

**Analyse und Modellierung vestibulärer
Information in den tiefen
Kleinhirnkernen**

Andreas Wilden

2002

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig–Maximilians–Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Thomas Brandt

**Analyse und Modellierung vestibulärer
Information in den tiefen
Kleinhirnkernen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig–Maximilians–Universität zu München

vorgelegt von
Andreas Wilden
aus
München
Jahr
2002

Mit Genemigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. U. Büttner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Dieringer Prof. Dr. J. Rentschler
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr.-Ing. S. Glasauer
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	11.03.2002

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Anatomie des vestibulären Systems	3
2.1	Das peripher-vestibuläre System	3
2.1.1	Die Haarzelle	3
2.1.2	Die Otolithen	4
2.1.3	Die Bogengänge	7
2.1.4	Der vestibuläre Nerv	8
2.1.5	Efferente Verbindungen	8
2.2	Das zentral-vestibuläre System	9
2.2.1	Die vestibulären Kerne	9
2.2.2	Das Kleinhirn	10
2.2.3	Der Nucleus Fastigii	17
3	Physiologie und Dynamik des vestibulären Systems	19
3.1	Das peripher-vestibuläre System	19
3.1.1	Die Otolithen	19
3.1.2	Die Bogengänge	24
3.2	Das zentral-vestibuläre System	28
3.2.1	Die vestibulären Kerne	28
3.2.2	Der Nucleus fastigii	33
3.2.3	Allgemeine Beschreibung linearer STC-Neurone	34

4	Das Experiment	37
5	Beschreibung vestibulärer Neurone des Nucleus fastigii als lineare STC-Neurone	39
5.1	Methodik	39
5.1.1	Rotation um eine erdhorizontale Achse: Horizontale Stimuluskomponente	41
5.1.2	Rotation um eine erdhorizontale Achse: Vertikale Stimuluskomponente	46
5.2	Ergebnisse	49
6	Lineares Modell basierend auf Kanal-Otolithen Interaktion	57
6.1	Methodik	57
6.2	Ergebnisse	63
6.2.1	Konvergenz ohne zentrale Nachverarbeitung	63
6.2.2	Konvergenz mit zentraler Nachverarbeitung	76
7	Beschreibung durch eine Transferfunktion	79
7.1	Methodik	79
7.2	Ergebnisse	82
8	Kanal-Otolithen Interaktion bei Bestimmung der subjektiven Vertikalen	85
8.1	Methodik	85
8.2	Ergebnisse	92
9	Diskussion	93
9.1	Eingang des Sakkulus in den FN	94
9.2	Eigenschaften des linearen Modells der Kanal-Otolithen Interaktion	95
9.3	Inhibition regulärer und irregulärer Otolithenafferenzen	96
9.4	Vergleich mit Neuronen des VN	97
9.5	Mögliche funktionelle Bedeutung der FN-Neurone	98

10 Zusammenfassung	101
11 Glossar	103
Literaturverzeichnis	105
Lebenslauf	111
Danksagung	113

Kapitel 1

Einleitung

Um die Körperhaltung und Augenbewegungen beeinflussen zu können, misst das vestibuläre System alle auf den Kopf einwirkenden Linear- und Winkelbeschleunigungen. Die dafür benötigten Sensororgane des peripher-vestibulären Systems liegen im inneren Ohr. Während die drei Bogengangsorgane Winkelbeschleunigungen in je einer Raumrichtung messen, detektieren die zwei Otolithenorgane Linearbeschleunigungen in vertikaler und den horizontalen Richtungen. Die Information über die auf den Kopf einwirkenden Beschleunigungen ist somit in ihre Komponenten zerlegt. Entsprechend einfach ist auch die Beschreibung primärer vestibulärer Afferenzen.

Zur Kontrolle und Beeinflussung komplizierterer Körper- und Augenbewegungen ist es jedoch nötig, diese Teilinformationen wieder zusammensetzen, d.h. zu integrieren. Als erste zentrale Station kommen hierfür die vestibulären Kerne (VN) in Frage. Nach Baker et al. (1984a) ist die Konvergenz zwischen zwei Kanälen in sekundären Neuronen weit verbreitet. Darüber hinaus zeigten Baker et al. (1984b), dass die Eigenschaften einiger Neurone durch die Konvergenz zwischen den Bogengängen und Otolithen beschrieben werden kann. Auch Kasper et al. (1988a, 1988b und 1989) konnten die Antwortmuster vestibulärer Neurone in den lateralen und inferioren vestibulären Kernen auf eine solche Konvergenz zurückführen.

Eine weitere Station der Verarbeitung vestibulärer Information ist das Kleinhirn. Dieses berechnet Abweichungen von tatsächlichen zu beabsichtigten Bewegungen und nimmt korrigierenden Einfluss auf die motorischen Systeme im Hirnstamm und Kortex. Dabei spielt auch vestibuläre Information eine Rolle. Diese kann nicht nur im Vestibulocerebellum, sondern auch in der Vermis nachgewiesen werden. Moosfaseraxone der Vestibulariskerne projizieren hierbei hauptsächlich in die Lobuli I–V der anterioren Vermis (Kotchabhakdi und Walberg, 1978; Voogd et al., 1996). Des Weiteren senden Purkinje-Zellen der anterioren Vermis Efferenzen in den Nucleus fastigii (FN), welcher eine wichtige Rolle in der Verarbeitung

vestibulärer Information spielt. Entsprechend existiert ein starker direkter Input von den vestibulären Kernen in den FN, welcher umgekehrt wieder in diese zurückprojiziert (Noda et al., 1990).

Der FN ist jedoch viel weniger erforscht als die vestibulären Kerne. Aus diesem Grund wurden in unserem Labor Einzelzellableitungen im rostralen FN von wachen Affen (*Macaca mulatta*) durchgeführt, die einer dreidimensionalen passiven vestibulären Stimulation unterzogen waren (siehe Siebold et al., 1999). In dieser Studie konnte bereits gezeigt werden, dass die Entladungsraten der gemessenen rein vestibulären Neurone des FN viel komplexere Verhaltensmuster aufweisen als peripher-vestibuläre Neurone.

Die vorliegende Studie versucht nun diese neuronalen Entladungsraten genauer als bisher zu analysieren und zu modellieren. Die Kapitel 2 und 3 erläutern die hierfür notwendigen anatomischen, physiologischen und dynamischen Grundlagen des vestibulären Systems. Kapitel 4 beschreibt das Experiment, in welchem die neuronalen Daten gewonnen wurden, auf dem diese Arbeit aufbaut. In Kapitel 5 wird eine lineare Fitprozedur hergeleitet, mit welcher die einzelnen Messungen in einem ersten Schritt analysiert werden. Im darauffolgenden Kapitel 6 wird gezeigt, dass die gemessenen neuronalen Entladungsraten durch Konvergenz der peripheren Eingangssignale der Bogengänge und Otolithen erzeugt werden können. Eine Beschreibung der Neurone des FN durch eine zweidimensionale Transferfunktion erfolgt in Kapitel 7. In Kapitel 8 wird in einer Computersimulation abschließend gezeigt, dass eine einfache lineare Konvergenz der peripheren Signale genügt, um einem zweidimensionalen Pendel, welches der Schwerkraft und anderen äußeren Kräften ausgesetzt ist, die aufrechte Haltung zu ermöglichen.

Kapitel 2

Anatomie des vestibulären Systems

Die zwei Hauptaufgaben des vestibulären Systems bestehen in der Kontrolle der *Körperhaltung* und der *Augenbewegungen*. Das *peripher-vestibuläre System* fungiert entsprechend, als Teil des *Inneren Ohres*, als Beschleunigungsmesser für die Bewegungen des Kopfes. Die so gewonnenen Informationen überträgt es dem *zentral-vestibulären System*, welches im Hirnstamm und im Cerebellum lokalisiert ist.

2.1 Das peripher-vestibuläre System

Die wichtigste Komponente des peripher-vestibulären Systems ist das *Labyrinth*, auch Gleichgewichtsorgan oder Vestibularapparat genannt (siehe Abbildung 2.1). Das Labyrinth unterteilt sich in das *knöcherne Labyrinth* und das *häutige Labyrinth*. Das knöcherne Labyrinth enthält eine extrazelluläre Flüssigkeit, die sogenannte *Perilymphe*. In dieser schwimmt das häutige Labyrinth, welches aus den drei *Bogengängen* und den zwei *Otolithen* besteht. Diese fünf Rezeptororgane enthalten in ihrem Inneren Sinnesepithelien, auch *Haarzellen* genannt.

2.1.1 Die Haarzelle

Die vestibuläre Haarzelle transformiert Beschleunigungen in Rezeptorpotentiale. Sie ist schematisch in Abbildung 2.2 dargestellt. Auf der Spitze einer jeden Haarzelle sitzt ein Haarbündel, in welchem mehrere *Stereozilien* in Richtung eines einzelnen *Kinoziliums* spitz zuwachsen. Das Membranpotential einer Haarzelle hängt von der Richtung ab, in welcher das Haarbündel abgelenkt wird. Eine

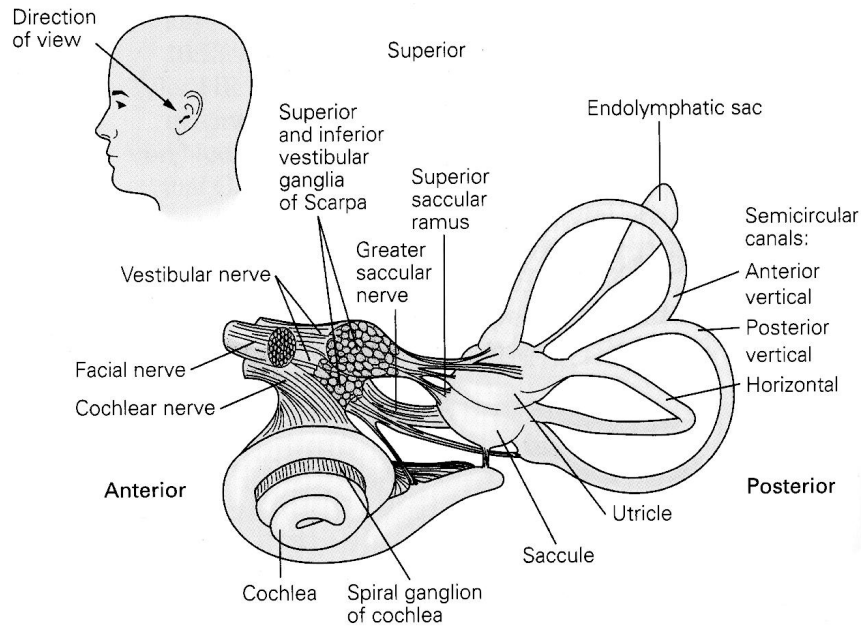


Abbildung 2.1: Das peripher-vestibuläre System. Zu sehen ist das Labyrinth mit Cochlea und den fünf vestibulären Rezeptororganen – dem Sakkulus und Utrikulus sowie den anterioren, posterioren und horizontalen Bogengängen. Aus dem Ganglion von Scarpa ziehen die Dendriten des ersten vestibulären Neurons zu den Haarzellen, während seine Axone im vestibulären Nerv zu den vestibulären Kernen projizieren. Abbildung von Kandel, Schwartz, Jessell (2000).

Abbiegung in Richtung des Kinoziliums bewirkt eine Depolarisation der Haarzelle. Dadurch erhöht sich die Feuerrate in der zugeordneten afferenten Faser. Eine Abbiegung weg vom Kinozilium bewirkt eine Hyperpolarisation der Haarzelle, wodurch sich die Feuerrate erniedrigt.

Jeder Haarzelle wird hierdurch eine Antwortrichtung \vec{e}_A , auch response-vector orientation (RVO) oder Vorzugsorientierung genannt, zugeordnet. Sie ist definiert durch die Richtung, in der eine konstante Beschleunigung die Haarzelle maximal depolarisieren kann.

2.1.2 Die Otolithen

Die beiden Otolithenorgane, der *Utrikulus* und der *Sakkulus*, detektieren Verkip-pungen und lineare Beschleunigungen des Kopfes. In ihrem Inneren enthalten sie ein Sinnesepithel, die *Makula*, welche aus Haarzellen und sie umgebende Stütz-

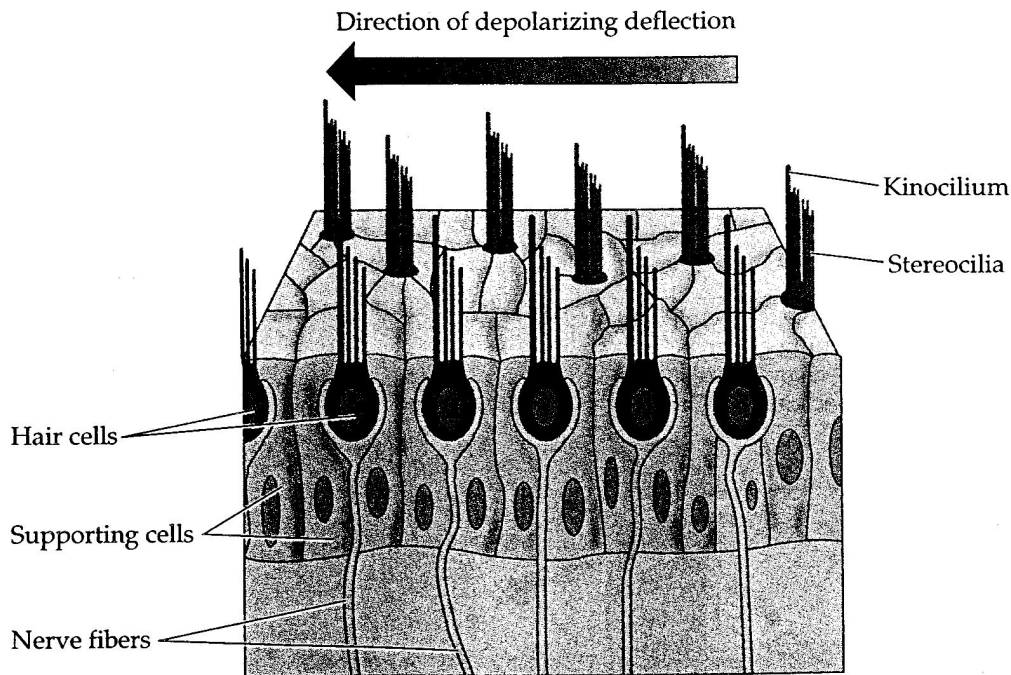


Abbildung 2.2: Die Haarzellen sind in sogenannte Stützzellen eingebettet. Auf der Spitze einer jeden Haarzelle sitzt ein Haarbündel, in welchem mehrere *Stereozilien* in Richtung eines einzelnen *Kinoziliums* spitz zuwachsen. Eine Abbiegung in Richtung des Kinoziliums bewirkt eine Depolarisation der Haarzelle, eine Abbiegung weg vom Kinozilium bewirkt dagegen eine Hyperpolarisation. Entsprechend erhöht beziehungsweise erniedrigt sich die Feuerrate der zugeordneten afferenten Faser. Abbildung von Purves (1991).

zellen besteht (siehe Abbildung 2.2 und 2.3). Über den Haarzellen liegt eine gelatineartige Schicht. Darüber befindet sich die sogenannte *Statolithenmembran*, die aufgrund ihrer kristallinen Struktur ein höheres spezifisches Gewicht besitzt als die sie umgebende *Endolymphe*. Wirkt nun auf die Statolithenmembran eine *lineare Beschleunigung* in Form der *Schwerkraft* oder einer *beschleunigten Translation*, so kommt es je nach Lage des Kopfes zu einer Scherung der Haarzellfortsätze in Richtung des Kinozilium oder von diesem weg. Diese Verschiebung generiert, wie oben beschrieben, ein Rezeptorpotential in der Haarzelle und führt so zu einer Erregung oder Hemmung.

Die Makula des Utrikulus liegt nahezu waagrecht. Sie wird praktisch nicht erregt, wenn der Kopf um etwa 20 Grad nach vorne geneigt ist. Entsprechend reagiert sie auf Beschleunigungen in der horizontalen Ebene. Da bei Verkippung des Kopfes die Projektion des Schwerkraftvektors auf die Vorzugsorientierung der Haarzellen

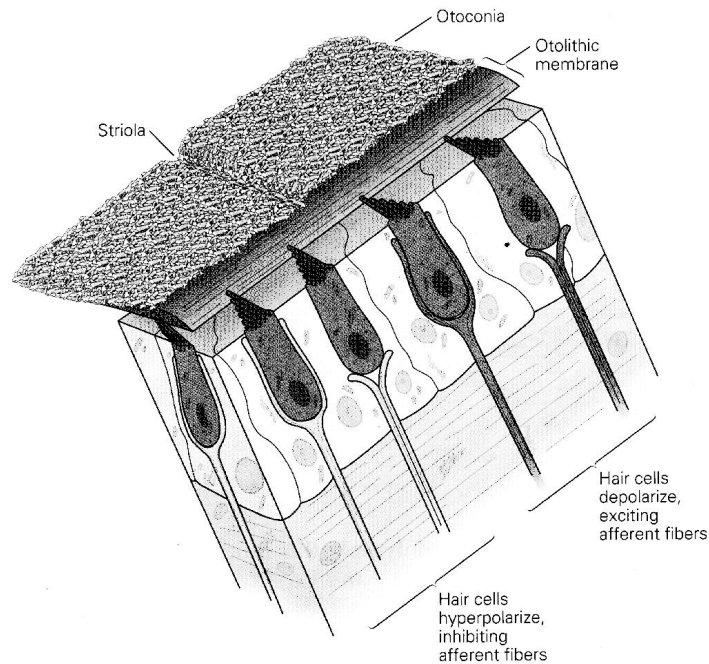


Abbildung 2.3: Die *Makula* besteht aus Haarzellen und sie umgebende Stützzellen. Über den Haarzellen liegt eine gelatineartige Schicht. Darüber befindet sich die sogenannte *Statolithenmembran*, die aufgrund ihrer kristallinen Struktur ein höheres spezifisches Gewicht besitzt als die sie umgebende *Endolymphe*. Eine auf die Makula wirkende lineare Beschleunigung führt so zu einer Abscherung der Haarzellfortsätze. Je nach Richtung der Beschleunigung werden die Haarzellen depolarisiert bzw. hyperpolarisiert, wodurch die anliegenden afferenten Fasern erregt bzw. gehemmt werden. Abbildung von Kandel, Schwartz, Jessell (2000).

eine Veränderung erfährt, stellt die Makula auch einen Sensor für die Kopfposition bezüglich des Gravitationsvektors dar. Die Makula des Sakkulus steht in etwa senkrecht in der parasagitalen Ebene. Sie ist daher besonders sensitiv gegenüber vertikalen Beschleunigungen. Die Richtung der Haarzellen ist bei beiden Otolithenorganen relativ zur *Striola* organisiert. Die *Striola* stellt eine Achse der Spiegelsymmetrie derart dar, dass die Haarzellen auf den beiden gegenüberliegenden Seiten dieser Achse eine entgegengesetzte Vorzugsorientierung besitzen (siehe Abbildungen 2.3 und 2.4). Im Sakkulus zeigen die Vorzugsorientierungen immer weg von der *Striola*, im Utrikulus dagegen immer in Richtung der *Striola*.

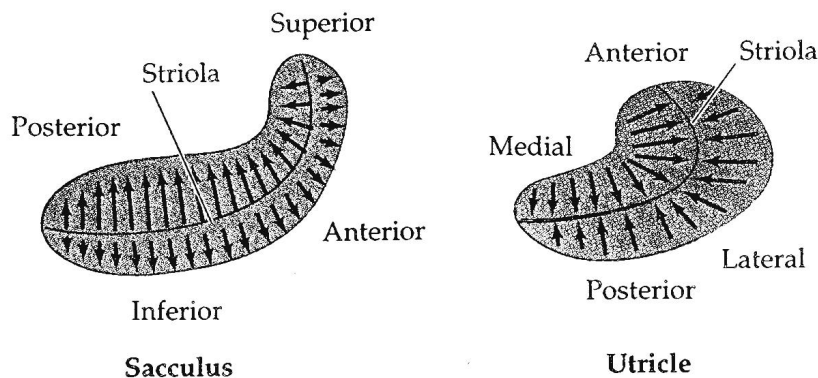


Abbildung 2.4: Im Sakkulus und im Utriculus teilt die Striola die Haarzellen in zwei Populationen mit entgegengesetzter Vorzugsorientierung (Pfeile). Im Sakkulus zeigen die Vorzugsorientierungen immer weg von der Striola, im Utriculus dagegen immer in Richtung der Striola. Abbildung von Purves (1991).

2.1.3 Die Bogengänge

Die drei Bogengänge – der Anteriore, der Posteriore und der Horizontale – detektieren Drehbeschleunigungen des Kopfes. Sie sind annähernd halbkreisförmig und stehen in den drei Ebenen des Raumes fast senkrecht zueinander (siehe auch Abbildung 2.1). Betrachtet man beide Körperhälften, so formen die jeweils in fast einer Raumebene liegenden Kanäle sogenannte *push-pull Paare*. Dies sind der linke und rechte horizontale Kanal, der linke anteriore und rechte posteriore Kanal und der rechte anteriore und linke posteriore Kanal. Erregt eine Drehbeschleunigung die Neurone des einen Kanals, so werden die des zugeordneten Kanals gehemmt. Zentral wird so ein neuronaler Differenzverstärker realisiert.

An ihren Verbindungsstellen gegen den Utriculus befindet sich je eine knollenartige Erweiterung, die sogenannte *Ampulle*, welche in Abbildung 2.5 dargestellt ist. In ihr befindet sich ein Sinnesepithel, auch *Crista* genannt. Die halbkreisförmige Struktur der Bogengänge lässt bereits vermuten wie sie Winkelbeschleunigungen detektieren können. Aus der Crista ragen Haarbündel in die gelatineartige *Cupula*. Diese stellt eine Barriere für die flüssige Endolymphe dar. Gerät nun die Endolymphe aufgrund ihrer Trägheit bei einer Winkelbeschleunigung in Bewegung, dann kommt es zu einer Abscherung der Cupula und der Zellfortsätze der Haarzellen und so zu einer Erregung oder Hemmung.

Im Gegensatz zu den Otolithen zeigen die Haarzellen der Crista eines Bogengangs alle in eine Richtung und besitzen somit alle die gleiche Vorzugsorientierung. Da eine lineare Beschleunigung keine Bewegung der Endolymphe in den Bogengängen

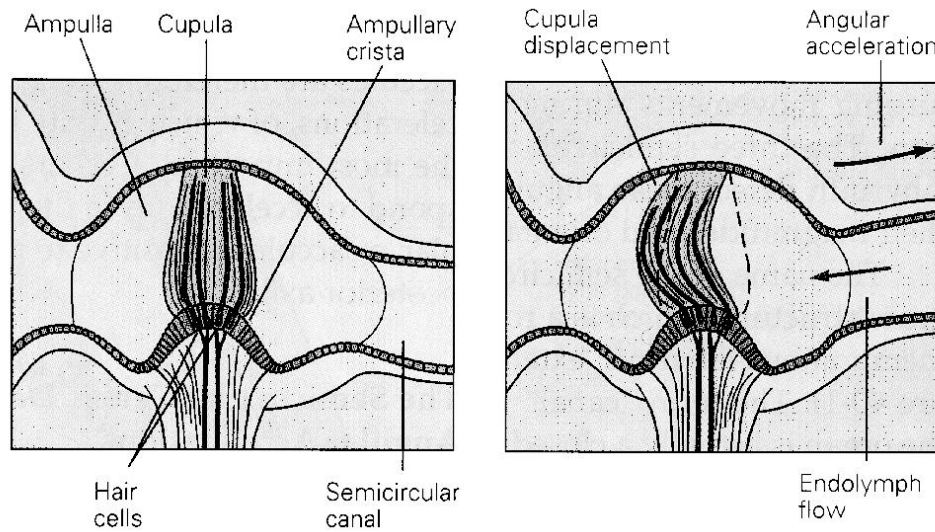


Abbildung 2.5: In der Ampulle eines jeden Bogengangs befindet sich ein Sinnesepithel, auch *Crista* genannt. Aus der *Crista* ragen Haarbündel in die gelatineartige *Cupula*, wodurch eine Barriere für die flüssige Endolymphe gebildet wird. Abbildung von Purves (1991).

bewirken kann, ist der adäquate Reiz für diese die Drehbeschleunigung. Die Vorzugsorientierung der Neurone eines Bogengangs definiert sich somit über den auf der Drehebene dieses Bogengangs senkrecht stehenden Normalenvektor \vec{e}_A .

2.1.4 Der vestibuläre Nerv

Haarzellen sind sogenannte *sekundäre Sinneszellen*, d.h. sie besitzen kein eigenes Axon. Statt dessen bilden sie Synapsen mit den Dendriten des *ersten afferenten Neurons*. Die Zellkörper dieser vestibulären Neurone sind im *Ganglion vestibulare* (siehe Abbildung 2.1), auch *Scarpas Ganglion* genannt, lokalisiert. Von hier aus senden etwa 20.000 myelinisierte Axone, welche den vestibulären Anteil des *achten Hirnnervs* bilden, ihre Signale an die ipsilateralen *vestibulären Kerne* und auch dem Cerebellum.

2.1.5 Efferente Verbindungen

Neben den afferenten Neuronen existiert auch eine efferente Innervierung des Labyrinths (Gacek und Lyon, 1974). Efferente Fasern entspringen beiden Seiten des Hirnstammes, lateral des abducens Nucleus (Goldberg und Fernandez, 1980). In anästhetisierten Präparaten verändert elektrische Stimulation der efferenten

Fasern die Aktivität von afferenten Fasern (Goldberg und Fernandez, 1980). Die funktionelle Aufgabe des efferenten Systems ist jedoch nicht klar. Man vermutet, dass es eine Rolle während Augenbewegungen und aktiven Kopfbewegungen spielt. Jedoch konnte hierfür in wachen Tieren kein Nachweis erbracht werden (Büttner und Waespe, 1981; Khalse et al. 1987).

2.2 Das zentral-vestibuläre System

Das zentral-vestibuläre System besteht im wesentlichen aus den vier vestibulären Kernen und Teilen des Cerebellum.

2.2.1 Die vestibulären Kerne

Die vestibulären Kerne (VN, siehe Abbildung 2.6) bestehen aus vier Untereinheiten: der *superiore* (Bechterew, SVN), der *laterale* (Deiters, LVN), der *mediale* (triangularis, MVN) und der *inferiore* (descending, IVN) vestibuläre Kern (Brodal and Pompeiano, 1957). Sie liegen in etwa am Boden des vierten Ventrikels und erstrecken sich beim Affen in rostro-kaudaler Richtung über etwa 5mm. Zusätzlich muss man noch die *y-Gruppe* betrachten, welche direkte Projektionen aus dem Sakkulus erhält (Gacek, 1969; Highstein and Reisine, 1979).

Afferenzen des vestibulären Nervs terminieren in allen vier vestibulären Kernen, mit Ausnahme kleiner Regionen im lateralen und medialen vestibulären Kern (Gacek, 1969). Sie kreuzen nicht in die andere Seite des Hirnstammes. (Brodal, 1974).

Der anatomischen Trennung in vier vestibuläre Kerne entspricht auch eine grobe funktionelle Differenzierung (siehe Kandel, Schwartz, Jessell, 2000):

1. *Superiorer und medialer vestibulärer Kern:* Diese beiden Kerne erhalten ihre Fasern hauptsächlich aus den Kanälen. Ihre Projektionen verlaufen durch den fasciculus longitudinalis medialis rostral in die okulomotorischen Zentren und caudal in das Rückenmark. Die Neurone des medialen Kernes sind hauptsächlich exzitatorisch, die des superioren Kernes dagegen hauptsächlich inhibitorisch. Die Hauptfunktion der beiden Kerne sind Reflexe zur Kontrolle der Blickrichtung, wie der vestibulo-okuläre Reflex (VOR).
2. *Lateraler vestibulärer Kern:* Der laterale Kern empfängt Fasern aus den Bogengängen und Otolithen. Er projiziert vornehmlich in den lateralen vestibulospinalen Trakt. Seine Hauptfunktion liegt in der Kontrolle der Körperhaltungsreflexe.

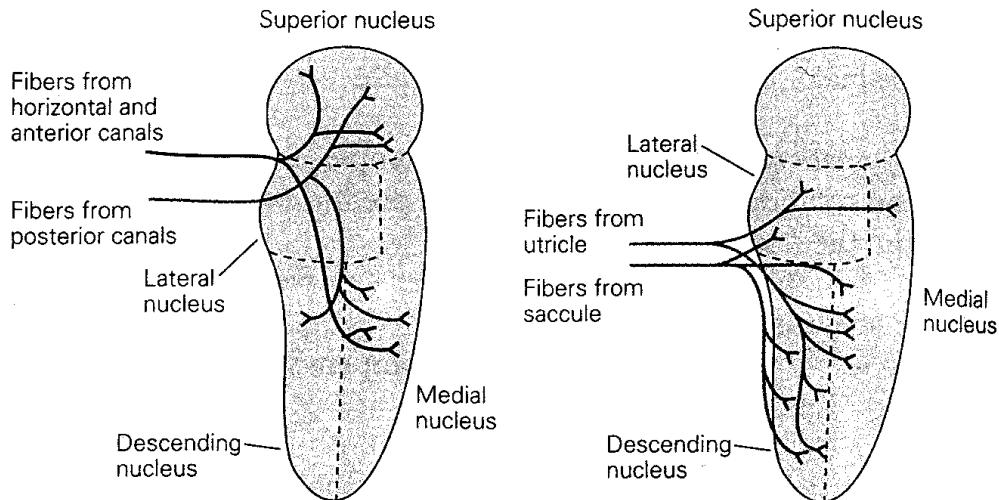


Abbildung 2.6: Afferenzen des vestibulären Nervs terminieren in allen vier vestibulären Kernen mit Ausnahme kleiner Regionen im lateralen und medialen vestibulären Kern. Abbildung von Kandel, Schwartz, Jessell (2000).

3. *Inferiorer vestibulärer Kern*: Sein Input stammt in erster Linie aus den Otolithen. Er projiziert in das Cerebellum, die retikuläre Formation, die kontralateralen vestibulären Kerne und das Rückenmark. Seine Hauptaufgabe besteht in der Integration vestibulärer Signale und zentraler motorischer Signale.

2.2.2 Das Kleinhirn

Während dem Ausführen einer Bewegung oder sich wiederholenden Bewegungen berechnet das Kleinhirn Abweichungen von der tatsächlichen zur beabsichtigten Bewegung und nimmt entsprechend korrigierenden Einfluss auf die motorischen Systeme im Kortex und Hirnstamm. Die folgenden Eigenschaften des Cerebellums verdeutlichen dies.

- Um seine Berechnungen durchführen zu können, benötigt das Cerebellum umfangreiche Information über die Ziele, die Kommandos und die Feedbacksignale, welche mit der Programmierung und Ausführung einer Bewegung verbunden sind. Entsprechend projizieren 40 mal mehr Axone in das Cerebellum hinein als heraus.

- Komplizierte genaue Berechnungen benötigen eine große Anzahl von Neuronen. Das Cerebellum beinhaltet die Hälfte aller Neurone des Gehirns.
- Da das Cerebellum auf verschiedenen Modulen des motorischen Systems die gleiche Art von Berechnung durchführt, weist es eine große strukturelle Regelmäßigkeit auf.
- Das Cerebellum projiziert vornehmlich auf die prämotorischen und motorischen Systeme des cerebralen Kortex und des Hirnstamms. Diese Systeme kontrollieren direkt die spinalen Interneurone und Motoneurone.
- Die synaptische Übertragung bestimmter cerebellarer Strukturen kann modifiziert werden und stellt somit die Grundlage für Adaption und Lernen dar.
- Cerebelläre Läsionen beeinflussen die räumliche Genauigkeit und die zeitliche Koordination von Bewegungen, erzeugen jedoch keine Lähmungen. Die Haltung und der Muskeltonus werden ebenfalls negativ beeinflusst.

Der Aufbau des Kleinhirns

Das Kleinhirn beansprucht den größten Teil der hinteren Schädelhöhle. Es besteht aus einem äußeren Mantel grauer Substanz (Cortex cerebelli, Abbildung 2.7), der das aus weißer Substanz bestehende Mark (Corpus medullare) sowie drei paarige tiefe Kerne umschließt: den *Nucleus fastigii*, den *Nucleus interpositus* und den *Nucleus dentatus*. Der cerebellare Output erfolgt im wesentlichen über diese Kerne. Die einzige Ausnahme stellt der *Lobus flocculonodularis* (Abbildungen 2.7 und 2.8) dar. Dieser Teil der Kleinhirnrinde projiziert direkt auf die vestibulären Kerne, welche wie die Kleinhirnerne eine Schaltstation darstellen. Das Cerebellum ist mit dem Hirnstamm über drei symmetrisch angeordnete Paare von Trakten (Pedunculi cerebellares) verbunden (Abbildung 2.7). Die efferenten Projektionen aus den tiefen Kleinhirnkernen verlassen das Cerebellum hauptsächlich über den superiores cerebellaren Pedunculus.

Charakteristisch für die Oberfläche des Kleinhirns (Abbildung 2.7) ist, dass sie von zahlreichen Furchen durchzogen ist, die von einer Seite zur anderen laufen. Zwei dieser Furchen teilen das Cerebellum in drei Lappen: *Lobus anterior*, *Lobus posterior* und der kleinere *Lobus flocculonodularis* (Abbildung 2.8). Zwei weitere Längsfurchen grenzen dagegen die *Vermis* (lateinisch für Wurm) in der Mitte des Kleinhirns ab. Jede der beiden Kleinhirnhälften ist wiederum unterteilt in einen *intermedialen* und *lateralen* Teil (Abbildung 2.8 rechts). Den drei so gebildeten mediolateralen Regionen des Cerebellums – der Vermis, der intermedialen und lateralen Hemisphäre – und dem Flocculonodularlappen entspricht auch eine funktionelle Differenzierung (Abbildung 2.9):

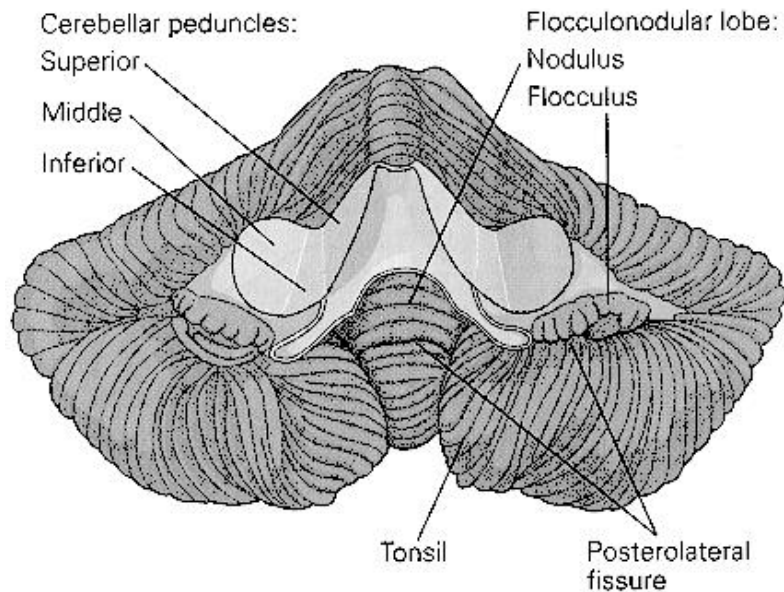


Abbildung 2.7: Das Cerebellum ist mit dem Hirnstamm über drei symmetrisch angeordnete Paare von Trakten (Pedunculi cerebellares) verbunden. Der zu sehende Lobus flocculonodularis projiziert direkt auf die vestibulären Kerne. Abbildung von Kandel, Schwartz, Jessell (2000).

- Der *Flocculonodularlappen* ist der primitivste Teil des Kleinhirns. Er erhält direkten Input von primären vestibulären Afferenzen (Brodal and Hoivik, 1964) sowie den Vestibulariskernen in der Medulla oblongata, weshalb er auch als *Vestibulocerebellum* bezeichnet wird. Visuelle Afferenzen erhält das Vestibulocerebellum über im Superioren Colliculus und dem Striatalen Kortex entspringende Moosfasern.

Vestibulocerebellare Efferenzen projizieren wieder zurück in die medialen und lateralen vestibulären Kerne. Über den lateralen Kern modulieren sie so die lateralen und medialen vestibulospinalen Trakte, welche in erster Linie die axialen Muskeln und Extremitätenstrecker kontrollieren, wodurch sie für das Gleichgewicht während des Stehens und Gehens sorgen. Die inhibitorische Projektion in den medialen vestibulären Kern und von dort aus über den medialen longitudinalen Fasciculus kontrolliert Augenbewegungen und koordiniert Bewegungen von Kopf und Auge.

Läsionen dieser Projektionen beeinträchtigen die Verwendung vestibulärer Information zur Kontrolle von Augenbewegungen während Kopfdrotationen und Bewegungen der Glieder und des Körpers beim Gehen und Stehen. Patienten haben Schwierigkeiten das Gleichgewicht zu behalten. Wenn keine vestibuläre Information benötigt wird, wie beim Liegen, dann treten auch keine Probleme auf.

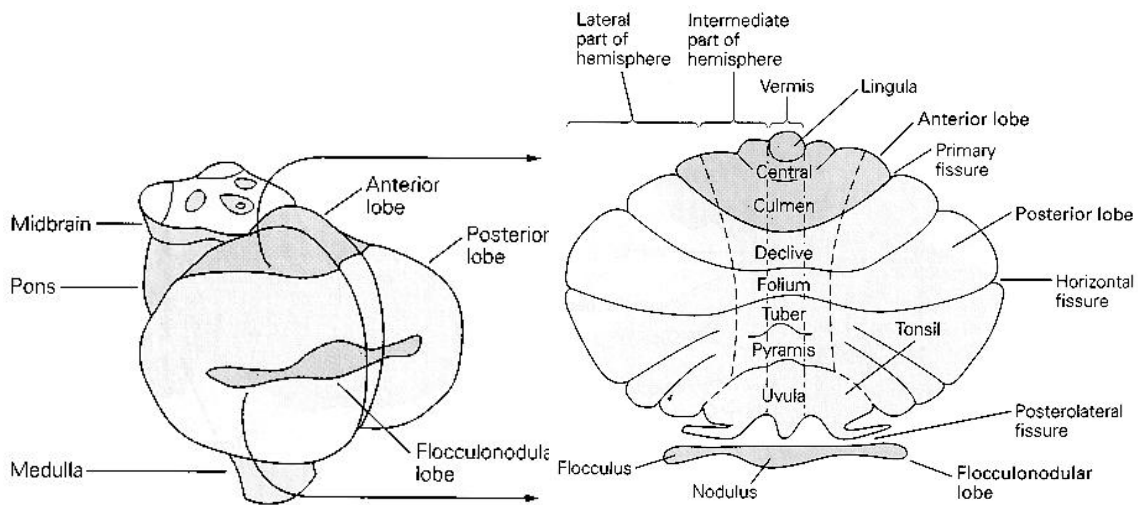


Abbildung 2.8: Zwei Furchen teilen das Cerebellum in die drei Lappen *Lobus anterior*, *Lobus posterior* und den kleineren *Lobus flocculonodularis*. Zwei weitere Längsfurchen grenzen die Vermis in der Mitte des Kleinhirns ab. Jede Kleinhirnhälfte unterteilt sich weiter in einen intermedialen und lateralen Teil. Abbildung von Kandel, Schwartz, Jessell (2000).

- Da die Vermis und die intermedialen Hemisphären die einzigen Regionen mit somatosensorischen Eingängen aus dem Rückenmark sind, werden sie oft als *Spinocerebellum* bezeichnet.

In die Vermis projizieren darüber hinaus auch visuelle, auditorische und vestibuläre Eingänge. Die Vermis stellt somit neben dem Vestibulocerebellum die einzige Region im Kleinhirn mit vestibulärem Eingang dar. Die Purkinje-Zellen der Vermis projizieren direkt in den Nucleus fastigii. Dessen Axone terminieren in der reticulären Formation des Hirnstammes und den lateralen vestibulären Kernen. Letztere projizieren direkt ins Rückenmark. Weitere Axone des Nucleus fastigii kreuzen auch in die kontralaterale Seite und projizieren in die Areale des primären Motorkortex, welche die proximalen Muskeln kontrollieren. Entsprechend kontrolliert die Vermis hauptsächlich die kortikalen Areale und Hirnstammareale des medialen absteigenden (medial descending) Systems, d.h. Kopf und Nacken sowie die rumpfnahen Gebiete der Glieder. Dies ist wichtig zur Kontrolle des Gesichts, der Augen, des Mundes, des Nackens und für das Gleichgewicht sowie der aufrechten Haltung während freiwilliger Bewegungen.

Die *intermediale* Hemisphäre projiziert über den Nucleus interpositus in die lateralen corticospinalen und rubrospinalen Systeme und kontrolliert auf diese Art die mehr distalen Muskeln der Gliedmaßen.

- Die phylogenetisch erst in jüngerer Zeit entwickelten lateralen Hemisphären sind in Menschen stärker entwickelt. Da diese Region ausschließlich durch Afferenzen aus dem cerebralen Kortex innerviert wird, nennt man sie auch das *Cerebrocerebellum*. Ihr Output wird über den Nucleus dentatus in die motorischen, prämotorischen und präfrontalen Kortexareale geleitet. Es wird vermutet, dass dieses Gebiet unmittelbar in die Planung und Probe komplexer motorischer Aktionen sowie der Wahrnehmung von Fehlern in der Bewegung involviert ist.

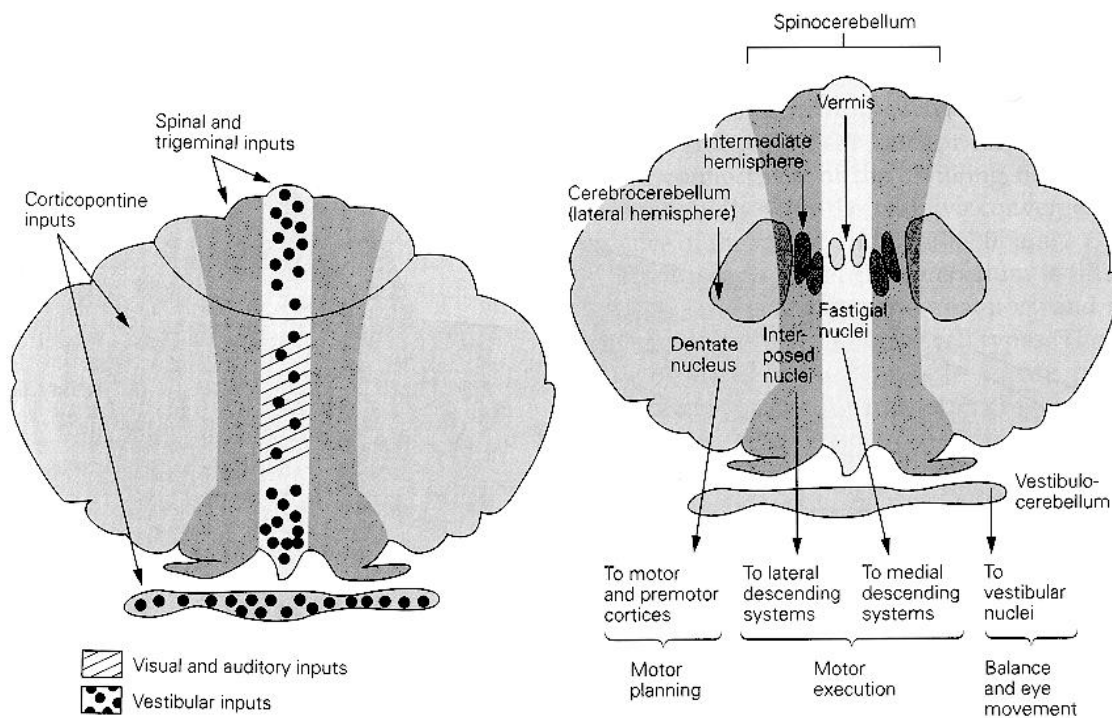


Abbildung 2.9: Sensorischer Input (linkes Bild) und motorischer Output (rechtes Bild) der verschiedenen Kleinhirnregionen. Abbildung von Kandel, Schwartz, Jessell (2000).

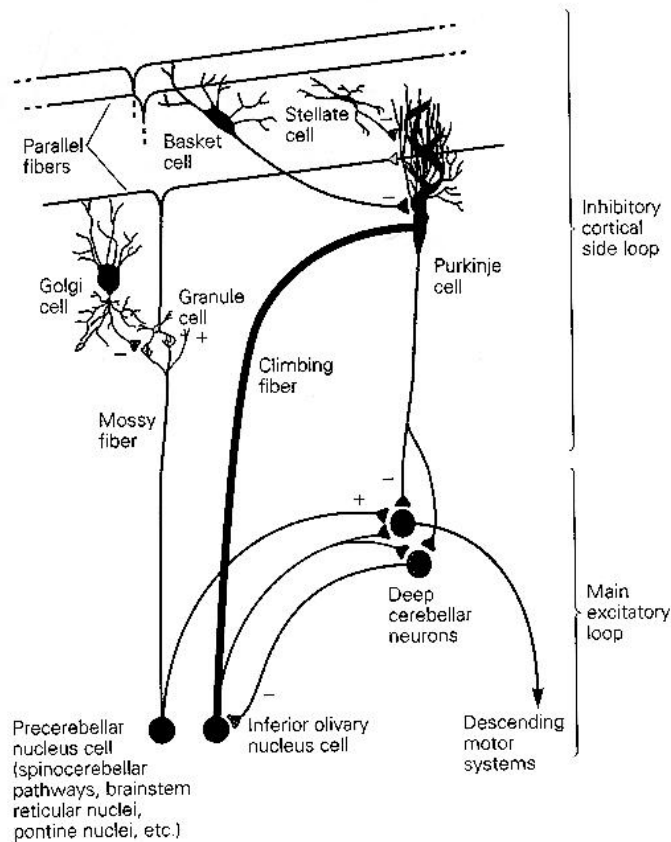


Abbildung 2.10: Die Purkinje-Zellschicht enthält die großen Zellkörper der Purkinje-Zellen. Die Aktivität der Purkinje-Zellen, den einzigen Ausgangselementen der Kleinhirnrinde, wird von zwei exzitatorischen afferenten Systemen bestimmt: den *Moosfasern* und den *Kletterfasern*. Abbildung von Kandel, Schwartz, Jessell (2000).

Der Aufbau der Kleinhirnrinde

Die Kleinhirnrinde besteht aus drei verschiedenen Schichten: der *Molekularschicht*, der *Purkinje-Zellschicht* und der *Körnerzellschicht*. Die sehr großen Zellkörper der Purkinje-Zellen liegen in der Purkinje-Zellschicht. Die Aktivität der Purkinje-Zellen, den einzigen Ausgangselementen der Kleinhirnrinde, wird von zwei exzitatorischen afferenten Systemen bestimmt: den *Moosfasern* und den *Kletterfasern* (Abbildung 2.10).

Die Kleinhirnrinde wird hauptsächlich über die Moosfasern mit afferenter Information versorgt. Diese Fasern entspringen einer ganzen Reihe von Hirnstammkernen sowie Rückenmarksneuronen der spinocerebellären Bahn (Tractus spinocerebellaris). Sie versorgen das Kleinhirn mit Informationen aus der Peripherie

und dem cerebralen Kortex. Im Falle des vestibulären Systems sind dies die primären vestibulären Afferenzen sowie die Afferenzen aus den vestibulären Kernen. Die Moosfasern bilden exzitatorische Synapsen mit den *Körnerzellen* in der Körnerzellschicht. Deren Axone projizieren nun in die Molekularschicht, in der sie sich aufgabeln und über mehrere Millimeter entlang der Längsachse der Folia als sogenannte *Parallelfasern* verlaufen. Dort treten sie wiederum exzitatorisch mit den sich in senkrechter Richtung erstreckenden Dendriten einer ganzen Reihe von Purkinje-Zellen in Kontakt. Dadurch erhält jede Purkinje-Zelle Information von einigen hunderttausend Parallelfasern. Parallelfasern erzeugen in Purkinje-Zellen sogenannte *simple spikes* (Abbildung 2.11 unten links). Dies bedeutet, dass erst durch die Erregung mehrerer Parallelfasern in einer Purkinje-Zelle ein einzelnes Aktionspotential ausgelöst wird.

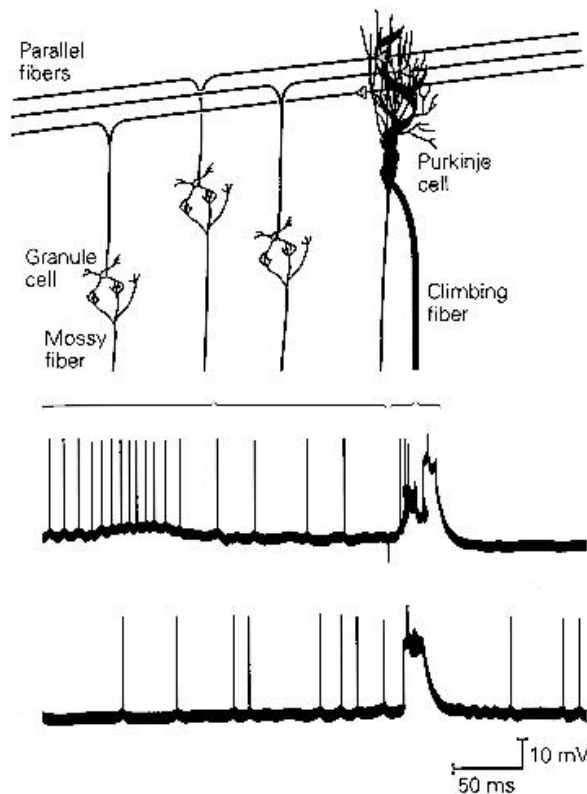


Abbildung 2.11: Parallelfasern erzeugen in Purkinje-Zellen sogenannte *simple spikes* (unten links), Kletterfasern dagegen sogenannte *complex spikes* (unten rechts). Im unteren Teil ist eine intrazelluläre Einzelelektroableitung dargestellt. Abbildung von Kandel, Schwartz, Jessell (2000).

Die *Kletterfasern* bilden den zweiten exzitatorischen Eingang der Kleinhirnrinde. Sie entspringen in der *unteren Olive* in der Medulla oblongata, welche ihrerseits Eingänge aus dem Rückenmark und der Großhirnrinde erhält. Die Axone der

Kletterfasern wickeln sich um die Zellkörper und die Dendriten der Purkinje-Zellen – daher ihr Name – und bilden dabei zahlreiche synaptische Kontakte mit diesen. Jede Purkinje-Zelle wird nur von einer Kletterfaser kontaktiert. Jede Kletterfaser kontaktiert hingegen 1 – 10 Purkinje-Zellen. Jedes Aktionspotential in einer Kletterfaser verursacht in der folgenden Purkinje-Zellen sogenannte *complex spikes*: Einem anfänglichen Aktionspotential mit großer Amplitude folgt ein hochfrequenter Burst, d.h. Salve, mit kleineren Amplituden (Abbildung 2.11 unten rechts).

Die Aktivität von Purkinje-Zellen wird durch Stern- und Korb-Interneuronen derart inhibiert, dass nah gelegene Purkinje-Zellen erregt werden, anliegende Purkinje-Zellen jedoch inhibiert werden.

Die hohe Feuerrate von simple spikes ermöglicht die Kodierung von Stärke und Dauer peripherer Stimuli. Die Feuerrate von complex spikes in Purkinje-Zellen liegt jedoch nur bei 1 – 3 Aktionspotentialen pro Sekunde, so dass hierdurch obige Größen nicht kodiert werden können. Es wird vermutet, dass Kletterfasern den cerebralen Output, trotz ihrer geringen Feuerrate, durch Modulation des Parallelfaserinputs auf zwei verschiedene Arten verändern können:

- Das Aktionspotential der Kletterfasern dämpft den Input der Parallelfasern auf die Purkinje-Zellen.
- Gleichzeitige Aktivität der Kletterfasern und Parallelfasern kann zu einer langzeitigen Schwächung (*long-term depression*, LTD) der synaptischen Stärke der Parallelfasern führen. Long-term depression könnte eine wichtige Rolle im motorischen Lernen spielen.

2.2.3 Der Nucleus Fastigii

Der Nucleus fastigii (FN) nimmt eine wichtige Rolle in der Weiterverarbeitung vestibulärer Information ein. Er erhält einen starken Input aus den vestibulären Kernen (Noda et al., 1990). Moosfaseraxone projizieren hauptsächlich in die Lobuli I–V der anterioren Vermis (Kotchabhakdi und Walberg, 1978; Voogd et al., 1996). Die Purkinje-Zellen der anterioren Vermis senden ihre Efferenzen weiter in den FN (Armstrong und Schild, 1978). Der FN projiziert nun wiederum zurück in die vestibulären Kerne (Noda et al., 1990). Der FN unterteilt sich funktionell in einen rostralen und in einen kaudalen Teil (Büttner et al., 1991; Noda et al., 1990).

Viele Neurone im *kaudalen* FN zeigen eine modulierte Aktivität während Sakaden (Fuchs et al., 1993; Helmchen et al., 1994) oder Smooth Pursuit Augenbewegungen sowie bei der Interaktion von Smooth Pursuit und vestibulärer Stimuli

(Büttner et al., 1991), weshalb diese Region auch die okulomotorische Region des Nucleus fastigii (Noda et al., 1990) genannt wird.

Im Gegensatz dazu gibt es im *rostralen* FN sogenannte *rein-vestibuläre* Neurone, welche nur auf vestibuläre Stimuli antworten und vermutlich an der Kontrolle spinaler Mechanismen – Kontrolle der Nackenmuskulatur, des Gangs und der aufrechten Haltung – teilnehmen. Ihre genaue Rolle ist jedoch nicht bekannt. Diese Neurone sind völlig unsensitiv gegenüber Augenbewegung oder -position (Büttner et al., 1991; Gardner und Fuchs, 1975; Siebold et al., 1997).

Kapitel 3

Physiologie und Dynamik des vestibulären Systems

3.1 Das peripher–vestibuläre System

Die anatomische Unterteilung des Labyrinths in drei Bogengänge und zwei Otolithenorgane besitzt auch eine funktionelle Bedeutung. Die drei Bogengangsortorgane erfassen Winkelbeschleunigungen in allen drei Raumrichtungen, während die zwei Otolithenorgane lineare Beschleunigungen in allen drei Raumrichtungen detektieren. Das Gehirn besitzt somit alle Informationen um auf die Position des Kopfes im Raum schließen zu können.

3.1.1 Die Otolithen

Die Hauptfunktion der Otolithenorgane liegt in der Detektion linearer Beschleunigungen, einschließlich der Schwerkraft. Fernandez und Goldberg (1976a, 1976b, 1976c) untersuchten in *Squirrel Monkeys* (*Saimiri sciureus*) das Antwortverhalten von Axonen des vestibulären Nerven, welche einen Otolithen innervieren. In ihrer ersten Untersuchung (Fernandez und Goldberg, 1976a) klassifizierten sie die Neurone aufgrund der Regelmäßigkeit des Abstandes zweier aufeinanderfolgender Aktionspotentiale, auch Spikes genannt. Dazu betrachteten sie den von ihnen definierten Variationskoeffizienten – der Quotient aus der Standardabweichung der Interspikeintervalle durch ihren Mittelwert – bei konstanter Entladungsrate. Hierbei ergab sich bei 213 Otolithenneuronen die Verteilung in Abbildung 3.1.

Die senkrechten Pfeile unterteilen die Population von links nach rechts in die Gruppen der *regulären*, *intermediären* und *irregulären* Otolithenneurone. Die weitaus größte Gruppe bilden die regulären Otolithenneurone mit einem Anteil

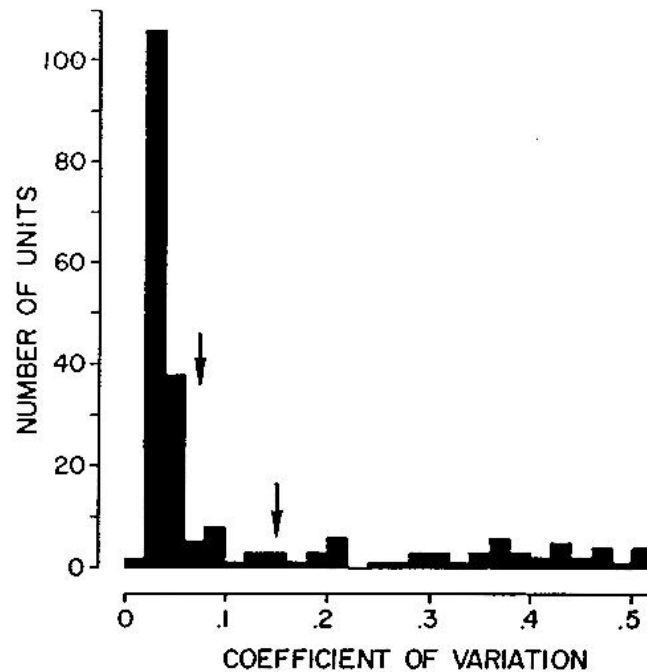


Abbildung 3.1: Die Anzahl der Neurone bei einem bestimmten Variationskoeffizienten. Die senkrechten Pfeile unterteilen die Population von links nach rechts in die reguläre, intermediäre und irreguläre Gruppe. Abbildung von Fernandez und Goldberg (1976a).

von 69.9 % an der Gesamtpopulation und einem Variationskoeffizienten kleiner als 0.075. Intermediäre Neurone mit einem Variationskoeffizienten zwischen 0.075 und 0.150 sind nur mit 5.7 % vertreten. Aufgrund dieses geringen Anteils an der Gesamtpopulation wird diese Gruppe im Folgenden vernachlässigt. Irreguläre Neurone mit einem Variationskoeffizienten größer als 0.150 besitzen einen Anteil von 24.5 % an der Gesamtpopulation.

Fernandez und Goldberg stellten darüber hinaus fest, dass sich reguläre und irreguläre Otolithenneurone auch in ihrem dynamischen Verhalten voneinander unterscheiden. Die Entladungsraten je eines regulären und irregulären Beispielneurons sind in Abbildung 3.2 aufgetragen. Zu sehen ist das Antwortverhalten der Neurone auf ein sogenanntes Beschleunigungstrapez, dargestellt im unteren Teil der Abbildung 3.2. Hierbei sind die Perioden zunehmender und abnehmender linearer Beschleunigung an beiden Enden durch Perioden gleichbleibend starker linearer Beschleunigung begrenzt.

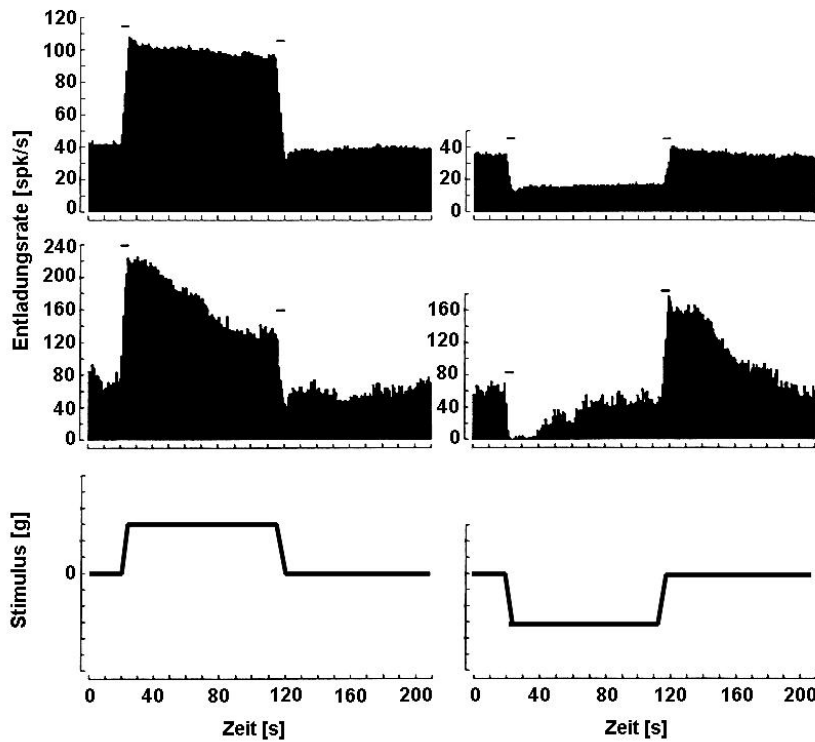


Abbildung 3.2: Das Antwortverhalten zweier Otolithenneurone auf einen sogenannten Trapezstimulus. Bei dem obigen regulären Otolithenneuron ist die Entladungsrates in etwa proportional zur wirkenden linearen Beschleunigung. Bei dem unteren irregulären Otolithenneuron stellt sich dagegen teilweise eine Adaption ein. Die kleinen waagrechten Striche in den obigen vier Bildern markieren die Perioden zunehmender bzw. abnehmender Beschleunigung. Dargestellte Entladungsrates von Fernandez und Goldberg (1976a).

Der physiologisch relevante Stimulus für die Otolithen ist die lineare Beschleunigung. Entsprechend ist in Abbildung 3.2 deutlich zu sehen, wie eine Zunahme (bzw. Abnahme) der wirkenden linearen Beschleunigung einen sichtbaren Anstieg (bzw. eine Abnahme) der Entladungsrates bewirkt. Die oberen beiden Bilder stellen ein reguläres Otolithenneuron dar, die unteren beiden Bilder dagegen ein irreguläres Otolithenneuron. Es ist gut zu sehen, dass das reguläre Otolithenneuron lineare Beschleunigung kodiert, denn seine Spikefrequenz ist proportional zu dieser. Da im Gravitationsfeld eine Verkipfung des Kopfes auch eine Verkipfung des Gravitationsvektors zur Folge hat, kodieren reguläre Otolithenneurone somit die Kopfposition im Gravitationsfeld. Man spricht daher auch von *tonischem* Verhalten. Die Entladungsrates des irregulären Neurons nähert sich dagegen bei

konstanter linearer Beschleunigung langsam der Ruheentladungsrate. Es adaptiert jedoch nur teilweise, da es die ursprüngliche Ruheentladungsrate nicht vollständig wiedererlangt. Irreguläre Otolithenneurone besitzen somit neben ihrer tonischen Komponente auch eine sogenannte *phasische* Komponente. Die Physiologie regulärer und irregulärer Otolithenneurone unterscheidet sich somit nicht unerheblich.

Die mittlere Ruheentladungsrate von Otolithenneuronen beträgt ca. 60 spk/s (Fernandez und Goldberg, 1976a). Sie ist somit groß genug, um sowohl positive als auch negative lineare Beschleunigungen detektieren zu können.

Die Dynamik, d.h. das Antwortverhalten im Frequenzbereich, von Axonen im vestibulären Nerv, welche die Otolithen innervieren, wurde von Fernandez und Goldberg (1976c) im Frequenzbereich zwischen 0.006 Hz und 2.0 Hz systemtheoretisch durch folgende Transferfunktion T_O (auf die Beschleunigung bezogen) beschrieben

$$T_O(s) = \frac{1 + k_A \tau_A s}{1 + \tau_A s} \frac{1 + k_V (\tau_V s)^{k_V}}{1 + \tau_M s}, \quad (3.1)$$

wobei $s = j2\pi f$ die sogenannte komplexe Kreisfrequenz (Marko, 1995) bezeichnet. Der Term $H_V = 1 + k_V (\tau_V s)^{k_V}$ ist ein geschwindigkeitssensitiver Operator, welcher den größten Teil der Gainerhöhung und Phasenvorauseilung in irregulären Neuronen liefert. k_V reflektiert hierbei die Effektivität des Operators. Der Faktor $H_A = (1 + k_A \tau_A s)/(1 + \tau_A s)$ ist ein Adaptionsoperator mit einer tonischen Komponente. Er führt zu einem Vorauseilen der Phase bei niedrigen Frequenzen. Der letzte Term $H_M = 1/(1 + \tau_M s)$ führt dagegen zu einem Nacheilen der Phase bei hohen Frequenzen.

Der Unterschied zwischen *regulären* und *irregulären* Otolithenneuronen wird hierbei durch die Werte der verwendeten Parameter berücksichtigt. Mittelt man bei beiden Otolithenarten die Parameter (Fernandez und Goldberg, 1976c), so erhält man:

- Reguläre Otolithen:

$$\begin{aligned} \tau_A &= 66 \text{ s}, & k_A &= 1.12, & \tau_V &= 40 \text{ s}, & k_V &= 0.193, \\ \tau_M &= 18 \text{ ms} \end{aligned} \quad (3.2)$$

- Irreguläre Otolithen:

$$\begin{aligned} \tau_A &= 87.5 \text{ s}, & k_A &= 1.925, & \tau_V &= 40 \text{ s}, & k_V &= 0.4275, \\ \tau_M &= 8.5 \text{ ms}. \end{aligned} \quad (3.3)$$

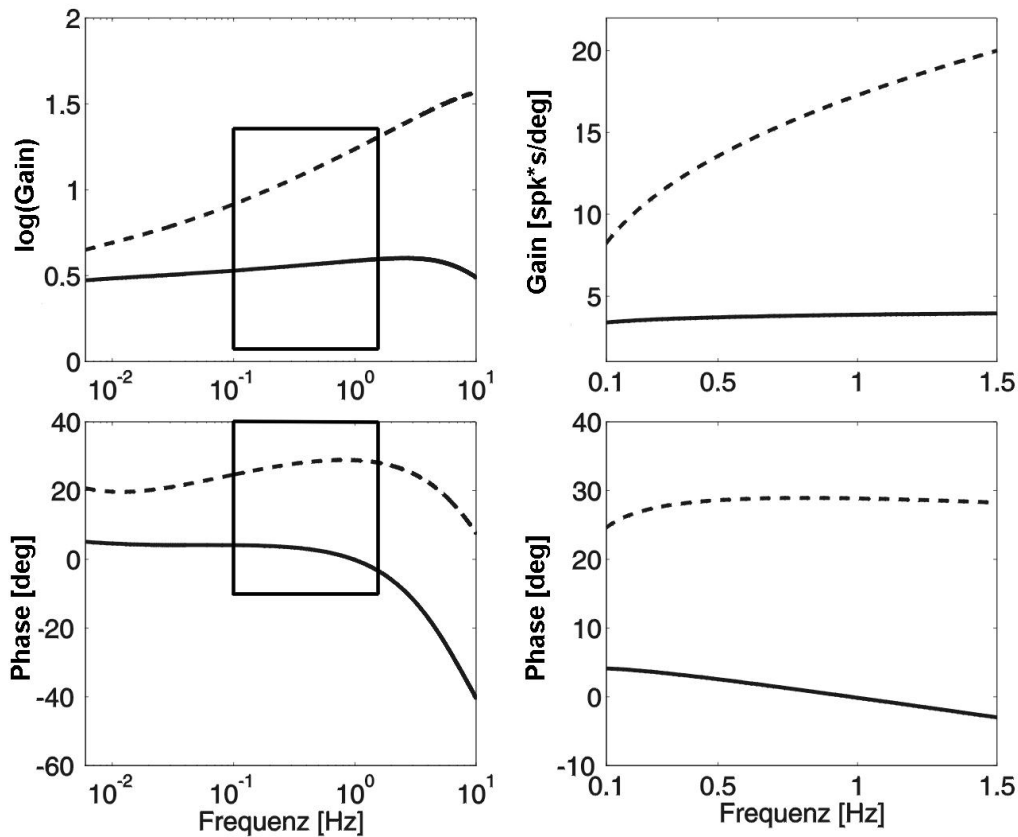


Abbildung 3.3: Der Gain- (auf die Beschleunigung bezogen) und Phasenverlauf eines regulären (durchgezogene Linien) und irregulären (gestrichelte Linien) Otolithenneurons nach Gleichung (3.1). Während in den linken Abbildungen ein relativ großer Frequenzbereich zwischen 10^{-2} Hz und 10^1 Hz betrachtet wird, ist rechts nur ein Ausschnitt des physiologisch relevanten Frequenzbereichs aufgetragen.

Die zugehörigen Gain- und Phasenverläufe (auf die Beschleunigung bezogen) sind in Abbildung 3.3 gezeigt. Während in den linken Abbildungen ein relativ großer Frequenzbereich zwischen 10^{-2} Hz und 10^1 Hz betrachtet wird, ist rechts nur ein Ausschnitt des physiologisch relevanten Frequenzbereichs aufgetragen. Reguläre Otolithenneurone (durchgezogene Linien) besitzen in letzterem einen relativ konstanten Gain und eine Phase um die 0 Grad. Für hohe Frequenzen über 10 Hz geht der Gain gegen 0, für kleine Frequenzen dagegen gegen einen konstanten Wert, was die Rolle der Otolithen als Tiefpassfilter verdeutlicht. Irreguläre Otolithenneurone (gestrichelte Linien) verhalten sich etwas phasischer. Im physiologisch relevanten Stimulusbereich ist sowohl der Gain etwas steiler als auch die Phase etwas positiver bei etwa 25–30 Grad. Für hohe Frequenzen über 10 Hz nimmt auch hier der Gain wieder rapide ab. Für kleine Frequenzen strebt er

gegen einen konstanten Wert.

Wie bereits in Kapitel 2.1.1 beschrieben, besitzt jedes peripher-vestibuläre Neuron eine Vorzugsorientierung, in der eine Beschleunigung das Neuron maximal erregen kann. Bei einer in einer anderen Richtung wirkenden Beschleunigung \vec{a} wirkt dagegen nur der auf die Vorzugsorientierung \vec{e}_A projizierte Anteil a_A :

$$\begin{aligned} a_A &= \vec{a}\vec{e}_A \\ &= |\vec{a}||\vec{e}_A|\cos(\vec{a}, \vec{e}_A). \end{aligned} \quad (3.4)$$

Auf Beschleunigungen senkrecht zur Vorzugsorientierung zeigen solche Neurone daher keine Antwort. Gilt für vestibuläre Neurone die Gleichung (3.4), so spricht man auch vom sogenannten *Cosinustuning*. Im mittleren Teil der Abbildung 3.4 ist der typische Gain- und Phasenverlauf (auf die Position bezogen) eines regulären Otolithenneurons bei verschiedenen Orientierungen skizziert. Die Vorzugsorientierung \vec{e}_A liegt bei diesem Neuron bei 120 Grad. Die Richtungen des maximalen und minimalen Gains liegen wie bei allen vestibulären Neuronen 90 Grad auseinander. Die Phase ist konstant bei etwa 0 Grad bis auf einen Sprung von 180 Grad in Richtung der Nullantwort. Trägt man, wie in den unteren Teilbildern, den Gain gegen die Phase in Form eines Polarplots auf, so erhält man die für peripher-vestibuläre Neurone typische Gerade. Dass es sich hierbei um ein Otolithenneuron handelt, erkennt man nur an der bei etwa 0 Grad bzw. 180 Grad liegenden Phase.

Mathematisch kann die Beschreibung von Otolithenneuronen sowohl durch eine eindimensionale Transferfunktion $T_O(s)$ als auch durch eine Vorzugsorientierung \vec{e}_A mittels einer Multiplikation dieser beiden Terme ausgedrückt werden. Die allgemeine Transferfunktion $T_O(s, \vec{e}_A)$ eines Otolithenneurons besteht somit aus einer eindimensionalen Transferfunktion $T_O(s)$, welche in die Richtung der Vorzugsorientierung \vec{e}_A zeigt:

$$T_O(s, \vec{e}_A) = T_O(s)\vec{e}_A. \quad (3.5)$$

3.1.2 Die Bogengänge

Die Bogengangorgane detektieren Winkelbeschleunigungen während Kopfdrehungen. Das Antwortverhalten von Axonen im vestibulären Nerv, welche die Bogengänge innervieren, wurde ebenfalls von Goldberg und Fernandez (Goldberg et al., 1971a; Goldberg et al., 1971b; Fernandez et al., 1971) untersucht. Die Entladungsrate eines Beispielneurons ist in Abbildung 3.5 gezeigt. Zu sehen ist das Antwortverhalten des Neurons auf ein Winkelgeschwindigkeitstrapez.

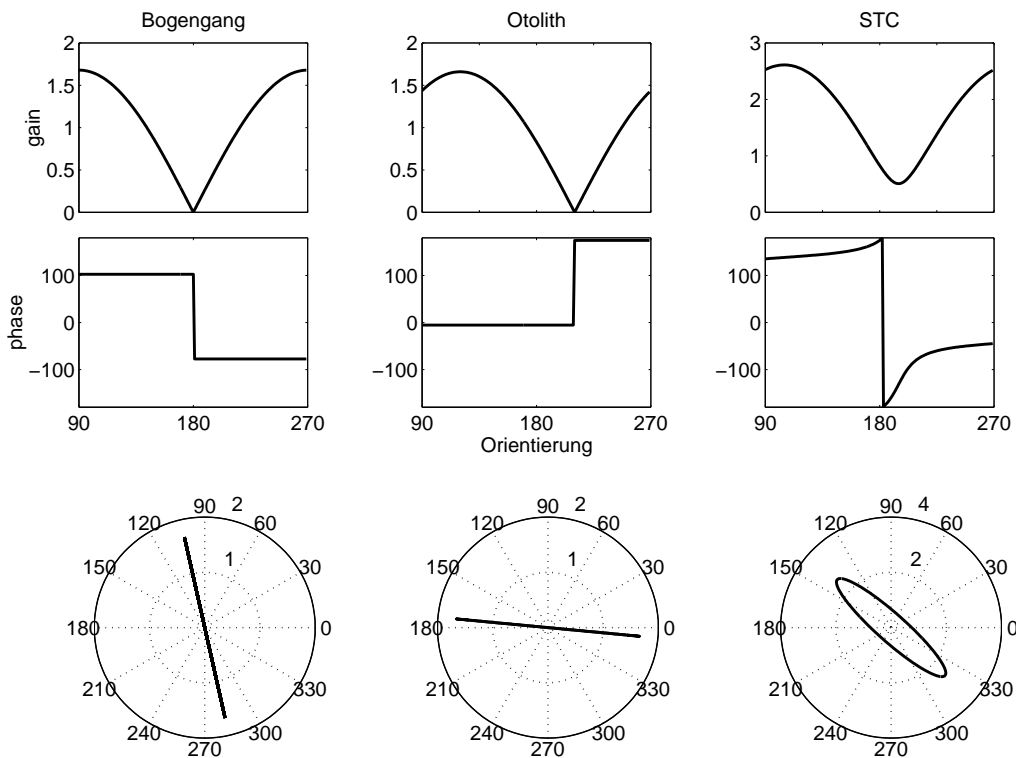


Abbildung 3.4: Berechneter Gain- und Phasenverlauf (auf die Position bezogen) in Abhängigkeit von der Stimulusorientierung eines Bogengangsneurons (Gl. (3.6)), eines Otolithenneurons (Gl. (3.1)) und eines STC-Neurons mit konvergentem Eingang der ersten beiden Neurone. In den unteren Polarplots ist der Gain gegen die Phase aufgetragen.

Hierbei sind die Perioden zunehmender und abnehmender Winkelgeschwindigkeit an beiden Enden durch Perioden konstanter Winkelgeschwindigkeit begrenzt. In den Perioden auftretender Winkelbeschleunigung nimmt die Entladungsrate ihr Maximum bzw. Minimum an. Diese beiden Perioden sind in Abbildung 3.5 durch die beiden waagerechten Striche gekennzeichnet. In den Perioden konstanter Winkelgeschwindigkeit kehrt die Entladungsrate dagegen schnell auf ihren Ruhepegel zurück.

Es ist deutlich zu sehen, dass Bogengangsneurone auf Winkelbeschleunigungen reagieren. Mit einer Zeitkonstante von ca. 12–20 s, abhängig von der Spezies, tritt jedoch eine Adaption auf. Die Entladungsrate kehrt dabei langsam wieder auf ihren Ruhelevel zurück (Robinson, 1976; Buettner et al., 1978; Malcolm and Melvill-Jones, 1970). Dies ist besonders gut bei der kleineren, aber länger andauernden Beschleunigung im rechten Bild zu sehen. Das Maximum ist dort keine Spitze sondern abgerundet. Die Entladungsrate nimmt bereits deutlich vor Be-

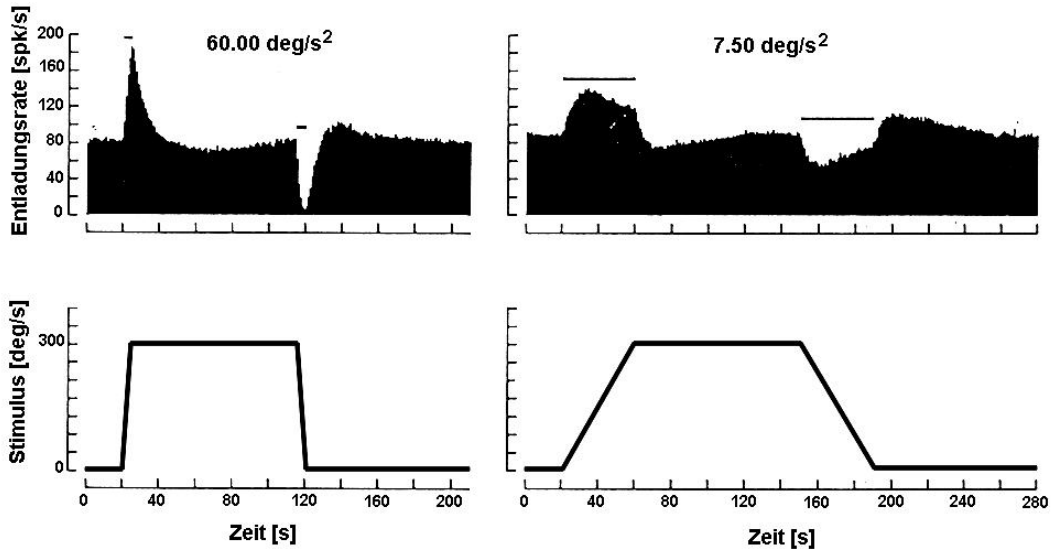


Abbildung 3.5: Das Antwortverhalten eines typischen Bogengangsneurons auf zwei Winkelgeschwindigkeitstrapeze mit hoher, kurzer (linkes Bild) bzw. niedriger, längerer (rechtes Bild) Beschleunigung. Die waagrechteten Striche stellen Zeitpunkte auftretender Beschleunigung dar. Es ist deutlich zu sehen wie im rechten Bild nach etwa 20 s Beschleunigung Adaption auftritt. Dargestellte Entladungsraten von Goldberg et al. (1971a).

endigung der Periode konstanter Beschleunigung wieder ab. Bogengangsneurone reagieren somit phasisch.

Die mittlere Ruheentladungsrate von Bogengangsneuronen beträgt 91 spk/s (Goldberg et al., 1971a). Sie ist somit groß genug, um sowohl positive als auch negative Winkelbeschleunigungen detektieren zu können.

Die Bogengangsdynamik wurde von Fernandez und Goldberg (1971) im Frequenzbereich zwischen 0.125 Hz und 8.0 Hz systemtheoretisch durch folgende Transferfunktion T_B (auf die Beschleunigung bezogen) beschrieben:

$$T_B(s) = \frac{\tau_A s}{1 + \tau_A s} \frac{(1 + \tau_L s)}{(1 + \tau_1 s)(1 + \tau_2 s)}. \quad (3.6)$$

Der Term $H_{TP}(s) = 1/[(1 + \tau_1 s)(1 + \tau_2 s)]$ ist die Transferfunktion des sogenannten Torsionspendels. Hierbei geht man von der Annahme aus, dass sich Cupula und Endolymphe wie ein schwer gedämpftes lineares System zweiter Ordnung

verhalten. Der Term $H_A(s) = \tau_A s / (1 + \tau_A s)$ bewirkt ein Vorauseilen der Phase bei niedrigen Frequenzen und steht daher für die benötigte Adaption. Der letzte Term $H_L(s) = (1 + \tau_L s)$ sorgt dagegen für ein Vorauseilen der Phase und einer Anhebung des Gains bei hohen Frequenzen.

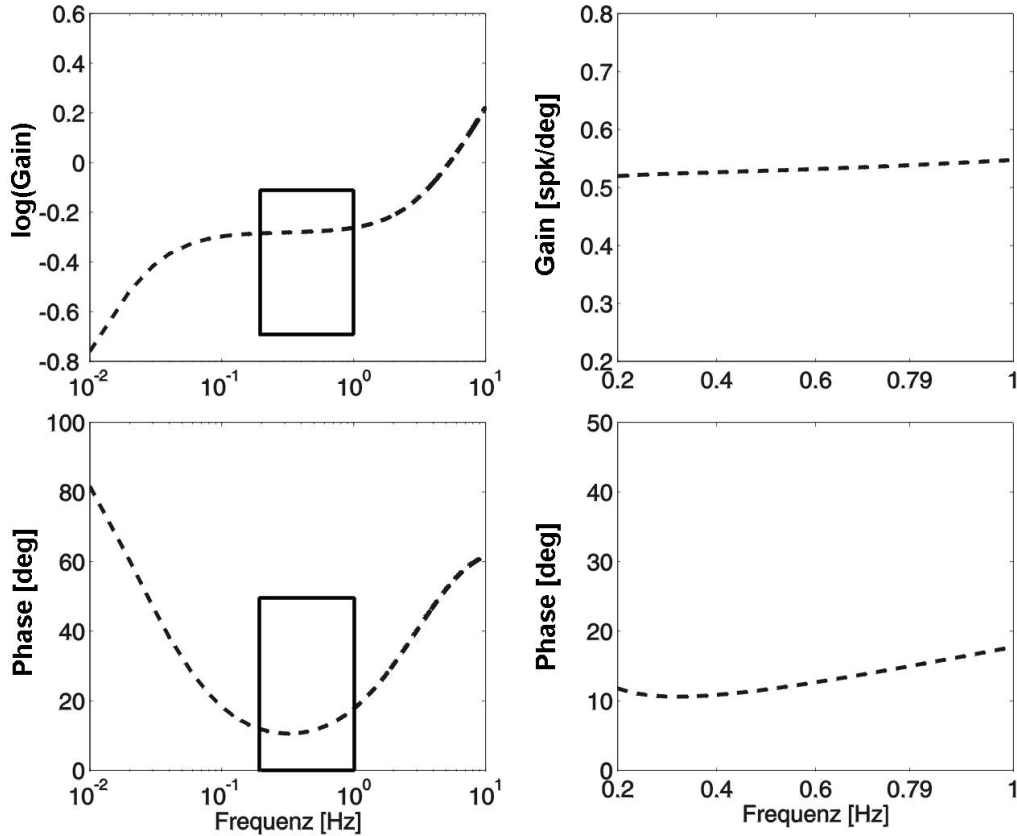


Abbildung 3.6: Gain- und Phasenverlauf (auf die Geschwindigkeit bezogen) eines Bogengangsneurons. Während in den linken Abbildungen ein relativ großer Frequenzbereich zwischen 10^{-2} Hz und 10^1 Hz betrachtet wird, ist rechts nur ein Ausschnitt des physiologisch relevanten Frequenzbereichs von 0,2 Hz bis 1,0 Hz aufgetragen.

Durch das Fitten verschiedener Messungen mit dieser Transferfunktion erhält man folgenden gemittelten Parametersatz (Fernandez und Goldberg, 1971):

$$\tau_A = 80 \text{ s}, \quad \tau_L = 0.049 \text{ s}, \quad \tau_1 = 5.7 \text{ s}, \quad \tau_2 = 0.003 \text{ s}. \quad (3.7)$$

Der zugehörige Gain- und Phasenverlauf ist in Abbildung 3.6 gezeigt. Hierbei wird in den linken Abbildungen ein relativ großer Stimulusfrequenzbereich zwischen 10^{-2} Hz und 10^1 Hz und rechts nur ein Ausschnitt des für uns relevanten

Stimulusfrequenzbereichs betrachtet. Aufgrund der phasischen Eigenschaft der Bogengangsneurone sind Gain und Phase diesmal gegen die Geschwindigkeit aufgetragen. Es ist so deutlich zu sehen, dass die Bogengänge im gezeigten Ausschnitt des physiologisch relevanten Bereichs einen relativ konstanten Gain und eine Phase knapp über 0 Grad ($\approx 10\text{--}20$ Grad) besitzen. Für kleine Frequenzen strebt der Gain dagegen gegen 0, für hohe Frequenzen gegen einen konstanten Wert. Dies spiegelt die Hochpasseigenschaft der Bogengänge gut wieder.

Bogengangsneurone besitzen genau wie Otolithenneurone eine Vorzugsorientierung \vec{e}_A , welche bei diesen jedoch über die Drehachse des Winkelstimulus definiert ist. Entsprechend modifiziert gilt Gleichung (3.5) somit auch für Bogengangsneurone. Auf Beschleunigungen senkrecht zu dieser Richtung zeigen auch diese Neurone keine Antwort.

Im linken Teil der Abbildung 3.4 ist der typische Gain- und Phasenverlauf (auf die Position bezogen) eines Bogengangsneurons bei einer bestimmten Frequenz f bei verschiedenen Orientierungen skizziert. Die Vorzugsorientierung \vec{e}_A liegt in diesem Beispiel bei 90 Grad. Bis auf die für Bogengangsneurone typische Phase bei etwa 90 Grad bzw. 270 Grad, verhält sich das Bogengangsneuron hier wie ein Otolithenneuron. Zur genaueren Differenzierung müsste man den Gain- und Phasenverlauf bei verschiedenen Frequenzen betrachten.

3.2 Das zentral–vestibuläre System

Das zentral–vestibuläre System stellt bereits eine höhere Stufe der vestibulären Signalverarbeitung dar. Entsprechend können hier auch komplexere Antwortmuster gefunden werden. Die vestibulären Kerne sind die erste Station, auf welcher vestibuläre Signale integriert werden können.

3.2.1 Die vestibulären Kerne

Betrachtet man Neurone mit Bogengangseingang, so kann man zwischen vier Typen von Neuronen unterscheiden (Duensing und Schaefer, 1958; McCrea et al., 1987):

- *Type I–Neurone* erhöhen ihre Aktivität nur bei Drehbeschleunigung auf die ipsilaterale Seite. Drehbeschleunigung auf die contralaterale Seite hemmen sie dagegen.
- *Type II–Neurone* erhöhen ihre Aktivität bei Drehbeschleunigung auf die contralaterale Seite. Drehbeschleunigung auf die ipsilaterale Seite hemmen sie dagegen.

- *Type III-Neurone* erhöhen ihre Aktivität bei Drehbeschleunigung in beide Richtungen.
- *Type IV-Neurone* werden bei Drehbeschleunigung in beide Richtungen gehemmt.

Die letzteren beiden Neuronentypen sind jedoch selten.

Daneben hat man bei Einzelzelleableitungen in wachen Tieren herausgefunden, dass es auch Neurone gibt, die während spontaner Augenbewegungen eine modulierte Aktivität zeigen (Fuchs und Kimm, 1975; Buettner et al., 1978). Entsprechend trifft man oft eine weitere Unterteilung der Neurone in vier Gruppen:

- *Gruppe I, Rein vestibuläre Neurone:* Neurone dieser Gruppe antworten auf vestibuläre Stimuli, zeigen aber keine Modulation bei Augenbewegungen.
- *Gruppe II, Vestibuläre und sakkadische Neurone:* Neurone dieser Gruppe antworten auf vestibuläre Stimuli und feuern in Form von *Bursts* bzw. *pau-sieren* bei Sakkaden.
- *Gruppe III, Vestibuläre und positionskodierende Neurone:* Neurone dieser Gruppe antworten auf vestibuläre Stimuli. Darüber hinaus zeigen diese Neurone Aktivitätsänderungen, welche mit der Augenposition korreliert sind.
- *Gruppe IV, Sakkadische und positionskodierende Neurone:*
Diese Neurone verhalten sich wie okuläre Motoneurone mit einem burst-tonischem Muster während spontaner Augenbewegungen. Sie reagieren jedoch nicht auf vestibuläre Stimuli (Fuchs und Kimm, 1975; Keller und Kamath, 1975).

Bei dem in Kapitel 4 beschriebenen Experiment, auf welchem diese Arbeit aufbaut, wurden nur *rein vestibuläre Neurone* im Nucleus fastigii abgeleitet.

Die Aktivität vieler sekundärer Neurone in den vestibulären Kernen deutet auf die Konvergenz verschiedener Kanalpaare oder der Konvergenz zwischen Kanälen und Otolithen hin. Baker et al. (1984a) zeigten, dass die Konvergenz zwischen zwei Kanälen in sekundären Neuronen weit verbreitet ist. In einer begleitenden Arbeit zeigten Baker et al. (1984b) darüber hinaus, dass die Eigenschaften einiger Zellen durch die Konvergenz zwischen Kanälen und Otolithen beschrieben werden können. Es ist nicht möglich, die Antwortmuster dieser Zellen durch Konvergenz der Signale von Rezeptoren mit identischen dynamischen Eigenschaften zu produzieren. Nur durch Konvergenz von Eingängen, die sowohl in den räumlichen als auch den zeitlichen Eigenschaften variieren, können diese Signale produziert

werden. Solche Zellen werden deshalb auch *STC-Zellen* genannt, was für *spatio-temporal convergence* steht.

Die rechte Spalte in Abbildung 3.4 stellt ein skizziertes Beispiel für eine solche Konvergenz zwischen dem daneben dargestellten Bogengangsneuron und dem regulären Otolithenneuron dar. Eine solches Neuron besitzt keine Richtung mit einer Nullantwort, da bei jeder Stimulusorientierung zumindest eines der beiden Inputneurone ein Eingangssignal liefert. Die Phase shiftet mit der Orientierung langsam um 180 Grad. Hierdurch entsteht im Gain-Phasenplot eine Ellipse.

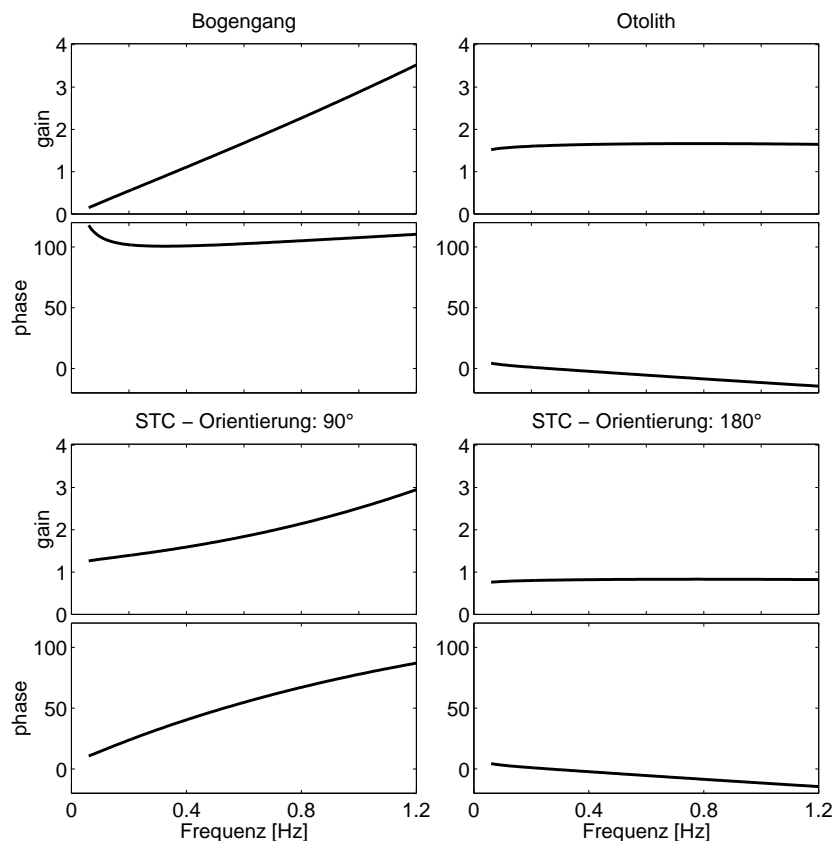


Abbildung 3.7: Die oberen Bilder stellen den Gain- und den Phasenverlauf eines Bogengangs- bzw. regulären Otolithenneurons in ihrer jeweiligen Vorzugsorientierung dar. In den unteren beiden Bildern sieht man die Dynamik des durch Konvergenz der ersten beiden Neurone gebildeten STC-Neurons in den senkrecht aufeinanderstehenden Richtungen 90 Grad und 180 Grad.

In Abbildung 3.7 sind die Neurone aus Abbildung 3.4 im Frequenzbereich dargestellt. Die oberen vier Bilder stellen den Gain- und den Phasenverlauf (in Bezug auf die Position) des Bogengangs- und des regulären Otolithenneurons in ihren jeweiligen Vorzugsorientierungen von 90 Grad und 120 Grad dar. In den

unteren beiden Bildern sieht man die Dynamik des STC-Neurons in den senkrecht aufeinanderstehenden Richtungen 90 Grad und 180 Grad. Während das Neuron in Richtung 180 Grad in etwa das Verhalten des Otolithenneurons mit abgeschwächtem Gain zeigt, verhält es sich in Richtung 90 Grad ganz anders. Im niedrigfrequenten Bereich zeigt es dort mit flachem Gain und einer Phase nahe 0 Grad die Eigenschaften eines Otolithenneurons. Im hochfrequenten Bereich verhält es sich dagegen mit ansteigendem Gain und einer Phase nahe 90 Grad wie ein Bogengangsneuron.

Aus dem Beispiel geht klar hervor, dass die Beschreibung zentraler vestibulärer Neurone bei möglichst viel verschiedenen Frequenzen und Orientierungen erfolgen sollte. Nur bei einer umfassenden Beschreibung kann das Verhalten des Neurons voll erfasst werden.

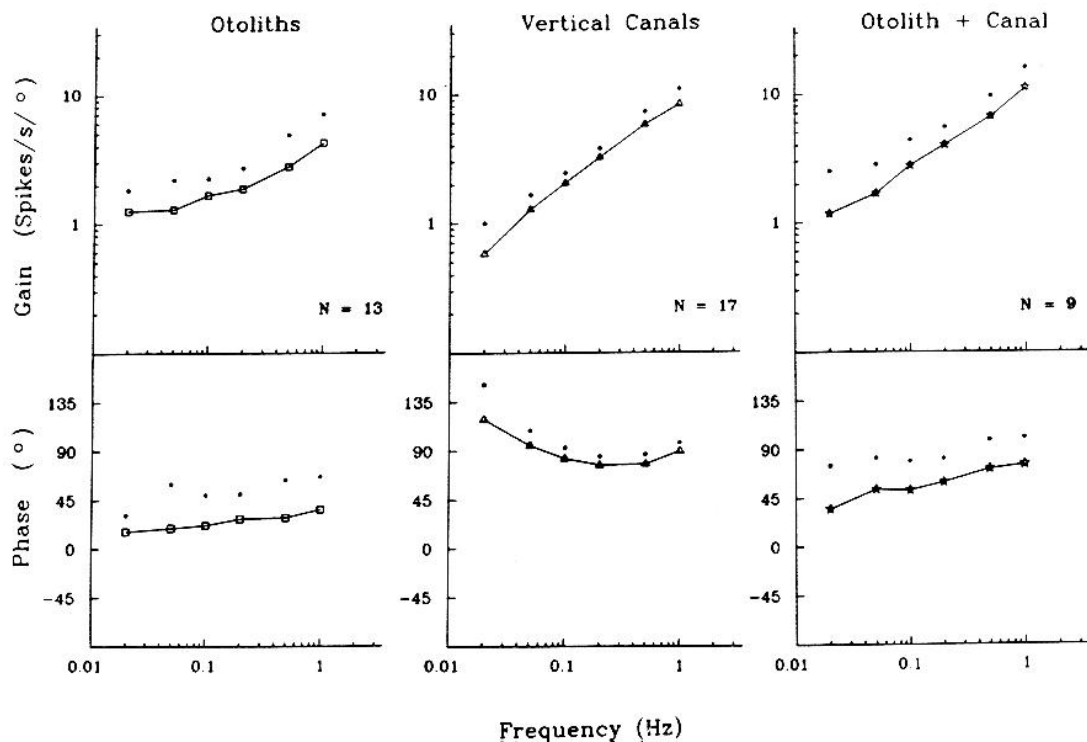


Abbildung 3.8: Dargestellt sind Gain und Phase (auf die Position bezogen) der gemittelten Daten von Neuronen der lateralen vestibulären Kerne mit Otolithen- und/oder Bogengangseingang mit den zugehörigen Standardabweichungen. N bezeichnet die Anzahl der zur Mittelung verwendeten Neurone. Abbildung von Kasper et al. (1988a).

Die bisher ausführlichste Untersuchung vestibulärer Neurone in den lateralen und inferioren vestibulären Kernen wurde von Kasper et al. (1988a, 1988b und 1989) an Katzen mit Einzelzellableitungen durchgeführt. In dieser Untersuchung wurde

das Verhalten der Neurone jedoch nur eindimensional beschrieben. Zuerst wurde die Vorzugsorientierung bei den Frequenzen 0.05 Hz und/oder 0.2 Hz bestimmt. Es wurde vereinfachend angenommen, dass die so erhaltene, eventuell gemittelte Vorzugsorientierung, frequenzunabhängig ist. Entsprechend wurde nun in dieser Richtung die Dynamik des Neurons durch sinusförmige Schaukelstimuli des ganzen Körpers in vertikalen Ebenen bei verschiedenen Frequenzen von 0.02–1 Hz vermessen.

Aufgrund ihres dynamischen Verhaltens wurden die Neurone dann in drei Klassen mit hauptsächlichem

- Bogengangseingang
- Otolitheneingang
- Konvergenten Eingängen von Bogengängen und Otolithen

eingeteilt. Abbildung 3.8 zeigt gemittelte Daten aus allen drei Klassen von Neuronen, welche so in den lateralen vestibulären Kernen gemessen werden konnten. N bezeichnet hierbei die Anzahl der zur Mittelung verwendeten Neurone. Diese Abbildungen sind denen aus Abbildung 3.7 ähnlich. Neurone mit Kanal- bzw. Otolitheninput zeigen die charakteristischen Eigenschaften ihrer Eingänge. Neurone mit konvergenten Eingängen beider Typen zeigen im niedrigfrequenten Stimulusbereich die Eigenschaften eines Otolithenneurons und im hochfrequenten Bereich die Eigenschaften eines Bogengangsneurons.

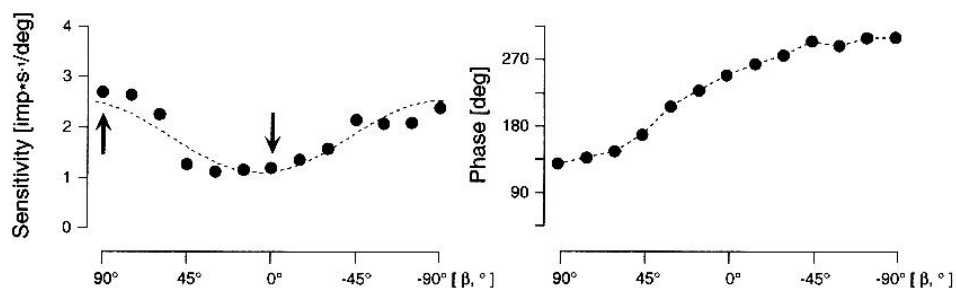


Abbildung 3.9: Dargestellt ist ein für den Nucleus fastigii typisches Beispielneuron. Es zeigt bei einer Stimulusfrequenz von 0.6 Hz deutliche Anzeichen von STC. Der Gain ist bei allen Orientierungen größer 0. Die Phase verändert sich langsam aber stetig im gesamten Orientierungsbereich. Abbildung von Siebold et al. (1999).

3.2.2 Der Nucleus fastigii

Eine weitere Station vestibulärer Integration stellt der Nucleus fastigii dar. In unserem Labor wurden im Nucleus fastigii komplexe Antwortmuster rein vestibulärer Neurone gefunden (Siebold et al., 1997; Siebold et al., 1999). In diesen Studien wurde bereits gezeigt, dass sich ein Großteil der dort gemessenen rein vestibulären Neurone wie STC-Neurone verhalten. 35% der Neurone zeigen bei einer Stimulusfrequenz von 0.6 Hz die für STC-Neurone charakteristischen langsamen Phasenänderungen bei verschiedenen Orientierungen. Ihr Gain ist bei allen Orientierungen größer 0. Eine solche Beispielmessung ist in Abbildung 3.9 dargestellt.

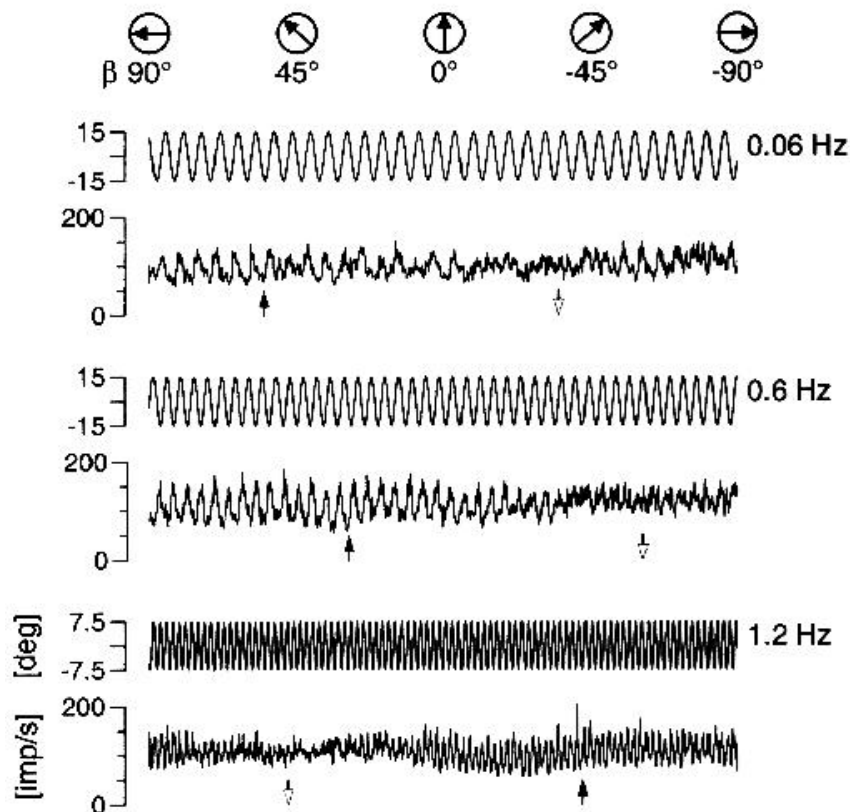


Abbildung 3.10: Dargestellt sind die Stimuli und Entladungsraten eines FN-Neurons bei drei verschiedenen Frequenzen. Die dunklen Pfeile geben die offensichtlich stark frequenzabhängige Vorzugsorientierung an. Abbildung von Siebold et al. (1999).

Darüber hinaus verändert sich bei 44% der Neurone die Vorzugsorientierung mit der Frequenz um mehr als 45 Grad. Abbildung 3.10 zeigt ein solches Neuron, bei

welchem sich die Vorzugsorientierung im Frequenzbereich zwischen 0.06 Hz und 1.2 Hz um etwa 100 Grad verschiebt.

Die Vorzugsorientierungen zeigen dabei bevorzugt in Richtung der Kanäle oder in die roll-Richtung. Dies ist in Abbildung 3.11 zu sehen. Das linke Teilbild zeigt die Vorzugsorientierungen von Neuronen mit hauptsächlichem Bogengangseingang. Das rechte Teilbild zeigt dagegen Neurone mit hauptsächlichem Otolitheneingang. Beide Neuronentypen besitzen kaum Vorzugsorientierungen in pitch-Richtung.

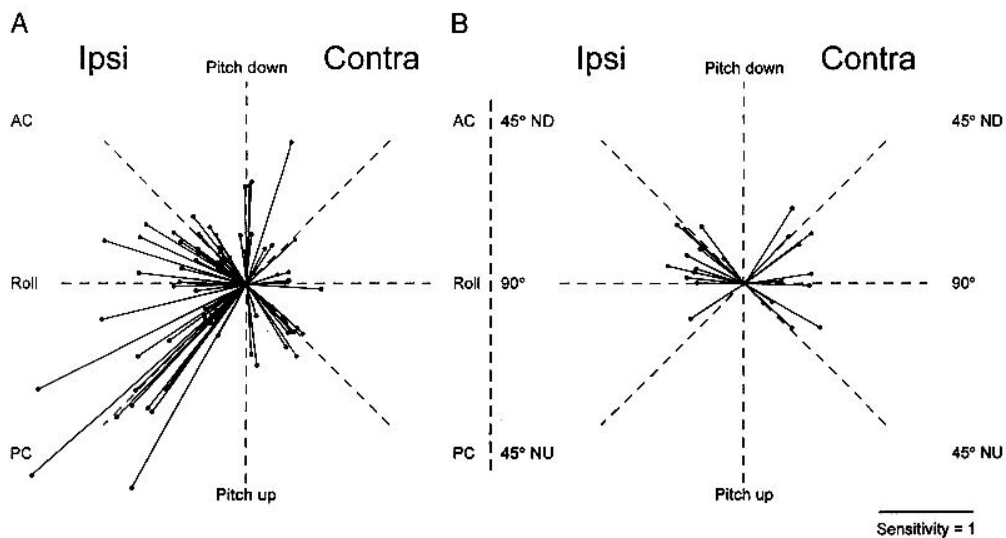


Abbildung 3.11: Zu sehen sind die Vorzugsorientierungen von Neuronen mit hauptsächlichem Bogengangseingang (linkes Teilbild) bzw. hauptsächlichem Otolitheneingang (rechtes Teilbild). Die Länge der Vektoren gibt den Gain an. Abbildung von Siebold et al. (1997).

Kleine et al. (1999) zeigte darüber hinaus, dass sich die Neurone bei allen Frequenzen in guter Näherung wie lineare STC-Neurone verhalten. Die lineare Systemtheorie bildet daher einen guten Rahmen zur Beschreibung dieser Neurone.

Weitere bereits bekannte Eigenschaften der FN-Neurone werden im Kapitel 5 behandelt, wenn in einem ersten Vorverarbeitungsschritt die Ergebnisse von Siebold et al. (1999) und Kleine et al. (1999) bestätigt werden.

3.2.3 Allgemeine Beschreibung linearer STC-Neurone

Wie bereits gesehen besitzen zentral-vestibuläre Neurone ein komplizierteres Antwortverhalten als peripher-vestibuläre Neurone. Es entsteht durch Konvergenz

peripherer Eingänge mit unterschiedlichen Vorzugsorientierungen und Transferfunktionen. Setzt man die sogenannte *lineare spatio-temporale Konvergenz* (lineare STC) voraus, d.h. lineare Konvergenz von n verschiedenen peripheren Neuronen i mit Transferfunktionen T_i und Vorzugsorientierungen

$$\vec{r}_i = \begin{pmatrix} r_{ix} \\ r_{iy} \\ r_{iz} \end{pmatrix}$$

$$= r_{ix}\vec{e}_x + r_{iy}\vec{e}_y + r_{iz}\vec{e}_z, \quad i = 1, \dots, n,$$

mit senkrecht aufeinanderstehenden Einheitsvektoren $\vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z$ (Rechtssystem), so gilt für die resultierende Transferfunktion T_r bezüglich eines Stimulus $e(t)$:

$$\begin{aligned} T_r &= \sum_{i=1}^n T_i \vec{r}_i \\ &= \sum_{i=1}^n T_i r_{ix} \vec{e}_x + T_i r_{iy} \vec{e}_y + T_i r_{iz} \vec{e}_z \\ &= \left(\sum_{i=1}^n T_i r_{ix} \right) \vec{e}_x + \left(\sum_{i=1}^n T_i r_{iy} \right) \vec{e}_y + \left(\sum_{i=1}^n T_i r_{iz} \right) \vec{e}_z \\ &=: T_x \vec{e}_x + T_y \vec{e}_y + T_z \vec{e}_z. \end{aligned} \tag{3.8}$$

Zentral-vestibuläre Neurone können somit im linearen Fall von spatio-temporalen Konvergenz durch drei senkrecht aufeinander stehenden Transferfunktionen T_x , T_y und T_z beschrieben werden (Hess et al., 1993). Anschaulich betrachtet zeigt je eine der Transferfunktionen T_x , T_y und T_z in je eine der drei Raumrichtungen.

Hierdurch wird auch ein Test über das Vorliegen von linearer spatio-temporalen Konvergenz definiert. Misst man das Übertragungsverhalten eines Neurons in drei senkrecht aufeinander stehenden Richtungen, so muss sich das Übertragungsverhalten in eine beliebige andere Raumrichtung $\vec{e}_{\theta,\phi}$ nach Gleichung (3.8) daraus konstruieren lassen. Mit dem Richtungsvektor in Kugelkoordinaten

$$\vec{e}_{\theta,\phi} = \sin(\theta) \cos(\phi) \vec{e}_x + \sin(\theta) \sin(\phi) \vec{e}_y + \cos(\theta) \vec{e}_z \tag{3.9}$$

folgt

$$\begin{aligned} T_r(\theta, \phi) &= T_r \vec{e}_{\theta,\phi} \\ &= T_x \sin(\theta) \cos(\phi) + T_y \sin(\theta) \sin(\phi) + T_z \cos(\theta). \end{aligned} \tag{3.10}$$

Ist dies nicht der Fall, so liegt keine lineare spatio-temporale Konvergenz vor.

Kapitel 4

Das Experiment

In diesem Kapitel folgt eine Beschreibung des Experiments, in welchem die Daten gewonnen wurden, auf denen die folgende theoretische Analyse aufbaut.

Die Einzelzellableitungen wurden an wachen Affen (*Macaca mulatta*) durchgeführt. Die dafür erforderliche chirurgische Vorgehensweise und die elektrophysiologischen Techniken sind von Siebold et al. (1999) genau beschrieben worden.

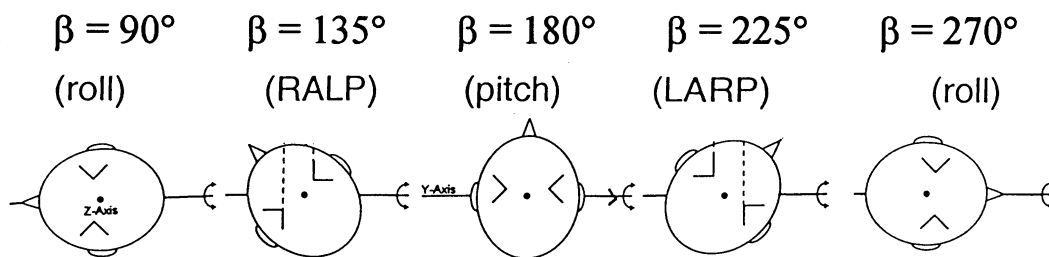


Abbildung 4.1: Die Abbildungen zeigen den skizzierten Affenkopf von oben. Nacheinander wurde der Affe in den Orientierungen roll, pitch und den dazwischenliegenden Orientierungen vestibulär stimuliert. RALP bezeichnet die Ebene, in welcher der rechte anteriore und linke posteriore Bogengang optimal stimuliert werden. LARP bezeichnet entsprechend die Ebene, in welcher der linke anteriore und der rechte posteriore Bogengang optimal stimuliert werden. Abbildung von Siebold et al. (1999).

Im Experiment saßen die Affen mit fest fixiertem Kopf in einem Primatenstuhl. Um sie wach zu halten, mussten sie verschiedene okulomotorische Aufgaben erfüllen. Der Primatenstuhl war auf einer horizontalen Achse angebracht, wodurch eine sinusförmige Schaukelbewegung in einer vertikalen Ebene realisiert werden konnte. Die individuellen Neurone wurden auf diese Art bei verschiedenen Frequenzen zwischen 0.06 und 1.40 Hz mit Amplituden zwischen ± 7.5 und ± 15.0

Grad stimuliert. Gleichzeitig konnte der Primatenstuhl langsam um eine horizontale Achse (yaw-Achse) gedreht werden, wodurch die Stimulusorientierung in Bezug auf den Affen langsam, mit einer Geschwindigkeit zwischen 0.3 und 2.7 Grad/s, um 180 Grad gedreht werden konnte (siehe auch Abbildung 4.1). Nacheinander konnten die Affen somit in den Orientierungen roll, pitch und den dazwischenliegenden Orientierungen, d.h. zweidimensional, vestibulär stimuliert werden.

Kapitel 5

Beschreibung vestibulärer Neurone des Nucleus fastigii als lineare STC–Neurone

5.1 Methodik

In diesem Kapitel soll überprüft werden, ob vestibuläre Neurone des Nucleus fastigii als lineare STC–Neurone beschrieben werden können. Hierzu werden im Folgenden der verwendete Stimulus und sein Einfluss auf die Bogengänge und Otolithen betrachtet.

Für den im Experiment verwendeten sinusförmigen Winkelstimulus $e_B(t)$ (siehe Abbildung 5.2 oben) gilt

$$e_B(t) = A_e \sin(\omega t - \varphi_e), \quad (5.1)$$

mit der Stimulusfrequenz $\omega = 2\pi f$, der Stimulusamplitude A_e (in rad) und der Stimulusphase φ_e . Die dabei wirkenden Winkelbeschleunigungen $\ddot{e}_B(t)$ können von den Bogengängen detektiert werden. Aufgrund der durch diese Schaukelbewegung verursachten Verkippung des Gravitationsvektors treten Linearbeschleunigungen auf, so dass auch die Otolithen eine Stimulation erfahren. Veranschaulicht ist dies in Abbildung 5.1.

Die immer nach unten wirkende Gravitationsbeschleunigung ist mit g bezeichnet. Wird die skizzierte Plattform um den Winkel $a = e_B(t)$ gegenüber der Erdvertikalen (= Richtung des Gravitationsvektors) ausgelenkt, so verändert sich die Projektion des Gravitationsvektors auf den Utrikulus bzw. Sakkulus um $g(\sin(a))$

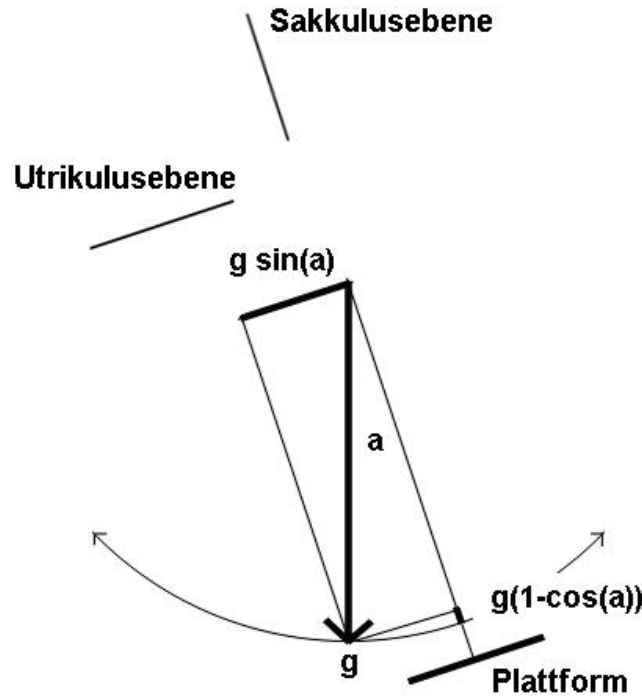


Abbildung 5.1: Skizziert sind die durch den Winkelstimulus hervorgerufenen zeitabhängigen Projektionen des Gravitationsvektors auf die horizontale und vertikale Ebene. g bezeichnet die Gravitationsbeschleunigung, a die Auslenkung der Plattform. Bei kleinen Auslenkungen a ändert sich die Projektion des Gravitationsvektors g auf die horizontale Ebene mit $g(\sin(a))$ viel stärker als auf die vertikale Ebene mit $g(1 - \cos(a))$.

bzw. $g(1 - \cos(a))$. In der Abbildung 5.1 ist gut zu sehen, wie kleine Auslenkungen a eine große Wirkung auf die Utrikulusebene haben. Die Sakkulusebene wird dabei jedoch kaum beeinflusst. Auf eine Ebene, die bei aufrechter Haltung mit der Horizontalen einen Winkel α einschließt, wirkt folgende, durch $e_B(t)$ hervorgerufene, Linearbeschleunigung:

$$\ddot{e}_\alpha(t) = g \sin(e_B(t) + \alpha) \quad (5.2)$$

$$= g \sin(e_B(t)) \cos(\alpha) + g \cos(e_B(t)) \sin(\alpha). \quad (5.3)$$

5.1.1 Rotation um eine erdhorizontale Achse: Horizontale Stimuluskomponente

Vernachlässigt man die im Stimulus enthaltene vertikale Beschleunigungskomponente in einer ersten Näherung, so hat man es nur noch mit Beschleunigungen in der horizontalen Ebene zu tun. Die Beschreibung des Systems reduziert sich in diesem Fall auf zwei Dimensionen.

Auf den bei aufrechter Haltung etwa horizontal ausgerichteten Utrikulus wirkt nach Gleichung (5.3) folgende Linearbeschleunigung:

$$\begin{aligned}\ddot{e}_H(t) &= \ddot{e}_{\alpha=0}(t) \\ &= g \sin(e_B(t)) \\ &\approx g e_B(t) \quad \text{für kleine Winkel } e_B(t).\end{aligned}\tag{5.4}$$

Die Linearbeschleunigung $\ddot{e}_H(t)$ ist somit für kleine Winkel proportional zum Winkelstimulus $e_B(t)$ auf die Bogengänge. Hierdurch wird gerechtfertigt, dass man das gesamte aus Bogengängen und Otolithen bestehende System durch eine systemtheoretische Transferfunktion beschreibt.

Falls sich vestibuläre Neurone des Nucleus fastigii wie lineare STC-Neurone verhalten, muss ihre Dynamik in zwei Dimensionen nach Kapitel 3.2.3 durch zwei senkrecht aufeinanderstehende Transferfunktionen beschreibbar sein. Ein solches lineares System antwortet auf den sinusförmigen Stimulus $e_B(t)$ mit einem Ausgangssignal $a(t)$, das aus zwei überlagerten Sinusfunktionen besteht (siehe auch Abbildung 5.2):

$$\begin{aligned}a(t) &= A_{a1} \sin(\omega t - \varphi_{a1}) \cos(\phi(t)) \\ &+ A_{a2} \sin(\omega t - \varphi_{a2}) \sin(\phi(t)) \\ &+ C.\end{aligned}\tag{5.5}$$

Hierbei bezeichnen die A_{ai} , $i = 1, 2$, die Amplituden der Antwort (in spk/s) und die φ_{ai} , $i = 1, 2$, die Phasen der Antwort. Die Konstante C stellt die mittlere Entladungsrates dar. Der Winkel $\phi(t)$ gibt die Lage der Schaukelebene des Stimulus an und ist dem Experiment entsprechend zeitabhängig.

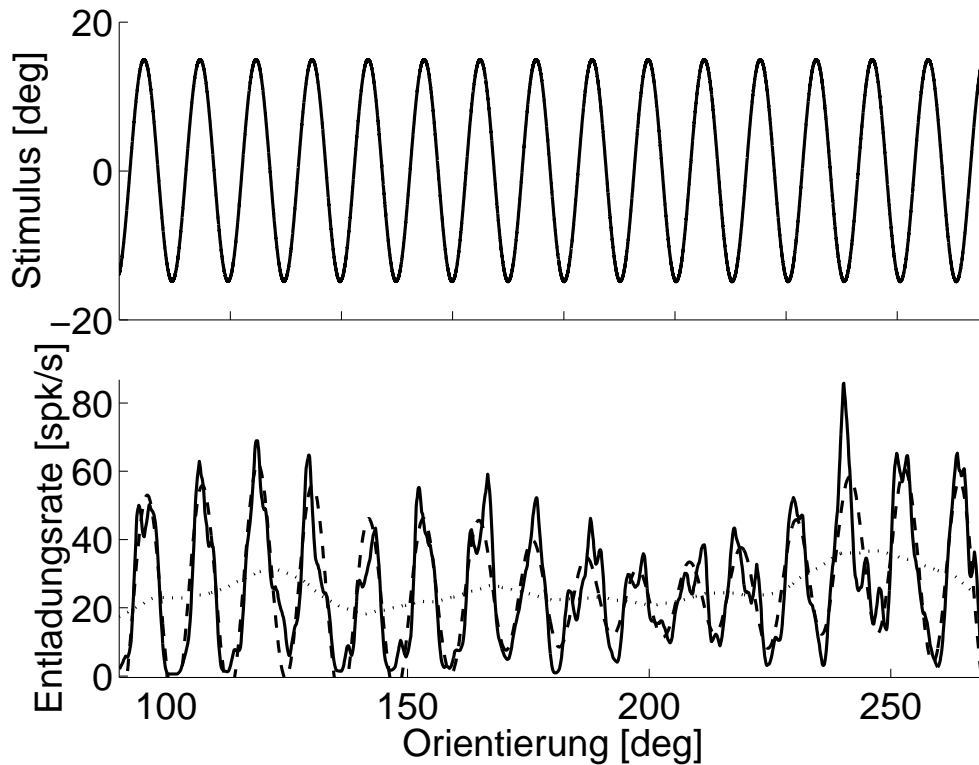


Abbildung 5.2: Das obere Bild zeigt den sinusförmigen Schaukelstimulus bei 0.2 Hz (gefittet nach Gleichung (5.1)). Das untere Bild zeigt sowohl die gemessene neuronale Entladungsrate eines Beispielsneurons (durchgezogene Linie) als auch deren Fit (gestrichelte, sinusförmige Linie; Gleichung (5.5)) in Abhängigkeit von der Orientierung. Die leicht schwankende, gepunktete Linie stellt den lokalen Mittelwert dar. Die Entladungsrate des Neurons ist bei allen Stimulusorientierungen moduliert. Dies ist ein deutliches Anzeichen von STC.

Letztere Gleichung kann über ein Additionstheorem (Bronstein et al., 1989) in folgende Form gebracht werden:

$$\begin{aligned}
 a(t) &= (B_{a1} \sin(\omega t) - C_{a1} \cos(\omega t)) \cos(\phi(t)) \\
 &+ (B_{a2} \sin(\omega t) - C_{a2} \cos(\omega t)) \sin(\phi(t)) \\
 &+ C,
 \end{aligned} \tag{5.6}$$

so dass der Fit einer Messung über ein sehr schnell zu lösendes lineares Gleichungssystem erfolgen kann.

Hierbei gilt

$$B_{ai} = A_{ai} \cos(\varphi_{ai}) \quad (5.7)$$

und

$$C_{ai} = A_{ai} \sin(\varphi_{ai}) \quad (5.8)$$

für $i = 1, 2$.

Im Folgenden wird gezeigt, wie aus den gewonnenen Fitparametern einer Messung bei der Stimulusfrequenz ω auf die Werte der Transferfunktion bei dieser Frequenz geschlossen werden kann. Haben die Neurone ihren Einschwingvorgang bereits abgeschlossen, so lässt sich die Transferfunktion $T_H(\omega, \phi)$ über den Fourierkoeffizienten $E_B(\omega)$ des Stimulus $e_B(t)$

$$E_B(\omega) = A_e(\omega) e^{-i\varphi_e(\omega)} \quad (5.9)$$

und den Fourierkoeffizienten $A(\omega, \phi)$ des Ausgangssignals $a(t, \phi)$

$$A(\omega, \phi) = A_{a1}(\omega) e^{-i\varphi_{a1}(\omega)} \cos(\phi) + A_{a2}(\omega) e^{-i\varphi_{a2}(\omega)} \sin(\phi) \quad (5.10)$$

berechnen. Hieraus folgt für die Transferfunktion $T_H(\omega, \phi)$:

$$\begin{aligned} T_H(\omega, \phi) &= \frac{A(\omega, \phi)}{E_B(\omega)} \\ &= \frac{A_{a1}(\omega)}{A_e(\omega)} e^{i(\varphi_e(\omega) - \varphi_{a1}(\omega))} \cos(\phi) + \frac{A_{a2}(\omega)}{A_e(\omega)} e^{i(\varphi_e(\omega) - \varphi_{a2}(\omega))} \sin(\phi). \\ &\equiv T_1(\omega) \cos(\phi) + T_2(\omega) \sin(\phi). \end{aligned} \quad (5.11)$$

Durch Fit des Stimulus mit Gleichung (5.1) und der Antwort mit Gleichung (5.5) können die zur Bestimmung der Transferfunktion (5.11) benötigten Parameter gewonnen werden.

Es sind jedoch auch zwei nichtlineare Anteile der neuronalen Entladungsrate zu berücksichtigen:

- *Irregularität der Entladungsrates:* Vestibuläre Fastigiineurone besitzen sehr irreguläre Entladungsraten (Siebold et al., 1999). Diese Nichtlinearität kann durch obigen linearen Fit nicht genähert werden. Entsprechend erbrachten Fits der gemessenen Entladungsrates die gleichen Fitresultate wie Fits einer bereits lokal über einige Spikes gemittelten Entladungsrates.
- *Schwankung des lokalen Mittelwertes:* In Abbildung 5.2 (unteres Teilbild) ist der lokale Mittelwert der dargestellten neuronalen Entladungsrates gezeigt (gepunktete Linie). Die Breite des Mittelungsfensters beträgt eine Stimulusperiode, so dass die Einflüsse des Stimulus innerhalb einer Periode eliminiert werden. Es ist deutlich zu sehen, dass der lokale Mittelwert Schwankungen unterworfen ist und somit eine Nichtlinearität darstellt. Vergleicht man den Fit der gemessenen Entladungsrates mit dem Fit einer Entladungsrates, bei welcher dieser lokale Mittelwert abgezogen ist, so sind die berechneten Fitparameter fast identisch.

Wie soeben erläutert wird das Fitergebnis nur unwesentlich durch die genannten Nichtlinearitäten beeinflusst. Die mittlere quadratische Abweichung vom Fit zur gemessenen Entladungsrates beinhaltet jedoch auch die Abweichungen bezüglich dieser Nichtlinearitäten. Bei einem Neuron, dessen lokaler Mittelwert stark schwankt, besitzt der Fit eine viel größere mittlere quadratische Abweichung von den Messwerten als bei einem Neuron mit relativ konstantem Mittelwert. Da die Schwankung des lokalen Mittelwertes und die Irregularität der Entladungsrates im Folgenden nicht analysiert werden, muss auch der durch sie entstehende Fehler nicht betrachtet werden.

Dies ist bei dem Neuron in Abbildung 5.2 bereits geschehen. Bei der dargestellten Entladungsrates (durchgezogene Linie) wurde deren Irregularität bereits herausgemittelt. Entsprechend glatt ist ihr Verlauf. Die Schwankung des lokalen Mittelwertes (gepunktete Linie) wurde dadurch berücksichtigt, dass man vom Fit (gestrichelte Linie) zuerst die gefittete mittlere globale Entladungsrates C (nach Gl. (5.5)) abzog und stattdessen den lokalen Mittelwert dazu addierte. Die so übrigbleibende mittlere quadratische Abweichung des Fits von der neuronalen Entladungsrates kann nun als *Fehlermaß* verwendet werden.

Um aus diesem Fehlermaß ein *Linearitätsmaß* der Entladungsrates zu gewinnen, muss noch die Amplitude der Entladungsrates betrachtet werden. Je größer die Amplitude der Entladungsrates ist, desto weniger fällt der Fitfehler bezüglich der Linearität ins Gewicht. Ein mögliches Linearitätsmaß $L_m (= L_{\text{messung}})$ stellt daher das mit der mittleren Antwortamplitude normierte obige Fehlermaß dar:

$$L_m = \frac{\langle \text{quadratischer Fehler} \rangle}{\langle \text{Antwortamplitude} \rangle}. \quad (5.12)$$

Folglich ist $L_m = 0$, wenn die Antwort linear ist. Je größer L_m wird, desto nichtlinearer verhält sich die Entladungsrate.

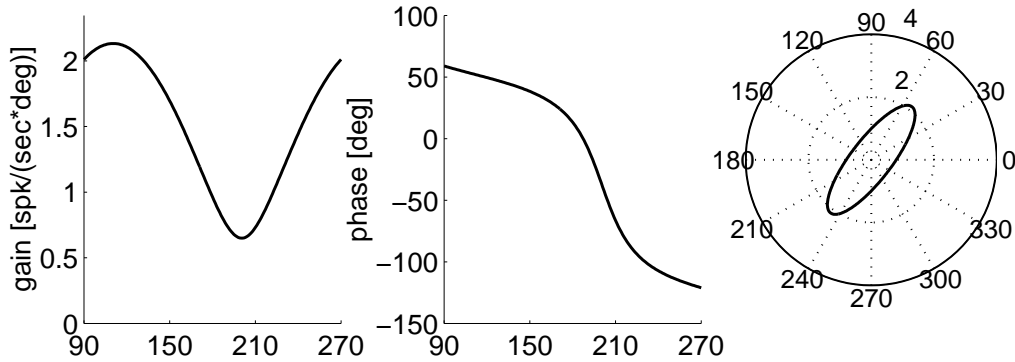


Abbildung 5.3: Im linken und mittleren Bild sind Gain (auf die Position bezogen) und Phase eines Beispielsneurons in Abhängigkeit von der Stimulusorientierung zu sehen. Das rechte Bild zeigt den Gain in Abhängigkeit von der Phase als Polarplot aufgetragen und stellt somit die in Gleichung (5.11) gewonnene Transferfunktion dar.

Wie man in Abbildung 5.2 deutlich sieht, hat obiger Fit der neuronalen Entladungsrate mit Gleichung (5.5) gegenüber anderen Verfahren den Vorteil, dass die Qualität des Fits bereits mit dem Auge gut beurteilt werden kann.

Die aus dem Fit erhaltene Transferfunktion $T_H(\omega, \phi)$ beschreibt das Neuron bei der Frequenz ω im linearen Fall vollständig. Die Transferfunktion des Beispielsneurons (aus Abbildung 5.2) ist in Abbildung 5.3 dargestellt. Im linken Teilbild ist der Gainverlauf des Neurons in Abhängigkeit von der Orientierung aufgetragen. Das Maximum des Gains liegt bei etwa 110 Grad und stellt die Vorzugsorientierung des Neurons bei dieser Frequenz dar. Das Minimum liegt 90 Grad davon entfernt und ist größer 0, was ein Anzeichen für das Vorliegen von spatio-temporal convergence ist. Im mittleren Teilbild der Abbildung 5.3 ist der Phasenverlauf des Neurons in Abhängigkeit von der Orientierung zu sehen. Die Phase ändert sich langsam um 180 Grad. Auch dies ist ein Hinweis auf STC. Trägt man den Gain des Neurons bei einer bestimmten Orientierung in Abhängigkeit von der Phase bei dieser Orientierung in Form eines Polarplots auf, so erhält man die im rechten Teilbild zu sehende Ellipse, d.h. die gezeichnete Transferfunktion bei der Frequenz ω . Diese Form der Beschreibung wurde zum ersten Mal von Angelaki (1991) angewandt. Im Falle peripher-vestibulärer Neurone würde diese Ellipse zu einer Geraden entarten.

Ein Maß für spatio-temporal convergence stellt die sogenannte *tuning ratio* TR dar, welche aus dem Quotienten des minimalen und maximalen Gains einer Mes-

sung bezüglich des horizontalen Stimulusanteils gebildet wird:

$$TR = \frac{gain_{min}}{gain_{max}}. \quad (5.13)$$

Die tuning ratio TR besitzt somit immer einen Wert zwischen 0 und 1. Da der minimale Gain peripher-vestibulärer Neurone im allgemeinen verschwindet, besitzen sie eine tuning ratio von 0. Je größer der Wert der tuning ratio ist, desto stärker ist auch die raum-zeitliche Konvergenz.

5.1.2 Rotation um eine erdhorizontale Achse: Vertikale Stimuluskomponente

Berücksichtigt man auch die im Stimulus enthaltene, vertikale Beschleunigungskomponente $\ddot{e}_V(t)$, so muss man der Beschreibung noch eine dritte Dimension hinzufügen. Abbildung 5.1 zeigt, dass durch die Verkippung des Gravitationsvektors der bei aufrechter Haltung in vertikaler Richtung zeigende Sakkulus eine Änderung der linearen Beschleunigung von $g(1 - \cos(a))$ erfährt. Nach Gleichung (5.3) gilt für die in vertikaler Richtung wirkende lineare Beschleunigungskomponente $\ddot{e}_V(t)$:

$$\begin{aligned} \ddot{e}_V(t) &= \ddot{e}_{\alpha=\pi/2}(t) \\ &= g \cos(e_B(t)) \\ &= g \left(1 - 2 \sin^2 \left(\frac{e_B(t)}{2} \right) \right) \\ &\approx g \left(1 - 2 \left(\frac{e_B(t)}{2} \right)^2 \right) \quad \text{für kleine Winkel } e_B(t) \\ &= g \left(1 - \frac{1}{2} A_e^2 \sin^2(\omega t - \varphi_e) \right) \\ &= g - g \frac{1}{2} A_e^2 \sin^2(\omega t - \varphi_e) \\ &= g - g \frac{A_e^2}{4} (1 - \cos(2\omega t - 2\varphi_e)). \end{aligned} \quad (5.14)$$

Im Folgenden wird nur der für uns wichtige zeitlich variable Anteil der vertikalen Stimuluskomponente weiter verwendet. Er lässt sich umformen in

$$\ddot{e}_V(t) = g \left(\frac{A_e}{2} \right)^2 \sin \left(2\omega t - 2\varphi_e + \frac{\pi}{2} \right). \quad (5.15)$$

Der zeitlich variable Anteil der vertikalen Stimuluskomponente kann daher für kleine Winkel $e_B(t)$ durch eine Sinusfunktion mit doppelter Frequenz im Vergleich zur horizontalen Stimuluskomponente beschrieben werden. Er stellt somit einen nichtlinearen Anteil in der Verarbeitung dar. Die Amplitude des vertikalen Anteils des Stimulus ist bei der maximalen im Experiment vorkommenden Winkelbeschleunigungsamplitude von $A_e = 15$ Grad (≈ 0.262 rad) nach den Gleichungen (5.4) und (5.15) um den Faktor

$$\begin{aligned} \frac{A_H}{A_V} &= \frac{gA_e}{g(A_e/2)^2} \\ &= \frac{4}{A_e} \\ &\approx \frac{4}{0.262} \\ &\approx 15 \end{aligned} \quad (5.16)$$

kleiner als die Amplitude des horizontalen Anteils. Da die Vorzugsorientierungen der Sakkulusneurone vornehmlich vertikal stehen, ist die auf sie wirkende Stimulusamplitude etwa 1/15 so groß wie die horizontal wirkende Stimulusamplitude. Entsprechend kleiner sollte deren Antwortamplitude sein. Auch Utrikulusneurone mit Antwortrichtungen, die eine vertikale Komponente besitzen, sollten durch den vertikalen Stimulus leicht erregt werden. Nimmt man eine Verkippung des Utrikulus von der Horizontalen um etwa 20 Grad an, so reduziert sich die darauf wirkende vertikale Stimulusamplitude nach Gleichung (5.3) nochmals um den Faktor

$$\begin{aligned} \frac{\sin(90)}{\sin(20)} &= \frac{1}{\sin(20)} \\ &\approx 2.92 \end{aligned} \quad (5.17)$$

und liegt somit außerhalb der Messbarkeit.

Schließen wir diese nichtlineare, vertikal wirkende Stimuluskomponente in den Fit mit ein, so modifiziert sich Gleichung (5.5) zu

$$\begin{aligned}
 a(t) = & A_{a1} \sin(\omega t - \varphi_{a1}) \cos(\phi(t)) \\
 & + A_{a2} \sin(\omega t - \varphi_{a2}) \sin(\phi(t)) \\
 & + A_{a3} \sin(2\omega t - \varphi_{a3}) \\
 & + C.
 \end{aligned} \tag{5.18}$$

Da der vertikale Anteil des Stimulus während der gesamten Messung gleich bleibt, ist die neu hinzugekommene Antwortkomponente unabhängig von der Orientierung des Stimulus gleich groß.

Aufgrund der schwankenden, lokal gemittelten Entladungsrate sowie der Irregularität der Entladungsrate dürfte die meist kleine Antwortkomponente des vertikalen Stimulus häufig nur schwer erkennbar sein. Abbildung 5.4 zeigt im unteren Teilbild die Entladungsrate einer Messung, bei welcher der doppelfrequente Schwingungsanteil aufgrund der Nichtlinearitäten nicht erkennbar ist.

Ist in der Entladungsrate eine Schwingung mit doppelter Stimulusfrequenz enthalten, so können verschiedene Folgerungen getroffen werden:

- Ist das Verhältnis zwischen der vertikalen Amplitude und der maximalen horizontalen Amplitude größer oder gleich $1/(15 * 2.92) \approx 1/44$, dann liegt höchstwahrscheinlich ein Otolitheninput vor, denn die vertikale Linearbeschleunigung mit der doppelten Frequenz kann nicht von den Kanälen detektiert werden. Dieses Amplitudenverhältnis kann somit als *Otolithendetektor* verwendet werden.
- Ist die Amplitude A_{a3} stärker als durch Utrikulusinput zu erwarten ist, dann muss ein zusätzlicher Sakkulusinput vorhanden sein. Auf das Experiment bezogen bedeutet dies, dass die Amplitude A_{a3} größer oder gleich $1/15$ (siehe Gleichung (5.16)) der maximalen Amplitude der horizontalen Stimulation sein sollte. In diesem Fall erhält man einen *Sakkulusdetektor*.

5.2 Ergebnisse

Es wurden 195 neuronale Antworten von 28 verschiedenen Neuronen bei unterschiedlichen Frequenzen unter Berücksichtigung sowohl der horizontalen als auch der vertikalen Stimulusanteile mit Gleichung (5.18) gefittet. Bei der überwiegenden Mehrheit der Messungen konnte das neuronale Verhalten auf diese Weise, trotz der irregulären Entladungsrate und der schwankenden, lokalen, mittleren Entladungsrate, gut beschrieben werden.

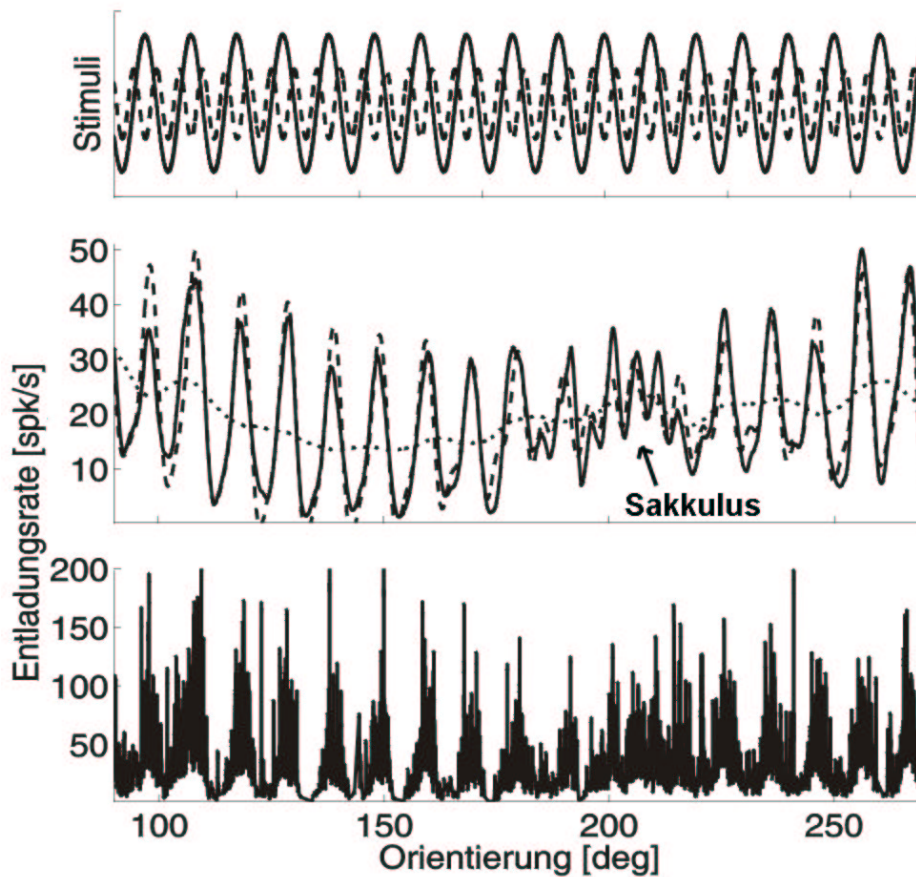


Abbildung 5.4: Oberes Teilbild: Skizzierte Stimuli; Die echte Amplitude des doppelfrequenten Stimulus ist etwa sieben mal kleiner als die dargestellte. Mittleres Teilbild: Gezeigt ist die leicht geglättete Entladungsrate des Neurons Br12_2 in Abhängigkeit von der Stimulusorientierung bei einer Frequenz von 0.06 Hz und der zugehörige Fit (gestrichelte Linie) mit Gleichung (5.18). Die gepunktete Linie zeigt den hier schwankenden, lokalen Mittelwert der Entladungsrate. Unteres Teilbild: Gemessene Entladungsrate des Neurons.

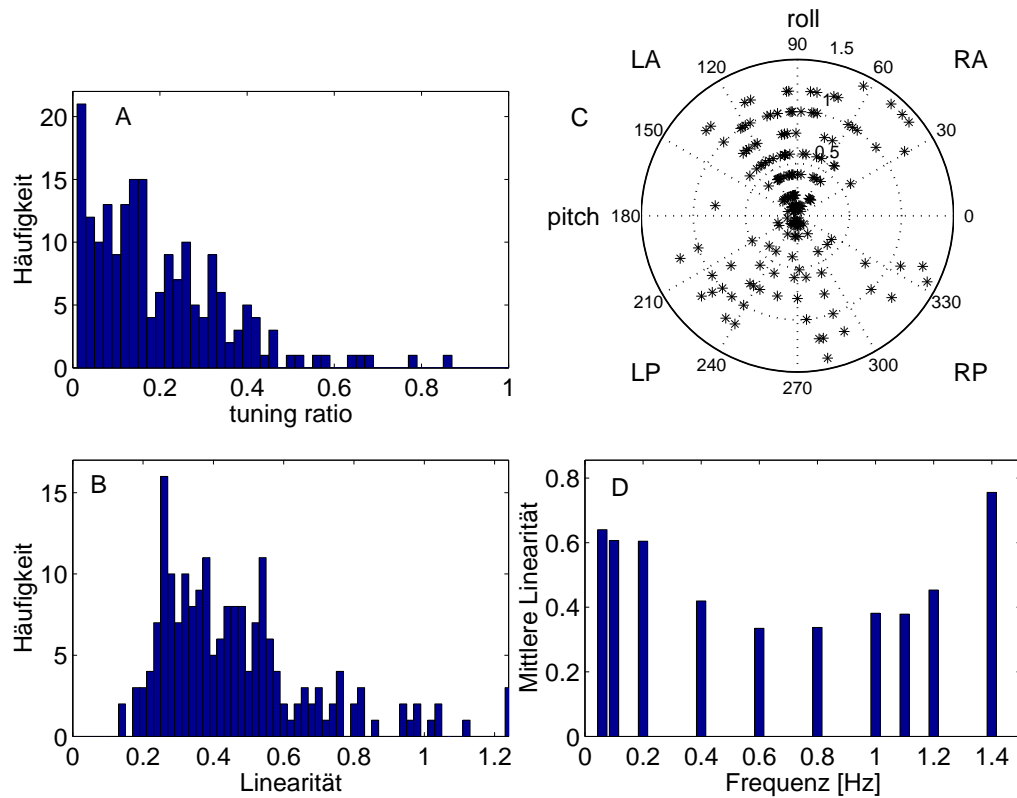


Abbildung 5.5: Im linken unteren Bild B sind die Häufigkeiten der aus den Fits erhaltenen Linearitäten L_m (siehe Gl. (5.12)) aufgetragen. Im rechten unteren Bild D wurden die Linearitäten L_m aller Messungen mit gleicher Stimulusfrequenz gemittelt. Die Häufigkeiten der tuning ratio TR nach Gleichung (5.13) sind im Bild A links oben aufgetragen. Das rechte obere Bild C zeigt die Vorzugsorientierung einer jeden Messung in Abhängigkeit von der Stimulusfrequenz als Polarplot.

Abbildung 5.4 zeigt den Stimulus und die Entladungsrate einer Beispielmessung in Abhängigkeit von der Stimulusorientierung und deren Fits. Im oberen Teilbild ist der horizontale (durchgezogene Linie) und der vertikale (gestrichelte Linie) Anteil des Stimulus dargestellt. Das Amplitudenverhältnis dieser beiden Stimulusanteile ist dabei nicht korrekt wiedergegeben. Der vertikale Stimulusanteil ist nur etwa $1/7$ so groß wie gezeigt und wäre so gezeichnet fast eine Gerade. Aus diesem Grund sind auch in den folgenden Abbildungen Darstellungen des vertikalen Stimulus derart vergrößert. Das mittlere Teilbild zeigt die gemessene neuronale Entladungsrate (durchgezogene Linie). Die Irregularität der Entladungsrate wurde bei ihr jedoch bereits herausgemittelt. Der zugehörige Fit mit Gleichung (5.18) ist durch die gestrichelte Linie dargestellt. Die gepunktete Linie zeigt die lokal über eine Periode gemittelte Entladungsrate. Sie schwankt bei

diesem Neuron stark. Im unteren Teilbild ist dagegen die gemessene, ungemittelte neuronale Entladungsrate zu sehen. Aufgrund der Nichtlinearitäten erscheint die im mittleren Teilbild erkennbare doppelfrequente Schwingung hier wie ein Hintergrundrauschen.

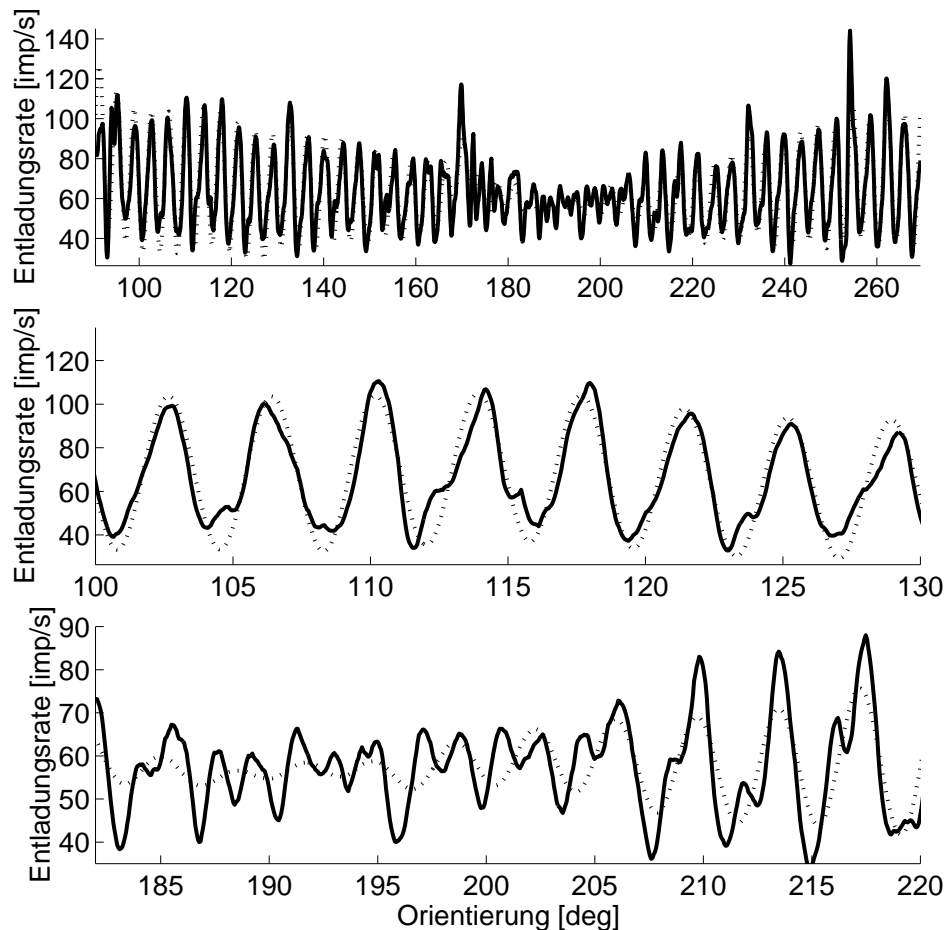


Abbildung 5.6: Dargestellt ist die Entladungsrate (durchgezogene Linie) des Neurons Br12_1 bei 0.6 Hz. Die gepunktete Linie zeigt den Fit mit Gleichung (5.5), welcher nur den horizontalen Stimulusanteil berücksichtigt. Das mittlere und untere Teilbild sind Ausschnitte des oberen Teilbildes. Im mittleren Teilbild sieht man, wie Bereiche mit großem Gain gut gefittet werden können. Der Bereich mit kleinem Gain im unteren Teilbild konnte dagegen nur sehr schlecht gefittet werden.

Es ist gut zu sehen, wie bei Orientierungen mit großem Gain der horizontale Stimulusanteil dominiert. Die Entladungsrate schwingt hier mit einfacher Frequenz. Im Orientierungsbereich mit kleinem Gain, zwischen etwa 180 Grad und 220 Grad, schwingt die Entladungsrate jedoch mit der doppelten Frequenz des

vertikalen Stimulusanteils. Da bei dieser Messung das Verhältnis der Antwortamplituden des vertikalen und des horizontalen Stimulus $1/4$ beträgt, ist dies ein deutlicher Hinweis auf einen Sakkulusinput.

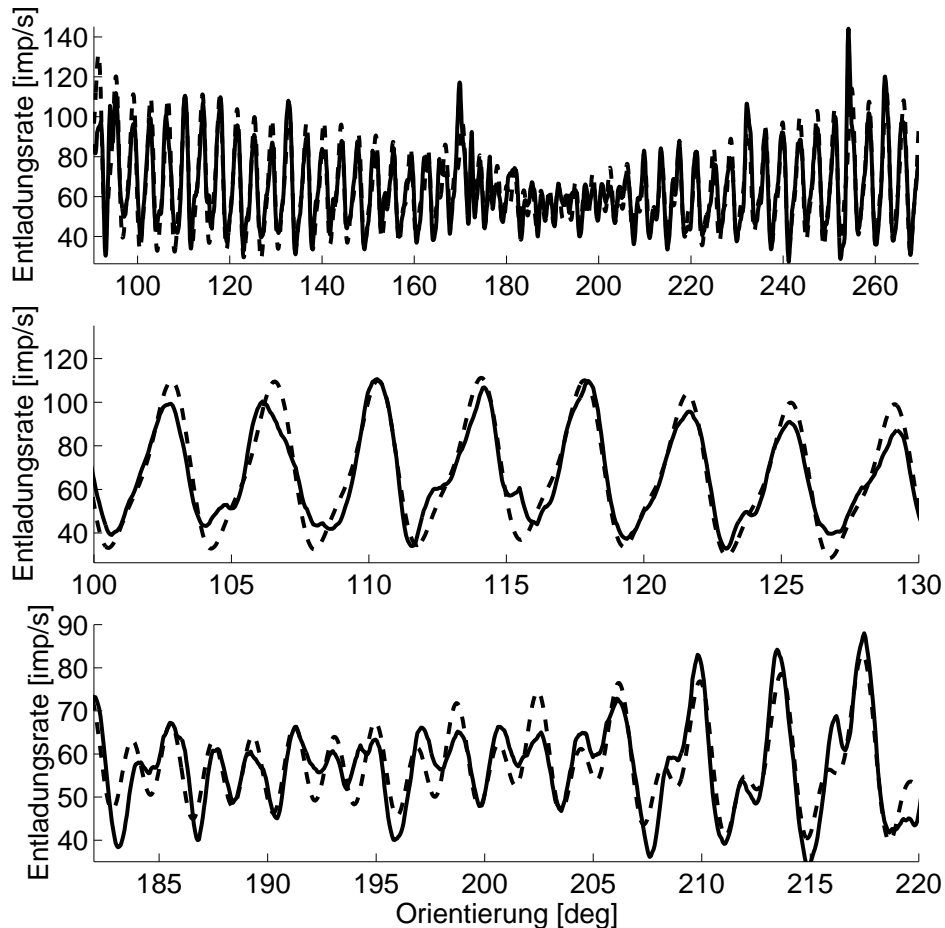


Abbildung 5.7: Dargestellt ist die Entladungsrate (durchgezogene Linie) des Neurons Br12_1 bei 0.6 Hz. Die gestrichelte Linie zeigt den Fit mit Gleichung (5.18), welcher alle Stimulusanteile berücksichtigt. Das mittlere und untere Teilbild sind Ausschnitte des oberen Teilbildes. Im mittleren Teilbild sieht man, wie Bereiche mit großem Gain gut gefittet werden können. Der Bereich mit kleinem Gain im unteren Teilbild konnte hier auch gut gefittet werden.

Einen Überblick über die Fitresultate aller Messungen gibt Abbildung 5.5. Im linken unteren Teilbild B sind die Häufigkeiten der aus den Fits erhaltenen Linearitäten L_m (siehe Gl. (5.12)) aufgetragen. 157 von 195 (81%) Messungen besitzen eine Linearität $L_m \leq 0.6$ und können somit gut bis sehr gut gefittet werden. In Teilbild D wurden die Linearitäten L_m aller Messungen mit gleicher Stimulusfrequenz gemittelt. Es ist deutlich zu sehen, dass die Neurone bei kleinen Frequenzen

bis 0.2 Hz und großen Frequenzen ab 1.2 Hz ein stärkeres nichtlineares Verhalten besitzen. Dies beruht bei kleinen Frequenzen zum Teil auf einem schlechteren Signal-Rausch Verhältnis (geringerer dynamischer Input, weniger Stimulusperioden). Es wurden daher 10 Messungen bei 0.06 Hz und 0.1 Hz mit Linearitäten $L_m > 0.7$ herausgenommen, so dass sich die Gesamtzahl der in den folgenden Kapiteln verwendeten Messungen auf 185 reduzierte.

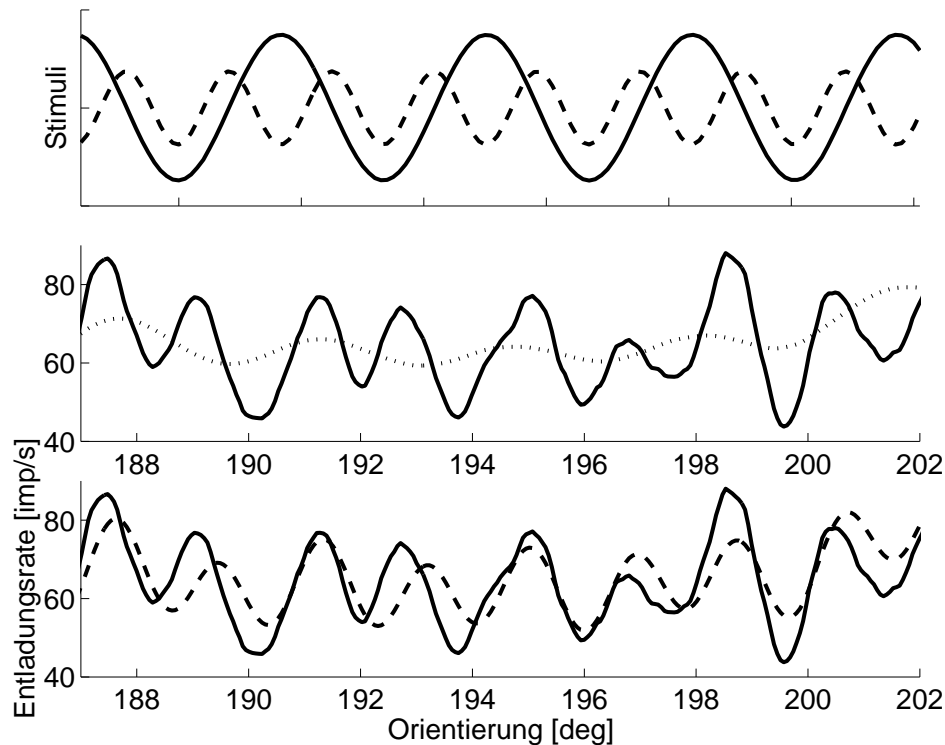


Abbildung 5.8: Dargestellt ist eine weitere Messung des Neurons Br12_1. Zu sehen ist die Entladungsrates im Minimum des Gains. Das obere Teilbild zeigt die beiden Stimulusanteile. Im mittleren Teilbild ist das schlechte Fitresultat (gepunktete Linie) der Entladungsrates (durchgezogene Linie), unter Vernachlässigung des vertikalen doppelrequenten Stimulusanteils, zu sehen. Das untere Teilbild zeigt das gute Fitresultat (gestrichelte Linie), welches man erhält, wenn man auch den doppelrequenten Stimulusanteil berücksichtigt.

Die Häufigkeitsverteilung der tuning ratio TR der Messungen ist in Teilbild A aufgetragen. Der Großteil der Messungen besitzt eine nichtverschwindende tuning ratio und zeigt somit starke Anzeichen von STC.

In einem letzten Schritt wurde nun noch die Vorzugsorientierung einer jeden Messung berechnet und in Abhängigkeit von der Stimulusfrequenz in Teilbild C

als Polarplot aufgetragen. Es ist gut zu sehen, dass eine Präferenz in Richtung der Kanäle existiert. Alle diese Resultate bestätigen jene von Siebold et al. (1997; 1999) und Kleine et al. (1999).

Wie bereits bei der Messung in Abbildung 5.4 zu sehen war, konnten in dieser Untersuchung deutliche Anzeichen einer Projektion aus dem Sakkulus gefunden werden. Der zusätzliche Fit des vertikalen Antwortanteils mit Gleichung (5.18) erbrachte Antwortamplituden in einer Größenordnung, welche nicht alleine durch Utrikulinput erklärt werden können.

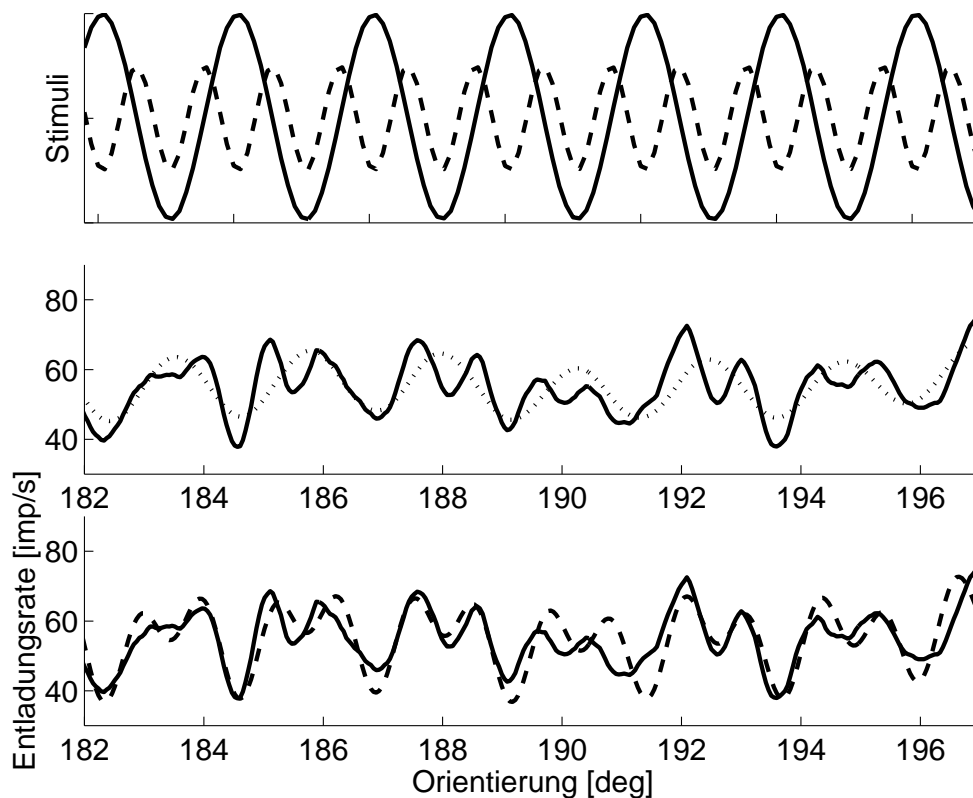


Abbildung 5.9: Dargestellt ist eine weitere Messung des Neurons Br12_1. Analog zu Abbildung 5.8 liefert erst die Berücksichtigung des vertikalen Stimulusanteils gute Ergebnisse.

Genauer betrachten kann man dieses Verhalten bei dem in den Abbildungen 5.6 und 5.7 dargestellten Neuron Br12_1. Der in Abbildung 5.6 gezeigte Fit mit Gleichung (5.5) vernachlässigt den vertikalen Anteil des Stimulus. Im oberen Teilbild ist zu sehen, dass sich die Entladungsrate im Wesentlichen gut fitten lässt. Das mittlere Teilbild zeigt einen Ausschnitt mit großem Gain. In diesem Bereich ist das Fitresultat gut. Betrachtet man jedoch wie im unteren Teilbild den Ausschnitt mit minimalem Gain, so ist das Fitresultat schlecht. Dies fällt

aufgrund der kleinen Modulation dieses Bereiches im oberen Teilbild jedoch nicht auf. Abbildung 5.7 zeigt hingegen den Fit unter Berücksichtigung des vertikalen Stimulusanteils mit Gleichung (5.18). Im oberen und mittleren Teilbild ist fast kein Unterschied zu erkennen. Der Fit des Bereiches mit kleinem Gain im unteren Teilbild ist jedoch viel besser. Bei der Modulation der Entladungsrate in diesem Bereich handelt es sich somit nicht nur um ein zufälliges Rauschen, sondern um die doppelfrequente Antwort auf das vertikale Signal.

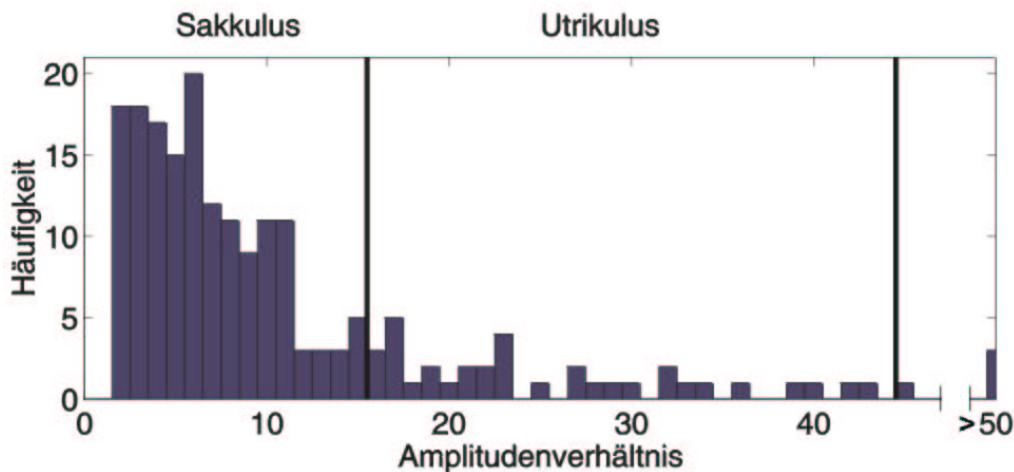


Abbildung 5.10: Diese Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung der Amplitudenverhältnisse. Aufgrund der hohen Dichte bei Werten kleiner oder gleich 15 ist darauf zu schließen, dass der Nucleus fastigii Information aus dem Sakkulus erhält. Praktisch fast alle Messungen besitzen darüber hinaus ein Amplitudenverhältnis kleiner oder gleich 44, was auf Otolitheninput schließen lässt.

Ein Vergleich der Amplituden der vertikalen mit der horizontalen Entladungsrate zeigt, dass die Amplitude der vertikalen Antwort in diesem Beispiel etwa $1/4$ so groß ist wie die maximale Amplitude der horizontalen Antwort. Aufgrund der Betrachtungen im letzten Teilkapitel liegt somit mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Input aus dem Sakkulus vor.

Darüber hinaus sieht man in diesem Beispiel, dass man zur optischen Erkennung einer vorhandenen vertikalen Antwort Bereiche mit kleinem horizontalem Gain betrachten sollte.

Das gleiche Muster lässt sich noch bei zwei weiteren Messungen des Neurons Br12_1 in den Abbildungen 5.8 und 5.9 beobachten. Wiederum führt in den Bereichen kleinen Gains erst die Berücksichtigung des vertikalen Stimulusanteils zu brauchbaren Fitresultaten. Das Amplitudenverhältnis der beiden im oberen Teilbild gezeigten Stimulusanteile ist auch bei diesen Abbildungen nicht korrekt

wiedergegeben, da in diesem Fall der viel kleinere vertikale Stimulusanteil kaum sichtbar wäre.

Eine Betrachtung aller Messungen ergibt die in Abbildung 5.10 gezeigte Verteilung der Amplitudenverhältnisse. 155 Messungen (verteilt auf alle 28 Neurone) besitzen ein Amplitudenverhältnis kleiner oder gleich 15 und lassen somit einen Eingang des Sakkulus in den Nucleus fastigii vermuten. Bei weiteren 36 Messungen ergeben sich Amplitudenverhältnisse kleiner oder gleich 44. Diese erhalten vermutlich einen Eingang aus dem Utrikulus. Nur bei 4 Messungen war das Amplitudenverhältnis noch kleiner. 3 dieser Messungen besitzen ein Amplitudenverhältnis größer als 50.

Eine optische Überprüfung aller Messungen zeigt, dass bei etwa einem Viertel der Messungen die Entladungsrate im Minimum des Gains mit doppelter Stimulusfrequenz deutlich sichtbar schwingt. Bei allen diesen Messungen ist das Amplitudenverhältnis so klein, dass dies nur durch einen Sakkuluseingang erklärt werden kann. Bei vielen Messungen ist die Irregularität der Entladungsrate jedoch zu groß, so dass die kleinere vertikale Antwortamplitude nicht sichtbar ist.

Kapitel 6

Lineares Modell basierend auf Kanal–Otolithen Interaktion

Im letzten Kapitel wurde das lineare Verhalten der Neurone bei nur jeweils einer Stimulusfrequenz, d.h. einer Messung, betrachtet. In diesem Kapitel soll nun gezeigt werden, dass sich die Neurone nicht nur bei verschiedenen Orientierungen, sondern auch über verschiedene Frequenzen hinweg linear verhalten. Da die Wirkung des Stimulus, wie im letzten Kapitel beschrieben, in vertikaler Richtung nur sehr klein ist, beschränken sich die folgenden Betrachtungen auf eine zweidimensionale Beschreibung in der horizontalen Ebene. Die im Folgenden angegebenen Stimuli, Transferfunktionen, Gains und Phasen beziehen sich, falls nicht anders angegeben, immer auf die Position.

6.1 Methodik

Die in den Fastigiineuronen gemessenen neuronalen Entladungsraten entstehen durch Weiterverarbeitung der peripheren Signale aus den Bogengängen und Otolithen. Das einfachste Modell einer solchen Weiterverarbeitung ist ein lineares, wie das in Abbildung 6.1 skizzierte.

Der Schaukelstimulus $e_1(t) \equiv e_B(t)$ (siehe Gl. (5.1)) wirkt direkt auf die Bogengänge. Für den auf den Utrikulus wirkenden Linearstimulus $e_2(t) \equiv e_3(t) \equiv \ddot{e}_H(t)$ gilt nach Gleichung (5.4):

$$\ddot{e}_H(t) = g e_B(t) \quad \text{für kleine Winkel } e_B(t). \quad (6.1)$$

Die beiden Stimuli $e_2(t)$ und $e_3(t)$ beziehen sich hierbei auf die regulären und irregulären Utrikulusneurone. Die Ausgangssignale $a_i(t, \phi)$ der Bogengangs- und

Utrikulusneurone können nun über deren Transferfunktionen $T_i(s)$ und Vorzugsorientierungen ϕ_i berechnet werden, wobei $s = i\omega$ als komplexe Kreisfrequenz (Marko, 1995) bezeichnet wird. Die Transferfunktion für Bogengangsneurone (auf die Position bezogen, Gl. (3.6)) ist

$$T_1(s) = s^2 \frac{\tau_{AS}}{1 + \tau_{AS}} \frac{(1 + \tau_L s)}{(1 + \tau_1 s)(1 + \tau_2 s)}, \quad (6.2)$$

die für reguläre und irreguläre Otolithenneurone (auf die Beschleunigung bezogen, Gl. (3.1))

$$\begin{aligned} T_2(s) &= T_3(s) \\ &= \frac{1 + k_A \tau_{AS}}{1 + \tau_{AS}} \frac{1 + k_V (\tau_V s)^{k_V}}{1 + \tau_M s}. \end{aligned} \quad (6.3)$$

Die Parameterwerte entsprechen denen aus den Gleichungen (3.7), (3.2) und (3.3).

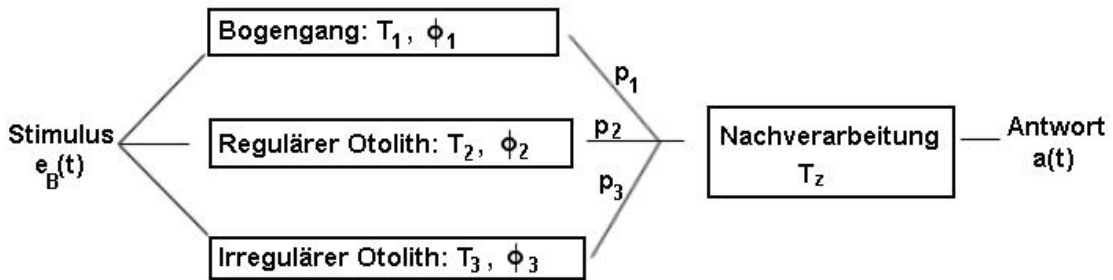


Abbildung 6.1: Skizziertes lineares Modell der Kanal–Otolithen Interaktion. Der Stimulus $e_B(t)$ wirkt auf die Bogengänge und Otolithen, welche durch die Transferfunktionen T_i (siehe Gl. (6.2) und Gl. (6.3)) und Vorzugsorientierungen ϕ_i beschrieben werden. Hieraus lassen sich die Ausgangssignale $a_i(t, \phi)$ der peripheren Eingänge berechnen. Mit den Gewichten p_i multipliziert, summieren sich diese dann zu dem gemessenen Ausgangssignal $a(t, \phi)$ im FN auf. Im Falle einer linearen, zentralen Nachverarbeitung kann diese mit einer Transferfunktion T_Z beschrieben werden.

Im Falle einer linearen Konvergenz summieren sich die Ausgangssignale $a_i(t, \phi)$ mit den Gewichten p_i zum Endsignal $a(t, \phi)$ auf. Findet noch eine lineare Nachverarbeitung im VN oder FN statt, so kann diese durch eine nachgeschaltete Transferfunktion T_Z beschrieben werden.

Bei gegebener Transferfunktion T_Z stellen die Gewichte p_i und Vorzugsorientierungen ϕ_i die freien Parameter dieses linearen Gleichungssystems dar. Je nachdem wie sie gewählt werden, summieren sich die Antworten der Bogengänge und Otolithen zur im FN gemessenen Entladungsrate $a(t, \phi)$ auf.

Hierbei wurde beachtet, dass die Konvergenz (Addition) zweier Neurone, die durch die gleiche Transferfunktion beschrieben werden, äquivalent zu einem Neuron mit wiederum gleicher Transferfunktion, aber gemittelter Vorzugsrichtung ist. Konvergieren z.B. zwei Neurone aus den beiden anterioren Kanälen aufeinander, so kann das so entstandene Signal auch durch ein Bogengangsneuron beschrieben werden, das seine Vorzugsorientierung in pitch-Richtung besitzt. Das gleiche gilt für reguläre und irreguläre Otolithenneurone. Unser Modell kommt daher mit drei Transferfunktionen, je eine für einen Neuronentyp, aus.

Die mathematische Beschreibung dieses Modells liefert für das Ausgangssignal

$$a(t, \phi) = \sum_{i=1}^3 p_i a_i(t, \phi). \quad (6.4)$$

Laplacetransformiert erhält man

$$A_{ges}(s, \phi) = \sum_{i=1}^3 p_i A_i(s, \phi), \quad (6.5)$$

wobei $A_i(s, \phi)$ die Laplacetransformierten der Ausgangssignale $a_i(t, \phi)$ der Bogengänge und Otolithen darstellen. Sind $E_i(s)$ die Laplacetransformierten der Stimuli $e_i(t)$, so gilt weiter

$$A_i(s, \phi) = f_i T_i(s) E_i(s) \cos(\phi - \phi_i), \quad \text{für } i = 1, 2, 3, \quad (6.6)$$

wobei ϕ_i die Vorzugsorientierung des Neurons mit der Transferfunktion $T_i(s)$ ist. Der Faktor $\cos(\phi - \phi_i)$ projiziert den Stimulus auf die Vorzugsorientierung. Die Parameter f_i dienen der Korrektur der Dimension. Nach Fernandez et al. (1971) gilt für Bogengangsafferenzen

$$f_1 = 3.0 \frac{\text{spk}}{\text{s}} \quad (6.7)$$

und für Afferenzen des Utrikulus (Fernandez et al., 1976c)

$$f_2 = 26.3 \frac{\text{spk}}{\text{s g}} \quad (6.8)$$

und

$$f_3 = 31.3 \frac{\text{spk}}{\text{s g}}. \quad (6.9)$$

Aufgrund der Einheiten von f_2 und f_3 ist der Otolithenstimulus in Vielfachen von g einzusetzen. Für die Stimuli $e_i(t)$ folgt daher nach den Gleichungen (5.1) und (6.1)

$$e_i(t) = k_i e_B(t) \quad \text{für } i = 1, 2, 3, \quad (6.10)$$

mit

$$k_1 = 1 \quad (6.11)$$

und

$$\begin{aligned} k_2 &= k_3 \\ &= 1 \frac{\text{m}}{\text{s}^2}. \end{aligned} \quad (6.12)$$

Laplace transformiert erhält man somit

$$E_i(s) = k_i E_B(s) \quad \text{für } i = 1, 2, 3, \quad (6.13)$$

wobei $E_B(s)$ die Laplace transformierte von $e_B(t)$ ist. Aus den Gleichungen (6.5), (6.6) und (6.13) folgt

$$A_{ges}(s, \phi) = \sum_{i=1}^3 p_i f_i T_i(s) k_i E_B(s) \cos(\phi - \phi_i). \quad (6.14)$$

Aus der Definition der Transferfunktion

$$\frac{A_{ges}(s, \phi)}{E_B(s)} = T_{ges}(s, \phi) \quad (6.15)$$

folgt schließlich für die resultierende Transferfunktion $T_{ges}(s, \phi)$ des Gesamtsystems

$$T_{ges}(s, \phi) = \sum_{i=1}^3 p_i f_i T_i(s) k_i \cos(\phi - \phi_i), \quad (6.16)$$

mit den zu bestimmenden Unbekannten p_i und ϕ_i . Nach Anwendung eines Additionstheorems erhält man folgendes lineares Gleichungssystem:

$$T_{ges}(s, \phi) = \sum_{i=1}^3 f_i T_i(s) k_i (b_{i1} \cos(\phi) + b_{i2} \sin(\phi)) \quad (6.17)$$

mit den Unbekannten

$$b_{i1} = p_i \cos \phi_i \quad (6.18)$$

und

$$b_{i2} = p_i \sin \phi_i \quad \text{für } i = 1, 2, 3. \quad (6.19)$$

Da die Parameter f_i und die Transferfunktionen $T_i(s)$ bekannt sind und sich $T_{ges}(s, \phi)$ aus den Messdaten für verschiedene Frequenzen ω berechnen lässt, besitzt dieses lineare Gleichungssystem eine eindeutig beste Lösung.

Nimmt man an, dass nach der Konvergenz noch eine zentrale Nachverarbeitung erfolgt, die durch die Transferfunktion $T_Z(s)$ beschrieben wird, so kann man, völlig analog zu oben, folgende Gleichung herleiten:

$$T_{ges}(s, \phi) = T_Z(s) \sum_{i=1}^3 p_i f_i T_i(s) k_i \cos(\phi - \phi_i) \quad (6.20)$$

und somit

$$T_{ges}(s, \phi) = T_Z(s) \sum_{i=1}^3 f_i T_i(s) k_i (b_{i1} \cos(\phi) + b_{i2} \sin(\phi)). \quad (6.21)$$

Die Transferfunktion $T_Z(s)$ ist hierbei so zu wählen, dass die gemessenen Entladungsraten mit möglichst wenig Parametern möglichst gut beschrieben werden können.

Abschließend muss noch darauf hingewiesen werden, dass in obiger Herleitung die Erregung sowohl der Bogengänge als auch der Otolithen auf ein und denselben Schaukelstimulus bezogen ist. Entsprechend sind in dieser Analyse die Vorzugsorientierungen der Otolithenneurone durch die Drehachse dieses Schaukelstimulus definiert und nicht, wie in Kapitel 3.1.1, durch die Orientierung der hervorgerufenen horizontal wirkenden Linearbeschleunigung. Dies hat den Vorteil, dass die Vorzugsorientierungen der verschiedenen Eingänge leichter zu vergleichen sind.

Als Linearitätsmaß L_n ($=L_{neuron}$) eines Neurons wird im Folgenden die mit dem mittleren Gain gewichtete mittlere quadratische Abweichung des Fits (Gleichung (6.16)) von den Werten der zwei orthogonalen Transferfunktionen (Gleichung (5.11)) verwendet. Es ist somit $L_n = 0$, wenn sich ein Neuron linear verhält. Je nichtlinearer ein Neuron ist, desto größer ist auch sein Linearitätsmaß L_n .

6.2 Ergebnisse

Diesem Teil der Analyse wurden 28 Neurone (185 Messungen) mit mindestens drei Messungen bei verschiedenen Stimulusfrequenzen ($\omega_1 \leq 0.2$ Hz, $0.2 \text{ Hz} < \omega_2 < 1.0$ Hz und $\omega_3 \geq 1.0$ Hz) unterzogen.

6.2.1 Konvergenz ohne zentrale Nachverarbeitung

In diesem Abschnitt wird der Fall einer rein linearen Konvergenz ohne zentrale Nachverarbeitung behandelt, d.h. $T_Z = 1$. Die durch Fitten aller 28 Neurone erhaltene Häufigkeitsverteilung des Linearitätsmaßes L_n ist in Abbildung 6.2 dargestellt.

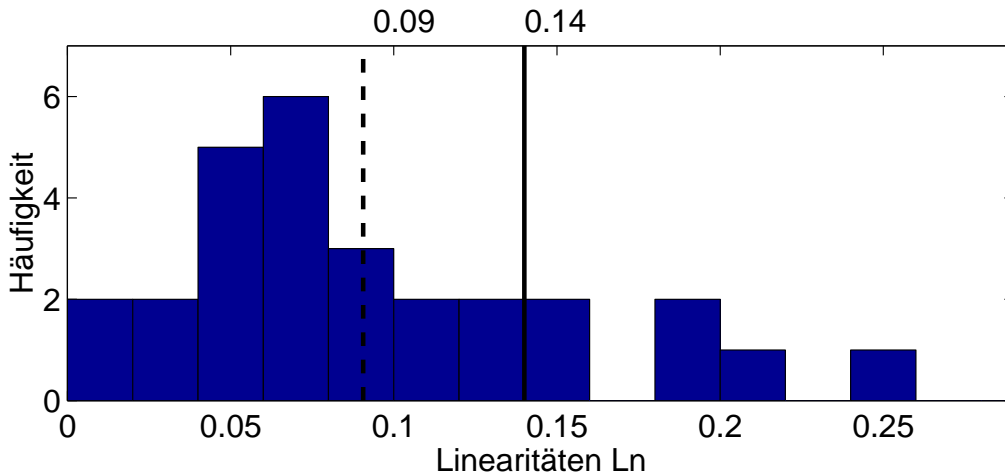


Abbildung 6.2: Zu sehen ist die Häufigkeitsverteilung der Linearitäten L_n der 28 gefitteten Neurone. Linearitäten $L_n \leq 0.14$ stellen gute bis sehr gute Fits dar. Die mittlere Linearität liegt bei 0.09.

Der Mittelwert der Linearitäten L_n liegt bei 0.09. Linearitäten L_n kleiner oder gleich 0.14 stellen gute bis sehr gute Fits dar. Dies ist bei 22 von 28 Neuronen erfüllt. Neben einem deutlich sichtbaren Cluster, dessen Maximum bei einer Linearität L_n von etwa 0.06 liegt, sind auch ein paar verstreute Werte zu sehen.

Die sechs nicht so gut zu fittenden Neurone zeigen im wesentlichen Bogengangseigenschaften im hochfrequenten Stimulusbereich und Otolitheneigenschaften im niedrigfrequenten Stimulusbereich. Insbesondere der Fit im niedrigfrequenten Stimulusbereich ist meist recht schlecht. Zwei der Neurone besitzen stark schwankende Vorzugsorientierungen, die nur schlecht gefittet wurden. Bei zwei weiteren Neuronen ist der Gain kleiner 1, so dass die Phasenwerte schwer bestimmbar sind und daher frequenzabhängig etwas stärker schwanken.

Es gibt drei naheliegende Möglichkeiten zur Einteilung der Neurone in bogengangsdominierte, otolithendominierte oder gemischt konvergente Neurone:

- Einteilung 1:

Über die im Fit berechneten synaptischen Gewichte p_i , mit $i = 1, 2, 3$, kann man unabhängig von der Stimulusfrequenz und -orientierung den Anteil a_i eines Eingangs berechnen:

$$a_i = \frac{p_i}{\sum_{i=1}^3 p_i}. \quad (6.22)$$

- Einteilung 2:

Der Anteil eines Eingangs an der Entladungsrate ist jedoch aufgrund der verschiedenen Transferfunktionen und Vorzugsorientierungen frequenz- und orientierungsabhängig. Mittelt man nun die Inputgains $\langle p_i T_i f_i k_i \rangle_\omega$ (siehe Gl. (6.16)) eines jeden Eingangs i für alle zur Verfügung stehenden Stimulusfrequenzen eines Neurons, so erhält man ein Maß für den mittleren Inputanteil eines Eingangs bei den verwendeten Stimulusfrequenzen. Diese Einteilung berücksichtigt somit den betrachteten Stimulusbereich.

- Einteilung 3:

Beachtet man weiter, dass sich die beiden Otolitheneingänge auch gegenseitig inhibieren können, so verringert sich der Einfluss der Otolitheneingänge auf die Eigenschaften eines FN-Neurons im Vergleich zu den ersten beiden Einteilungen. Wenn man somit den *effektiven Bogengangsanteil* eines Neurons im verwendeten Stimulusbereich betrachten will, dann sollte man den mittleren Inputgain der Bogengänge $\langle p_1 T_1 f_1 k_1 \rangle_\omega$ mit dem Inputgain vergleichen, den man nach der Konvergenz der beiden Otolithenanteile erhält.

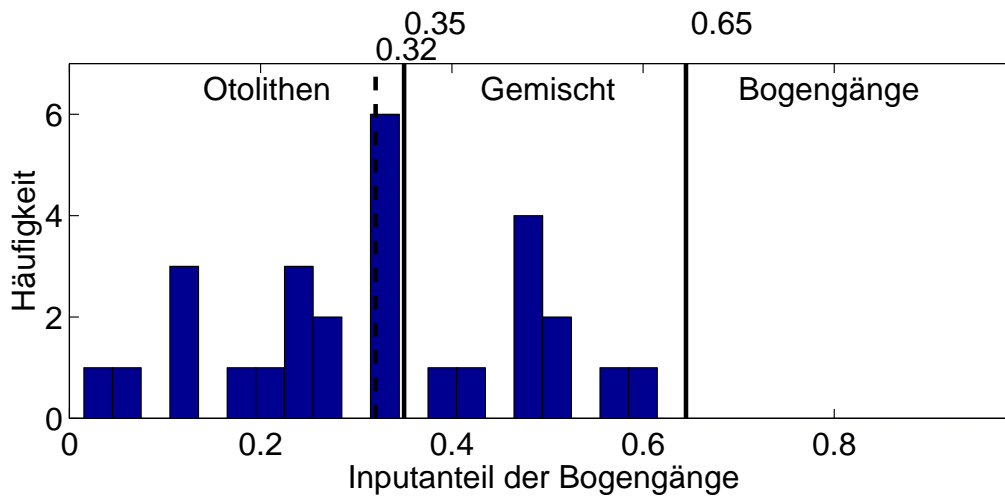


Abbildung 6.3: Der auf die synaptischen Gewichte p_i bezogene Inputanteil der Bogengänge a_i beträgt im Mittel nur 0.32 (gestrichelte Linie) und ist somit deutlich kleiner als die einfache Summe der beiden Otolithenanteile. Keines der Neurone besitzt einen überwiegenden Bogengangseingang.

Im Folgenden werden diese Einteilungen auf die Daten angewendet:

- Einteilung 1:

Die Häufigkeitsverteilung des Bogengangsanteils in Bezug auf die synaptischen Gewichtungsfaktoren p_i ist in Abbildung 6.3 aufgetragen. Im Mittel beträgt dieser Anteil nur 0.32 und ist somit kleiner als die Summe der beiden Otolithenanteile ($1 - 0.32 = 0.68$). Der Anteil der Bogengangsafferenzen an der Entladungsrate beträgt im Mittel etwa $1/3$, der Anteil der Otolithenafferenzen etwa $2/3$. Der maximale Bogengangsanteil eines Neurons liegt bei nur 0.60. Es gibt kein Neuron mit deutlich überwiegendem Bogengangseingang.

- Einteilung 2:

Abbildung 6.4 (oberes Teilbild) zeigt die Häufigkeitsverteilung des mittleren Inputgains $\langle p_1 T_1 f_1 k_1 \rangle_\omega$ der Bogengangsafferenzen. Er beträgt im Mittel 0.35. Dieser vom Stimulusfrequenzbereich abhängige Bogengangsanteil ist somit etwas größer als der davon unabhängige aus Einteilung 1.

- Einteilung 3:

Berücksichtigt man nun noch die gegenseitige Inhibition der Otolitheneingänge, so erhält man als effektiven Bogengangsanteil im gemessenen Stimulusbereich die in Abbildung 6.4 (unteres Teilbild) gezeigte Verteilung.

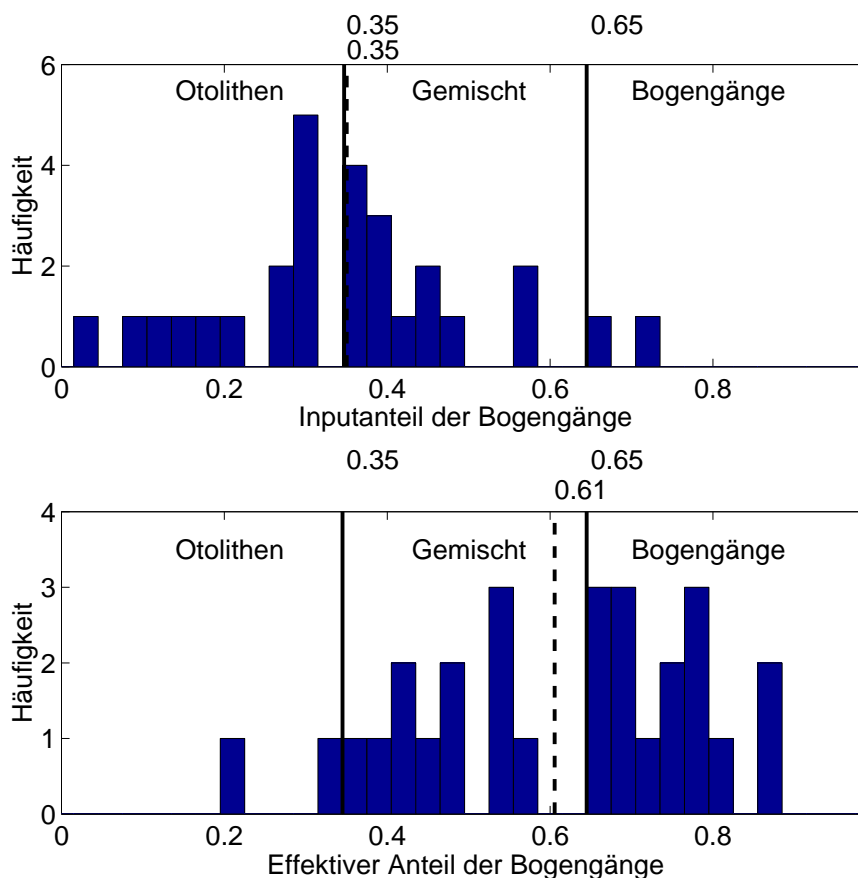


Abbildung 6.4: Oben: Häufigkeitsverteilung des über die verschiedenen Stimulusfrequenzen gemittelten Inputgains $\langle p_1 T_1 f_1 k_1 \rangle_\omega$ der Bogengangsafferenzen nach Einteilung 2. Unten: Häufigkeitsverteilung des effektiven Bogengangsanteils nach Einteilung 3.

Der Mittelwert liegt bei 0.61. Er ist somit viel größer als die mittleren Bogengangsanteile der ersten beiden Einteilungen. Dies bedeutet, dass sich die Neurone viel bogengangstypischer verhalten als dies durch den kleineren Anteil des Bogengangsinputs zu erwarten wäre. Die beiden Otolithenanteile müssen sich folglich im betrachteten Stimulusbereich relativ stark gegenseitig inhibieren. Würden die beiden Otolitheneingänge immer die gleiche Vorzugsorientierung besitzen, so würden sich ihre beiden Gains einfach aufaddieren. Die beiden Teilbilder in Abbildung 6.4 müssten in diesem Fall identisch sein. Der resultierende Gainanteil der beiden Otolithentypen ist nach ihrer Konvergenz aber viel kleiner.

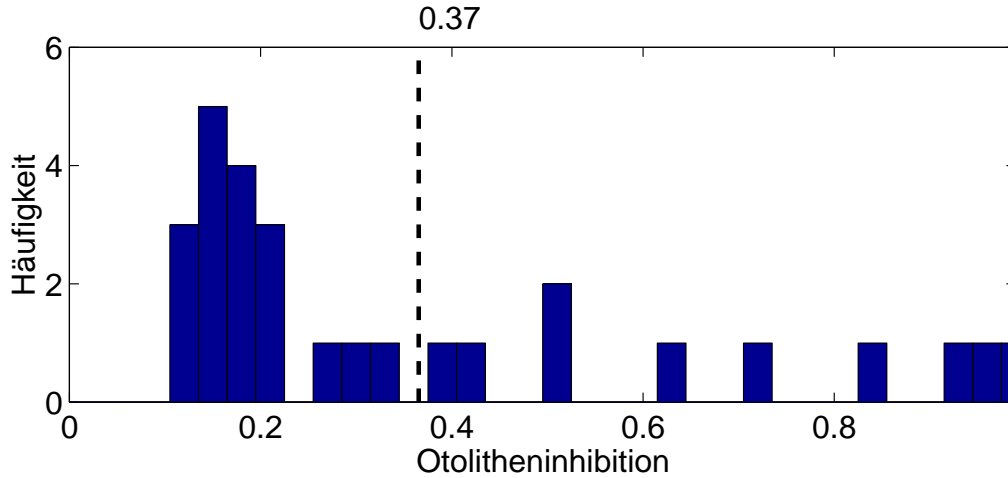


Abbildung 6.5: Gezeigt ist die Häufigkeitsverteilung der Otolitheninhibition im betrachteten Stimulusbereich der Messungen. Je kleiner der Wert, desto stärker ist die Inhibition. Der Mittelwert beträgt 0.37. Die Vorzugsorientierungen der beiden Otolitheneingänge besitzen somit meist die entgegengesetzte Richtung. Auffällig ist der Cluster bei etwa 0.15.

Abbildung 6.5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der in Einteilung 3 verwendeten Otolitheninhibition I_O . Sie ist definiert über den Quotienten aus dem resultierenden Gain der beiden Otolithentypen nach der Konvergenz und der einfachen Summe der beiden Otolithengains vor der Konvergenz, gemittelt über die betrachteten Stimulusfrequenzen ω :

$$I_O = \left\langle \frac{gain_{reg+irreg}}{gain_{reg} + gain_{irreg}} \right\rangle_{\omega}. \quad (6.23)$$

Aufgrund dieser Definition gilt $0 < I_O < 1$. Je kleiner I_O , desto mehr differieren die Vorzugsorientierungen der beiden Otolitheneingänge. In Abbildung 6.5 ist besonders der Cluster bei einer Otolitheninhibition von etwa 0.15 auffällig. 19 der 28 Neurone besitzen eine Otolitheninhibition $I_O \leq 0.4$. Die Vorzugsorientierungen der beiden Otolitheneingänge zeigen daher bei vielen Neuronen in die entgegengesetzte Richtung. Die Otolitheninhibitionswerte der restlichen Neurone in Abbildung 6.5 verteilen sich dagegen gleichmäßig über das ganze Intervall.

In Abbildung 6.6 sind die berechneten Vorzugsorientierungen der peripheren Eingänge der 22 gut zu fittenden Neurone in einem Polarplot dargestellt. Die Vorzugsorientierungen der Bogengangsaferenzen (Teilbild A) zeigen hierbei meist in Richtung der Kanäle oder in roll. Teilbild B zeigt die Vorzugsorientierungen der regulären Otolithenaferenzen in Bezug auf die zugehörigen Bogengangsaferenzen. Letztere sind auf 0 Grad gesetzt (dicke Linie). Beide Aferenzen zeigen die

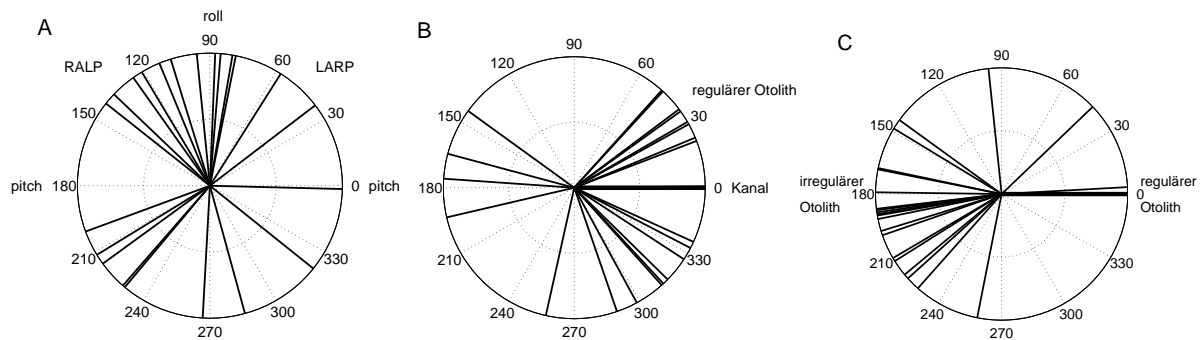


Abbildung 6.6: Dargestellt sind die berechneten Vorzugsorientierungen (durchgezogene Linien im Polarplot) der peripheren Afferenzen. Teilbild A: Vorzugsorientierungen der Bogengangsafferenzen. Diese besitzen meist Kanal- oder roll-Orientierungen. Teilbild B: Vorzugsorientierungen der regulären Otolithenafferenzen in Bezug auf die Vorzugsorientierungen der Kanäle (dicke, waagrechte Linie bei 0 Grad). Beide Afferenzen zeigen meist in etwa in die gleiche Richtung. Teilbild C: Analog zu Teilbild B sind hier die Vorzugsorientierungen der irregulären Otolithenafferenzen gegen die Vorzugsorientierungen der regulären Otolithenafferenzen (dicke, waagrechte Linie bei 0 Grad) aufgetragen. Reguläre und irreguläre Otolithenafferenzen inhibieren sich oft gegenseitig.

starke Tendenz ähnliche Orientierungen zu besitzen. Im Gegensatz hierzu liegen die Vorzugsorientierungen des regulären und irregulären Otolitheneingangs meist in etwa entgegengesetzt (Teilbild C), woraus die in Abbildung 6.5 beobachtete Otolitheninhibition resultiert.

Mit Hilfe des *effektiven Bogengangsanteils* aus dem unteren Teilbild von Abbildung 6.4 können die Neurone in drei Gruppen eingeteilt werden. Die Gruppe der Neurone mit hauptsächlich Bogengangseigenschaften zeichnet sich dadurch aus, dass ihr effektiver Bogengangsanteil größer als 0.65 ist. Diese Neurone zeigen im betrachteten Stimulusbereich im wesentlichen Bogengangseigenschaften. Neurone mit einem Bogengangsanteil kleiner als 0.35 fallen dagegen in die Gruppe mit hauptsächlich Otolitheneigenschaften. Alle Neurone mit einem Bogengangsanteil zwischen 0.35 und 0.65 werden im Folgenden als gemischt konvergente Neurone bezeichnet.

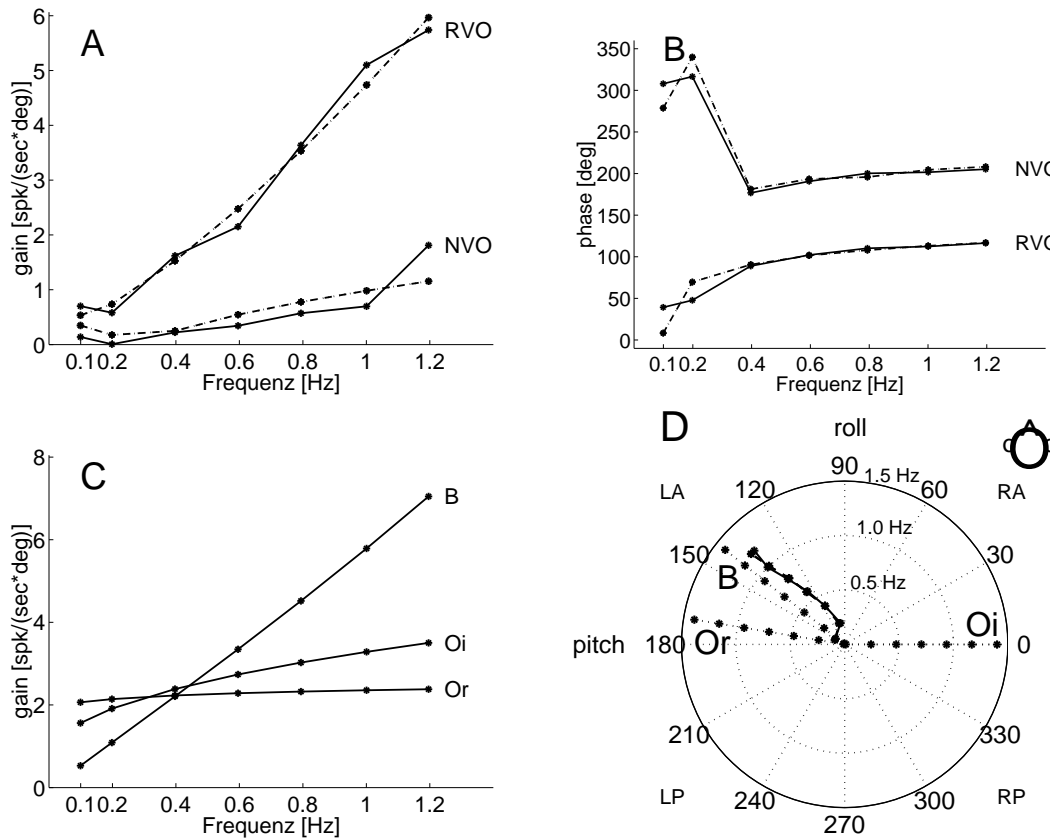


Abbildung 6.7: Gain, Phase, Gains der Eingänge und Vorzugsorientierung des bogengangdominierten Fastigiineurons Br39_2 sind gegen die Stimulusfrequenz aufgetragen. Sowohl der Gain als auch die Phase zeigen in Vorzugsorientierung im wesentlichen Bogengangseigenschaften. Nur bei kleinen Frequenzen macht sich der Otolitheneinfluss insbesondere in der abklingenden Phase in der Vorzugsorientierung bemerkbar.

- *Gruppe I: Bogengangsdominierte Neurone*

Wie in Abbildung 6.4 (unteres Teilbild) zu sehen ist, sind im betrachteten Stimulusbereich 15 der 28 Neurone bogengangsdominiert. Ein Beispielneuron mit einem effektiven Bogengangsanteil von 0.78 und einer Linearität von $L_n = 0.03$ ist in Abbildung 6.7 zu sehen. Im Teilbild A ist der Gain (in Bezug auf die Position) gegen die Stimulusfrequenz f aufgetragen. Der Gain in Vorzugsrichtung ist hierbei mit *RVO* bezeichnet, der Gain senkrecht dazu mit *NVO* (= null-vector orientation). Die bei den einzelnen Messungen gewonnenen Gaindaten sind durch die durchgezogene Linie dargestellt. Der Fit daran ist durch die gestrichelte Linie dargestellt. Die zugehörigen Phasenverläufe sind im Teilbild B gezeigt. Im Teilbild C ist der entsprechende

Gainverlauf der Eingänge, definiert durch $|p_i f_i T_i (2\pi f) k_i|$, in Abhängigkeit von der Frequenz f zu sehen. Deren relative Verhältnisse bei einer bestimmten Frequenz f entsprechen den Anteilen dieser Eingänge am Gesamtgain. Da die Transferfunktion eines Eingangs i unabhängig von dem Neuron ist, auf das es konvergiert, unterscheidet sich der Gainverlauf bei verschiedenen Neuronen nur um das neuronenspezifische, frequenzunabhängige synaptische Gewicht p_i . B bezeichnet den Bogengangseingang, Or den regulären Otolitheneingang und Oi den irregulären Otolitheneingang. Im Teilbild D sind verschiedene Vorzugsorientierungen gegen die Stimulusfrequenz als Polarplot aufgetragen. Der Abstand eines Punktes vom Zentrum des Plots entspricht der Frequenz der Messung. Die Orientierung des Punktes in Bezug auf den Mittelpunkt gibt die jeweilige Vorzugsorientierung bei dieser Frequenz an. Mit größer werdendem Abstand vom Zentrum kann man somit die Richtung der Vorzugsorientierung mit zunehmender Frequenz beobachten. Hierbei ist zu betonen, dass als Vorzugsorientierung die Richtung der zur Schaukelebene senkrecht stehenden Achse bezeichnet wird. Die durchgezogene (bzw. gestrichelte) Linie zeigt den aus den Messungen (bzw. dem Fit) gewonnenen Verlauf der Vorzugsorientierungen. Die aus dem Fit erhaltenen Vorzugsorientierungen der peripheren Eingänge sind als gepunktete Linien dargestellt und wie bei den Gainverläufen mit B , Or und Oi bezeichnet. Der von oben skizzierte Affenkopf zeigt dessen Orientierung in bezug auf die dargestellten Vorzugsorientierungen.

Es ist deutlich zu sehen, dass es sich bei dem Neuron Br39_2 in Abbildung 6.7 um ein im Stimulusbereich bogengangsdominiertes Neuron mit einem nur leicht vorhandenen Otolitheneinfluss handelt. Der steile Anstieg des Gains in der Vorzugsorientierung (Teilbild A) und auch die Phasenlage bei etwa 90 Grad (Teilbild B) sind charakteristisch für das Transferverhalten eines Bogengangs. Entsprechend liefert der Fit einen im Mittel starken Gainanteil des Bogengangs (Teilbild C). Auch die resultierende Vorzugsorientierung entspricht im wesentlichen der des Bogengangsneurons, wie in Teilbild D zu sehen ist. Es sind jedoch auch bogengangsuntypische Abweichungen zu erkennen, welche durch Otolitheninput erklärt werden können.

Erst durch den regulären Otolitheneingang wird es ermöglicht, dass der Gain in Vorzugsorientierung bei niedrigen Frequenzen nicht ganz verschwindet und die zugehörige Phase kleiner wird. Entsprechend dominiert der Gain des regulären Otolitheneingangs in Teilbild C bei niedrigen Frequenzen. Die Wirkung des regulären Otolitheneingangs wäre noch stärker, wenn er nicht durch den irregulären Otolitheneingang teilweise inhibiert werden würde.

Bei hohen Frequenzen ist dagegen der irreguläre Otolitheneingang stärker als der reguläre. Dies ist insbesondere im Verhalten des Neurons senkrecht zur Vorzugsorientierung zu sehen. Der Gain steigt in dieser Richtung merk-

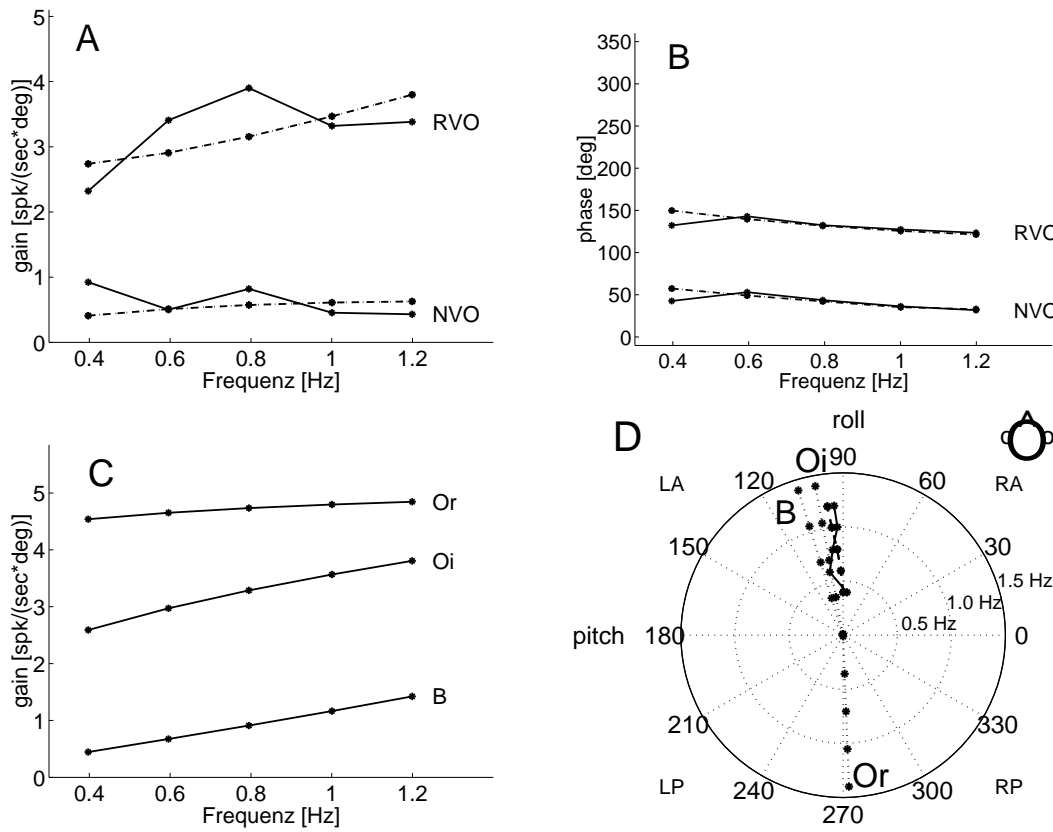


Abbildung 6.8: Gain, Phase, Gains der Eingänge und Vorzugsorientierung des otolithendominierten Fastigiineurons Ch5_2 sind gegen die Frequenz aufgetragen. Der fast konstante Gain in Vorzugsorientierung spiegelt den starken Otolitheneinfluss. Da sich die beiden Otolitheneingänge gegenseitig inhibieren, gewinnt insbesondere bei großen Frequenzen der Bogengangseingang stark an Einfluss, wodurch die Phase leicht absinkt.

lich an und die Phase bewegt sich um die 180 Grad, so wie es bei diesem Eingang zu erwarten ist.

Auch die Modellierung der sich mit der Frequenz ändernden Vorzugsorientierung wird so realisierbar. Da die Vorzugsorientierungen des Bogengangs- und des regulären Otolitheneingangs in etwa gleich sind, dominiert ihre gemittelte Vorzugsorientierung bei fast allen Frequenzen. Die Abweichungen sind durch den nicht vernachlässigbaren irregulären Otolitheneingang begründet, welcher insbesondere im Stimulusbereich zwischen 0.3 Hz und 0.4 Hz stark ist, und die Vorzugsorientierung entsprechend krümmt. Bei hohen Frequenzen überwiegt klar der dominante Bogengangseingang.

Die zwei Ausreißer der Phase in Richtung der NVO bei 0.1 Hz und 0.2 Hz

sind darauf zurückzuführen, dass zwischen 0.2 Hz und 0.4 Hz die Dominanz vom regulären auf den irregulären Otolithen überspringt. Da diese beiden Eingänge eine fast entgegengesetzte Vorzugsorientierung besitzen, ändert sich die Phase der NVO um etwa 180 Grad.

- *Gruppe II: Otolithendominierte Neurone*

In die Gruppe der im Stimulusbereich otolithendominierten Neurone fallen nur zwei der 28 Neurone. Ein Vertreter der otolithendominierten Neurone ist in Abbildung 6.8 dargestellt. Dieses Neuron hat einen effektiven Bogengangsanteil von 0.33 und eine Linearität von $L_n = 0.07$. Wie im Teilbild C zu sehen ist, besitzt dieses Neuron in allen Frequenzbereichen stark überwiegender Otolitheneingänge von beiden Otolithentypen, welche sich jedoch aufgrund ihrer um etwa 180 Grad unterscheidenden Vorzugsorientierungen teilweise gegenseitig inhibieren. Bei niedrigen Frequenzen dominieren auch bei diesem Neuron deutlich die Otolitheneigenschaften des regulären Otolithentyps. Der flache Gainverlauf der Vorzugsorientierung und die Phase bei etwa 150 Grad entsprechen im wesentlichen denen eines regulären Otolithenneurons. Bei hohen Frequenzen machen sich insbesondere in der kleiner werdenden Phase der Vorzugsorientierung leichte Bogengangseigenschaften bemerkbar. Die beiden Otolitheneingänge inhibieren sich hier stärker, so dass der effektive Bogengangsanteil bei hohen Frequenzen zunimmt.

Da die Vorzugsorientierungen aller Eingänge fast gleich bzw. entgegengesetzt sind, gibt es keinen Eingang, welcher in der Richtung senkrecht zur Vorzugsorientierung dominiert. Insbesondere bei diesem Beispiel ist zu betonen, dass eine Angabe der resultierenden Vorzugsorientierung des Neurons nur unter Berücksichtigung der entsprechenden Phase in dieser Richtung Sinn macht. Man könnte die Vorzugsorientierung auch um 180 Grad drehen, wenn man gleichzeitig die Phase um 180 Grad verschiebt. Zwar zeigt die resultierende Vorzugsorientierung in Richtung der fast gleichgerichteten Vorzugsorientierungen des irregulären Otolithen- und Bogengangseingangs, jedoch liegt die zugehörige Phase bei etwa 130 Grad, was eher die Eigenschaft des regulären Otolitheneingangs widerspiegelt.

- *Gruppe III: Gemischte Neurone*

In die Gruppe der Neurone mit einem im Stimulusbereich etwa gleichstarken Bogengangs- und Otolitheneinfluss fallen 11 der 28 Neurone. Ein Beispielneuron, welches starke Anzeichen von STC zeigt, ist in Abbildung 6.9 dargestellt. Der effektive Bogengangsanteil beträgt bei diesem Neuron 0.44 und die Linearität ist $L_n = 0.06$. In Vorzugsorientierung besitzt es einen relativ stark ansteigenden Gain, der jedoch auch bei niedrigeren Frequenzen klar von 0 verschieden ist. Die zugehörige Phase steigt mit zunehmender Frequenz langsam von etwas über 0 auf etwa 90 Grad. Beides lässt auf einen im

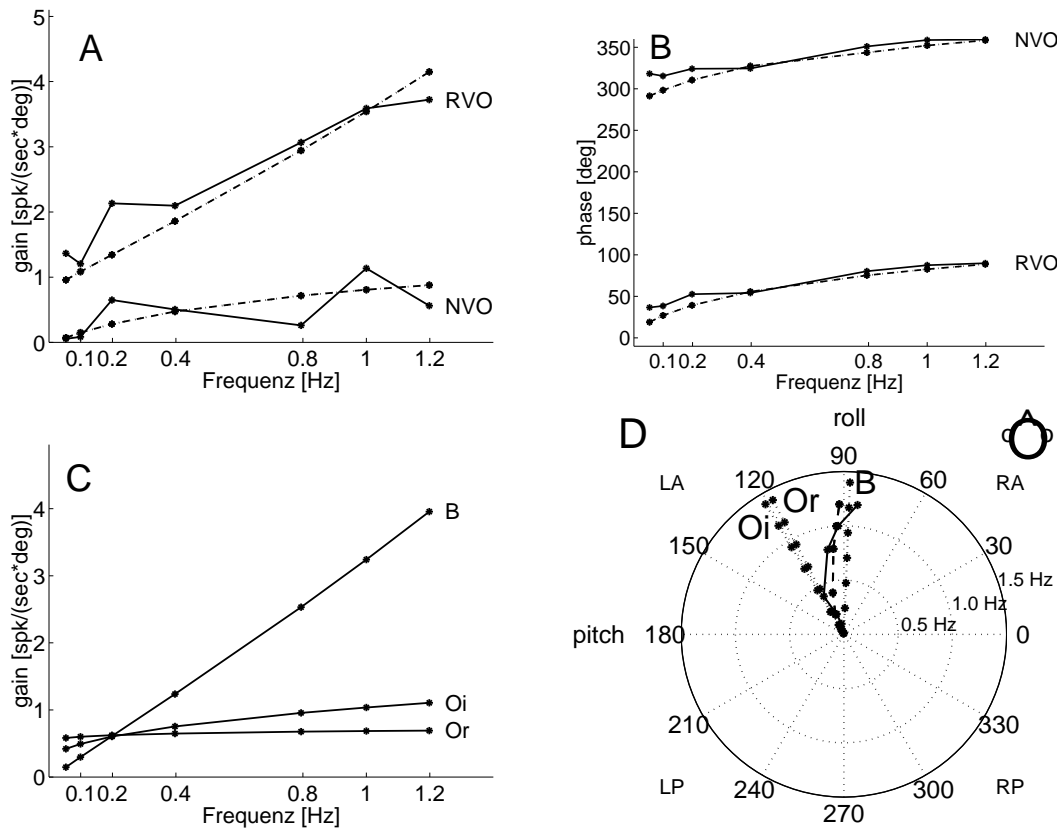


Abbildung 6.9: Gain, Phase, Gains der Eingänge und Vorzugsorientierung des Fastigiineurons Br12.2 sind hier gegen die Stimulusfrequenz aufgetragen. Dieses Neuron erhält etwa gleichstarken Input aus den Bogengängen und Otolithen. Die langsam von etwa 30 Grad auf 90 Grad ansteigende Phase ist charakteristisch dafür. Auch die Änderung der RVO zeigt den zunehmenden Bogengangseinfluss.

Mittel etwa gleich starken konvergenten Input sowohl von den Otolithen als auch den Bogengängen schließen. Der Otolithenanteil dominiert bei niedrigen Frequenzen, der Bogengangsanteil dagegen bei hohen Frequenzen. Da die beiden Otolitheneingänge fast die gleiche Vorzugsorientierung besitzen, inhibieren sie sich nur wenig.

Senkrecht zur Vorzugsorientierung liefert dagegen bei niedrigen Frequenzen kein Eingang einen spürbaren Beitrag. Der Gain des Bogengangseingangs ist zu klein und die Otolitheneingänge besitzen Vorzugsorientierungen, welche etwa senkrecht zur NVO liegen. Bei höheren Frequenzen wandert die RVO dagegen in Richtung des Bogengangs, wodurch der Einfluss der Otolitheneingänge in Richtung der NVO zunimmt. Der nur leicht ansteigende

Gainverlauf und die Phase um die 0 Grad bestätigen dies.

Auch die sich mit der Frequenz um ca. 35 Grad ändernde Vorzugsorientierung lässt sich mit dieser Konvergenz gut modellieren. Bei niedrigen Frequenzen entspricht die RVO in etwa der RVO der dort dominierenden Otolitheneingänge. Bei größer werdenden Frequenzen nähert sie sich entsprechend des zunehmenden Einflusses des Bogengangs immer mehr seiner RVO.

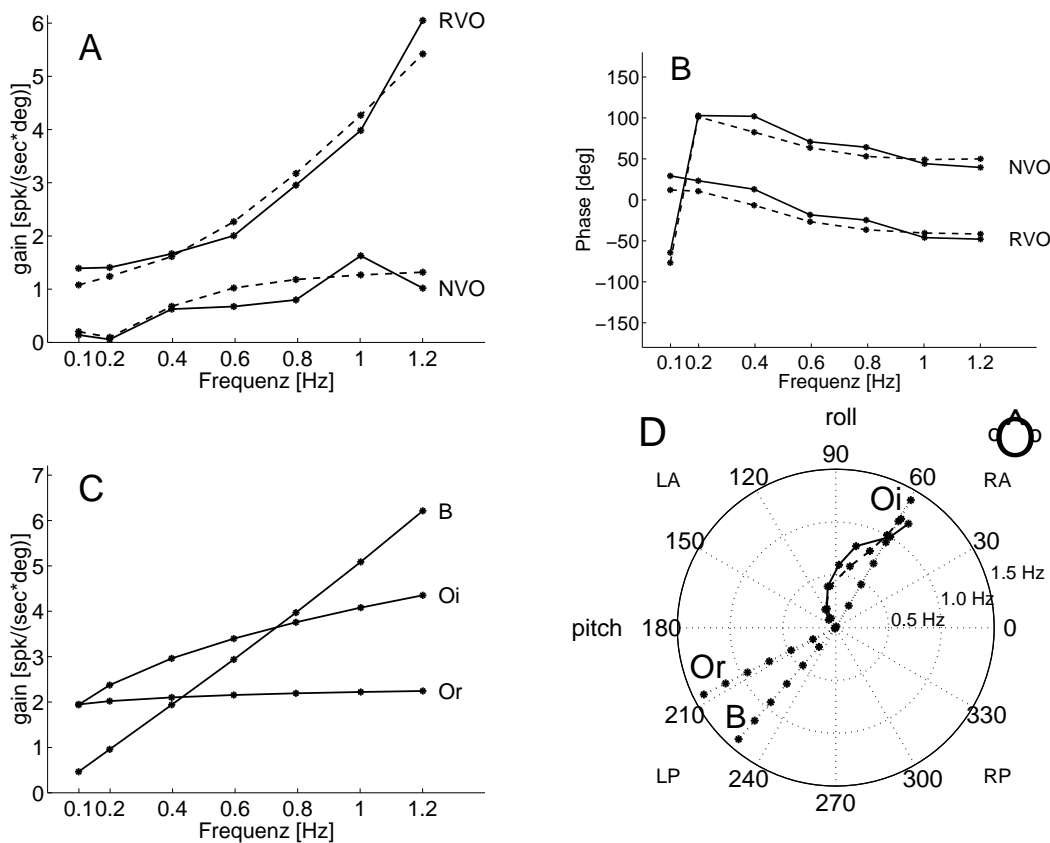


Abbildung 6.10: Gain, Phase, Gains der Eingänge und Vorzugsorientierung des Fastigiineurons Br34_1 sind hier gegen die Stimulusfrequenz aufgetragen. Das Neuron zeigt starke Zeichen von STC. Die Vorzugsorientierung ändert sich um etwa 60 Grad mit der Frequenz. Bei niedrigen Frequenzen überwiegt der Otolitheneinfluss, bei hohen Frequenzen dagegen der Bogengangseinfluss.

- *Fit eines Neurons mit starken Zeichen von STC*

Zuletzt ist noch der Fit des Neuron Br34_1 in Abbildung 6.10 gezeigt. Dieses Neuron besitzt eine Linearität von $L_n = 0.05$ und zeigt starke Zeichen von STC. Seine tuning ratio TR ist sehr frequenzabhängig: 0.11 (0.1 Hz), 0.44 (0.6 Hz) und 0.25 (1.2 Hz). Darüberhinaus ändert sich seine RVO um etwa 60 Grad mit der Frequenz. Dieses Verhalten kann durch Kanal-Otolithen Konvergenz beschrieben werden. Sein berechneter effektiver Bogengangsinput ist 0.49. Es kann somit der Gruppe der gemischt-konvergenten Neurone zugeordnet werden.

In Abbildung 6.10 (Teilbild D) ist zu sehen, dass die berechneten Vorzugsorientierungen der Eingänge den allgemeinen Fall widerspiegeln. Die Vorzugsorientierungen der Bogengangs- und der regulären Otolithenafferenz stehen fast parallel, während die RVO der irregulären Otolithenafferenz in die entgegengesetzte Richtung zeigt. Die beiden Otolithenafferenzen inhibieren sich somit gegenseitig, wodurch der Einfluss der Bogengangsafferenz auf das Verhalten des Neurons verstärkt wird. Die zugehörigen Inputgains sind in Teilbild C dargestellt. Bei kleinen Frequenzen dominiert der Inputgain der beiden Otolithenafferenzen. Entsprechend verhält sich das Neuron bei kleinen Frequenzen wie eine Mischung der beiden Otolitheneingänge. Der Gain der RVO (Teilbild A) ist fast konstant und die zugehörige Phase liegt bei etwa 30 Grad. Die RVO des Neurons liegt in etwa zwischen den Vorzugsorientierungen der beiden Otolitheneingänge. Mit zunehmender Frequenz wird der Bogengangs- und der irreguläre Otolitheninput immer stärker (Teilbild C). Entsprechend wird der Gain der RVO immer steiler und die Phase sinkt um etwa 70 Grad auf etwa -40 Grad. Gleichzeitig ändert sich die RVO um etwa 60 Grad. Hierbei ist zu beachten, dass die Richtung der RVO nur in Zusammenhang mit der zugehörigen Phase betrachtet werden darf.

6.2.2 Konvergenz mit zentraler Nachverarbeitung

Die einfachste Form zentraler Nachverarbeitung, welche vor allem die Fitergebnisse der in Abschnitt 6.2.1 schlecht zu fittenden Neurone merklich verbessert, wird durch die Transferfunktion

$$T_Z(s) = \frac{1 + \tau_Z s}{|1 + \tau_Z 2\pi i 0.6 \text{ Hz}|} \quad (6.24)$$

beschrieben. Der frequenzunabhängige Nenner dient hierbei der Normierung, so dass der Gain der Transferfunktion $T_Z(s)$ bei einer Stimulusfrequenz von 0.6 Hz gleich 1 ist. Hierdurch wird vermieden, dass sich bei großen Werten von τ_Z die Gains der Eingänge beim Fit auf unnatürliche Weise stark verkleinern. $T_Z(s)$ hat bis auf den normierenden Nenner die gleiche Form wie der Term $H_L(s) = (1 + \tau_L s)$ (siehe Gl. (3.6)) in der Bogengangstransferfunktion. Er sorgt somit bei hohen Stimulusfrequenzen für eine Anhebung des Gains und einem Vorauseilen der Phase. Bei niedrigen Frequenzen bewirkt er aufgrund des Normierungsfaktors eine Verkleinerung des Gains.

Verbesserungen der Fits gibt es fast nur bei den ohne Nachverarbeitung (siehe Abschnitt 6.2.1) schlecht zu beschreibenden Neuronen. Bei vier dieser Neurone verbessert sich die Linearität L_n im Durchschnitt um 0.10. Sie sind somit wesentlich besser mit der Nachverarbeitung zu beschreiben. Die zugehörigen Zeitkonstanten besitzen Werte von $\tau_Z = 0.4$ s, 2.2 s, 9.1 s und 14.0 s. Die zwei in Abschnitt 6.2.1 nicht gut zu fittenden Neurone mit relativ kleinem Gain können mit Nachverarbeitung nur unwesentlich besser gefittet werden.

Abbildung 6.11 zeigt eines der vier Neurone, die nur mit obiger Nachverarbeitung gut gefittet werden können. Die Linearität verbessert sich bei ihm sogar von 0.24 auf 0.06. Im Gegensatz zu den vorherigen Abbildungen beziehen sich die gestrichelten Linien nun auf den Fit mit Nachverarbeitung und die gepunkteten Linien auf den Fit ohne Nachverarbeitung. Die Gains und Vorzugsorientierungen der Eingänge sind hierbei aus Gründen der Übersichtlichkeit nur für den Fit mit Nachverarbeitung angegeben. Die anderen Notationen entsprechen denen der vorherigen Abbildungen.

Mit einem effektiven Bogengangsinput von 0.53 handelt es sich hierbei um ein gemischt konvergentes Neuron mit starken Anzeichen von STC. Die beiden Otolitheneingänge besitzen zwar sehr große Gains, jedoch auch fast entgegengesetzte Vorzugsorientierungen, so dass sie sich stark inhibieren. Man sieht deutlich, wie sowohl der Gain als auch die Phase mit Hilfe der Nachverarbeitung wesentlich besser gefittet werden können. Auffallend ist auch die sehr gute Wiedergabe der um etwa 100 Grad schwankenden Vorzugsorientierung. Erst durch den Nachverarbeitungsterm mit einer Zeitkonstante von $\tau_Z = 14$ s kann dieses Neuron gut gefittet werden.

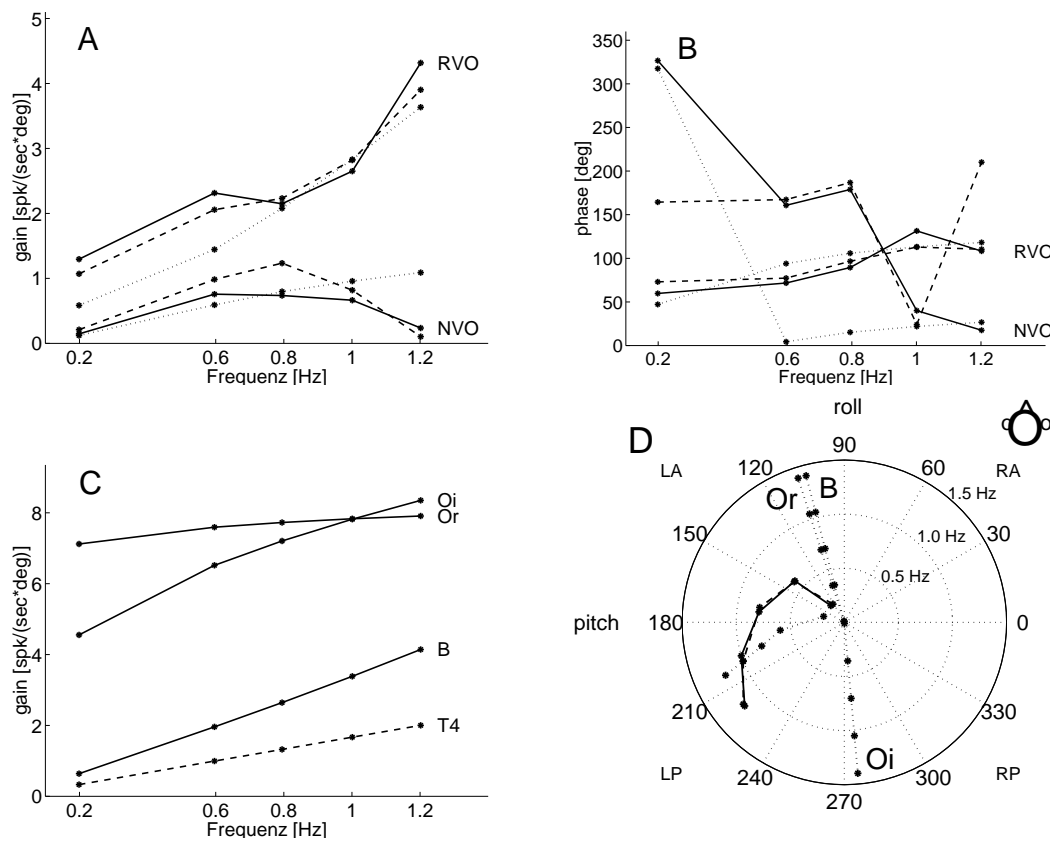


Abbildung 6.11: Gain, Phase, Gains der Eingänge und Vorzugsorientierung des Fastigiumneurons Br28_1 sind hier gegen die Stimulusfrequenz aufgetragen. Aufgrund der starken Otolitheninhibition besitzt das Neuron trotz des relativ schwachen Bogengangsinputs einen effektiven Bogenganganteil von 0.53. Das Verhalten des Neurons, insbesondere der stark schwankenden Vorzugsorientierung, kann erst mit dem Nachverarbeitungsterm gut gefittet werden.

Kapitel 7

Beschreibung durch eine Transferfunktion

In den letzten beiden Kapiteln wurde gezeigt, dass die Entladungsraten der meisten gemessenen Neurone im Nucleus fastigii sowohl bei verschiedenen Orientierungen als auch bei verschiedenen Frequenzen durch lineare spatio-temporale Konvergenz der peripheren Eingänge erklärt werden können. Es sollte daher möglich sein, eine zweidimensionale Transferfunktion zu finden, welche das neuronale Verhalten direkt beschreibt und zugleich einfacher gestaltet ist als die aus den Fits mit den Gleichungen (6.16) und (6.20) erhaltene Transferfunktion.

7.1 Methodik

Eine Transferfunktion zur Beschreibung vestibulärer Neurone sollte mehreren Kriterien genügen:

- Sie sollte das neuronale Verhalten mit möglichst wenig Parametern gut beschreiben.
- Sie sollte auch außerhalb des im Experiment verwendeten Frequenzbereiches sinnvolle Werte besitzen. Es sollte z.B. der Gain für große Stimulusfrequenzen nicht gegen unendlich sondern gegen einen konstanten Wert streben, d.h. es sollte eine Sättigung eintreten.
- Die Bedeutung der einzelnen Terme der Transferfunktion sollte klar ersichtlich sein.

Es konnte gezeigt werden, dass folgende Transferfunktion T_{FN} mit 5 Parametern die meisten Neurone gut bis sehr gut beschreiben kann:

$$T_{FN}(s) = \frac{(1 + \tau_1 s)}{|1 + \tau_1 2\pi i 0.6 \text{ Hz}|} \frac{(1 + \tau_2 s)}{|1 + \tau_2 2\pi i 0.6 \text{ Hz}|} \frac{1}{(0.001 + s)(1 + 0.001s)} \\ * \left[K_1 + K_2 \frac{1 + s^{0.4}}{(1 + 0.001s^{0.4})} + K_3 \frac{s}{(1 + 0.001s)} \right]. \quad (7.1)$$

Ausgangspunkt für diese Form der Transferfunktion stellt Gleichung (6.20) dar, welche Gleichung (6.16) als Spezialfall beinhaltet. Wie im letzten Kapitel gezeigt, können die Entladungsraten der meisten Neurone durch eine Konvergenz der peripheren Eingänge modelliert werden. Die Transferfunktionen der peripheren Eingänge besitzen in erster Näherung folgende Form:

- Das Verhalten einer regulären Otolithenafferenz ist durch einen konstanten Gain und eine Phase um die 0 Grad gekennzeichnet:

$$T_{Or}(s) = K_1. \quad (7.2)$$

- Das Verhalten der irregulären Otolithenafferenz ist durch einen leicht ansteigenden Gain und eine Phase etwas über 0 Grad gekennzeichnet:

$$T_{Oi}(s) = K_2 \frac{1 + s^{0.4}}{(1 + 0.001s^{0.4})}. \quad (7.3)$$

- Eine Bogengangsafferenz besitzt einen stark ansteigenden Gain und eine Phase um die 90 Grad:

$$T_B(s) = K_3 \frac{s}{(1 + 0.001s)}. \quad (7.4)$$

Die Konstanten K_1 , K_2 und K_3 stellen die Gewichtungen des jeweiligen Eingangs dar. Die Terme in den Nennern der Form $(1 + 0.001s^n)$ dienen der Normierung. Sie verhindern, dass der Gain bei großen Frequenzen gegen unendlich strebt.

Die Summe obiger Transferfunktionen wird nun mit folgenden Termen multipliziert:

- Die ersten beiden Termen besitzen folgende Form:

$$T_j(s) = \frac{(1 + \tau_j s)}{|1 + \tau_j 2\pi i 0.6 \text{ Hz}|}$$

mit $j = 1, 2$.

Für $\tau_j = 0$ liefern diese Terme keinen Beitrag mehr. Für große τ_j handelt es sich um Differenzierer. Der Nenner dient dazu, den Gain dieser Terme bei 0.6 Hz auf 1 zu normieren. Die Zeitkonstanten τ_j sind für jedes Neuron zu bestimmen.

- Der dritte Term ist ein Integrator:

$$T_I(s) = \frac{1}{(0.001 + s)}$$

Die Konstante 0.001 verhindert, dass der Gain dieses Terms für kleine Frequenzen gegen unendlich strebt.

Insgesamt besitzt die Transferfunktion $T_{FN}(s)$ somit drei Konstanten K_1, K_2, K_3 und zwei Zeitkonstanten τ_1, τ_2 .

Für kleine Frequenzen reduziert sich die Transferfunktion T_{FN} auf

$$T_{FN}(s = 0) = \frac{1000}{|1 + \tau_1 2\pi i 0.6 \text{ Hz}| |1 + \tau_2 2\pi i 0.6 \text{ Hz}|} [K_1 + K_2]. \quad (7.5)$$

Für große Frequenzen strebt die Transferfunktion T_{FN} gegen

$$T_{FN}(s \rightarrow \infty) = \frac{1000\tau_1\tau_2}{|1 + \tau_1 2\pi i 0.6 \text{ Hz}| |1 + \tau_2 2\pi i 0.6 \text{ Hz}|} * [K_1 + 1000(K_2 + K_3)]. \quad (7.6)$$

Als Linearitätsmaß L_{Tf} ($=L_{Transferfunktion}$) eines Neurons wird, analog zu Kapitel 6.1, die mit dem mittleren Gain gewichtete mittlere quadratische Abweichung des Fits (Gleichung (7.1)) von den Werten der zwei orthogonalen Transferfunktionen (Gleichung (5.11)) verwendet.

7.2 Ergebnisse

Die aus den Messungen bei verschiedenen Frequenzen gewonnenen Werte der resultierenden Transferfunktion wurden in den Richtungen 90 Grad (roll) und 180 Grad (pitch) jeweils mit obiger Transferfunktion (Gl. (7.1)) gefittet. Hierbei wurde jeweils die quadratische Abweichung des Fits von den Messwerten minimiert. Dies führte bei 25 von 28 Neuronen zu guten bis sehr guten Fits. Zwei der gut zu fittenden Neurone sind in Abbildung 7.1 dargestellt.

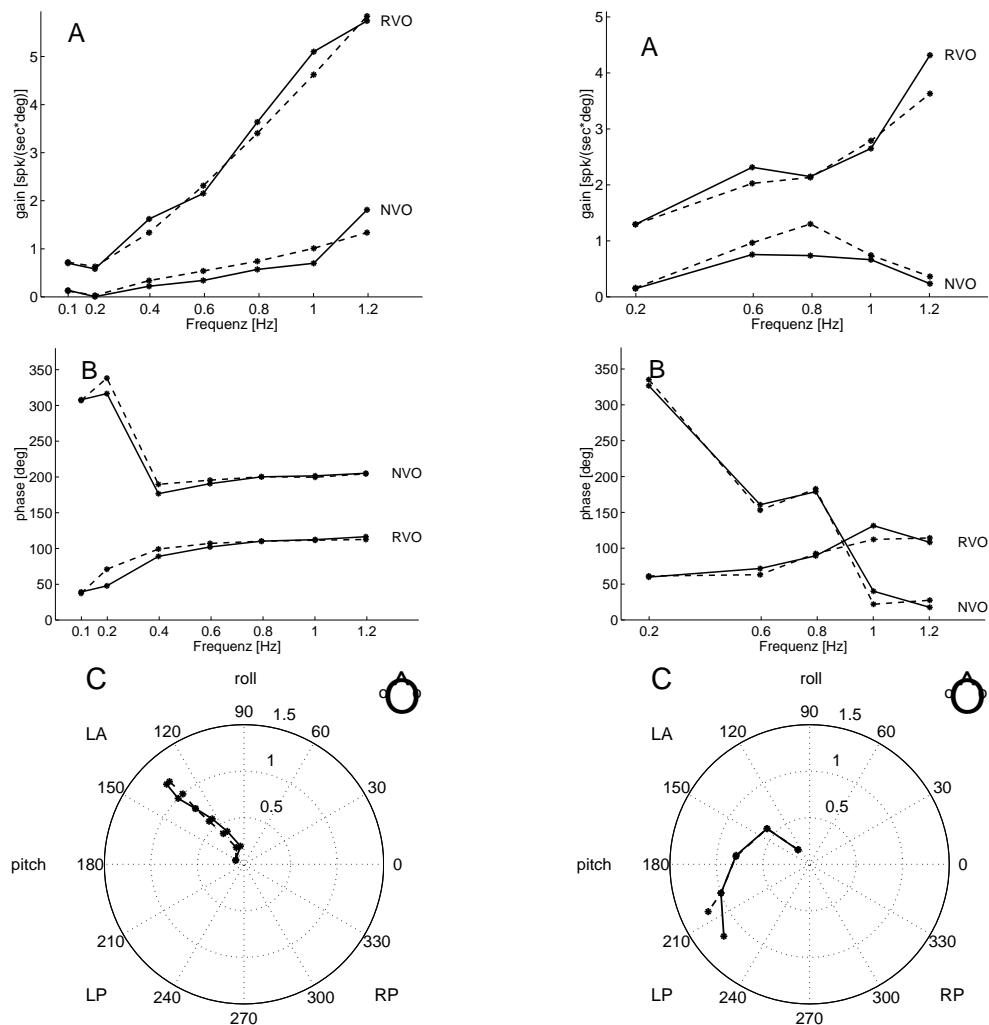


Abbildung 7.1: Gain, Phase (auf die Position bezogen) und Vorzugsorientierung der Fastigiineurone Br39_2 (links) und Br28_1 (rechts) sind gegen die Stimulusfrequenz aufgetragen.

Die linken (bzw. rechten) Teilbilder stellen den Verlauf von Gain, Phase (auf die

Position bezogen) und Vorzugsorientierung der Neurone Br39_2 (bzw. Br28_1) in Abhängigkeit von der Frequenz dar. Die aus den einzelnen Messungen gewonnenen Kurven sind mittels der durchgezogenen Linien dargestellt. Der Fit ist dagegen durch die gestrichelten Linien gekennzeichnet. Beide Neurone können gut gefittet werden. Das Linearitätsmaß des Neurons Br39_2 beträgt $L_{Tf} = 0.034$, das von Neuron Br28_1 $L_{Tf} = 0.042$.

Abbildung 7.2 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Linearitätsmaß L_{Tf} . Der Mittelwert liegt bei 0.07. 25 der 28 Neurone besitzen ein Linearitätsmaß kleiner oder gleich 0.14 und können somit gut bis sehr gut gefittet werden.

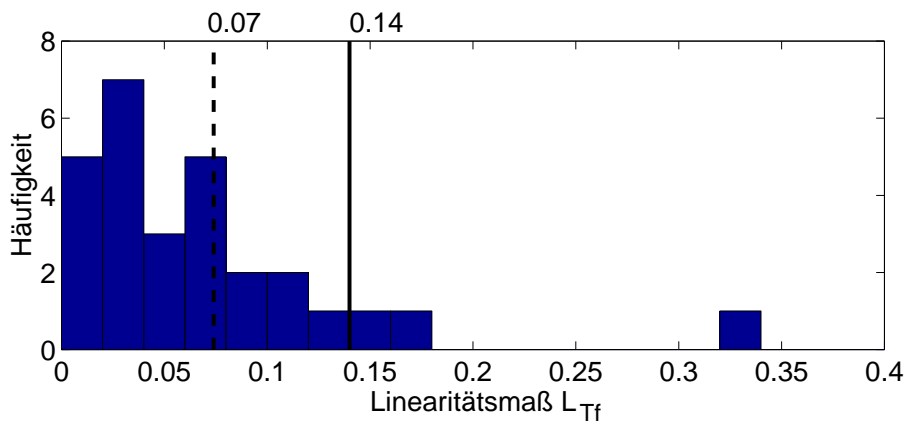


Abbildung 7.2: Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung des Linearitätsmaß L_{Tf} . Der Mittelwert liegt bei 0.07. Neurone mit $L_{Tf} \leq 0.14$ können gut bis sehr gut gefittet werden.

Im Folgenden sind die Häufigkeitsverteilungen der im Fit verwendeten Konstanten K_1 , K_2 , K_3 und Zeitkonstanten τ_1 , τ_2 dargestellt. Abbildung 7.3 zeigt deren Verteilungen bei einer Orientierung von 90 Grad (linke Seite) und bei einer Orientierung von 180 Grad (rechte Seite). Bei allen Fitparametern sind ein definierter Cluster und ein paar verstreute Werte zu beobachten. Die Konstanten K_1 , K_2 und K_3 besitzen hierbei eine ähnliche Bedeutung wie die synaptischen Gewichte p_1 , p_2 und p_3 aus Gleichung (6.20). Sie bestimmen, inwieweit die einzelnen bogengangs- bzw. otolithenähnlichen Teiltransferfunktionen (7.2), (7.3) und (7.4) zur Gesamttransferfunktion $T_{FN}(s)$ beitragen. Die oberen sechs Histogramme in Abbildung 7.3 zeigen deutlich, dass es nur wenige Neurone gibt, bei denen einer der Eingänge verschwindet. Meist werden alle drei Transferfunktionen benötigt, um das neuronale Verhalten gut zu beschreiben. Die unteren vier Histogramme zeigen die Verteilungen der Zeitkonstanten τ_1 und τ_2 . Für $\tau_i = 0$ findet keine Nachverarbeitung statt. Es ist deutlich zu sehen, dass nicht alle Neurone beide Nachverarbeitungsterme benötigen.

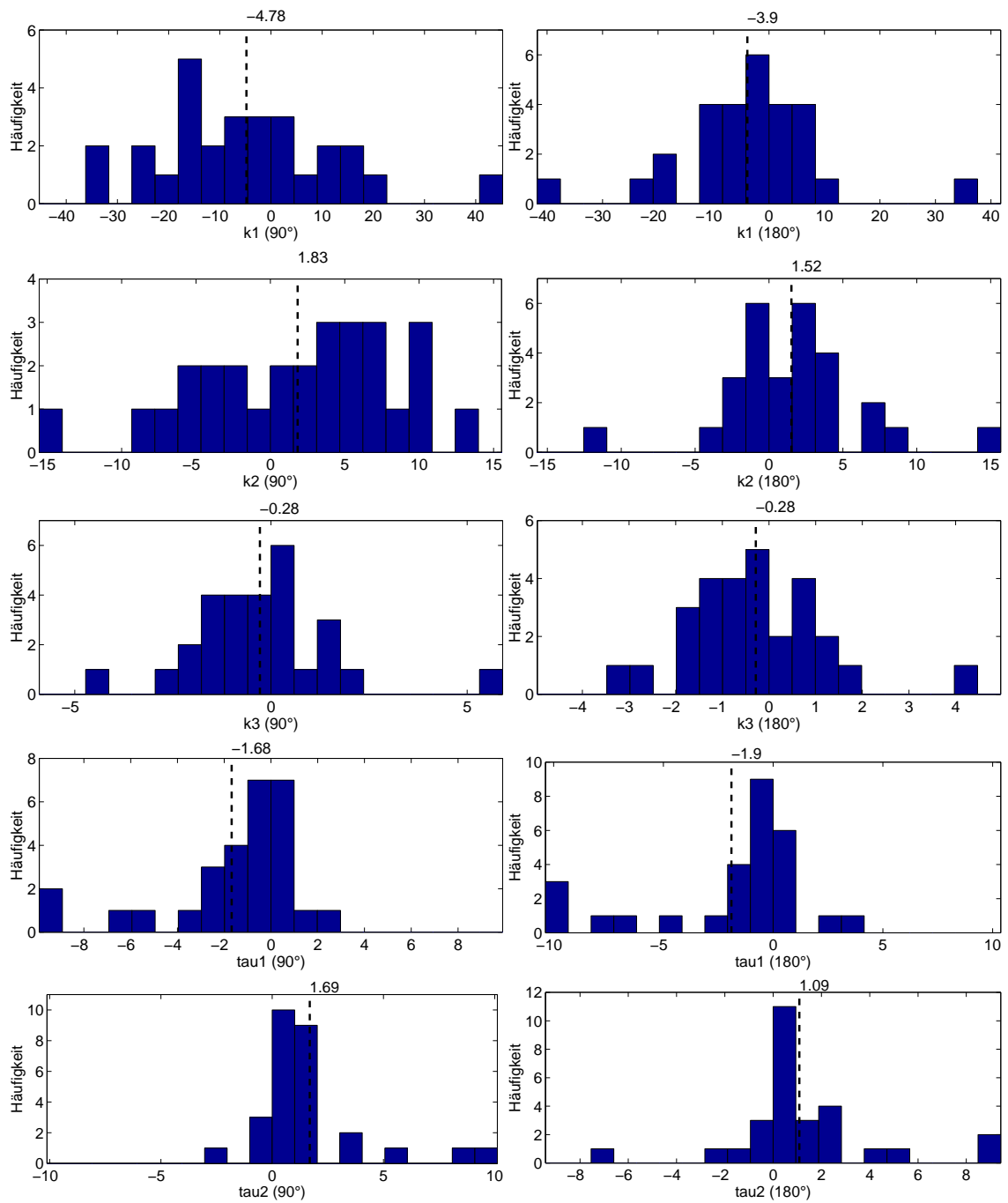


Abbildung 7.3: Dargestellt sind die Häufigkeitsverteilungen der im Fit verwendeten Konstanten K_1 , K_2 , K_3 und Zeitkonstanten τ_1 , τ_2 . Die linke Seite zeigt die Verteilungen bei einer Stimulusorientierung von 90 Grad, die rechte Seite bei einer Stimulusorientierung von 180 Grad.

Kapitel 8

Kanal–Otolithen Interaktion bei Bestimmung der subjektiven Vertikalen

In den letzten Kapiteln wurde gezeigt, dass die Entladungsraten der Neurone des FN durch eine lineare Verarbeitung der peripheren Inputsignale gut modelliert werden können. Der FN projiziert in die lateralen vestibulären Kerne. Diese wiederum projizieren vornehmlich in den lateralen vestibulospinalen Trakt. Seine Hauptfunktion liegt in der Kontrolle der Körperhaltungsreflexe. Es ist daher naheliegend zu testen, ob in einer Computersimulation eine aufrechte Haltung bereits durch eine lineare Verarbeitung der peripheren vestibulären Signale ermöglicht wird.

8.1 Methodik

Wie Mergner et al. (1997) in seiner Studie bereits zeigte, ist zur aufrechten Haltung ein kompliziertes Zusammenspiel von vestibulären und propriozeptiven Eingängen notwendig. Wenn der Untergrund, auf dem ein Lebewesen steht, immer stabil und horizontal ausgerichtet ist, dann kann das Gleichgewicht durch eine rein propriozeptive Feedbackschleife gehalten werden. Auf geneigtem Untergrund in der Dunkelheit benötigt man aber zur Bestimmung des *Oben* und *Unten*, d.h. der *subjektiven Vertikalen*, auch einen vestibulären Eingang. Damit reduziert sich unser Problem auf die Frage, ob eine lineare Summation der peripheren vestibulären Eingänge genügt, um eine möglichst gute Abschätzung der subjektiven Vertikalen zu gewinnen. Dies erleichtert eine Simulation enorm, denn es muss nicht auf den speziellen, komplizierten Muskelapparat eines Lebewesens eingegangen werden.

Aus diesen Gründen wird im Folgenden das in Abbildung 8.1 dargestellte zweidimensionale Pendel zur Simulation verwendet. Zweidimensional ist es deswegen, da eine Drehung des Pendels um die eigene Achse vernachlässigt wurde. Auf das simulierte Pendel wirkt die Gravitationsbeschleunigung \vec{g} und beliebige äußere Kräfte \vec{F} .

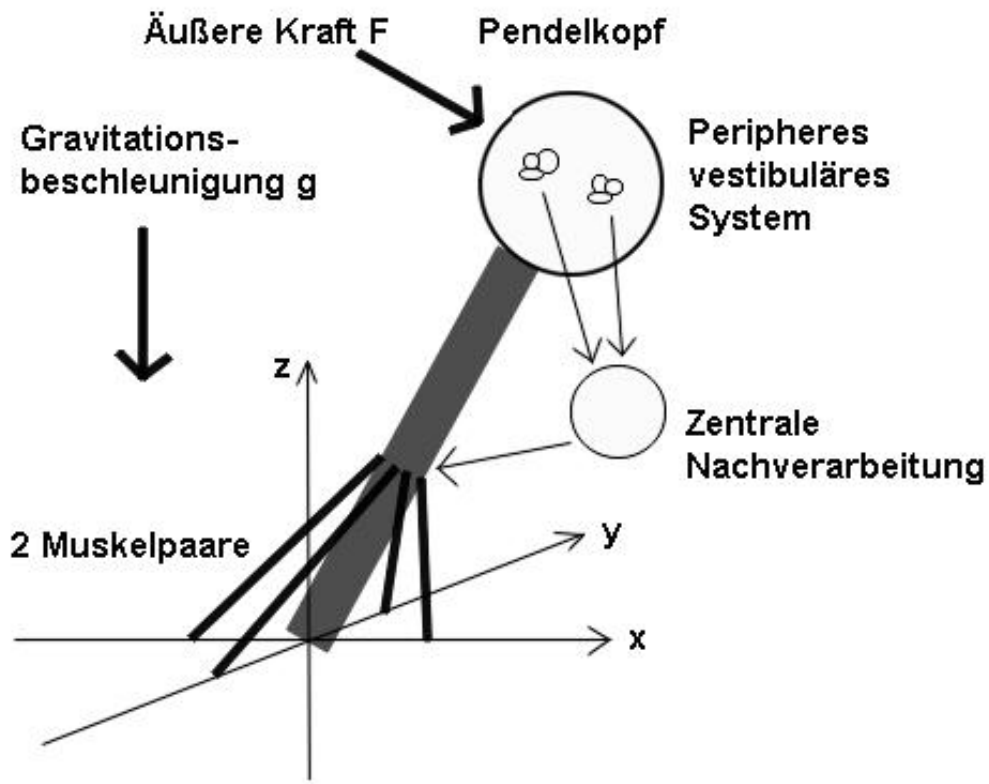


Abbildung 8.1: Im Kopf des dargestellten zweidimensionalen Pendels befinden sich die Bogengänge und Otolithen. Ihre Signale werden zentral verarbeitet und danach an die zwei Muskelpaare weitergegeben. Die Frage ist nun, ob eine lineare zentrale Verarbeitung genügt, um das Pendel im Gravitationsfeld g bei Einwirkung einer äußeren Kraft F aufrecht halten zu können.

Die Masse m des Pendels ist gleichmäßig auf den ganzen Stiel, d.h. einem Kegel der Länge l und der Breite r , des Pendels verteilt. Im direkt darüber liegenden masselosen Pendelkopf befinden sich simulierte Bogengänge und Otolithen. Diese detektieren alle auf sie wirkenden Beschleunigungen, wie z.B. die Gravitationsbeschleunigungen. Die Dynamik der Otolithen und Bogengänge wird durch deren Transferfunktionen ((3.1) und (3.6)) beschrieben. Ihr Output wird zentral verarbeitet und an im Fuß des Pendels liegende simulierte Muskelpaare weitergegeben. Da in dem Modell keine propriozeptive Information (Winkel der Pendelachse zur

Horizontalen) verwendet wird, kann das Pendel die aufrechte Haltung nur über die Bestimmung der subjektiven Vertikalen erlangen. Hierbei spielt es keine Rolle, wie der Untergrund geneigt ist, auf dem das Pendel steht. Die Frage ist nun, ob eine lineare Verarbeitung der peripheren Eingänge genügt, um dem Pendel die aufrechte Haltung zu ermöglichen.

Zur Simulation des Pendels benötigt man sein dynamisches Verhalten im Gravitationsfeld. Darüber hinaus müssen auch die in der Natur überall auftretenden Reibungskräfte berücksichtigt werden. Zur Lösung dieses komplexen Problems wird der sogenannte Lagrangeformalismus herangezogen. Mit seiner Hilfe werden im Folgenden die zwei Bewegungsgleichungen hergeleitet, welche die Dynamik des zweidimensionalen Pendels beschreiben.

Liegt der Fuß des Pendels, d.h. sein unteres Ende, im Koordinatenursprung, so gilt für den Ortsvektor des Pendelkopfes in Kugelkoordinaten

$$\begin{aligned}\vec{r} &= l\vec{e}_r \\ &= l \begin{pmatrix} \sin \theta \cos \phi \\ \sin \theta \sin \phi \\ \cos \theta \end{pmatrix},\end{aligned}\tag{8.1}$$

wobei l die Länge des Pendels bezeichnet und \vec{e}_r die Richtung, in die es zeigt. ϕ definiert sich über den Winkel, welcher die Projektion der Pendelachse auf die x-y-Ebene mit der x-Achse einschließt. θ ist der Winkel zwischen der Pendelachse und seiner Projektion auf die x-y-Ebene. Hieraus folgt für die Geschwindigkeit des Pendels

$$\vec{v} = l \begin{pmatrix} \dot{\theta} \cos \theta \cos \phi - \dot{\phi} \sin \theta \sin \phi \\ \dot{\theta} \cos \theta \sin \phi + \dot{\phi} \sin \theta \cos \phi \\ -\dot{\theta} \sin \theta \end{pmatrix}$$

und somit

$$\vec{v}^2 = l^2 \left(\dot{\theta}^2 + \sin^2 \theta \dot{\phi}^2 \right).\tag{8.2}$$

Für das Quadrat der Winkelgeschwindigkeit ω gilt somit:

$$\vec{\omega}^2 = \frac{\vec{v}^2}{l^2}$$

$$= \dot{\theta}^2 + \sin^2 \theta \dot{\phi}^2. \quad (8.3)$$

Die kinetische Energie T des Pendels ist daher:

$$T = \frac{1}{2} J_Z \vec{\omega}^2 \quad (8.4)$$

$$= \frac{1}{2} J_Z \left(\dot{\theta}^2 + \sin^2 \theta \dot{\phi}^2 \right), \quad (8.5)$$

mit dem Trägheitsmoment J_Z eines Zylinders bezüglich einer Drehachse durch sein unteres Ende (Kuchling, 1988)

$$J_Z = \frac{m}{12} (3r^2 + 4l^2), \quad (8.6)$$

$$\approx \frac{m}{3} l^2 \quad \text{für } r \ll l, \quad (8.7)$$

wobei l die Länge des Zylinders und r sein Radius ist.

Für die potentielle Energie V des Zylinderpendels im Gravitationsfeld g gilt:

$$V = \frac{1}{2} mgl \cos \theta. \quad (8.8)$$

Entsprechend folgt für die Lagrangefunktion L des zweidimensionalen Pendels:

$$L = T - V \quad (8.9)$$

$$= \frac{1}{2} J_Z \left(\dot{\theta}^2 + \sin^2 \theta \dot{\phi}^2 \right) - \frac{1}{2} mgl \cos \theta. \quad (8.10)$$

Des weiteren muss das System Energie in Form einer Reibungskraft \vec{F}_r abgeben. Es wird angenommen, dass diese, wie häufig in der Natur vorkommend, in erster Näherung proportional zur Geschwindigkeit ist. Entsprechend gilt:

$$\vec{F}_r = k\vec{\omega}. \quad (8.11)$$

Reibungskräfte dieses Typs können durch eine Funktion \mathcal{F}_r , auch *Rayleighsche Dissipationsfunktion* genannt, beschrieben werden (Goldstein et al., 1991). Diese ist definiert durch

$$\mathcal{F}_r = \frac{1}{2}k\dot{\omega}^2 \quad (8.12)$$

$$= \frac{1}{2}k \left(\dot{\theta}^2 + \sin^2 \theta \dot{\phi}^2 \right), \quad (8.13)$$

wobei k die Reibungskonstante bezeichnet und die Stärke der Reibung bestimmt. Die zwei Bewegungsgleichungen des Systems können nun über die Lösung der folgenden Lagrangegleichungen

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial L}{\partial \dot{q}_j} \right) - \frac{\partial L}{\partial q_j} + \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial \dot{q}_j} = 0, \quad i = 1, 2 \quad (8.14)$$

mit den verallgemeinerten Koordinaten

$$q_1 = \theta \quad \text{und} \quad q_2 = \phi \quad (8.15)$$

gewonnen werden. Durch Einsetzen der Lagrangefunktion (8.10) und der Dissipationsfunktion (8.13) in die Lagrangegleichungen (8.14) folgt:

$$\frac{\partial L}{\partial \theta} = J_Z \dot{\phi}^2 \sin \theta \cos \theta + \frac{1}{2}mgl \sin \theta, \quad (8.16)$$

$$\frac{\partial L}{\partial \dot{\theta}} = J_Z \dot{\theta}, \quad (8.17)$$

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial L}{\partial \dot{\theta}} \right) = J_Z \ddot{\theta} \quad (8.18)$$

und

$$\frac{\partial \mathcal{F}_r}{\partial \dot{\theta}} = k\dot{\theta}. \quad (8.19)$$

Als erste Bewegungsgleichung für die Variable θ erhält man somit:

$$\ddot{\theta} = \left(\dot{\phi}^2 \cos \theta - \frac{1}{2} \frac{mgl}{J_Z} \right) \sin \theta - \frac{k}{J_Z} \dot{\theta}.$$

$$= \left(\dot{\phi}^2 \cos \theta - \frac{3g}{2l} \right) \sin \theta - \frac{3k}{ml^2} \dot{\theta}. \quad (8.20)$$

Des weiteren folgt:

$$\frac{\partial L}{\partial \phi} = 0, \quad (8.21)$$

$$\frac{\partial L}{\partial \dot{\phi}} = J_Z \dot{\phi} \sin^2 \theta, \quad (8.22)$$

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial L}{\partial \dot{\phi}} \right) = J_Z \left(\ddot{\phi} \sin^2 \theta + 2\dot{\theta} \dot{\phi} \sin \theta \cos \theta \right) \quad (8.23)$$

und

$$\frac{\partial \mathcal{F}_r}{\partial \dot{\phi}} = k \dot{\phi} \sin^2 \theta. \quad (8.24)$$

Hieraus folgt die zweite Bewegungsgleichung des Systems für die Variable ϕ :

$$\begin{aligned} \ddot{\phi} &= - \left(2 \frac{\cos \theta}{\sin \theta} \dot{\theta} + \frac{k}{J_Z} \right) \dot{\phi}. \\ &= - \left(2 \frac{\cos \theta}{\sin \theta} \dot{\theta} + \frac{3k}{ml^2} \right) \dot{\phi}. \end{aligned} \quad (8.25)$$

Da in der Simulation Drehungen des Pendels um seine eigene Achse nicht berücksichtigt sind, werden die horizontalen Bogengänge vernachlässigt. Wichtig ist das Vermögen des Pendels, Verkippungen aus der Vertikalen zu detektieren und darauf zu reagieren. Es genügt somit die äußeren Kräfte $F = F_\theta$ in θ -Richtung wirken zu lassen, d.h. sie wirken in der Ebene, welche von der Pendelachse und der Vertikalen aufgespannt wird. Berücksichtigt man des weiteren die von den virtuellen Muskelpaaren produzierten Rückstellkräfte F_0 und F_{90} in den Richtungen von $\phi_1 = 0$ Grad und $\phi_2 = 90$ Grad, so erhält man folgende allgemeine Bewegungsgleichung für die Variable θ :

$$\ddot{\theta} = \left(\dot{\phi}^2 \cos \theta - \frac{3g}{2l} \right) \sin \theta - \frac{3k}{ml^2} \dot{\theta} + \frac{F_\theta}{ml} + \frac{F_0}{ml_M} |\cos(\phi)| + \frac{F_{90}}{ml_M} |\sin(\phi)|. \quad (8.26)$$

l_M bezeichnet hierbei die Länge der Strecke vom Fußende des Pendels bis zu der Stelle, an welcher die Muskeln ihre Kräfte auf das Pendel ausüben. Mit den Bewegungsgleichungen (8.25) und (8.26) kann nun die Dynamik des Pendels simuliert werden. Der von den vertikalen Bogengängen detektierte Stimulus ist die Winkelbeschleunigung $\ddot{\theta}$. Der vom Utrikulus detektierte Stimulus ist dagegen die lineare Beschleunigung $l\ddot{\theta} + g \sin \theta$. Mit diesen Stimuli und den Transferfunktionen (3.1) und (3.6) können nun die neuronalen Entladungsraten der Bogengänge und Otolithen in zwei senkrecht zueinander stehenden Richtungen ($\phi_1 = 0$ Grad und $\phi_2 = 90$ Grad) berechnet werden. Im einfachsten Fall von zentraler Verarbeitung ist die Summe dieser peripheren Entladungsraten in je einer Richtung direkt proportional zu den von den virtuellen Muskelpaaren produzierten Kräften F_0 und F_{90} .

Die Umsetzung der Simulation erfolgte mit der Toolbox *Simulink* in Matlab.

8.2 Ergebnisse

Es stellte sich heraus, dass eine zentrale lineare Addition der peripheren Signale genügt, um dem Pendel trotz Einwirkung äußerer Kräfte die aufrechte Haltung, d.h. die Bestimmung der subjektiven Vertikalen, zu ermöglichen. Hierbei wurde folgendes Verhalten beobachtet:

- Je weiter das Pendel ausgelenkt ist, desto stärker ist das in den Bogengängen und Otolithen erzeugte Signal. Wirkt eine konstante äußere Kraft, so wird das Pendel ausgelenkt. Aufgrund der dadurch zunehmenden Rückstellkraft stellt sich schnell ein Gleichgewicht ein, und das Pendel bleibt je nach der Stärke der äußeren Kraft etwas schräg stehen. Je stärker die äußere Kraft ist, desto schräger ist das Pendel. Überschreitet die äußere Kraft einen gewissen Maximalwert, so fällt das Pendel um.
- Nach Beendigung der Wirkung der äußeren Kraft, kehrt das Pendel aufgrund der immer noch wirkenden Rückstellkraft wieder in eine senkrechte Lage zurück.
- Wirkt auf das Pendel aus einer Richtung eine Kraft in Form einer Sinusschwingung mit der Frequenz f , so schwingt das Pendel in der gleichen Frequenz mit der wirkenden Kraft mit. Die vom Pendel erzeugten Rückstellkräfte sind hierbei zeitabhängig und proportional zum Betrag der gerade wirkenden Kraft.
- Simuliert man dagegen einen Ausfall von einem der Otolithenafferenzen oder von der Bogengangsafferenz, so fällt das Pendel bei allen Stimulusfrequenzen um. In der Simulation sind somit alle drei Afferenzen essentiell für die aufrechte Haltung.
- Simuliert man ein Ungleichgewicht der peripheren Eingänge bezüglich der linken und rechten Körperhälfte, wie es zum Beispiel bei der kalorischen Stimulation auftritt, so verändert sich der Ruhepunkt des Pendels. Auch ohne Stimulus steht es nun etwas schräg. Dies geschieht auch, wenn nur die Otolithen oder nur die Bogengänge ein solches Ungleichgewicht besitzen. Dieses Verhalten kann auch in der Realität beobachtet werden. Versuchspersonen, die einer kalorischen Stimulation unterworfen sind, stehen etwas geneigt.

Kapitel 9

Diskussion

In dieser Arbeit wurden die neuronalen Entladungsraten vestibulärer Neurone ausgewertet, welche in Einzelelektrodenableitungen im Nucleus fastigii gewonnen wurden. Hierbei konnte folgendes gezeigt werden:

- Die Vorzugsorientierungen der meisten Neurone zeigen in etwa in Richtung der vertikalen Kanäle oder in roll-Richtung. Vorzugsorientierungen in pitch-Richtung sind kaum vorhanden.
- Bei vielen Messungen existiert keine Stimulusorientierung, in welcher der Gain verschwindet. Die zugehörige Phase ändert sich langsam, aber stetig mit der Stimulusorientierung. Viele Neurone zeigen demnach starke Anzeichen von spatio-temporal convergence.
- Die Vorzugsorientierungen vieler Neurone des FN sind abhängig von der Stimulusfrequenz. Bei 14 von 28 Neuronen ändert sich die Vorzugsorientierung um mehr als 30 Grad mit der Frequenz. Die maximale Änderung der Vorzugsorientierung beträgt etwa 100 Grad.
- Erstmals kann ein Input aus dem Sakkulus nachgewiesen werden. Die Mehrheit der Messungen besitzt eine mit doppelter Stimulusfrequenz schwingende Entladungsrate, deren Amplitude zu stark ist, als dass sie vom Utrikulus stammen könnte.
- Die Entladungsraten von 22 der 28 FN-Neurone sind durch eine lineare Konvergenz der Bogengangs- und Otolithenafferenzen reproduzierbar. Bei den meisten Neuronen zeigen die hierbei berechneten Vorzugsorientierungen des Bogengangs- und des regulären Otolitheneingangs in ungefähr die gleiche Richtung, während die Vorzugsorientierung des irregulären Otolitheneingangs in etwa in die entgegengesetzte Richtung zeigt. Entsprechend ihrer

Eigenschaften im Stimulusbereich können die Neurone in drei Gruppen eingeteilt werden. 15 Neurone besitzen hauptsächlich Bogengangseigenschaften, zwei Neurone weisen hauptsächlich Otolitheneigenschaften auf und 12 Neurone werden von beiden Eingängen in etwa gleich stark beeinflusst. Nimmt man darüber hinaus eine einfach gestaltete, lineare Nachverarbeitung an, so lassen sich weitere vier Neurone derart beschreiben.

- 25 der 28 FN-Neurone können durch eine zweidimensionale Transferfunktion beschrieben werden, d.h. die Neurone können sowohl im gesamten Frequenz- als auch Orientierungsbereich linear beschrieben werden.
- Abschließend konnte gezeigt werden, dass im Gravitationsfeld eine einfache Addition der Signale aus den Bogengang- und Otolithenafferenzen genügt, um die subjektive Vertikale zu bestimmen und so einem simuliertem, zweidimensionalem Pendel die aufrechte Haltung zu ermöglichen.

9.1 Eingang des Sakkulus in den FN

Aufgrund der kleinen Amplituden des Schaukelstimulus A_e ist der auf den Sakkulus wirkende Stimulus sehr klein. Um den Eingang aus dem Sakkulus genauer analysieren zu können, müssten Folgeexperimente mit größerer Stimulusamplitude A_e durchgeführt werden, denn die Antwortamplitude des Sakkulus nimmt nach Gleichung (5.15) in etwa quadratisch mit der Stimulusamplitude zu, während die Antwortamplitude des Utrikulus nach Gleichung (5.4) in etwa proportional zur Stimulusamplitude ist. Mit zunehmender Stimulusamplitude wird somit ein Signal aus dem Sakkulus immer deutlicher. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass diese Näherungen nur für kleine Winkel gelten.

Eine mit doppelter Stimulusfrequenz schwingende Entladungsrate könnte ebenfalls durch Addition nichtlinearer Anteile der Entladungsraten der peripheren Eingänge entstehen. Ist im Extremfall die mittlere Entladungsrate eines Neurons bei fehlendem Stimulus gleich 0, so kann ein inhibitorischer Stimulus nicht zu einem weiteren Absenken der Entladungsrate führen. Bei einem sinusförmig schwingendem Stimulus reagiert ein solches Neuron somit nur auf die exzitatorischen Anteile. Durch Konvergenz zweier solcher Neurone mit entgegengesetzten Vorzugsorientierungen kann somit ein Zielneuron entstehen, das eine Entladungsrate besitzt, die mit doppelter Stimulusfrequenz schwingt. Folgende Punkte sprechen jedoch gegen diesen Effekt bei FN-Neuronen:

- Die Ruheentladungsraten der FN-Neurone (Siebold et al., 1997; 1999) wie auch der Bogengangs- (Goldberg et al., 1971a) und Otolithenafferenzen (Fernandez et al., 1976a) sind relativ groß.

- Die beobachtete doppelfrequente Entladungsrate ähnelt einer Sinusfunktion mit schön abgerundeten Minimas. Wäre sie durch Nichtlinearitäten zustande gekommen, dann sollten die Minimas viel spitzer sein.

Weiterhin ist zu beachten, dass bei dem in Abbildung 5.10 als Histogramm dargestellten Amplitudenverhältnis der dort unbekannte Input aus den Bogengängen vernachlässigt wurde. Wäre der Input aus den Bogengängen und dem Utrikulus exakt bekannt, dann würde sich die Verteilung des Histogramms in Abbildung 5.10 noch weiter nach links verschieben, so dass ein noch stärkerer Sakkuluseingang zu erwarten wäre.

9.2 Eigenschaften des linearen Modells der Kanal–Otolithen Interaktion

Durch das Modell der Kanal–Otolithen Interaktion kann nicht bewiesen werden, dass eine solche Konvergenz zwischen den Bogengängen und Otolithen tatsächlich stattfindet. Es kann jedoch eine Art der Konvergenz ausgeschlossen werden. Die Qualität der Fits in Kapitel 6 ist bei den meisten Neuronen nur dann gut, wenn von einem Bogengangs- und zwei Otolitheneingängen, einem regulären und einem irregulären, ausgegangen wird. Die Verwendung von nur einem Otolitheneingang führt im allgemeinen zu schlechten Fitergebnissen. Dabei ist es egal, von welcher Art der Otolitheneingang – regulär, irregulär oder eine Mischung beider Typen – ist.

Gemäß der Studien von Fernandez et al. (1976a, 1976c) variiert das dynamische Verhalten regulärer Otolithenafferenzen nur wenig. Im Gegensatz dazu variiert die Dynamik von Bogengangsafferenzen (Fernandez et al., 1971) und insbesondere von irregulären Otolithenafferenzen (Fernandez et al., 1976a, 1976c) stärker. Unabhängig von der Anzahl der verwendeten Eingänge erbrachte eine Anpassung der Dynamik, d.h. der Inputparameter ((3.7), (3.2) und (3.3)), dieser Eingänge keine signifikanten Verbesserungen der Fits.

Die im Modell verwendeten Parameter f_2 und f_3 (siehe (6.8) und (6.9)) sind mit einer großen Ungenauigkeit behaftet, denn die hierfür verwendeten gemittelten Werte einer kleinen Anzahl von Otolithenafferenzen (Fernandez et al., 1976c) weisen eine große Streuung auf ($10.3 \leq f_2 \leq 46.4$ und $6.4 \leq f_3 \leq 45.6$). Der hierdurch entstandene Fehler wirkt sich direkt auf die Werte der im Fit berechneten synaptischen Gewichte p_2 und p_3 aus. Der Fehler des Parameters f_1 ist dagegen wesentlich kleiner (Fernandez et al., 1971).

In dem Versuch, der dieser Arbeit zugrunde liegt, wurden nur relativ kleine Stimulusamplituden von maximal 15 Grad verwendet. Es kamen daher in der Herleitung Näherungen zum Einsatz, die nur für kleine Amplituden gültig sind. Bei

größeren Amplituden ist z.B. der Stimulus auf die Otolithen nicht mehr sinusförmig.

In dem Modell wird keine Annahme darüber gemacht, wo die postulierte Konvergenz stattfindet. Dies könnte sowohl in den vestibulären Kernen als auch im FN sein.

9.3 Inhibition regulärer und irregulärer Otolithenafferenzen

Bei den meisten Neuronen zeigen die berechneten Vorzugsorientierungen des Kanal- und des regulären Otolitheneingangs in ungefähr die gleiche Richtung. Die Vorzugsorientierung des irregulären Otolitheneingangs zeigt dagegen fast immer in etwa in die entgegengesetzte Richtung. Eine solche Inhibition zwischen zwei Otolithenafferenzen mit unterschiedlichem dynamischem und räumlichem Verhalten (regulär und irregulär) konnte experimentell noch nicht beobachtet werden. Trotzdem könnte die Inhibition regulärer und irregulärer Otolithenafferenzen eine wichtige Rolle bei Phänomenen der zentralen vestibulären Verarbeitung besitzen.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Zhou et al. (2001) zeigen viele rein vestibuläre Neurone des rostralen FN Zeichen von STC bei einem reinen Linearbeschleunigungsstimulus. Da hierbei nur die Otolithen erregt werden, deutet dies auf eine Konvergenz von regulären mit irregulären Otolithenafferenzen hin. Darüber hinaus gibt es auch eine elektrophysiologische Basis für eine Konvergenz beider Afferenzen. In einer Studie von Goldberg et al. (1987) konnte gezeigt werden, dass alle getesteten sekundären Neurone der vestibulären Kerne Input sowohl von regulären als auch irregulären Otolithenafferenzen des ipsilateralen vestibulären Nervs erhalten. In einer weiteren Studie zeigten Ogawa et al. (2000), dass 30% der vestibulären Neurone einen Eingang von beiden Seiten der utrikulären Makula mit entgegengesetztem Antwortmuster besitzen, d.h. die konvergierenden Afferenzen von beiden Seiten der Striola inhibieren sich gegenseitig. Es ist jedoch nicht bekannt, ob hierbei auch reguläre mit irregulären Afferenzen interagieren.

Des Weiteren könnte die Inhibition zweier Otolithenafferenzen mit unterschiedlichen dynamischen und räumlichen Eigenschaften auch bei anderen zentralen Phänomenen eine Rolle spielen, wie z.B. bei den sogenannten *high pass* Neuronen aus der Studie von Angelaki et al. (2000). Das Verhalten dieser Neurone konnte bis jetzt noch nicht zufriedenstellend erklärt werden. In dieser Studie wurden an wachen Affen die neuronalen Entladungsraten von primären Otolithenafferenzen und von Neuronen des VN gemessen. Hierbei wurden nur Zellen verwendet, welche ausschließlich auf horizontale, lineare Beschleunigungen des Kopfes (0.16–10 Hz) reagierten. Speziell im niedrigfrequenten Stimulusbereich (≤ 0.5 Hz) war

die Feuerrate der Mehrheit der gemessenen Neurone des VN in Phase mit der Geschwindigkeit. Mit zunehmender Stimulusfrequenz nahmen sowohl die Phase als auch der Gain zu. Bei hohen Stimulusfrequenzen waren die Entladungsraten dieser Neurone schließlich in Phase mit der Beschleunigung.

Ein Signal, das im niedrigfrequenten Stimulusbereich in Phase mit der Geschwindigkeit ist, lässt sich durch Inhibition von etwa gleichstarken regulären und irregulären Otolithenafferenzen erzeugen. Subtrahiert man entsprechend die Transferfunktionen eines regulären und eines irregulären Otolitheneingangs, so verschwindet der im niedrigfrequenten Stimulusbereich dominante konstante Anteil (siehe Transferfunktion 3.1), so dass das System wie ein Differentiator agiert. Darüber hinaus könnte diese Konvergenz die geringere oder nichtvorhandene Sensitivität von FN-Neuronen bei statischer, im Vergleich zu dynamischer, Verkippung erklären (Siebold et al., 2001). Auch in einer kürzlich erschienen Studie von Schlosser et al. (2001) zeigten Neurone des kaudalen FN keine Antwort auf eine statische Verkippung. Es wurde jedoch nicht getestet, ob die Neurone auf eine dynamische Stimulation der Otolithen antworten.

Unterstützt wird dies durch eine Studie von Angelaki et al. (1992), in welcher sie nachwies, dass irreguläre Otolithenafferenzen bei Rotationen um eine nicht vertikale Achse eine wichtige Rolle bei der Erzeugung des dabei auftretenden anhaltenden Nystagmus spielen. Angelaki et al. schlug vor, dass der Mechanismus, durch den otolithensensitive Zellen winkelgeschwindigkeitssensitiv werden, raum-zeitliche Konvergenz zwischen regulären und irregulären Otolithenafferenzen miteinschließt.

9.4 Vergleich mit Neuronen des VN

Zhou et al. (2001) unterstreicht in seiner Studie Ähnlichkeiten zwischen vestibulären FN-Neuronen und Neuronen der vestibulären Kerne. Auch wenn dies wahrscheinlich ist, beschränkten sich Untersuchungen in den vestibulären Kernen auf Stimuli, bei welchen entweder die Stimulusfrequenz (Iwamoto et al., 1996) oder die Stimulusorientierung (Kasper et al., 1988a) konstant gehalten wurde. Eine umfangreiche Untersuchung mit vestibulären Stimuli, die sowohl in ihrer Orientierung als auch in ihrer Frequenz variiert wurden, gibt es noch nicht. Ein Vergleich zwischen Neuronen der vestibulären Kerne und des FN ist somit nur eingeschränkt möglich.

In einer weiteren Studie zeigte Yakushin et al. (1999), dass zentrale Otolithen Neurone der lateralen und inferioren vestibulären Kerne konvergenten Input von den Kanälen erhalten. Einige Zellen besaßen sogar einen Eingang aus dem Sakculus. Den besten Vergleich mit Neuronen der vestibulären Kerne ermöglicht die Studie von Kasper et al. (1988a). Da hier ein ähnlicher Schaukelstimulus und

experimenteller Aufbau verwendet wurde, lassen sich die Ergebnisse relativ gut vergleichen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass diese Experimente nicht an Affen sondern an betäubten und dezerebrierten Katzen durchgeführt wurden. Des weiteren wurden die Vorzugsorientierungen der Neurone nur bei maximal zwei verschiedenen Frequenzen bestimmt. Weitere Messungen bei verschiedenen Stimulusfrequenzen wurden dann entlang der so erhaltenen, eventuell gemittelten, Vorzugsorientierung vorgenommen. Eine Änderung der Vorzugsorientierung mit der Frequenz wurde vernachlässigt. Dies hat den Nachteil, dass etwaige komplexe Eigenschaften nicht erkannt werden können. Zum Beispiel kann aufgrund der fehlenden Messung senkrecht zur Vorzugsorientierung die tuning ratio TR, ein wichtiges Maß für das Vorliegen von STC, nicht berechnet werden. Das genaue Experiment wurde bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben. Im Rahmen dieser Einschränkungen lassen sich folgende Vergleiche anstellen:

- Die Entladungsraten von Neuronen in den vestibulären Kernen sind viel regulärer als von Neuronen des FN.
- Die Vorzugsorientierungen der gemessenen Neurone der vestibulären Kerne zeigen wie bei Neuronen des FN häufig in die Richtung der vertikalen Kanäle. Es gibt einige Neurone mit Vorzugsorientierungen in roll-Richtung, Pitch-Orientierungen sind dagegen selten.
- Die gemessenen Neurone der vestibulären Kerne lassen sich aufgrund ihrer Dynamik in der Vorzugsorientierung in drei Gruppen einteilen (siehe Abbildung 3.8): Neurone mit überwiegendem Otolitheninput, Neurone mit überwiegendem Bogenganginput und Neurone mit etwa gleichstarken Eingängen. Zu beachten ist hierbei jedoch die große Standardabweichung, welche auf eine höhere Variabilität der Dynamik der Neurone in den vestibulären Kernen im Vergleich zu FN-Neuronen hinweist. Allerdings könnte dies nur eine Folge der zu grob bestimmten Vorzugsorientierungen sein.

9.5 Mögliche funktionelle Bedeutung der FN-Neurone

Kasper et al. (1988b) zeigte in seiner Studie darüber hinaus, dass etwa die Hälfte der gemessenen VN-Neurone mit vestibulärem Eingang auch einen Nackeneingang besitzen. Dieser ist vor allem in Neuronen mit konvergenten Eingängen aus den Bogengängen und Otolithen präsent. Die Vorzugsorientierungen des vestibulären Eingangs und des Nackeneingangs zeigen häufig in die entgegengesetzte Richtung, so dass sich diese beiden Inputs bei einer Neigung des Kopfes gegenseitig inhibieren (siehe Abbildung 9.1). Die Dynamik des Nackeneingangs gleicht

dabei häufig der des vestibulären Eingangs, so dass sich die Signale in etwa auslöschen.

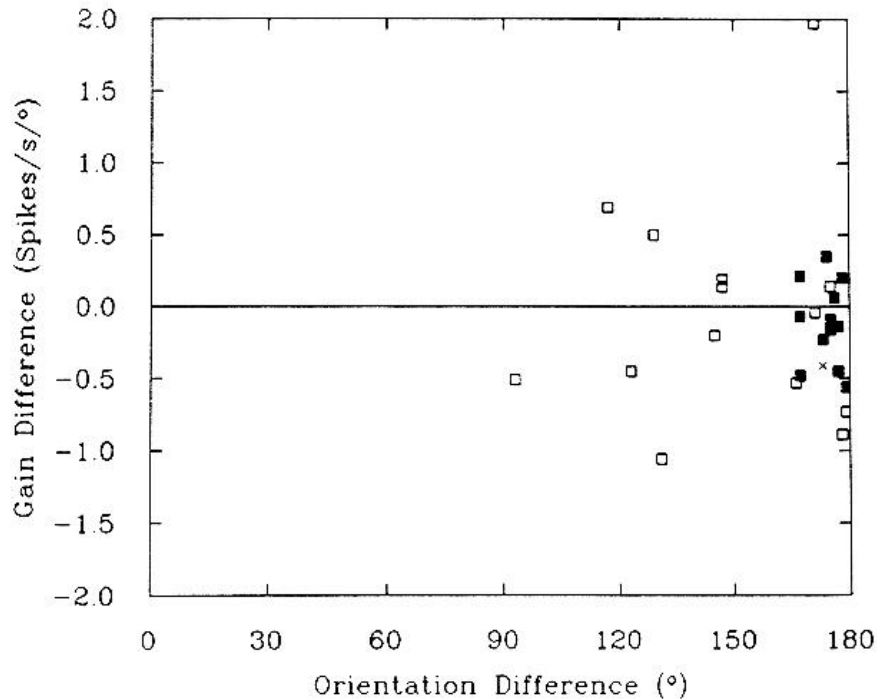


Abbildung 9.1: Aufgetragen sind die Unterschiede der Gains und Vorzugsorientierungen, welche aus vestibulärer Stimulation und Stimulation der Nackenmuskulatur bei einzelnen Neuronen gewonnen wurden. Ausgefüllte Quadrate: Neurone, deren Entladungsrates bei gleichzeitiger Stimulation (Rotation des Kopfes) nicht moduliert war. Offene Quadrate: Bei diesen Neuronen war die Entladungsrates bei gleichzeitiger Stimulation etwas moduliert. Das mit einem Kreuz bezeichnete Neuron wurde nicht bei gleichzeitiger Stimulation getestet. Abbildung von Kasper et al. (1988b).

In einer anderen Studie untersuchte Manzoni et al. (1998) in dezerebrierten Katzen den Einfluss der Nackenmuskulatur auf die räumlichen Eigenschaften von vestibulospinalen Reflexen. Während statischer Körper-Kopf-Verkippen wurde der gesamte Körper des Tieres einem Wobblestimulus – zwei gleichzeitig stattfindende sinusförmige Schaukelbewegungen in roll- und pitch-Richtung mit einem Phasenunterschied von 90 Grad – von 0.15 Hz mit einer Amplitude von 10 Grad ausgesetzt. Durch gleichzeitige EMG-Ableitungen aus dem Trizeps brachii konnte seine Vorzugsorientierung, d.h. die Orientierung des vestibulären Stimulus, bei dem der Trizeps brachii maximal reagiert, bestimmt werden. Auf diese Art konnte gezeigt werden, dass die maximale Aktivierung des Trizeps brachii immer

in derselben Richtung bezüglich der Körperposition, unabhängig von der Kopfposition und der damit verbundenen vestibulären Stimulation, erfolgt. Die zur Modifikation dieses vestibulospinalen Reflexes notwendige Information stammt vermutlich aus der Nackenmuskulatur.

Des weiteren konnte Manzoni et al. in der Studie zeigen, dass die Verschiebung der Vorzugsorientierung des Trizeps brachii bei Körper-Kopf-Verkipnungen durch Inaktivierung der ipsilateralen, cerebellaren, anterioren Vermis, mittels einer lokalen Mikroinjektion des GABA_A Agonisten Muscimol, reduziert oder sogar unterdrückt wird. Er folgerte daraus, dass die anteriore, cerebellare Vermis an der sensomotorischen Transformation beteiligt ist, welche die vestibulären Signale in die spinalen Signale umwandelt.

Die Purkinje-Zellen der anterioren, cerebellaren Vermis projizieren nun inhibitorisch auf Neurone des FN. Es ist somit naheliegend anzunehmen, dass auch die rein vestibulären Neurone im FN an dieser sensomotorischen Transformation beteiligt sind. Dies wäre in weiteren Untersuchungen zu klären.

Ein weiterer Anhaltspunkt über die Rolle vestibulärer FN-Neurone ergibt sich daraus, dass sich, wie bereits angesprochen, zwei inhibierende Otolitheneingänge des regulären und irregulären Typs bei niedrigen Frequenzen wie ein Differenzierer verhalten. Der FN könnte somit Teil eines nichtlinearen Netzwerks sein, welches unter Verwendung der Signale aus den Otolithen und Kanälen ein Winkelgeschwindigkeitssignal extrahiert (Angelaki et al., 1999, Mergner et al., 1999). Ein solches Signal wäre gut zur Kontrolle der aufrechten Haltung geeignet.

Kapitel 10

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie ist es, die Rolle des Kleinhirns bei der Verarbeitung vestibulärer Signale besser zu verstehen. Entsprechend wurden in dem Experiment, auf welchem diese Arbeit aufbaut, Einzelzelleitungen rein vestibulärer Neurone im rostralen Nucleus fastigii von Affen (*Macaca mulatta*) durchgeführt. Die Affen wurden in einer Schaukelvorrichtung bei verschiedenen Frequenzen (0.06 – 1.4 Hz) und Orientierungen in vertikalen Ebenen einer sinusförmig vestibulären, passiven Stimulation unterzogen. Innerhalb einer Messung wurde hierbei die Stimulusfrequenz konstant gehalten, während die Stimulusorientierung langsam um 180 Grad gedreht wurde.

In einem ersten Schritt wurden die 195 Messungen aus 28 Neuronen systemtheoretisch vorverarbeitet. Hierzu wurde hergeleitet, wie das Antwortsignal einer Messung bei dem gegebenen Stimulus unter der Annahme linearer spatio-temporaler Konvergenz, d.h. Konvergenz peripherer vestibulärer Afferenzen mit unterschiedlichen räumlichen und zeitlichen Eigenschaften, aussehen sollte. Mit der so erhaltenen Gleichung wurden die gemessenen neuronalen Entladungsraten gefittet. Es konnte dabei gezeigt werden, dass sich ein Großteil der Messungen gut fitten lässt. Die Neurone verhalten sich somit bei konstanter Stimulusfrequenz im allgemeinen wie lineare STC-Neurone. In Übereinstimmung mit Siebold et al. (1999) konnten dabei einige komplexe Eigenschaften der Neurone beobachtet werden. In vielen Messungen gibt es keine Stimulusorientierung, bei welcher der Gain verschwindet. Die Phasendifferenz zwischen Entladungsrate und Stimulus ändert sich hierbei langsam aber stetig mit der Stimulusorientierung. Bei einigen Neuronen konnte auch eine starke Abhängigkeit der Vorzugsorientierung von der Stimulusfrequenz beobachtet werden. Des Weiteren ist die Phase in Richtung der Vorzugsorientierung oft stark frequenzabhängig.

Darüber hinaus konnte mit dieser Fitprozedur zum ersten Mal gezeigt werden, dass der FN vermutlich einen Eingang aus dem Sakkulus erhält. Da der Sakkulus jedoch bei den verwendeten kleinen Stimulusamplituden nur wenig stimuliert

wird, sollte dieses Ergebnis in zukünftigen Experimenten bei größeren Stimulusamplituden überprüft werden.

Im Folgenden wurden 10 Messungen bei den Frequenzen 0.06 Hz und 0.1 Hz mit einem schlechten Signal-Rausch Verhältnis (geringer dynamischer Input, wenig Stimulusperioden) herausgenommen, so dass sich die Gesamtzahl der Messungen auf 185 reduzierte.

Im nächsten Verarbeitungsschritt konnte gezeigt werden, dass sich die neuronalen Entladungsraten von 22 der 28 Neurone durch eine lineare Summation der Signale aus den Bogengängen und Otolithen fitten lassen. Die Qualität der Fits war bei den meisten Neuronen nur dann gut, wenn von einem Bogengangs- und zwei Otolitheneingängen, einem regulären und einem irregulären, ausgegangen wurde. Die Verwendung von nur einem Otolitheneingang führte im allgemeinen zu schlechten Fitergebnissen. Hierbei war es egal, welcher Art der Otolitheneingang – regulär, irregulär oder eine Mischung beider Typen – war. Die so berechneten Vorzugsorientierungen der Eingänge zeigten im allgemeinen entweder in etwa in die gleiche (Kanal- und reguläre Otolithenafferenz) oder entgegengesetzte (irreguläre Otolithenafferenz) Richtung. Hierdurch wurde eine mögliche Erklärung für das Zustandekommen der obigen, bis dahin unverstandenen komplexen Eigenschaften gewonnen.

Unter der Annahme einer einfach gestalteten, zentralen, linearen Nachverarbeitung konnten noch vier weitere Neurone gefittet werden.

Im Folgenden konnte eine relativ einfache systemtheoretische Beschreibung der Neurone durch zwei senkrecht aufeinanderstehende Transferfunktionen mit je fünf Parametern gefunden werden. 25 der 28 Neurone des FN können hierdurch im gesamten Frequenz- und Orientierungsbereich als lineare STC-Neurone beschrieben werden.

Im letzten Teil der Arbeit konnte in einer Computersimulation gezeigt werden, dass bereits eine lineare Summation der Signale aus den Bogengängen und Otolithen genügt, um ein simuliertes zweidimensionales Pendel aufrecht zu halten, d.h. seine subjektive Vertikale zu bestimmen. Das sich im Gravitationsfeld befindliche Pendel besitzt in seinem Kopf (oberes Ende) simulierte Bogengänge und Otolithen. Diese geben ihre Signale direkt an simulierte Muskeln an seinem unteren Ende weiter. Diese einfache Rückkopplung genügt bereits, um dem simulierten Pendel im Gravitationsfeld die aufrechte Haltung zu ermöglichen und Störungen in Form von äußeren Kräften entgegenzuwirken.

Kapitel 11

Glossar

- B - Bogengang
- FN - Nucleus fastigii
- I_O - Otolitheninhibition
- LARP - Ebene des linken anterioren und rechten posterioren Kanals
- NVO - null-vector orientation (Richtung senkrecht zur Vorzugsorientierung)
- O_i - irreguläre Otolithenafferenz
- O_r - reguläre Otolithenafferenz
- RALP - Ebene des rechten anterioren und linken posterioren Kanals
- RVO - response-vector orientation (Vorzugsorientierung)
- STC - spatio-temporal convergence
- TR - tuning ratio
- VN - vestibuläre Kerne

Literaturverzeichnis

- [1] D. E. Angelaki. Dynamic polarization vector of spatially tuned neurons. *IEEE Trans Biomed Eng*, 38(11):1053–1060, 1991.
- [2] D. E. Angelaki and J. D. Dickman. Spatiotemporal processing of linear acceleration: primary afferent and central vestibular responses. *J. Neurophysiol.*, 84(4):2113–2132, 2000.
- [3] D.E. Angelaki, M.Q. McHenry, J.D. Dickman, S.D. Newlands, and B.J. Hess. Computation of inertial motion: neural strategies to resolve ambiguous otolith information. *J. Neurosci.*, 19(1):316–327, 1999.
- [4] D.E. Angelaki, A.A. Perachio, M.J. Mustari, and C.L. Strunk. Role of irregular otolith afferents in the steady-state nystagmus during off-vertical axis rotation. *J. Neurophysiol.*, 68(5):1895–1900, 1992.
- [5] D.M. Armstrong and R.F. Schild. An investigation of the cerebellar cortico-nuclear projections in the rat using an autoradiographic tracing method. i. projections from the vermis. *Brain Res.*, 141:1–19, 1978.
- [6] J. Baker, J. Goldberg, G. Hermann, and B. Peterson. Optimal response planes and canal convergence in secondary neurons in vestibular nuclei of alert cats. *Brain Research*, 294:133–137, 1984a.
- [7] J. Baker, J. Goldberg, G. Hermann, and B. Peterson. Spatial and temporal response properties of secondary neurons that receive convergent input in vestibular nuclei of alert cats. *Brain Research*, 294:138–143, 1984b.
- [8] A. Brodal. *Anatomy of the vestibular nuclei and their connections*, volume VI/I. Springer, Berlin, 1974.
- [9] A. Brodal and B. Hoivik. Site and mode of termination of primary vestibulo-cerebellar fibers in the cat. an experimental study with silver impregnation methods. *Arch. Ital. Biol.*, 102:1–21, 1964.
- [10] A. Brodal and O. Pompeiano. The vestibular nuclei in the cat. *J. Anat.*, 91:438–454, 1957.

-
- [11] I.N. Bronstein and K.A. Semendjajew. *Taschenbuch der Mathematik*. B.G. Teubner, Leipzig, 1989.
- [12] U. W. Buettner, U. Büttner, and V. Henn. Transfer characteristics of neurons in the vestibular nuclei of the alert monkey. *J. Neurophysiol.*, 41:1614–1628, 1978.
- [13] U. Büttner, A.F. Fuchs, G. Markert-Schwab, and P. Buckmaster. Fastigial nucleus activity in the alert monkey during slow eye and head movements. *J. Neurophysiol.*, 65:1360–1371, 1991.
- [14] U. Büttner and W. Waespe. Vestibular nerve activity in the alert monkey during vestibular and optokinetic nystagmus. *Exp. Brain Res.*, 41:310–315, 1981.
- [15] F. Duensing and K.P. Schaefer. Die aktivität einzelner neurone im bereich der vestibulariskerne bei horizontalbeschleunigungen unter besonderer berücksichtigung des vestibulären nystagmus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 198:225–252, 1958.
- [16] Cesar Fernandez and Jay M. Goldberg. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. ii. response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *Journal of Neurophysiology*, 34(4):661–675, 1971.
- [17] Cesar Fernandez and Jay M. Goldberg. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. i. response to static tilts and to long-duration centrifugal force. *Journal of Neurophysiology*, 39(5):970–984, 1976a.
- [18] Cesar Fernandez and Jay M. Goldberg. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. ii. directional selectivity and force-response relations. *Journal of Neurophysiology*, 39(5):985–995, 1976b.
- [19] Cesar Fernandez and Jay M. Goldberg. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. iii. response dynamics. *Journal of Neurophysiology*, 39(5):996–1008, 1976c.
- [20] A. F. Fuchs and J. Kimm. Unit activity in vestibular nucleus of the alert monkey during horizontal angular acceleration and eye movement. *J. Neurophysiology*, 38:1140–1161, 1975.
- [21] A. F. Fuchs, F. R. Robinson, and A. Straube. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. i. neuronal discharge patterns. *J. Neurophysiology*, 70:1723–1740, 1993.

-
- [22] R. R. Gacek. The course and central terminations of first order neurons supplying vestibular end organs in the cat. *Acta Oto-Laryngol. Suppl.*, 254:1–66, 1969.
- [23] R. R. Gacek and M. Lyon. Localisation of vestibular efferent neurons in the kitten with horseradish peroxidase. *Acta Oto-Laryngol.*, 77:92–101, 1974.
- [24] E. P. Gardner and A. F. Fuchs. Single-unit responses to natural vestibular stimuli and eye movements in deep cerebellar nuclei of the alert rhesus monkey. *J. Neurophysiology*, 38:627–649, 1975.
- [25] Jay M. Goldberg and Cesar Fernandez. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. i. resting discharge and response to constant angular accelerations. *Journal of Neurophysiology*, 34(4):635–660, 1971a.
- [26] Jay M. Goldberg and Cesar Fernandez. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. iii. variations among units in their discharge properties. *Journal of Neurophysiology*, 34(4):676–684, 1971b.
- [27] Jay M. Goldberg and Cesar Fernandez. Efferent vestibular system in the squirrel monkey: anatomical location and influence on afferent activity. *Journal of Neurophysiology*, 43:986–1025, 1980.
- [28] J.M. Goldberg, S.M. Highstein, A.K. Moschovakis, and C. Fernandez. Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in the vestibular nuclei of the squirrel monkey. i. an electrophysiological analysis. *J Neurophysiol*, 58(4):700–718, 1987.
- [29] H. Goldstein. *Klassische Mechanik*. AULA-Verlag, Wiesbaden, 1991.
- [30] C. Helmchen, A. Straube, and U. Büttner. Saccade-related activity in the fastigial oculomotor region of the macaque monkey during spontaneous eye movements in light and darkness. *Exp. Brain Res.*, 98:474–482, 1994.
- [31] B. J. Hess and Dora E. Angelaki. Modelling spatiotemporal properties of directionally sensitive multi-input single-output systems. *Biological Cybernetics*, 69:407–414, 1993.
- [32] S. M. Highstein and H. Reisine. Synaptic and functional organization of vestibulo-ocular reflex pathways. *Prog. Brain Res.*, 50:431–442, 1979.
- [33] Y. Iwamoto, S.I. Perlmutter, J.F. Baker, and B.W. Peterson. Spatial coordination by descending vestibular signals. 2. response properties of medial and lateral vestibulospinal tract neurons in alert and decerebrate cats. *Exp. Brain Res.*, 108(1):85–100, 1996.

-
- [34] Eric R. Kandel, James H. Schwartz, and Thomas M. Jessell. *Principles of Neuronal Science*. McGraw-Hill, New York, vierte edition, 2000.
- [35] J. Kasper, R.H. Schor, and V.J. Wilson. Response of vestibular neurons to head rotations in vertical planes. i. response to vestibular stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 60(5):1753–1764, 1988a.
- [36] J. Kasper, R.H. Schor, and V.J. Wilson. Response of vestibular neurons to head rotations in vertical planes. ii. response to neck stimulation and vestibular-neck interaction. *Journal of Neurophysiology*, 60(5):1765–1778, 1988b.
- [37] J. Kasper, R.H. Schor, and V.J. Wilson. Neck-vestibular interaction in the vestibular nuclei. *Acta Otolaryngol*, 468:137–139, 1989.
- [38] E. L. Keller and B. Y. Kamath. Characteristics of head rotation and eye movement related neurons in alert monkey vestibular nucleus. *Brain Res.*, 100:182–187, 1975.
- [39] S. B. Khalsa, R. D. Tomlinson, D. W. Schwarz, and J. P. Landolt. Vestibular nuclear neuron activity during active and passive head movement in the alert rhesus monkey. *Journal of Neurophysiology*, 57:1484–1497, 1987.
- [40] J. F. Kleine, A. Wilden, C. Siebold, S. Glasauer, and U. Büttner. Linear spatio-temporal convergence in vestibular neurons of the primate nucleus fastigii. *NeuroReport*, 10:1–7, 1999.
- [41] N. Kotchabhakdi and F. Walberg. Cerebellar afferent projections from the vestibular nuclei in the cat: an experimental study with the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.*, 31:591–604, 1978.
- [42] H. Kuchling. *Taschenbuch der Physik*. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt/Main, 1988.
- [43] E. Malcolm and Jones G. Melvill. A quantitative study of vestibular adaptation in humans. *Acta Oto-Laryngol.*, 70:126–135, 1970.
- [44] D. Manzoni, O. Pompeiano, and P. Andre. Neck influences on the spatial properties of vestibulospinal reflexes in decerebrate cats: role of the cerebellar anterior vermis. *J. Vest. Res.*, 8(4):283–297, 1998.
- [45] H. Marko. *Systemtheorie; Methoden und Anwendungen für ein- und mehrdimensionale Systeme*. Springer, Berlin, 1995.

-
- [46] R.A. McCrea, A. Strassmann, and S.M. Highstein. Anatomical and physiological characteristics of vestibular neurons mediating the vertical vestibulo-ocular reflexes in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.*, 264:571–594, 1987.
- [47] T. Mergner and S. Glasauer. A simple model of vestibular canal-otolith signal fusion. *Ann N Y Acad Sci*, 871:430–434, 1999.
- [48] T. Mergner, W. Huber, and W. Becker. Vestibular-neck interaction and transformation of sensory coordinates. *J. Vestib. Res.*, 7(4):347–367, 1997.
- [49] H. Noda, S. Sugita, and Y. Ikeda. Afferent and efferent connections of the oculomotor region of the fastigial nucleus in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, 302:330–348, 1990.
- [50] Y. Ogawa, K. Kushiro, M. Zakir, H. Sato, and Y. Uchino. Neuronal organization of the utricular macula concerned with innervation of single vestibular neurons in the cat. *Neurosci. Lett.*, 278(1-2):89–92, 2000.
- [51] D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, L.C. Katz, A.-S. LaMantia, and J.O. McNamara. *Neuronale Netze*. Addison Wesley, New York, 1991.
- [52] D.A. Robinson. Adaptive gain control of vestibulo-ocular reflex by the cerebellum. *J. Neurophysiol.*, 39:954–969, 1976.
- [53] H.G. Schlosser, W.O. Guldin, and O.J. Grüsser. Tuning in caudal fastigial nucleus units during natural and galvanic labyrinth stimulation. *Neuroreport*, 12(7):1443–1447, 2001.
- [54] C. Siebold, E. Anagnostou, S. Glasauer, L. Glonti, J. F. Kleine, T. Tchelidze, and U. Büttner. Canal-otolith interaction in the fastigial nucleus of the alert monkey. *Exp. Brain Res.*, 136(2):169–178, 2001.
- [55] C. Siebold, L. Glonti, S. Glasauer, and U. Büttner. Rostral fastigial nucleus activity in the alert monkey during three dimensional passive head movements. *J. Neurophysiol.*, 77:1432–1446, 1997.
- [56] C. Siebold, J. F. Kleine, L. Glonti, T. Tchelidze, and U. Büttner. Fastigial nucleus activity during different frequencies and orientations of vertical vestibular stimulation in the monkey. *J. Neurophysiol.*, 82:34–41, 1999.
- [57] J. Voogd, N. M. Gerrits, and T. J. Ruigrok. Organization of the vestibulo-cerebellum. *Ann. NY Acad. Sci.*, 781:553–579, 1996.
- [58] S.B. Yakushin, T. Raphan, and B. Cohen. Spatial properties of otolith units recorded in the vestibular nuclei. *Ann N Y Acad Sci*, 871:458–462, 1999.

- [59] W. Zhou, B.F. Tang, and W.M. King. Responses of rostral fastigial neurons to linear acceleration in an alert monkey. *Exp Brain Res*, 139(1):111–115, 2001.

Lebenslauf

Andreas Wilden
Diplom-Physiker
geboren am 21.08.1967
in München

Wintersteinstr. 74
80933 München
Tel.: 089-3146273
Email: andreas.wilden@gmx.net

Familienstand: ledig; keine Kinder

Promotion in Humanbiologie

seit 10.98 Ludwig-Maximilians-Universität, München,
Neurologische Forschung, Klinikum Großhadern,
Mitglied des DFG Graduiertenkolleg: Sensorische Interaktion
in biologischen und technischen Systemen

Studium der Physik

10.92 – 07.98 Ludwig-Maximilians-Universität, München,
Diplomarbeit im Bereich der Biophysik künstlicher neuronaler
Netze
Abschluss: Diplom-Physiker mit der Note *sehr gut*

Zivildienst

08.91 – 10.92 Stiftung Pfennigparade, München

Zweiter Bildungsweg

09.90 – 07.91 Städt. Marian-Batko-Berufsoberschule, München
Ausbildungsrichtung: Technik
Abschluss: Fachgebundene Hochschulreife
09.89 – 08.90 Staatliche Fachoberschule München
Ausbildungsrichtung: Technik
Abschluss: Fachhochschulreife

Auslandsaufenthalt

09.88 – 07.89 Tätigkeit als Au Pair in den USA

Weitere Berufsausbildungen

09.86 – 08.88 Rischarts Backhaus, München
Ausbildung zum Konditor

Abschluss: Geselle

09.84 – 08.86 Rischarts Backhaus, München
Ausbildung zum Bäcker

Abschluss: Geselle

Schule

1980 – 1984 Elly-Heuss-Realschule, München
Abschluss: Mittlere Reife

1978 – 1980 Besuch der Hauptschule, München

1974 – 1978 Besuch der Grundschule, München

Berufstätigkeit

01.98 – 09.98 Fa. Siemens, München
Freiberuflicher Referent in Informatikkursen

Werkstudententätigkeit

05.96 – 08.96 Fa. Siemens, München
C-Programmierung

03.96 – 04.96 Fa. Siemens, München
HTML- und CGI-Programmierung

Danksagung

Diese Arbeit entstand am Institut für Medizin an der Ludwig–Maximilians–Universität München in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Ulrich Büttner. Ich möchte ihm herzlich danken für die gute Zusammenarbeit und seinen vielen wertvollen Anregungen und Beiträgen, insbesondere zum Verfassen dieser Arbeit.

Meinem zweiten Betreuer, Dr. Stefan Glasauer, möchte ich für die sehr gute und konstruktive Zusammenarbeit danken.

Sämtlichen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe möchte ich herzlichst für die schöne Arbeitsatmosphäre und die fruchtbaren Diskussionen danken.

Ein ganz besonders herzliches Dankeschön gilt auch meiner Lebenspartnerin Jessica Lederer und meiner Mutter Eva Wilden. Jessica danke ich für das mühsame Korrekturlesen nach Rechtschreib- und Grammatikfehlern. Meiner Mutter danke ich dafür, dass sie mir durch ihre Unterstützung das Studium der Physik erst ermöglicht hat und somit auch zur Grundlage dieser Promotion wesentlich beigetragen hat.

