbeitung der

räumlichen Information und verarbeitet das räumliche Lernen und konnte auch in der ersten Studie als vestibulär assoziiert ermittelt werden (Kaufman et al., 1996, Stackman et al., 2002, Parron et al., 2004, Liu et al., 2008). Während einer Läsion in der Weiterleitung der vestibulären Information kann man annehmen, dass eine solche Region ihren Stoffwechsel hochreguliert, da die vestibulären Eingänge einer Seite unvollständig sind und somit das räumliche Lernen und Gedächtnis beeinträchtigt sind. Das gilt für den akuten Zustand (Tag 1 nach der Läsion, Abb. 30 A) sowie für den beginnenden chronischen Zustand (Tag 7 der Läsion, Abb.30 D).

Colliculus superior

Es ist bekannt, dass bei Menschen mit vestibulären Läsionen Nystagmus auftritt. Das sind vertikale Augenbewegungen (Sakkaden = schnelle, ruckartige Augenbewegungen), die das Gehirn generiert, um das Bild bei Bewegungen auf der Retina stabil zu halten. Dieser Mechanismus ist bei vestibulären Läsionen pathologisch und es entstehen schnelle, unkontrollierbare, ruckartige Augenbewegungen. Da der Colliculus superior eine zentrale Rolle bei der Generierung von Sakkaden spielt (Robinson, 1972, Stryker and Schiller, 1975, Hepp et al., 1993), ist eine Hochregulierung des Stoffwechsels nach einer Läsion plausibel (Abb. 30 B), insbesondere im akuten Stadium der Läsion, da der Nystagmus bei Patienten innerhalb weniger Tage abklingt.

Corpus geniculatum mediale

Drei Tage nach der Läsion wies das Corpus geniculatum mediale erhöhte (CGM) Aktivität auf (Abb. 30 C). Dieser Gehirnbereich wird allgemein zum auditorischen System gezählt. Der mediale Anteil des CGMs erhält aber auch vestibuläre und somatosensorische Eingänge. In der Literatur wird darüber hinaus erwähnt, dass dieser Kern Eingänge vom Colliculus superior bekommt. Es existieren Ableitungs-Studien, die das Corpus geniculatum in Bezug auf vestibuläre Signalverarbeitung untersuchten (Roucoux-Hanus and Boisacq-Schepens, 1977, Masseck and Hoffmann, 2008). Dabei fand man neuronale Aktivität im lateralen und im medialen Corpus geniculatum. Hawrylyshyn und Kollegen haben vestibulo-thalamische Bahnen untersucht und zeigen können, dass eine Bahn mit dem auditorischen System assoziiert ist und im medialen Corpus geniculatum endet (Hawrylyshyn et al., 1978). Des Weiteren existiert eine Studie, die den medialen Teil des Corpus geniculatum mit dem nystagmoiden System in Verbindung bringt (Montandon and Monnier, 1964).

Wie schon erwähnt, handelt es sich wahrscheinlich bei allen Strukturen der vestibulären Verschaltung um multimodal verschaltende Bereiche. An dieser Stelle kann man vermuten,

dass der Colliculus superior zum Teil auch Neurone beinhaltet, die vestibulär verschalten und die Informationen zum Nucleus geniculatus mediales senden.

Man kann bei unserer Studie davon ausgehen, dass es sich bei diesen Signalen wahrscheinlich nicht um auditorische handelt, da die Stimulation keine auditorischen Signale generiert. Patienten, die GVS erhielten, berichteten nie über auditorische Signale (Swaak and Oosterveld, 1975).

Zona incerta

Nach chronischem Verlauf der zentral-vestibulären Läsion erscheint die Zona incerta als Region mit der höchsten Metabolismusrate. Bei der Zona incerta handelt es sich um eine subthalamische Struktur. Sie erhält Eingänge vom Colliculus superior und steht in Verbindung mit dem cingulären Cortex sowie mit thalamischen Kernen (VPO, VPL) (Doi et al., 1997). Doi und Kollegen injizierten einen anterograden Tracer in die Vestibulariskerne und erhielten Markierungen in der Zona incerta.

Die Areale, die während der vestibulären Kompensation erhöhte Aktivität aufweisen, sind nicht die gleichen Areale, die wir in Studie 1 im intakten vestibulären System als vestibulär identifiziert haben. Unsere Ergebnisse zeigen allerdings deutlich, dass nach einer akuten sowie einer chronischen Läsion die Metabolismusrate in Bereichen ansteigt, die eine Rolle im vestibulären Netzwerk spielen. Diese Areale scheinen zu den gegebenen Zeitpunkten nach der Läsion jeweils eine wichtige Veränderung durchzumachen. Man kann daraus schließen, dass die vestibuläre Kompensation in einem hohen Maß auch auf cerebro-corticaler Ebene stattfindet. Detailliertere Untersuchungen dieser Bereiche sollten weiterhin Aufschluss geben, um welche Mechanismen es sich hierbei handelt und welche Transmittersysteme an der Kompensation beteiligt sind.

Die in Studie 2 ermittelten Areale, die einen erhöhten Stoffwechsel zu bestimmten Zeitpunkten nach der Läsion aufwiesen, zeigen deutlich Areale, die in an der vestibulären Kompensation beteiligt sind. Der Ort der Läsion (laterodorsaler Thalamuskern) erwies sich somit als wichtige Schaltstelle der vestibulären Information, da nach dessen Ausschalten Gehirnbereiche erhöhte Aktivierung aufwiesen, die durchaus in den Verlauf einer vestibulären Kompensation passen.

Zusätzlich zur oben erwähnten Schlussfolgerung soll noch einmal betont werden, dass es sich bei der PET um eine Methode der funktionellen Bildgebung handelt, die immer vergleichend analysiert. Dass heißt ein Schwellenwert der Stoffwechselrate wird festgelegt und alle Areale, die diesen überschreiten, erscheinen als Cluster. In unserem Fall wurden die

Cluster vestibulär lädierter Tiere mit sham-operierten Tieren verglichen. Dazu wird ein so genannter Schwellenwert festgelegt, der sich an dem Umgebungsstoffwechsel orientiert.

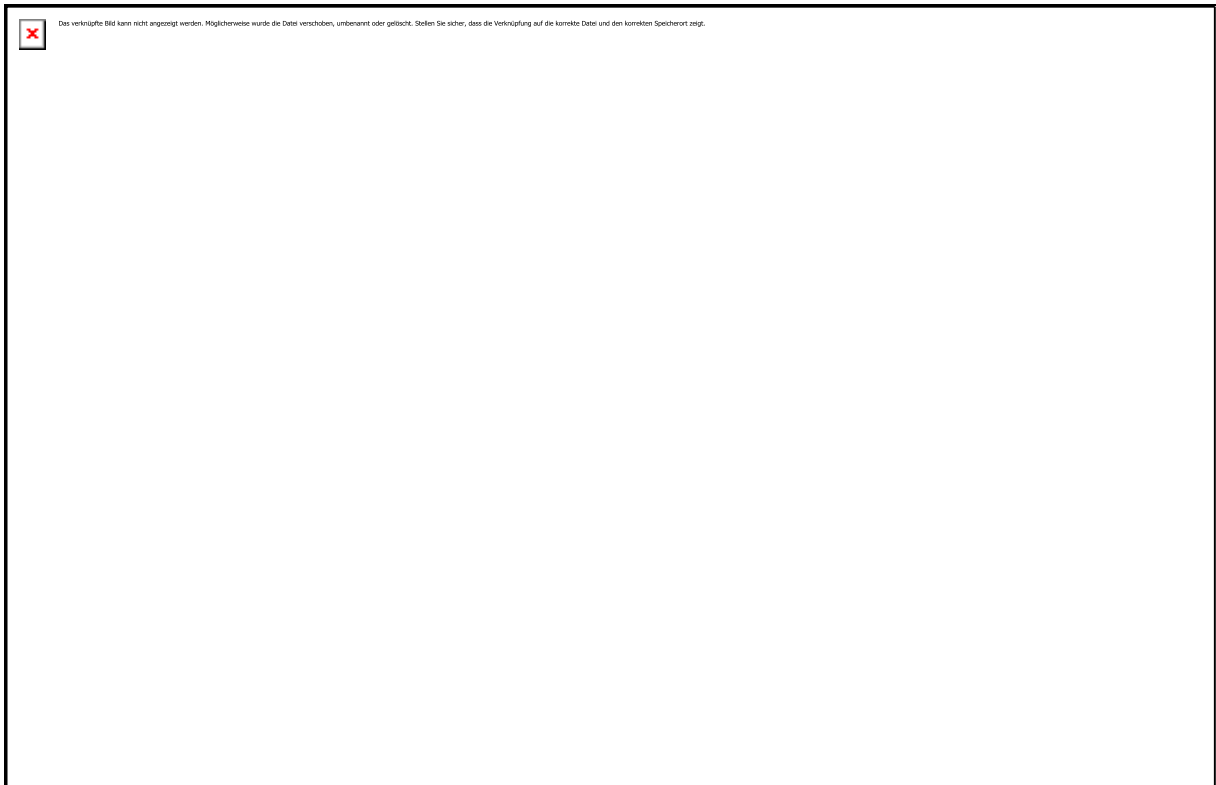


Abb. 40: Areale mit erhöhter Stoffwechselaktivität unter vestibulärer Stimulation an verschiedenen Zeitpunkten nach einer thalamischen Läsion der vestibulären Verschaltung.

4.2.2 Gruppenanalysen der Tiere vor Läsion (intakt) vs. verschiedene Tage nach Läsionen (gepaarte T-Tests)

Die Analysen dieser Auswertung beschreiben den zeitlichen Verlauf der Läsion und deren Auswirkungen auf den Hirnmetabolismus. Es ist aber nicht auszuschließen, dass Teile der Aktivierungscluster andere Parameter der Läsion als Effektauslöser haben. Diese Analysen wurden der Vollständigkeit halber hinzugefügt und werden an dieser Stelle diskutiert.

Zum Vergleich wurden hier alle PET-Daten der Tiere unter vestibulärer Stimulation im intakten Zustand mit den PET-Daten unter vestibulärer Stimulation an bestimmten Tagen nach der Läsion verglichen (1, 3, 7, 20 Tage) (Abb. 32 bis 34).

Eine zusätzliche Analyse beschreibt den Stoffwechselunterschied zwischen dem akuten und dem chronischen Zustand (1 Tag vs. 20 Tage) und zeigt welche Areale in der Differenz erhöhte Stoffwechselaktivität aufweisen und ist somit Teil der Areale, die an der vestibulären Kompensation beteiligt sein könnten (Abb. 33). Es wird davon ausgegangen, dass nach 20 Tagen ein Umschalten stattgefunden hat, welches den Ausfall kompensiert. Beim Menschen ist innerhalb der ersten drei Wochen nach einer Läsion die vestibuläre Kompensation abgeschlossen.

Areale mit erhöhter und verringerter neuronaler Aktivität werden im Folgenden gemeinsam diskutiert.

1 Tag nach Läsion

Cerebelläre Aktivität am ersten Tag nach der Läsion verglichen mit intakten Tieren spricht für den hohen Anteil des Cerebellums an der Verarbeitung vestibulärer Informationen. Die Verbindung zwischen den Vestibulariskernen und dem Cerebellum wurde schon in der Literatur beschrieben wird (Schlosser et al., 2001).

Das Cerebellum ist zu einem großen Teil zuständig für die Regulation der Feinmotorik. Dies geschieht durch die Hemmung überschwänglicher Grobmotorik.

Informationen über Bewegungsabläufe laufen über Kletter- und Moosfasern zum Cerebellum, werden dort verarbeitet und verlassen das Cerebellum über die Kleinhirnerne.

Patienten mit thalamischen Infarkten weisen starke motorische Einschränkungen auf. Diese beziehen sich unter anderem auf die Hals- sowie Kopfmuskulatur und die Augenbewegungen (Dieterich and Brandt, 1993).

Die erhöhte Aktivität in diesem Zusammenhang erklärt sich möglicherweise durch den erhöhten Verrechnungsaufwand, der durch den fehlerhaften Eingang vestibulärer Informationen entsteht. Durch das unilaterale Ausschalten der des thalamischen Kerns bekommt das Cerebellum fehlgerichtete vestibuläre Eingänge und muss diese verarbeiten.

Um läSIONsbedingte Veränderungen auszugleichen, wäre es möglich, dass das Cerebellum seine Aktivität in bestimmten Bereichen hochregulieren muss.

Den Einfluss des Cerebellums während der vestibulären Kompensation wurde durch eine Studie von Beraneck und Kollegen gezeigt (Beraneck et al., 2008). Sie fügten Wildtyp-Mäusen und Mäusen mit cerebellären Defiziten (Zelldegeneration im cerebellären Cortex) unilateral vestibuläre Läsionen zu. Die Wildtyp-Mäuse erholten sich deutlich schneller. Das heißt die Kompensation verlief schneller und Symptome klangen früher ab, als bei Mäusen, deren Cerebellum nicht voll funktionsfähig war.

Durch den operativen Einsatz und somit die Zerstörung des Gewebes erklärt sich der niedrige Stoffwechsel im Bereich der Läsion (Abb. 34 A).

3 Tage nach Läsion

Am dritten Tag der Läsion erscheint der kontralaterale Colliculus superior PET als Region mit erhöhtem Glukosestoffwechsel. Während ipsilateral zur Läsion/Stimulation der entorhinale Cortex einen verringerten Stoffwechsel aufweist. Aus PET-Studie 1 ist bekannt, dass beide Strukturen an der Verarbeitung vestibulärer Informationen beteiligt sind. Der entorhinale Cortex ist zuständig für räumliches Lernen, während der Colliculus superior eine wichtige Rolle in der Sakkadengenerierung spielt. Der Colliculus superior kontralateral weist am Tag 3 und 7 erhöhte Aktivität auf. Ein weiteres Cluster erhöhter Stoffwechselrate wurde am siebten Tag in einer tiefen Schicht des Colliculus superior, ipsilateral gefunden (Abb. 32). Diese Aktivierungscluster hängen wahrscheinlich ebenfalls mit der Sakkadengenerierung und der Pathologie der Sakkadengenerierung (Nystagmus) zusammen.

Die Deaktivierung des entorhinalen Cortexes am dritten Tag lässt vermuten, dass das Gehirn in diesem akuten Zustand die Prozessierung in diesem Areal unterdrückt, sie aber dann am siebten Tag nach der Läsion in diesem Cortexbereich wieder erhöht (Abb. 34 B).

7 Tage nach Läsion

Am Tag 7 nach der Läsion fanden wir Deaktivierung im visuellen Cortexbereich (Abb. 34 C). Da dieser Bereich wahrscheinlich für die vestibuläre Kompensation keine Rolle spielt, ist eine Herunterregulierung des Stoffwechsels durchaus sinnvoll (Dieterich and Brandt, 2000).

20 Tage nach Läsion

Im chronischen Verlauf der Läsion erscheinen ähnliche cerebellären Cluster wie am ersten Tag nach der Läsion. Eine Herunterregulierung des Stoffwechsels findet sich ipsilateral im somatosensorischen und visuellen Cortex.

Bei dem cerebellären Einfluss an der vestibulären Verschaltung kann es sich um reguläre neuronale Aktivität handeln. Es ist anzunehmen, dass die Ausfälle, die durch die Läsion verursacht wurden, am Tag 20 der Läsion, kompensiert sind.

Die Deaktivierung des somatosensorischen sowie des visuellen Cortexbereiches ergibt sich wieder aus der Priorität der unter vestibulärer Stimulation nützlichen Areale. Das bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt, unter vestibulärer Stimulation die genannten Areale weniger von Bedeutung sind und somit ihre neuronale Aktivität verringern.

Zusatzanalysen

Der Vergleich der Stoffwechselaktivitäten zwischen Tag 1 und Tag 20 nach der Läsion zeigt Aktivierungscluster bilateral im somatosensorischen Cortex. Ein weiteres Aktivierungscluster wurde im Bereich des medialen Corpus geniculatum kontralateral gefunden. Eine Vermutung ist, dass es sich hierbei um die Areale handelt, die dauerhaft Verschaltungen übernommen haben, die durch die zentrale Läsion nicht zur korrekten vestibulären Verschaltung führten. Somit wären neue parallele Verschaltungen entstanden.

4.3 Transmitter-Systeme der neuronalen Tracings

Die gefundenen Verbindungen der cerebro-corticalen und subcorticalen Regionen, die als vestibulär assoziiert gelten, wurden im letzten Schritt auf ausgewählte Neurotransmitter und Rezeptoren untersucht. Da zur Verschaltung des vestibulären Systems auf cerebro-corticaler Ebene und dementsprechend zur subcorticalen Verbindung wenig bekannt ist, wurden an dieser Stelle mögliche Transmittersysteme ausgewählt (dopaminerges und opioiderges System).

Verschiedene Daten in Bezug auf das Vorkommen existieren bereits. So wurde im Thalamus bei Affen und Ratten eine dopaminerge Transmission identifiziert (Garcia-Cabezas et al., 2009). Sie konnten den Dopamintransporter (DAT) mittel immunohistochemischen Methoden in Neuronen des Thalamus darstellen. Eine weitere Studie beschäftigte sich mit dem Einfluss des dopaminergen Systems auf die Kompensation nach vestibulären Läsionen (Drago et al., 1996). Sie konnte zeigen, dass die Gabe eines Dopaminagonisten die Kompensation deutlich beschleunigte. Diese Daten beruhen auf Verhaltensbeobachtungen.

Katecholaminerge Transmitter sind weitläufig involviert in Prozessierung verschiedener Signale im cerebro-corticalen Cortex. Deshalb war auch in dieser Studie die Annahme, dass Transmitter dieser Kategorie an der synaptischen Weiterleitung vestibulären Informationen beteiligt sein können. Um die Beteiligung eines der Transmitter dieser Kategorie zu testen kann man verschiedene Bestandteile der Biosynthese dieser Transmitter (Abb. 10) immunohistochemisch detektieren. Mit dem Tyrosin-Hydroxylase-Antikörper beginnt man weit vorne in der Katecholamine-Synthese-Reihe und kann bei einem negativen Ergebnis weitere Untersuchungen einstellen. Das war der Fall beim Untersuchen der markierten Schnitte mit dem TH-Antikörper. Es konnte keine Beteiligung des dopaminergen Systems bei der Neurotransmission der gefundenen thalamo-corticalen Verbindung gezeigt werden.

In einem zweiten Schritt wurde das opioiderge System untersucht. Zellen im somatosensorischen Cortex, an die anterograd markierte Terminale anknüpfen, wiesen mit dem Opioid-Rezeptor-Antikörper MOR eine positive Färbung auf. Die anterograd markierten Terminalen an den MOR-positiven Neuronen stammen vom LDDM. Der LDDM ist mit der PET-Studie als vestibulär identifiziert worden. Die Verbindung des LDDMs zum somatosensorischen Cortex konnte anschließend mit dem anterograden Tracing anatomisch gezeigt werden.

Durch die Kombination dieser Befunde ist es anzunehmen, dass in dieser Region, eine Transmission über das opioiderge System möglich ist.

5. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Oben: Innenohr, Mittelohr und Ohrmuschel, Modell Mensch. Unten: 21 = N. vestibulocochlearis; 20 = Cochlea; 18 = Bogengang; b = Ampulle; 13 = Macula utriculi.....	3
Abb. 2: Innenohr, Gleichgewichtsorgan. Ausschnittsvergrößerungen: Crista und Macula (Schmidt, 2000).	4
Abb. 3: Übersicht der vestibulären Verschaltung (VK = Vestibulariskerne).....	10
Abb. 4: Vestibuläre Verschaltung mit Fokus auf cerebro-corticale Areale. SII: somatosensorischer Cortex; MST: medial, superiores temporales Areal; PIVC: posterior-insulärer vestibulärer Cortex; VC: vestibulo-cinguläre Region; VPS: visuelles posteriores sylvanisches Areal; Ig: granulärer Inselcortex; 2v, 6v: vestibulärer Teil der Areale 2 und 6; 3aNv: vestibulo-Hals Areal (Neck); 3aHv: vestibulo-Hand Areal; 4, 7a/b: Brodmann-Areale (Guldin and Grusser, 1998).	10
Abb. 5: Händigkeitsversuch.	15
Abb. 6: 3-Tesla Magnet-Resonanz-Tomograph von Siemens.	19
Abb. 7: Vestibuläre Stimulation (A) rechts und (B) links. Abbildung C zeigt die Kontrollstimulation (Leerstimulation).	20
Abb. 8: PET-Messprotokoll.	21
Abb. 9: PET-Messaufbau (links), Stimulationsaufbau (rechts oben) und Stimulationsgeräte (rechts unten).	21
Abb. 10: Katecholamin-Synthese.	26
Abb. 11: Elektrolytische Läsion im Thalamus (Pfeil: Elektrode).	27
Abb. 12: HE-Schnitt einer Test-Läsion im Hippocampus (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).....	28
Abb. 13: Vestibuläre Stimulation einer zentral-vestibulär lädierten Ratte.....	29
Abb. 14: Cerebro-corticale Areale der vestibulären Verschaltung nach <i>linksseitiger</i> vestibulärer Stimulation (VL vs. C).....	32
Abb. 15: Subcorticale Areale nach <i>linksseitiger</i> vestibulärer Stimulation (VL vs. C).	33
Abb. 16: Cerebro-corticale und subcorticale Areale nach <i>rechtsseitiger</i> vestibulärer Stimulation (VR vs. C).....	34

- Abb. 17: Cerebro-corticales und subcorticales Areale nach *linksseitiger* vestibulärer Stimulation (VL vs. C). ... 35
- Abb. 18: Cerebro-corticales und subcorticales Areale nach *rechtsseitiger* vestibulärer Stimulation (VR vs. C)..... 36
- Abb. 19: Fluorogold-Markierung. A) primärer somatosensorischer Cortex; HE-Färbung. B) Derselbe Schnitt: Fluorogoldinjektion. Der Pfeil markiert jeweils den Stichkanal. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 40
- Abb. 20: Fluorogold-Markierung. A) ventraler Thalamus; HE-Färbung. B) Derselbe Schnitt, Fluorogold-Markierung neuronaler Somata im Nucleus ventralis posteromedialis und im Nucleus ventralis posterolateralis. Die Markierungen fanden sich nur ipsilateral zur Injektion. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 41
- Abb. 21: Fluorogold-Markierung. A) HE-Färbung. B) Derselbe Schnitt, Fluorogold-Markierungen ipsilateral zur Injektion im Nucleus ventralis posteromedialis, im Nucleus ventralis posterolateralis und in den posterioren Nuclei. Der Stern kennzeichnet jeweils dieselbe Struktur. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 42
- Abb. 22: Fluorogold-Markierung. A) HE-Färbung. B) Derselbe Schnitt, Fluorogold-Markierungen in den posterioren Nuclei ipsilateral zur Injektion. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 43
- Abb. 23: Fluorogold-Markierung. A) Posteriore thalamische Nuclei (PO). Dorsal ist oben, medial ist links. 44
- Abb. 24: Fluorogold-Markierung. A) Lateraler cerebraler Cortex. Im Inselcortex sind markierte Neurone zu erkennen (Pfeil). Dorsal ist oben, medial ist rechts. B) Die Ausschnittsvergrößerung eines parallelen Schnitts zeigt beispielhaft retrograd markierte neuronale Somata im Inselcortex (Pfeile). Markierte Neurone waren jeweils nur ipsilateral zur Injektion sichtbar. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 45
- Abb. 25: Fluorogold-Markierung. A) Locus coeruleus. Die neuronalen Somata wurden nur ipsilateral zur Injektion markiert (Pfeile). B) Ausschnittsvergrößerung von A. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 46
- Abb. 26: Fluorogold-Markierung (LDDM). A) Neuronale Somata des Nucleus ventralis lateralis (Pfeil). Dorsal ist oben, medial ist rechts. B) Der Ausschnitt zeigt die markierten neuronalen Somata im Nucleus laterodorsalis, dorsomedialer Anteil (Pfeil) im Thalamus. Markierungen zeigten sich jeweils nur ipsilateral zur Injektion. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 47
- Abb. 27: A) PHA-L-Markierung. Terminalen (Pfeil) des anterioren cingulären Cortexes. Dorsal ist oben, medial ist links. B) Fluororuby-Markierung. Ausschnittsvergrößerung des primären somatosensorischen Cortexes. Sie zeigt die markierten terminalen Fasern (Pfeile) und präsynaptischen Endigungen (Pfeilspitze). Markierungen waren jeweils nur ipsilateral zur Injektion zu beobachten. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 48
- Abb. 28: Fluororuby-Markierung A) Inselcortex, terminale Felder (Pfeile) und präsynaptische Endigungen (Pfeilspitze). Dorsal ist oben, medial ist rechts. B) Corpus amygdaloideum. Die Pfeile zeigen beispielhaft auf die markierten präsynaptischen Endigungen. Markierte Terminale und präsynaptische Endigungen waren jeweils nur ipsilateral zur Injektion sichtbar. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 49

- Abb. 29: A) PHAL-L-Markierung; CA1-Region des Hippocampus, markierte terminale Felder (Pfeile). Dorsal ist oben, medial ist links. B) Fluororuby-Markierung. Entorhinaler Cortex. Ansammlungen gefärbte präsynaptische Endigungen sind exemplarisch mit Pfeilen gekennzeichnet. Die markierten Strukturen waren jeweils nur ipsilateral zur Injektion zu beobachten. Dorsal ist oben, medial ist rechts. 50
- Abb. 30: Erhöhte Aktivität unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten Tieren mit thalamischer Läsion mit dem Aktivitätszustand der Sham-Läsionen unter vestibulärer Stimulation. . 54
- Abb. 31: Erhöhte Aktivität unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten Tieren mit thalamischer Läsion mit dem Aktivitätszustand der Sham-Läsionen unter vestibulärer Stimulation. . 55
- Abb. 32: Erhöhte Aktivität unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten intakten Tieren mit dem Aktivitätszustand der Läsionen unter vestibulärer Stimulation. A) VL vs. 1d pOP, cerebelläre Rindenregion; B) VL vs. 3d pOP, kontralateraler Colliculus superior; C) VL vs. 7d pOP, ipsilateraler Colliculus superior; D) VL vs. 20d pOP, cerebelläre Rindenregion. 58
- Abb. 33: Erhöhte Aktivität unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von Aktivitätszuständen des ersten und des 20. Tages nach der Läsion unter vestibulärer Stimulation. A) Somatosensorischer Cortex (S1), ipsilateral; B) Perpendicular Nucleus, kontralateral. 59
- Abb. 34: Deaktivierung unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten intakten Tieren mit dem Aktivitätszustand der Läsionen unter vestibulärer Stimulation. A) VL vs. 1d pOP, Läsionsgebiet; B) VL vs. 3d pOP, entorhinaler Cortex; C) VL vs. 7d pOP, ipsilateraler visueller Cortex; D) VL vs. 20d pOP, somatosensorischer und visueller Cortex. 60
- Abb. 35: Deaktivierung unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von Aktivitätszuständen des ersten und des zwanzigsten Tages nach der Läsionen unter vestibulärer Stimulation. Keine Areale mit niedrigem Stoffwechsel verglichen zum Umgebungsstoffwechsel. 61
- Abb. 36: A) Vestibulär assoziierte FG-gefärbte Thalamusnerone; B) Dieselbe Struktur in TH-Inkubation weist keine Färbung auf; Pfeile markieren jeweils dieselbe Region. C) Hypothalamische TH-positive Neurone in einer anderen Region aber im selben Schnitt. 63
- Abb. 37: Somatosensorischer Cortex: MOR-positive neuronale Somata mit getraceten Terminalen (Pfeil). 64
- Abb. 38: Ausschnittsvergrößerung von Abb. 37. MOR-positive neuronale Somata mit getraceten Terminalen (Pfeil). 64
- Abb. 39: Schema vestibulär-assoziierter Areale. In dieser PET-Studie ermittelte Areale (grau unterlegt) und aus Literatur bekannte Areale (weiß unterlegt). Rote Pfeile beschreiben unsere Befunde des anterograden Tracings. Gelbe Pfeile beschreiben unsere Befunde des retrograden Tracings. 65

Abb. 40: Areale mit erhöhter Stoffwechselaktivität unter vestibulärer Stimulation an verschiedenen Zeitpunkten nach einer thalamischen Läsion der vestibulären Verschaltung.....	86
Tab. 1: Zusammenfassung der Aktivierungs- und Deaktivierungscluster. Wenn nicht anders angegeben linkscortical.....	37
Tab. 2: Tracing: Injektionsstelle und Markierungen.....	39
Tab. 3: Statistische Auswertung der Händigkeitstests.....	51
Tab. 4: Erhöhte Aktivität und Deaktivierung unter GVS nach vestibulärer thalamischer Läsion. Vergleich von vestibulär stimulierten Tieren im intakten Zustand mit dem Aktivitätszustand der Läsionen unter vestibulärer Stimulation.....	62

6. Literatur

(Adaptive mechanisms in gaze control. *Rev Oculomot Res* 1:1-344.1985).

Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO (Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol* 326:423-441.1992).

Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO (Corticofugal projections to the vestibular nuclei in squirrel monkeys: further evidence of multiple cortical vestibular fields. *J Comp Neurol* 332:89-104.1993).

Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO (Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 339:421-437.1994).

Azzena GB, Melis F, Caria MA, Teatini GP, Bozzo G (Vestibular projections to hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. *Arch Ital Biol* 131:127-136.1993).

Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM (The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. Literature review. *Brain Res Brain Res Rev* 42:143-154.2003).

Bense S, Bartenstein P, Lochmann M, Schlindwein P, Brandt T, Dieterich M (Metabolic changes in vestibular and visual cortices in acute vestibular neuritis. *Ann Neurol* 56:624-630.2004).

Bense S, Stephan T, Yousry TA, Brandt T, Dieterich M (Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol* 85:886-899.2001).

Beranek M, McKee JL, Aleisa M, Cullen KE (Asymmetric recovery in cerebellar-deficient mice following unilateral labyrinthectomy. *J Neurophysiol* 100:945-958.2008).

Blum PS, Abraham LD, Gilman S (Vestibular, auditory, and somatic input to the posterior thalamus of the cat. *Exp Brain Res* 34:1-9.1979).

Bottini G, Sterzi R, Paulesu E, Vallar G, Cappa SF, Erminio F, Passingham RE, Frith CD, Frackowiak RS (Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp Brain Res* 99:164-169.1994).

Brandt T, Bartenstein P, Janek A, Dieterich M (Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 121 (Pt 9):1749-1758.1998).

Brandt T, Dieterich M (Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol* 36:337-347.1994).

Brandt T, Dieterich M (Does the vestibulo-ocular reflex use the same pathways for functions in roll and pitch planes? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 50:221-225.1999a).

Brandt T, Dieterich M (The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Ann N Y Acad Sci* 871:293-312.1999b).

- Brandt T, Dieterich M, Danek A (Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* 35:403-412.1994).
- Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Bruning R, Markowitsch HJ, Kalla R, Darlington C, Smith P, Strupp M (Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain* 128:2732-2741.2005).
- Brenhouse HC, Montalto S, Stellar JR (Electrolytic lesions of a discrete area within the nucleus accumbens shell attenuate the long-term expression, but not early phase, of sensitization to cocaine. *Behav Brain Res* 170:219-223.2006).
- Brotchie D, Davies I, Ireland G, Mahon M (Dual-channel laser scanning microscopy for the identification and quantification of proliferating skeletal muscle satellite cells following synergist ablation. *J Anat* 186 (Pt 1):97-102.1995a).
- Brotchie PR, Andersen RA, Snyder LH, Goodman SJ (Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature* 375:232-235.1995b).
- Budilin SY, Mats VN, Ioffe ME, Kulikov MA (Recovery of a motor skill in rats with different forelimb preferences after lesioning of the caudate nucleus: the role of intense training. *Neurosci Behav Physiol* 36:897-900.2006).
- Chi FL, Jiao Y, Liu HJ, Wang J, Shi Y, Barr JJ (Retrograde neuron tracing with microspheres reveals projection of CGRP-immunolabeled vestibular afferent neurons to the vestibular efferent nucleus in the brainstem of rats. *Neuroendocrinology* 85:131-138.2007).
- Chudasama Y, Izquierdo A, Murray EA (Distinct contributions of the amygdala and hippocampus to fear expression. *Eur J Neurosci* 30:2327-2337.2009).
- Cochran SL, Kasik P, Precht W (Pharmacological aspects of excitatory synaptic transmission to second-order vestibular neurons in the frog. *Synapse* 1:102-123.1987).
- Collins RL (On the inheritance of handedness. I. Laterality in inbred mice. *J Hered* 59:9-12.1968).
- Curthoys IS (Vestibular compensation and substitution. *Curr Opin Neurol* 13:27-30.2000).
- Curthoys IS, Halmagyi GM (Vestibular compensation: a review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *J Vestib Res* 5:67-107.1995).
- Cuthbert PC, Gilchrist DP, Hicks SL, MacDougall HG, Curthoys IS (Electrophysiological evidence for vestibular activation of the guinea pig hippocampus. *Neuroreport* 11:1443-1447.2000).
- Darlington CL, Smith PF (Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances. *Prog Neurobiol* 62:313-325.2000).
- de Waele C, Vidal PP, Tran Ba Huy P, Freyss G ([Vestibular compensation. Review of the literature and clinical applications]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 107:285-298.1990).

-
- Deecke L, Schwarz DW, Fredrickson JM (Vestibular responses in the rhesus monkey ventroposterior thalamus. II. Vestibulo-proprioceptive convergence at thalamic neurons. *Exp Brain Res* 30:219-232.1977).
- Dieringer N ('Vestibular compensation': neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Prog Neurobiol* 46:97-129.1995).
- Dieringer N, Precht W (Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. I. Modification of the excitatory commissural system. *Exp Brain Res* 36:311-328.1979a).
- Dieringer N, Precht W (Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. II. Modification of the inhibitory Pathways. *Exp Brain Res* 36:329-357.1979b).
- Dieterich M, Bartenstein P, Spiegel S, Bense S, Schwaiger M, Brandt T (Thalamic infarctions cause side-specific suppression of vestibular cortex activations. *Brain* 128:2052-2067.2005a).
- Dieterich M, Bauermann T, Best C, Stoeter P, Schlindwein P (Evidence for cortical visual substitution of chronic bilateral vestibular failure (an fMRI study). *Brain* 130:2108-2116.2007).
- Dieterich M, Bense S, Lutz S, Drzezga A, Stephan T, Bartenstein P, Brandt T (Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex* 13:994-1007.2003).
- Dieterich M, Bense S, Stephan T, Brandt T, Schwaiger M, Bartenstein P (Medial vestibular nucleus lesions in Wallenberg's syndrome cause decreased activity of the contralateral vestibular cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1039:368-383.2005b).
- Dieterich M, Brandt T (Thalamic infarctions: differential effects on vestibular function in the roll plane (35 patients). *Neurology* 43:1732-1740.1993).
- Dieterich M, Brandt T (Brain activation studies on visual-vestibular and ocular motor interaction. *Curr Opin Neurol* 13:13-18.2000).
- Dieterich M, Brandt T (Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 131:2538-2552.2008).
- Doi K, Seki M, Kuroda Y, Okamura N, Ito H, Hayakawa T, Zyo K (Direct and indirect thalamic afferents arising from the vestibular nuclear complex of rats: medial and spinal vestibular nuclei. *Okajimas Folia Anat Jpn* 74:9-31.1997).
- Drago F, Nardo L, Rampello L, Raffaele R (Vestibular compensation in aged rats with unilateral labyrinthectomy treated with dopaminergic drugs. *Pharmacol Res* 33:135-140.1996).
- Emri M, Kisely M, Lengyel Z, Balkay L, Marian T, Miko L, Berenyi E, Sziklai I, Tron L, Toth A (Cortical projection of peripheral vestibular signaling. *J Neurophysiol* 89:2639-2646.2003).

- Faugier-Grimaud S, Ventre J (Anatomic connections of inferior parietal cortex (area 7) with subcortical structures related to vestibulo-ocular function in a monkey (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neurol* 280:1-14.1989).
- Fitzpatrick RC, Day BL (Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *J Appl Physiol* 96:2301-2316.2004).
- Fredrickson J, Scheid P, Figge U, Kornhuber H (Vestibular nerve projection to the cerebral cortex of the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 2:318-327.1966).
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RS (The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 10:458-466.1990).
- Fuhs MC, Touretzky DS (A spin glass model of path integration in rat medial entorhinal cortex. *J Neurosci* 26:4266-4276.2006).
- Fung SJ, Reddy VK, Bowker RM, Barnes CD (Differential labeling of the vestibular complex following unilateral injections of horseradish peroxidase into the cat and rat locus coeruleus. *Brain Res* 401:347-352.1987).
- Garcia-Cabezas MA, Martinez-Sanchez P, Sanchez-Gonzalez MA, Garzon M, Cavada C (Dopamine innervation in the thalamus: monkey versus rat. *Cereb Cortex* 19:424-434.2009).
- Gerfen CR, Sawchenko PE (An anterograde neuroanatomical tracing method that shows the detailed morphology of neurons, their axons and terminals: immunohistochemical localization of an axonally transported plant lectin, *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHA-L). *Brain Res* 290:219-238.1984).
- Gliddon CM, Darlington CL, Smith PF (GABAergic systems in the vestibular nucleus and their contribution to vestibular compensation. *Prog Neurobiol* 75:53-81.2005).
- Grassi S, Pettorossi VE (Role of nitric oxide in long-term potentiation of the rat medial vestibular nuclei. *Neuroscience* 101:157-164.2000).
- Grusser OJ, Pause M, Schreiter U (Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Physiol* 430:537-557.1990a).
- Grusser OJ, Pause M, Schreiter U (Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J Physiol* 430:559-583.1990b).
- Guldin WO, Akbarian S, Grusser OJ (Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: a study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol* 326:375-401.1992).
- Guldin WO, Grusser OJ (Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci* 21:254-259.1998).

-
- Guldin WO, Mirring S, Grusser OJ (Connections from the neocortex to the vestibular brain stem nuclei in the common marmoset. *Neuroreport* 5:113-116.1993).
- Hawrylyshyn PA, Rubin AM, Tasker RR, Organ LW, Fredrickson JM (Vestibulothalamic projections in man--a sixth primary sensory pathway. *J Neurophysiol* 41:394-401.1978).
- Hepp K, Van Opstal AJ, Straumann D, Hess BJ, Henn V (Monkey superior colliculus represents rapid eye movements in a two-dimensional motor map. *J Neurophysiol* 69:965-979.1993).
- Hopkins WD (Posture and reaching in chimpanzees (*Pan troglodytes*) and orangutans (*Pongo pygmaeus*). *J Comp Psychol* 107:162-168.1993).
- Horii A, Russell NA, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK (Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Exp Brain Res* 155:245-250.2004).
- Hsu WC, Tzen KY, Huy PT, Duet M, Yeh TH (An animal model of central auditory pathway imaging in the rat brain by high resolution small animal positron emission tomography. *Acta Otolaryngol* 129:423-428.2009).
- Igarashi M, Ishikawa K, Ishii M, Schmidt KA (Effect of ACTH-(4-10) on equilibrium compensation after unilateral labyrinthectomy in the squirrel monkey. *Eur J Pharmacol* 119:239-242.1985).
- Ito M, Jastreboff PJ, Miyashita Y (Specific effects of unilateral lesions in the flocculus upon eye movements in albino rabbits. *Exp Brain Res* 45:233-242.1982).
- Ito M, Seto-Ohshima A (Site of cortical utricular representation with special reference to the somatosensory barrel field in the gerbil. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:411-415.1998).
- Jahn K, Wagner J, Deutschlander A, Kalla R, Hufner K, Stephan T, Strupp M, Brandt T (Human hippocampal activation during stance and locomotion: fMRI study on healthy, blind, and vestibular-loss subjects. *Ann N Y Acad Sci* 1164:229-235.2009).
- 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* 42:1508-1518.2008).
- Johnston AR, Seckl JR, Dutia MB (Role of the flocculus in mediating vestibular nucleus neuron plasticity during vestibular compensation in the rat. *J Physiol* 545:903-911.2002).
- Kadekaro M, Crane AM, Sokoloff L (Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:6010-6013.1985).
- Kamishina H, Conte WL, Patel SS, Tai RJ, Corwin JV, Reep RL (Cortical connections of the rat lateral posterior thalamic nucleus. *Brain Res* 1264:39-56.2009).
- Kaufman GD, Mustari MJ, Miselis RR, Perachio AA (Transneuronal pathways to the vestibulocerebellum. *J Comp Neurol* 370:501-523.1996).

-
- Kitahara T, Fukushima M, Takeda N, Saika T, Uno A, Kubo T (Role of cholinergic mossy fibers in vestibular nuclei in the development of vestibular compensation. *Acta Otolaryngol Suppl* 545:101-104.2001).
- Kitahara T, Kaneko T, Horii A, Fukushima M, Kizawa-Okumura K, Takeda N, Kubo T (Fos-enkephalin signaling in the rat medial vestibular nucleus facilitates vestibular compensation. *J Neurosci Res* 83:1573-1583.2006).
- Kitahara T, Takeda N, Saika T, Kubo T, Kiyama H (Effects of MK801 on Fos expression in the rat brainstem after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 700:182-190.1995).
- Kohl RL (Sensory conflict theory of space motion sickness: an anatomical location for the neuroconflict. *Aviat Space Environ Med* 54:464-465.1983).
- Kotchabhakdi N, Rinvik E, Walberg F, Yingchareon K (The vestibulothalamic projections in the cat studied by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 40:405-418.1980).
- Lacour M (Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. *Curr Med Res Opin* 22:1651-1659.2006).
- Lai H, Tsumori T, Shiroyama T, Yokota S, Nakano K, Yasui Y (Morphological evidence for a vestibulo-thalamo-striatal pathway via the parafascicular nucleus in the rat. *Brain Res* 872:208-214.2000).
- Landisman CE, Connors BW (VPM and PoM nuclei of the rat somatosensory thalamus: intrinsic neuronal properties and corticothalamic feedback. *Cereb Cortex* 17:2853-2865.2007).
- Lang W, Buttner-Ennever JA, Buttner U (Vestibular projections to the monkey thalamus: an autoradiographic study. *Brain Res* 177:3-17.1979).
- Lee SB, Beak SK, Park SH, Waterhouse BD, Lee HS (Collateral projection from the locus coeruleus to whisker-related sensory and motor brain regions of the rat. *J Comp Neurol* 514:387-402.2009).
- Liao CC, Yen CT (Functional connectivity of the secondary somatosensory cortex of the rat. *Anat Rec (Hoboken)* 291:960-973.2008).
- Liedgren SR, Kristensson K, Larsby B, Odkvist LM (Projection of thalamic neurons to cat primary vestibular cortical fields studied by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 24:237-243.1976).
- Liou LM, Guo YC, Lai CL, Tsai CL, Khor GT (Isolated ataxia after pure left insular cortex infarction. *Neurol Sci* 31:89-91.2010).
- Lisberger SG, Fuchs AF (Role of primate flocculus during rapid behavioral modification of vestibuloocular reflex. I. Purkinje cell activity during visually guided horizontal smooth-pursuit eye movements and passive head rotation. *J Neurophysiol* 41:733-763.1978a).

- Lisberger SG, Fuchs AF (Role of primate flocculus during rapid behavioral modification of vestibuloocular reflex. II. Mossy fiber firing patterns during horizontal head rotation and eye movement. *J Neurophysiol* 41:764-777.1978b).
- Liu P, Collie ND, Chary S, Jing Y, Zhang H (Spatial learning results in elevated agmatine levels in the rat brain. *Hippocampus* 18:1094-1098.2008).
- Masseck OA, Hoffmann KP (Responses to moving visual stimuli in pretectal neurons of the small-spotted dogfish (*Scyliorhinus canicula*). *J Neurophysiol* 99:200-207.2008).
- Matesz C, Kulik A, Bacskai T (Ascending and descending projections of the lateral vestibular nucleus in the frog *Rana esculenta*. *J Comp Neurol* 444:115-128.2002).
- Matsuoka I, Domino EF (Cholinergic mechanisms in the cat vestibular system. *Neuropharmacology* 14:201-210.1975).
- McLean IW, Nakane PK (Periodate-lysine-paraformaldehyde fixative. A new fixation for immunoelectron microscopy. *J Histochem Cytochem* 22:1077-1083.1974).
- McNaughton BL, Shen J, Rao G, Foster TC, Barnes CA (Persistent increase of hippocampal presynaptic axon excitability after repetitive electrical stimulation: dependence on N-methyl-D-aspartate receptor activity, nitric-oxide synthase, and temperature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:4830-4834.1994).
- Meng H, May PJ, Dickman JD, Angelaki DE (Vestibular signals in primate thalamus: properties and origins. *J Neurosci* 27:13590-13602.2007).
- Metts BA, Kaufman GD, Perachio AA (Polysynaptic inputs to vestibular efferent neurons as revealed by viral transneuronal tracing. *Exp Brain Res* 172:261-274.2006).
- Miyamoto T, Fukushima K, Takada T, De Waele C, Vidal PP (Saccular projections in the human cerebral cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1039:124-131.2005).
- Miyamoto T, Fukushima K, Takada T, de Waele C, Vidal PP (Saccular stimulation of the human cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 423:68-72.2007).
- Montandon P, Monnier M (Correlations of the Diencephalic Nystagmogenic Area with the Bulbo-Vestibular Nystagmogenic Area. *Brain* 87:673-690.1964).
- Morris R (Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 11:47-60.1984).
- Nagata S (The vestibulothalamic connections in the rat: a morphological analysis using wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase. *Brain Res* 376:57-70.1986).
- Nakagawa A, Uno A, Horii A, Kitahara T, Kawamoto M, Uno Y, Fukushima M, Nishiike S, Takeda N, Kubo T (Fos induction in the amygdala by vestibular information during hypergravity stimulation. *Brain Res* 986:114-123.2003).
- Nishiike S, Guldin WO, Baurle J (Corticofugal connections between the cerebral cortex and the vestibular nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 420:363-372.2000).

- O'Mara SM, Rolls ET, Berthoz A, Kesner RP (Neurons responding to whole-body motion in the primate hippocampus. *J Neurosci* 14:6511-6523.1994).
- Odkvist LM, Rubin AM, Schwarz DW, Fredrickson JM (Vestibular cortical projection in the rabbit. *J Comp Neurol* 149:117-120.1973).
- Odkvist LM, Schwarz DW, Fredrickson JM, Hassler R (Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*saimiri sciureus*). *Exp Brain Res* 21:97-105.1974).
- Okami K, Sekitani T, Ogata M, Matsuda Y, Ogata Y, Kanaya K, Tahara T (GABA distribution in the central vestibular system after retroauricular galvanic stimulation. An immunohistochemical study. *Acta Otolaryngol Suppl* 481:150-152.1991).
- Oztas E (Neuronal tracing. *Neuroanatomy* 2:2-5.2003).
- Parron C, Poucet B, Save E (Entorhinal cortex lesions impair the use of distal but not proximal landmarks during place navigation in the rat. *Behav Brain Res* 154:345-352.2004).
- Petrosini L, Dell'Anna ME (Vestibular compensation is affected by treatment with dopamine active agents. *Arch Ital Biol* 131:159-171.1993).
- Phelps ME (Positron computed tomography studies of cerebral glucose metabolism in man: theory and application in nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 11:32-49.1981).
- Pompeiano O, d'Ascanio P, Balaban E, Centini C, Pompeiano M (Gene expression in autonomic areas of the medulla and the central nucleus of the amygdala in rats during and after space flight. *Neuroscience* 124:53-69.2004).
- Precht W, Shimazu H, Markham CH (A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 29:996-1010.1966).
- Raymond J, Sans A, Marty R ([Thalamic projections of the vestibular nuclei: a histological study in the cat (author's transl)]. *Exp Brain Res* 20:273-283.1974).
- Ris L, de Waele C, Serafin M, Vidal PP, Godaux E (Neuronal activity in the ipsilateral vestibular nucleus following unilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. *J Neurophysiol* 74:2087-2099.1995).
- Robinson DA (On the nature of visual-oculomotor connections. *Invest Ophthalmol* 11:497-503.1972).
- Ross DA, Glick SD, Meibach RC (Sexually dimorphic brain and behavioral asymmetries in the neonatal rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78:1958-1961.1981).
- Rotter A, Jacobwitz DM (Neurochemical identification of cholinergic forebrain projection sites of the nucleus tegmentalis dorsalis lateralis. *Brain Res Bull* 6:525-529.1981).
- Roucoux-Hanus M, Boisacq-Schepens N ([Vestibular projections at the level of the supra-sylvian and postcruciate cortical areas in cats anesthetized with chloralose]. *Arch Ital Biol* 112:60-76.1974).

- Roucoux-Hanus M, Boisacq-Schepens N (Ascending vestibular projections: further results at cortical and thalamic levels in the cat. *Exp Brain Res* 29:283-292.1977).
- Russell NA, Horii A, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK (Long-term effects of permanent vestibular lesions on hippocampal spatial firing. *J Neurosci* 23:6490-6498.2003).
- Saika T, Takeda N, Kiyama H, Kubo T, Tohyama M, Matsunaga T (Changes in preproenkephalin mRNA after unilateral and bilateral labyrinthectomy in the rat medial vestibular nucleus. *Brain Res Mol Brain Res* 19:237-240.1993).
- Sans A, Raymond J, Marty R ([Thalamic and cortical responses to electric stimulation of the vestibular nerve in the cat]. *Exp Brain Res* 10:265-275.1970).
- Schlosser HG, Guldin WO, Grusser OJ (Tuning in caudal fastigial nucleus units during natural and galvanic labyrinth stimulation. *Neuroreport* 12:1443-1447.2001).
- Schmidt RT, G. (2000) *Physiologie des Menschen*: Springer Berlin.
- Schmued LC, Fallon JH (Fluoro-Gold: a new fluorescent retrograde axonal tracer with numerous unique properties. *Brain Res* 377:147-154.1986).
- Schuenger RJ, Balaban CD (Immunohistochemical demonstration of regionally selective projections from locus coeruleus to the vestibular nuclei in rats. *Exp Brain Res* 92:351-359.1993).
- Shi CJ, Cassell MD (Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J Comp Neurol* 382:153-175.1997).
- Shiroyama T, Kayahara T, Yasui Y, Nomura J, Nakano K (The vestibular nuclei of the rat project to the lateral part of the thalamic parafascicular nucleus (centromedian nucleus in primates). *Brain Res* 704:130-134.1995).
- Shiroyama T, Kayahara T, Yasui Y, Nomura J, Nakano K (Projections of the vestibular nuclei to the thalamus in the rat: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *J Comp Neurol* 407:318-332.1999).
- Smith PF (Vestibular-hippocampal interactions. *Hippocampus* 7:465-471.1997).
- Smith PF, Darlington CL (Neurochemical mechanisms of recovery from peripheral vestibular lesions (vestibular compensation). *Brain Res Brain Res Rev* 16:117-133.1991).
- Smith PF, Darlington CL (The contribution of N-methyl-D-aspartate receptors to lesion-induced plasticity in the vestibular nucleus. *Prog Neurobiol* 53:517-531.1997).
- Smith PF, Darlington CL, Hubbard JI (Evidence for inhibitory amino acid receptors on guinea pig medial vestibular nucleus neurons in vitro. *Neurosci Lett* 121:244-246.1991).
- Smith PF, Horii A, Russell N, Bilkey DK, Zheng Y, Liu P, Kerr DS, Darlington CL (The effects of vestibular lesions on hippocampal function in rats. *Prog Neurobiol* 75:391-405.2005).
- Stackman RW, Clark AS, Taube JS (Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus* 12:291-303.2002).

- Staiger JF, Zilles K, Freund TF (Innervation of VIP-immunoreactive neurons by the ventroposteromedial thalamic nucleus in the barrel cortex of the rat. *J Comp Neurol* 367:194-204.1996).
- Stepniewska I, Preuss TM, Kaas JH (Thalamic connections of the primary motor cortex (M1) of owl monkeys. *J Comp Neurol* 349:558-582.1994).
- Stryker MP, Schiller PH (Eye and head movements evoked by electrical stimulation of monkey superior colliculus. *Exp Brain Res* 23:103-112.1975).
- 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. *Brain Res Cogn Brain Res* 12:441-449.2001).
- Swaak AJ, Oosterveld WJ (Galvanic vestibular stimulation. *Appl Neurophysiol* 38:136-143.1975).
- Takahashi T (The organization of the lateral thalamus of the hooded rat. *J Comp Neurol* 231:281-309.1985).
- Takemori S, Cohen B (Loss of visual suppression of vestibular nystagmus after flocculus lesions. *Brain Res* 72:213-224.1974).
- Taube JS, Goodridge JP, Golob EJ, Dudchenko PA, Stackman RW (Processing the head direction cell signal: a review and commentary. *Brain Res Bull* 40:477-484; discussion 484-476.1996).
- Toga AW, Collins RC (Glucose metabolism increases in visual pathways following habituation. *Physiol Behav* 27:825-834.1981).
- Utz KS, Dimova V, Oppenlander K, Kerkhoff G (Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology-A review of current data and future implications. *Neuropsychologia*.2010).
- Vertes RP, Hoover WB, Szigeti-Buck K, Leranath C (Nucleus reuniens of the midline thalamus: link between the medial prefrontal cortex and the hippocampus. *Brain Res Bull* 71:601-609.2007).
- Vidal PP, de Waele C, Vibert N, Muhlethaler M (Vestibular compensation revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119:34-42.1998).
- Vitte E, Derosier C, Caritu Y, Berthoz A, Hasboun D, Soulie D (Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res* 112:523-526.1996).
- Watson CRP, G. (2007) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*: Academic Press.
- Wenzel R, Bartenstein P, Dieterich M, Danek A, Weindl A, Minoshima S, Ziegler S, Schwaiger M, Brandt T (Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study. *Brain* 119 (Pt 1):101-110.1996).

- Wessendorf MW (Fluoro-Gold: composition, and mechanism of uptake. *Brain Res* 553:135-148.1991).
- William D. Penny KJF, John T. Ashburner, Stefan J. Kiebel, Thomas E. Nichols (2006) *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images: Academic Press.*
- Woolsey TA, Van der Loos H (The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res* 17:205-242.1970).
- Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P (A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:900-918.1992).
- Zheng Y, Kerr DS, Darlington CL, Smith PF (Unilateral inner ear damage results in lasting changes in hippocampal CA1 field potentials in vitro. *Hippocampus* 13:873-878.2003).
- Zwergal A, Strupp M, Brandt T, Buttner-Ennever JA (Parallel ascending vestibular pathways: anatomical localization and functional specialization. *Ann N Y Acad Sci* 1164:51-59.2009).

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich habe keinen anderen Promotionsversuch unternommen.

Mainz, Dezember 2010

Elena Lange