

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik mit Friedrich-Baur-Institut
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN)

Neuronale Korrelate vestibulärer Stimulation

Dissertation

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Marlene Moser

aus Graz, Österreich

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Marianne Dieterich

Mitberichterstatter: PD Dr. Viktor Arbusow
Prof. Dr. Sandra Becker-Bense

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Matthias Ertl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einführung	5
1.1 Das vestibuläre System	5
1.1.1 Funktionsweise des vestibulären Systems	5
1.1.2 Bisherige Erkenntnisse über den vestibulären Kortex	9
1.1.3 Methoden zur Untersuchung des vestibulären Systems	10
1.1.3.1 Klinische/ Diagnostische Methoden	10
1.1.3.2 Methoden in der Forschung	10
1.1.3.3 Bisherige Studien zum kortikalen vestibulären Netzwerk	11
1.2 Die Elektroenzephalographie als Methode zur Darstellung kortikaler Aktivität	19
1.2.1 Grundlagen	19
1.2.2 Evozierte Potentiale	20
1.2.2.1 Grundlagen und Anwendung von sensorisch evozierten Potentialen	21
1.2.2.2 Average – Verfahren	21
1.2.2.3 Auswertung und Interpretation von somatosensorisch evozierten Potentialen (SEPs)	21
1.2.3 Bisherige EEG – Studien zum vestibulären System	23
2 Durchführung des Experiments	25
2.1 Motivation und Zielsetzung	25
2.2 Material und Methoden	26
2.2.1 Probanden	26
2.2.2 Aufbau und Ablauf des Experiments	28
2.2.2.1 Die Bewegungsplattform	28
2.2.2.2 Anwendung der Bewegungsplattform	31
2.2.3 EEG – Aufzeichnung	34
2.2.4 EEG – Analyse	37
2.2.5 Evozierte Potentiale (Event Related Potentials – ERPs)	39
2.2.5.1 Zeit – Frequenz – Analyse	39
2.2.5.1.1 Die Wavelet – Transformation	40
2.2.5.1.2 Anwendung der Wavelet – Transformation (WT) im vorliegenden Experiment	40
2.2.6 Die EEG – Quellenanalyse	41
2.2.6.1 Das Problem bei der EEG – Quellenanalyse	41
2.2.6.2 Modelle zur Quellenanalyse	42
2.2.6.2.1 Dipolquellenanalyse	42
2.2.6.2.2 Strahlformung (Beamforming)	42
2.2.6.2.3 Low resolution electromagnetic tomography (LORETA)	43
2.2.6.2.3.1 Anwendung der LORETA im vorliegenden Experiment	45
3 Ergebnisse	47
4 Diskussion	61
4.1 Übersicht	61
4.2 Vestibulär evozierte Potentiale (VestEPs)	61
4.3 Quellenlokalisierung	65

4.4 Area CSv als multisensorische Schnittstelle zur Verarbeitung und Integration vestibulärer Reize	66
4.5 Beta-Aktivitäten	67
4.6 Einschränkungen	68
4.7 Klinische Anwendung	69
5 Zusammenfassung und Ausblick	71
6 Literaturverzeichnis	73
7 Abbildungsverzeichnis	87
8 Anhang	89
8.1 Danksagung	89

1. Einführung

1.1 Das vestibuläre System

Nach der Einteilung von Aristoteles gibt es fünf klassische sensorische Systeme, nämlich das visuelle, olfaktorische, akustische, gustatorische und den Tastsinn. Diese Sinnesmodalitäten wurden dann um die Propriozeption, den Temperatursinn, die Nozizeption sowie den Gleichgewichtssinn ergänzt.

Das Gleichgewichtssystem oder auch vestibuläre System ist Teil des Innenohrs und eng mit dem motorischem sowie dem okulomotorischen System verknüpft. Dadurch gewährleistet es die Stabilisierung der Augen- und Körperhaltung sowie die Koordination von Blick- und Körperbewegungen. Eine bedeutende Rolle spielt das vestibuläre System auch für die visuelle Wahrnehmung während rascher Kopfbewegungen. Durch reflektorische, der Bewegungsrichtung entgegengesetzte, Augenbewegungen, welche als vestibulookulärer Reflex (VOR) bezeichnet werden. Sie stabilisieren das Blickziel auf der Retina und ermöglichen damit ein scharfes Sehen. Vestibuläre Informationen werden für eine aufrechte Körperhaltung und koordinierte Bewegungen im dreidimensionalen Raum benötigt. Zudem ist das Gleichgewichtssystem wesentlich an der Orientierung, dem räumlichen Denken und der Navigation beteiligt (Dieterich & Brandt, 2015).

Der stimulierende Reiz für das Gleichgewichtssystem sind translatorische und rotatorische Beschleunigungen sowie Positionsänderungen des Kopfes relativ zum Gravitationsfeld der Erde. Diese werden mit Hilfe der beiden Makulaorgane (Utrikulus und Sakkulus) und der drei Bogengängen detektiert.

Die Informationen aus dem Gleichgewichtssystem, dem visuellen System und den Propriozeptoren bilden die Grundlage für die Koordination und Ausführung verschiedener Bewegungen.

1.1.1 Funktionsweise des vestibulären Systems

Die für das Gleichgewichtssystem bedeutsamen funktionell-anatomischen Korrelate sind die Makulaorgane, Sakkulus und Utrikulus, sowie die drei Bogengänge.

Der adäquate Reiz für das Gleichgewichtssystem sind einerseits die Translationsbewegungen, welche von den Makulaorganen wahrgenommen werden, und andererseits die Rotationsbeschleunigungen, die die Bogengänge stimulieren. Die von den Makulaorganen detektierten Translationsbeschleunigungen führen an den Haarzellen zu Scherkräften, welche zu einer Modulation der Feuerrate der Neurone führen. Einfachstes Beispiel hierfür wäre das Anfahren oder Bremsen beim Autofahren. Neben dieser dynamischen Funktion haben die Makulaorgane auch noch statische Funktionen. Diese befähigen die Otolithenorgane Lageänderungen des Kopfes im Gravitationsfeld der Erde, in allen drei Achsen wahrzunehmen (Angelaki & Yakusheva, 2009). Entsprechend ihrer anatomischen Lage bei aufrechter Körperhaltung (Macula utriculi waagrecht, Macula sacculi senkrecht) detektiert der Utrikulus horizontale, der Sakkulus vertikale Linearbeschleunigungen. Interessant dabei ist, dass sich 70% der sensorischen Zellen des vestibulären Systems in den Makulaorganen und nur 30% der sensorischen Zellen in den Bogengängen befinden. Neben dieser Tatsache wird die Bedeutung der Makulaorgane noch deutlicher, wenn man deren Informationsgewinn aus den peripheren Sinneszellen betrachtet. So stammen 60% aller Afferenzen des Gleichgewichtssystems aus Sakkulus und Utrikulus und nur 40% der Afferenzen aus den drei Bogengängen (Baloh & Honrubia, 2001).

Anders als die Makulaorgane werden die Bogengänge (Ductus semicirculares) durch Winkelbeschleunigungen des Kopfes um eine Achse, die senkrecht zur Bogengangsebene steht, erregt. Die drei Bogengänge sind darum so angeordnet, dass sie fast senkrecht zueinander stehen und dadurch Winkelbeschleunigungen in allen drei Raumebenen erfasst werden können. Offenbar sorgte die Evolution dafür, dass die Ductus semicirculares beim Menschen so angeordnet sind, dass der vordere und hintere Bogengang in der so genannten RALP- („right anterior left posterior“) und der LARP- (left anterior right posterior“) Ebene (Abbildung 1) zu Liegen kommen und sich somit in einer optimalen Stimulationsposition befinden (Siebold et al., 1999). Der laterale Bogengang liegt bei aufrechter Körperposition in einer der Horizontalebene um 30° nach hinten gekippten Ebene und ermöglicht die Registrierung von Rotationen um die Körperlängsachse.

Diese werden durch Auslenkung der Haarzellen, welche die Sinneszellen im vestibulären System darstellen, erfasst.

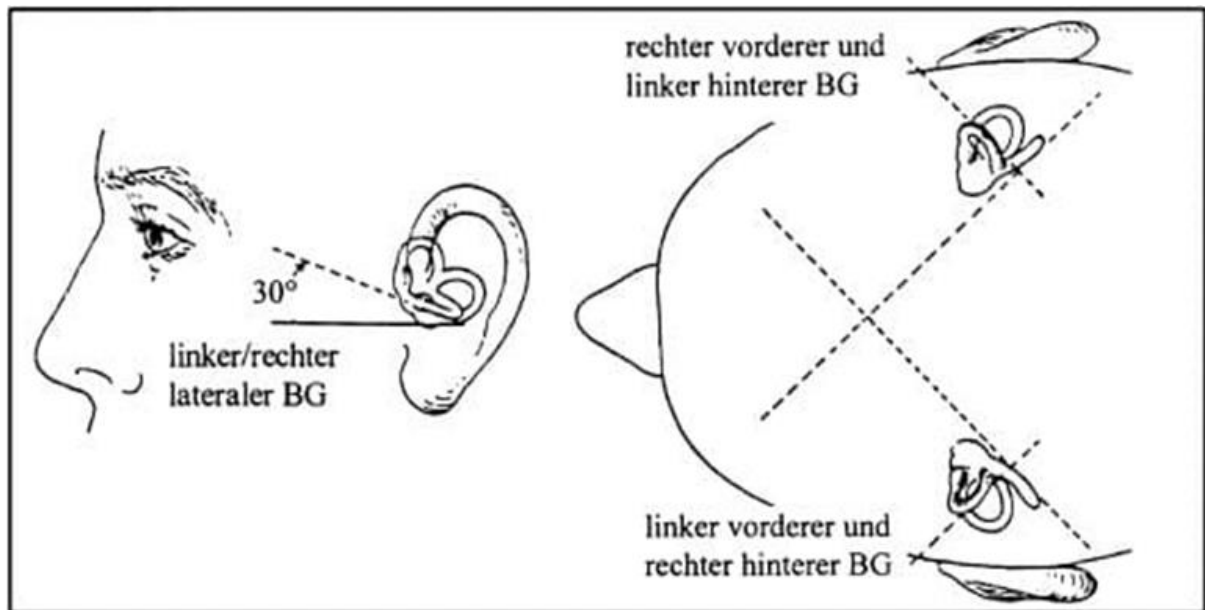


Abbildung 1: Darstellung der Lage der Bogengänge sowie der LARP- und RALP-Ebene. Die LARP-Ebene verläuft entlang der Richtung des linken anterioren und des rechten posterioren Bogengangs, die RALP-Ebene entlang des rechten anterioren und linken posterioren Bogengangs.

(Abbildung aus (Fetter, 2010))

Diese Haarzellen ragen in eine gallertige Masse hinein welche durch Beschleunigungen, gemäß der Trägheit, ausgelenkt werden. Der so entstehende mechanische Reiz wird nun von den Haarzellen in ein elektrisches Aktionspotenzial umgewandelt (mechanoelektrische Transduktion). Je nachdem in welche Richtung die Sinneszellen ausgelenkt werden, kommt es hierbei zu einer Hyper- oder einer Hypopolarisation, die in einer verminderten oder vermehrten Transmitterausschüttung resultiert und die Impulsrate der Nervenfasern entsprechend erhöht oder verringert (Abbildung 2). Je nach Kopfstellung und Art der Änderung der Beschleunigung werden also unterschiedliche Haarzellen erregt oder gehemmt. Hieraus resultiert ein ganz spezifisches Aktivitätsmuster, das über die Nervenfasern des Nervus vestibularis, der mit dem Nervus cochlearis den achten Hirnnerv bildet, über den Kleinhirnbrückenwinkel in den Hirnstamm und somit in das ZNS weitergeleitet wird.

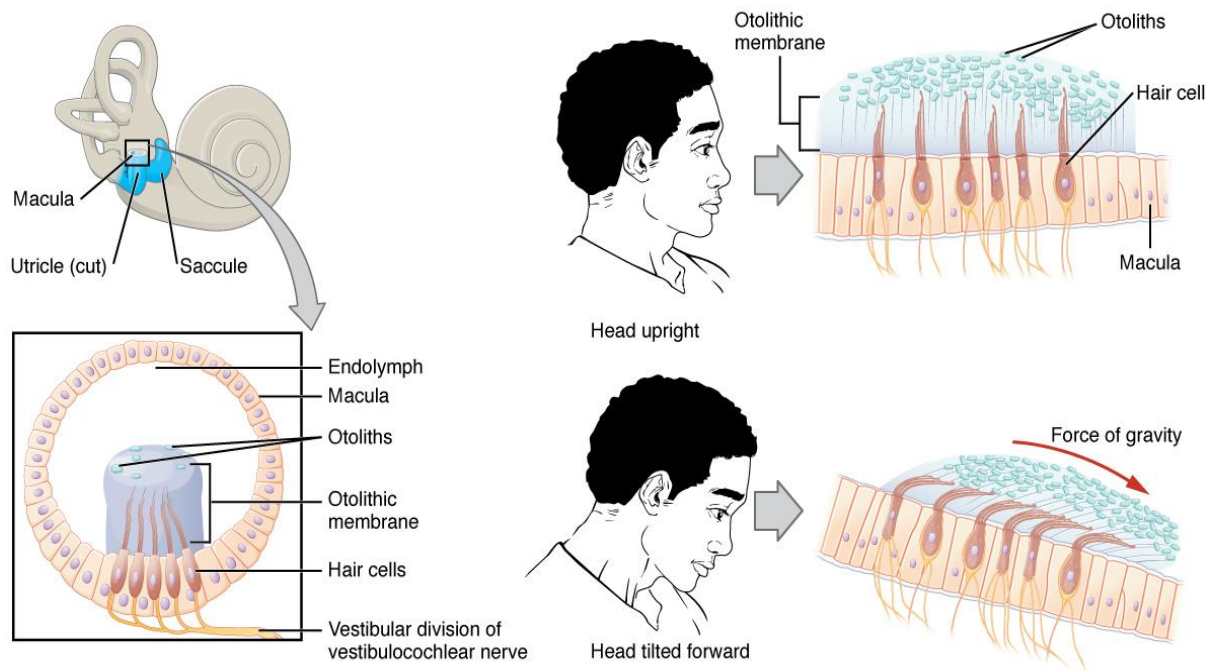


Abbildung 2: links. Vergrößerung der Makula; rechts oben. Ausrichtung der Sinneszellen in Ruhe; rechts unten. Auslenkung der Sinneszellen gemäß des Trägheitsgesetzes und Umwandlung des mechanischen Reizes in ein elektrisches Aktionspotential (mechanoelektrische Transduktion). Je nach Richtung der Auslenkung kommt es zur Hyper- oder Hypopolarisation der Sinneszellen mit einer vermehrten oder verminderten Transmitterausschüttung und einer erhöhten oder erniedrigten Nervenimpulsrate. (Abbildung nach philschatz; lecturio.de)

Durch multiple Verzweigungen der Nervenfasern ist jede Makula- und Bogengangsafferenz in verschiedenen Vestibulariskernen (superiorer, medialer, lateraler, inferiorer) verschaltet. In diesen werden neben den vestibulären Afferenzen auch sensorische Eingänge aus dem visuellen und dem sensomotorischen System und dem Zerebellum (Korte & Friedrich Jr., 1979), sowie propriozeptive Reize verarbeitet. Die Integration dieser Sinnesmodalitäten spielt insbesondere bei der posturalen Stabilität und der Bewegungskoordination eine große Rolle und ermöglicht so eine adäquate Motorik und Statik (Hobson & Scheibel, 1980). Das kann auch durch verschiedene Reflexe, wie dem Kopfpulstest (Halmagyi & Curthoys, 1988) zur Prüfung des vestibulookulären Reflexes, gezeigt werden.

Die Komplexität des vestibulären Systems wird durch die multiplen Verzweigungen der Nervenfasern der Makula- und Bogengangsafferenzen deutlich. Diese sind auf sekundäre vestibuläre Neurone in verschiedenen Vestibulariskernen verschaltet. Die Vestibulariskerne

ihrerseits bekommen außerdem weitere Afferenzen aus dem visuellen und dem somatosensorischen System. Andere Afferenzen gelangen aus dem Zerebellum zu den Vestibulariskernen, die somit die Integrationsstelle für mehrere Sinnesmodalitäten darstellen. Die Neurone der Vestibulariskerne wiederum projizieren in die Augenmuskelkerne, auf die Motoneurone der Skelettmuskulatur im Rückenmark, ins Zerebellum sowie in die kontralateralen Vestibulariskerne.

1.1.2 Bisherige Erkenntnisse über den vestibulären Kortex

Obwohl das vestibuläre System aus Sicht der Evolution deutlich älter ist als andere sensorische Systeme und Schwindel eines der am häufigsten berichteten Symptome in der Medizin darstellt, ist dieses System bisher noch nicht ausreichend erforscht.

So konnten zwar in verschiedenen tierexperimentellen und vestibulären Stimulationsstudien beim Menschen diverse, an der Verarbeitung vestibulärer Reize beteiligte Kortexareale identifiziert werden, ein sog. „primärer“ vestibulärer Kortex wurde jedoch bislang nicht eindeutig identifiziert. Dies liegt an der multisensorischen Integration in den bisher gefundenen kortikalen Arealen, was laut Definition die Bezeichnung als primären vestibulären Kortex unzulässig macht. Dieser ist dadurch definiert, dass ein primärer Kortex nur Afferenzen aus dem peripheren Sinnesorgan oder aus dem Thalamus erhält und diese modalitätsspezifisch für das jeweilige Sinnessystem verarbeitet (Haus & Berting-Hüneke, 2006). In diesem Zusammenhang ist der 1998 (Guldin & Grüsser, 1998) am Primaten beschriebene parietoinsulär vestibuläre Kortex (PIVC) zu nennen. Der PIVC, der sich am hinteren Inselpol befindet und auch schon mittels anatomischer und elektrophysiologischer Untersuchungen am Primaten identifiziert wurde (Grüsser et al. 1990), galt bisher als wichtige Integrationsstelle der verschiedenen multisensorischen Areale. Diese Erkenntnis und deren Gültigkeit in Bezug auf den menschlichen Kortex wurden durch diverse fMRT Studien überprüft. Die dabei beobachteten Änderungen der Aktivierungsmuster und das Ansprechen der hinteren Inselregion auf kalorische Reizung stützen die Annahme, dass der PIVC des Primaten das Korrelat zur hinteren Inselregion des menschlichen Kortex darstellt (Bense et al., 2005; Dieterich et al., 2003). Trotz dieser Erkenntnisse ist die Frage, ob es nun

einen primären vestibulären Kortex gibt (zu Eulenburg et al., 2012) oder nicht, bis heute nicht endgültig geklärt.

1.1.3 Methoden zur Untersuchung des vestibulären Systems

1.1.3.1 Klinisch/ Diagnostische Methoden

Neben einer ausführlichen Anamnese und einer körperlichen und neurologischen Untersuchung spielen vor allem neurophysiologische Untersuchungsmethoden wie die Posturographie, die Videookulographie, die Fundusphotographie, die Bestimmung der subjektiven Vertikalen, die Elektronystagmographie, vestibulär evozierte myogene Potenziale (VEMPs) des Sakkulus und Utrikulus, der Kopf Impuls Test sowie die kalorische Stimulation eine wichtige Rolle bei der Diagnostik des peripheren und zentralen vestibulären Systems (Brandt et al., 2013). Dabei kann oft durch eine eingehende neurologische Untersuchung auf die vorliegende Störung und deren Topographie geschlossen werden. Betrachtet werden dabei insbesondere die Körper- und Kopfhaltung, eine eventuell auftretende Fallneigung, die Stellung der Augen, die Augenmotilität sowie Gang- und Standproben. Auch die Untersuchung des vestibulookulären Reflexes und des optokinetischen Nystagmus spielen eine wichtige Rolle. Mit Hilfe dieser Untersuchungen ist es dem Kliniker häufig möglich, bereits eine Diagnose zu stellen. Nachteil dabei ist allerdings, dass die meisten dieser Techniken auf eine gute Mitarbeit des Patienten angewiesen sind. Eine objektive Darstellung vestibulärer Erkrankungen wie Morbus Meniere, Neuritis vestibularis oder Schwindel bei benignem peripherem Lagerungsschwindel ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht in jedem Fall eindeutig möglich (Brandt et al., 2013).

1.1.3.2 Methoden in der Forschung

Neben den Methoden zur Untersuchung des vestibulären Systems im klinischen Kontext gibt es weitere, eher zur Untersuchung grundlagenwissenschaftlicher Fragestellung verwendeter Methoden. Hierzu zählen vor allem die bildgebenden Verfahren der Positronen-emissionstomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Beide Verfahren erlauben es nicht-invasiv, Vorgänge im Gehirn mit guter räumlicher

Auflösung zu untersuchen. Aufgrund der Tatsache, dass bildgebende Verfahren Bewegungen unmöglich machen, sind Experimente in MR- oder PET-Scannern auf artifizielle vestibuläre Stimuli angewiesen. Die wichtigsten zu nennenden Verfahren sind dabei die galvanisch vestibuläre Stimulation (GVS), bei der der Nervus vestibularis elektrisch gereizt wird (Cyrán et al., 2016; Smith et al., 2012), die Kalorik, also die Reizung des horizontalen Bogengangs mittels Kalt- und Warmwasserspülungen (Brandt & Dieterich, 1999), die magnetisch vestibuläre Stimulation der Bogengänge (Boegle et al., 2016) und die akustische Stimulation der Otolithenorgane in Form von lauten Klicks und Tonbursts (Janzen et al., 2008; Schlindwein et al., 2008).

Aber auch andere Untersuchungsmethoden spielen bei der Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen eine wichtige Rolle. Neben den auch in der klinischen Diagnostik eingesetzten Untersuchungsmethoden gehören hierzu Eye-Tracking Untersuchungen, Verhaltensexperimente und psychophysische Studien. Im Tierexperiment gibt es zudem eine große Bandbreite invasiver Methoden, bei denen beispielsweise die Aktivität einzelner Neurone abgeleitet wird oder bestimmte Areale geschädigt werden, um die Auswirkung von Läsionen zu untersuchen.

1.1.3.3 Bisherige Studien zum kortikalen vestibulären Netzwerk

Metaanalysen verschiedener fMRT Studien zeigten, dass die Verarbeitung vestibulärer Stimuli vor allem in der hinteren Inselregion bzw. im parietalen Operculum (OP2) stattfindet (Lopez et al., 2012; zu Eulenburg et al., 2012) (Abbildung 3). Andere beteiligte Strukturen eines sog. Vestibulären kortikalen Netzwerks sind der superiore temporale Gyrus, der inferiore parietale Lobus (Bense et al., 2001; Cyrán et al., 2016), der cinguläre Gyrus (Schlindwein et al., 2008; Smith et al., 2012), der Hippocampus sowie frontale Strukturen, was die Komplexität des vestibulären Systems widerspiegelt. Diese Strukturen als Ort der Integration und Verarbeitung vestibulärer Reize wurden bereits in älteren elektrophysiologischen und Tracer-Studien an Primaten beschrieben (Guldin et al., 1992; Schuerger & Balaban, 1999; Ebata et al., 2004).

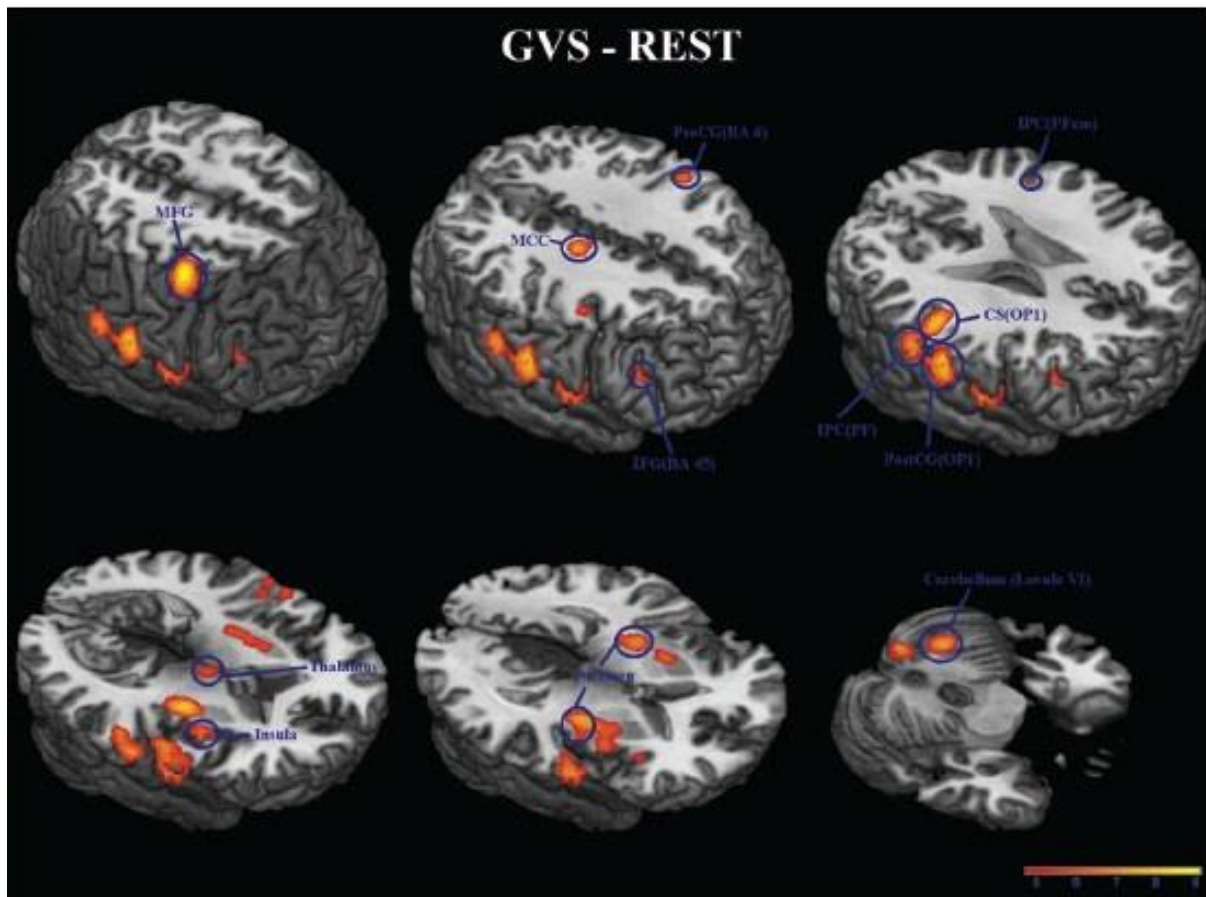


Abbildung 3: 3D fMRI-Darstellung kortikaler Aktivität durch galvanisch vestibuläre Stimulation. Die dargestellten aktiven Areale sind der Gyrus precentrale (**PreCG(BA6)**), der Gyrus postcentrale (**PostCG(OP1)**), der Sulcus centrale (**CS(OP1)**), der Gyrus frontale inferior (**IFG(BA45)**), der Cortex parietale inferior (**IPC(PF)**), der mittlere Cortex cingulare (**MCC**), der mittlere Gyrus frontale (**MFG**) sowie in der Isula, dem Gyrus temporale superiore und dem Zerebellum.

(Abbildung nach (Della-Justina et al., 2014); scielo.br)

In einer 1990 veröffentlichten Primatenstudie wurde mit Hilfe elektrophysiologischer und anatomischer Untersuchungen der so genannte parietoinsuläre vestibuläre Kortex (PIVC), der sich im Bereich des lateralen Sulcus in der hinteren Inselregion befindet, identifiziert. Der PIVC zeigte dabei neben einer Aktivitätserhöhung bei somatosensorischen und visuellen Reizen insbesondere eine Signalerhöhung bei rotatorisch-vestibulären Reizen. Diese Tatsache legt die Annahme nahe, dass der PIVC ein multisensorisches Areal mit starkem vestibulären Eingang darstellt (Grüsser et al., 1990). Dazu passen auch aktuelle tierexperimentelle Studien von Chen und Mitarbeitern (2012), die belegen, dass der PIVC der vestibulären Peripherie am nächsten ist, während im Vergleich dazu die visuellen Areale VTS und MSTd dem visuellen Eingang näher sind (Chen et al., 2011).

Eine spätere Studie am Primaten identifizierte 1998 ebenfalls den parietoinsulären vestibulären Kortex (PIVC) (Abbildung 4) am hinteren Insepol als Integrationsmittelpunkt multisensorischer Kortexareale (Guldin et al., 1992; Guldin & Grüsser, 1998). Dies brachte den PIVC weiter in den Vordergrund und bildet die Basis verschiedener Stimulationsstudien, welche mit kalorischer, galvanischer und akustischer Reizung die Gültigkeit dieser Erkenntnis für den menschlichen Kortex überprüfen.

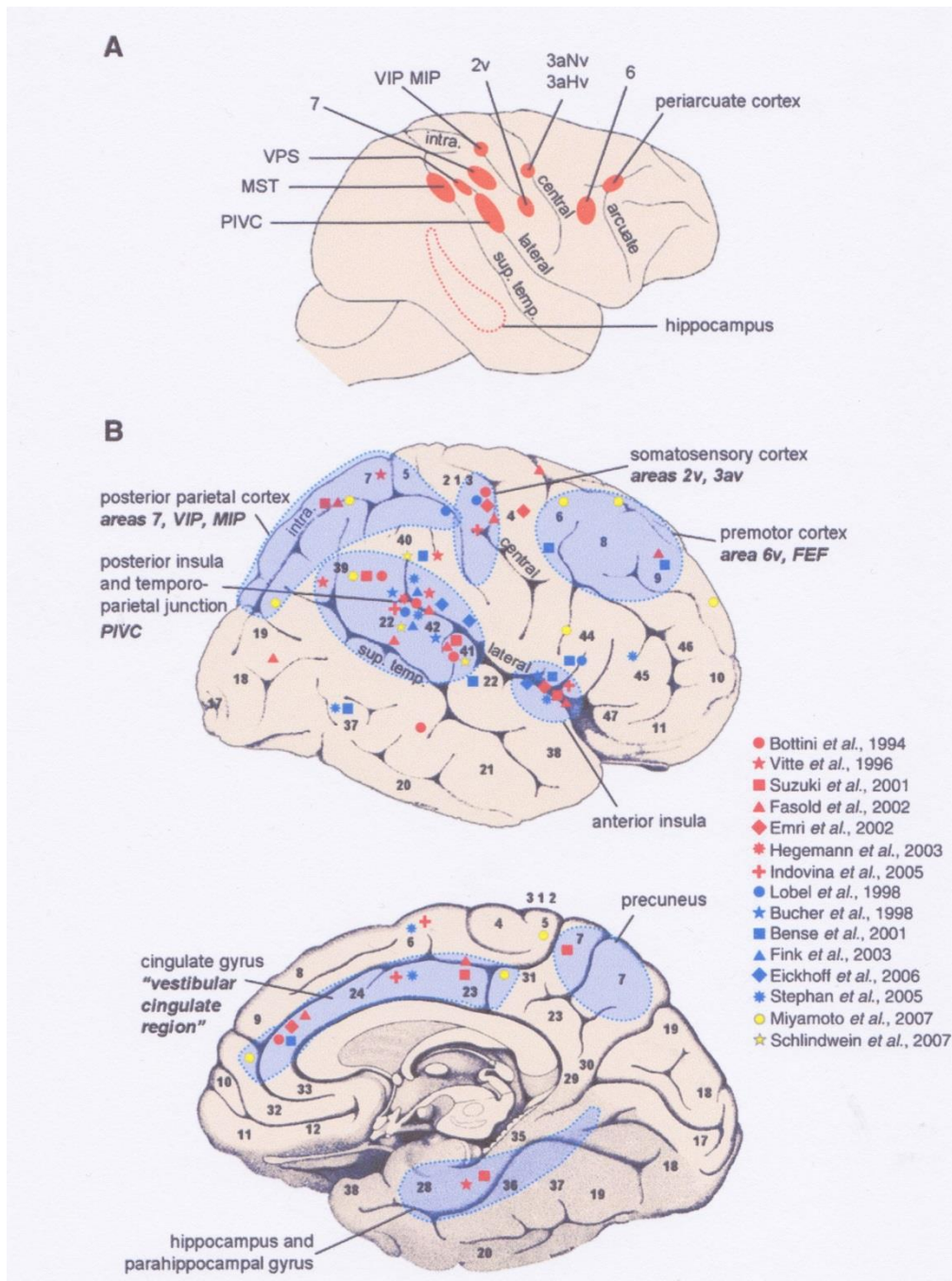


Abbildung 4: Vergleich eines Primatenkortex und eines humanen vestibulären Kortex.

A. Schematische Darstellung eines Primatenkortex. Gekennzeichnet sind die Area mediale intraparietale (MIP), die Area temporale mediale superior (MST), der Parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC), die Area intraparietale ventrale (VIP), die visuelle sylvische Area posterior (VPS) sowie die großen Sulci (arcuate, centrale, laterale, intraparietale und superior temporale). **B.** Vestibuläre Areale im menschlichen Gehirn welche im Rahmen von Bildgebungsstudien mit kalorisch vestibulärer (rote Symbole) und galvanisch vestibulärer (blaue Symbole) Stimulation sowie mittels Tonbursts (gelbe Symbole) identifiziert wurden. Die Zahlen entsprechen den zytoarchitektonischen Arealen nach Brodmann.

(Abbildung nach (Lopez & Blanke, 2011))

Darüber hinaus gibt es zwei Meta-Analysen zu Bildgebungsstudien zum vestibulären System. Eine, 2012 von Lopez et al. veröffentlichte Meta-Analyse stützt ebenfalls die These, die die hintere Inselregion des Menschen als Äquivalent zum PIVC beschreibt. Dabei wurden 352 Aktivitätsmuster aus 16 Studien, welche die galvanische, kalorische und akustische Stimulation zur Reizung des vestibulären Systems verwendeten, untersucht. Diese Aktivierungsmuster identifizierten die temporale visuelle Sylvische Fissur, die Inselregion, den retroinsulären Kortex, das frontoparietale Operculum, den Gyrus temporale superior sowie den cingulären Kortex als vestibulär-aktive Regionen. Eine weitere Analyse ergab, dass nur die hintere Inselregion des menschlichen Kortex bei der Verarbeitung aller Reizarten eine Aktivitätserhöhung zeigt (Lopez et al., 2012).

Eine andere Meta-Analyse hingegen schlägt die Region OP2 des Operculums als wichtigste Vernetzungsstelle der einzelnen vestibulär-aktiven Kortexarealen vor. Analysiert wurden hierbei die Ergebnisse von 28 funktionellen Bildgebungsstudien die die Kalorik, die Galvanik und die akustische Stimulation zur Reizung des vestibulären Systems verwendeten. Die Region OP2 zeigte funktionelle Verknüpfungen mit allen anderen vestibulär aktiven Regionen, insbesondere den temporoparietalen Regionen, dem prämotorischen Kortex und dem mittleren cingulären Gyrus. Außerdem konnte eine, bis dato nicht beobachtete, reizspezifische Aktivierung der OP2 auf rein vestibuläre Reize, gefunden werden. Darüber hinaus zeigte die Area OP2 als Kern Region Verknüpfungen mit frontalen Arealen, welche für die Augenbewegungen zuständig sind (zu Eulenburg et al., 2012).

Neben den bereits beschriebenen Erkenntnissen ist auch das Phänomen der reziproken Hemmung, welche möglicherweise eine Fehlinterpretation im Konflikt stehender sensorischen Systeme, insbesondere des visuellen und vestibulären, verhindern soll und im Rahmen diverser Studien untersucht wurde von Bedeutung (Brandt et al., 2002; Brandt et al., 1998; Della-Justina et al., 2014). Dabei konnte man bei kalorischer Reizung im fMRT eine vorübergehende Aktivitätssteigerung des vestibulär-aktiven PIVC und eine Aktivitätsminderung in den visuell-aktiven Arealen im occipitalen Kortex beobachten. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei rein visueller, optokinetischer Stimulation eine beidseitige Signalminderung im Bereich der hinteren Inselregion. In den visuellen Regionen (BA 17, 18 und 19) hingegen zeigte sich eine Deaktivierung. Diese reizspezifischen Aktivitätsänderungen

und deren typische Lokalisationen bekräftigen abermals die Annahme, dass der PIVC des Primaten das Äquivalent zur hinteren Inselregion darstellt (Bense et al., 2005; Dieterich et al., 2003). Dieselben Beobachtungen beschrieb eine PET Studie, welche mit Hilfe der Kalorik das vestibuläre und mit rein visueller Reizung das visuelle System zuerst getrennt und danach simultan stimulierte (Deutschländer et al., 2002). Auch hier zeigte sich eine Aktivierung bzw. Deaktivierung der visuellen bzw. der vestibulären Kortexareale im Sinne einer reziproken Hemmung. Bei der simultanen Reizung dieser beiden Systeme konnte ebenfalls eine Aktivierung bzw. Deaktivierung beobachtet werden. Diese waren jedoch deutlich geringer als jene bei unimodaler Stimulation (Deutschländer et al., 2002). Eine neuere Studie hingegen nutzte Infrarotstrahlung (Wärmestrahlung) zur Stimulation des peripheren vestibulären Systems, um dessen multisensorische Interaktion mit dem visuellen und dem somatosensorischen System zu untersuchen (Ferrè et al., 2015). Dabei zeigte sich eine enge Interaktion zwischen dem vestibulären, visuellen und somatosensorischen System, jedoch keine Aktivitätssteigerung im Bereich der Insel und der rechten Hemisphäre bei gleichzeitiger vestibulärer und visueller Stimulation. Anders verhielt es sich bei der bimodalen Reizung des somatosensorischen und vestibulären bzw. somatosensorischen und visuellen Systems, bei der eine vorübergehende Aktivitätssteigerung in der Insel und der rechten Hemisphäre beobachtet werden konnte (Ferrè et al., 2015).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die reziproke Hemmung wesentlich an der Wahrnehmung und Interpretation von Eigenbewegungen beteiligt zu sein scheint. Sie bietet einen effizienten Mechanismus, der eine vestibulär-visuelle Fehlkoordination während der Fortbewegung, bedingt durch Kopfbewegungen, vermeiden soll (Brandt et al., 1998).

Innerhalb des kortikalen vestibulären Netzwerks wurde in bildgebenden Studien eine Hemisphärenasymmetrie berichtet. Bei einer 2003 durchgeführten PET Studie wurde dafür das peripher vestibuläre System mittels einseitiger kalorischer Reizung stimuliert (Dieterich et al., 2003). Dabei konnte ein Unterschied in den Aktivierungsmustern des vestibulären Systems, in Abhängigkeit von der Händigkeit, beobachtet werden. Bei Rechtshändern zeigte sich eine stärkere Aktivierung in der rechten, bei Linkshändern in der linken Hemisphäre. Der jeweils kontralaterale Kortex wurde dabei, bei geringerer Aktivität, ebenfalls erregt (Dieterich et al., 2003). In einer Mikro-PET Studie (Best et al., 2014), welche die Seitendominanz des Gleichgewichtssystems in Ratten untersuchte, wurde die Galvanik zur

Stimulation des vestibulären Systems verwandt. Die im Rahmen des Experiments identifizierten Strukturen und das vestibuläre Netzwerk stimmten dabei mit früheren Tierversuchen überein (Akbarian et al., 1994; Angelaki et al., 2011; Bense et al., 2001; Grüsser et al., 1990; Guldin & Grüsser, 1998; Lopez & Blanke, 2011; Shinder & Taube, 2010). Die Hemisphärenasymmetrie des vestibulären Systems war hingegen bei den Ratten unabhängig von der bevorzugten Pfote zugunsten der linken Hirnhälfte lokalisiert. Die vestibuläre Seitendominanz war von der Händigkeit unabhängig und könnte Ausdruck einer frühen Spezialisierung der vestibulären kortikalen Funktionen in ontologisch älteren Spezies sein (Best et al., 2014).

Neben den beschriebenen Erkenntnissen der oben genannten Studien sollte auch der Begriff der „higher vestibular functions“ genannt werden. „Higher vestibular functions“ meint dabei die Integration vestibulärer Reize auf kortikaler Ebene und deren Einfluss auf kognitive Funktionen. Dies ermöglicht neben der Wahrnehmung der Lage des eigenen Körpers, der Umgebung und von Bewegungen, auch die Fähigkeit des räumlichen Gedächtnisses und der Navigation im dreidimensionalen Raum (Brandt et al., 2014). Demzufolge resultieren Störungen der höheren vestibulären Hirnleistungen in einer komplexen Fehlsteuerung der Sensomotorik, der Wahrnehmung von Beschleunigungen und deren motorischer Antwort sowie der vestibulookulären und vestibulospinalen Reflexe. Dies zeigte sich auch bei Patienten mit einem Hirnstamminfarkt (Ropper, 1983; Sierra-Hidalgo et al., 2012; Tiliket et al., 1996) oder kortikalen Läsionen (Solms et al. et al., 1988), insbesondere der vestibulären Epilepsie (Smith, 1960). Solche Patienten leiden aufgrund einer Dysregulation auf kortikaler Ebene häufig an dem Gefühl der Schräglage des Raumes. Von besonderer Bedeutung ist hierbei auch der Mechanismus des räumlichen Neglekts, bei dem es infolge kortikaler temporoparietaler Läsionen zu einer gestörten räumlichen Wahrnehmung und Orientierung im kontralateralen Halbfeld kommt. Interessant hierbei ist, dass die mittels bildgebender Untersuchungen identifizierten Areale der temporale superiore Kortex, die Inselregion, temporoparietale Regionen (Karnath & Dieterich, 2006), der mittlere Gyrus frontale sowie der posteriore intraparietale Sulcus (Ptak & Schnider, 2011) sind, von denen einige zu den Kernregionen des kortikalen multisensorischen vestibulären Netzwerks zählen (Brandt & Dieterich, 1999; zu Eulenburg et al., 2012).

Trotz dieser wichtigen Erkenntnisse diverser Studien, die durch Anwendung von artifiziellen Reizen das vestibuläre System untersuchten, muss jedoch beachtet werden, dass artifizielle Stimuli keine natürliche Erregung des Gleichgewichtssystems bewirken. Ein weiterer Nachteil dieser Stimuli ist, dass, je nach Art des Stimulus, auch andere sensorische Systeme mitaktiviert werden und so nicht sicher auf eine rein vestibuläre Aktivität geschlossen werden kann. Beschriebene Störfaktoren sind beispielsweise eine Schmerzwahrnehmung, ein metallischer Geschmack bei der galvanisch vestibulären Stimulation, eine Erregung des vagalen Systems, des Temperatur- und Schmerzempfindens bei der kalorisch vestibulären Stimulation und die Aktivierung des akustischen Systems bei der Stimulation durch Klicklaute und Tonbursts. Diese Einflüsse machen deutlich, dass eine Interpretation der durch artifizielle Reize ausgelösten Erregung des vestibulären Systems schwierig macht. In modernen 3 Tesla MRT Geräten kommt noch eine Überlagerung der gewünschten Stimulation mit einer gerichteten kontinuierlichen vestibulären Stimulation durch das starke Magnetfeld hinzu. Es zeigte sich, dass starke Magnetfelder neben Schwindel auch einen in Ruhe persistierenden, horizontalen Nystagmus (Roberts et al., 2011) provozieren. Dieser als magnetic vestibular stimulation (MVS) bezeichnete Effekt wurde erst vor wenigen Jahren entdeckt und könnte Hinweis auf eine Beeinflussung des vestibulären Systems und dessen komplexen Netzwerkes durch magnetische Felder wie in einem MR Tomographen sein (Boegle et al., 2016).

Diese Nachteile machen deutlich, dass es trotz der hohen Bedeutung dieser Studien bisher nicht möglich war, das Gleichgewichtssystem ohne gleichzeitige Aktivierung anderer sensorischer Systeme zu stimulieren, was eine Interpretation der Daten erschwert. Daher ist die genaue Funktion der einzelnen Hirnareale bei der Integration und Verarbeitung vestibulärer Stimuli nicht grundlegend geklärt. Ebenso wenig kann mit Untersuchungen wie der fMRT oder der PET der zeitliche Verlauf vestibulärer Reize genau genug verfolgt werden, was die Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungstechniken wie beispielsweise der Elektroenzephalographie (EEG) erstrebenswert macht.

1.2 Die Elektroenzephalographie als Methode zur Darstellung kortikaler Aktivität

1.2.1 Grundlagen

Neben der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Positronenemissionstomographie (PET) ist die Elektroenzephalographie (EEG) eine etablierte Methode, um Gehirnprozesse mit hoher zeitlicher Auflösung zu untersuchen. Sie findet ihre Anwendung sowohl in der Klinik als auch in der Forschung.

Die EEG ermöglicht es, durch Ableitung von Potentialschwankungen mittels Elektroden in Form von epiduralen Nadelelektroden, subkutanen Elektroden oder oberflächlich auf der Haut aufliegenden Elektroden Aussagen über die neuronale Aktivität der Hirnrinde zu treffen (Berger, 1929). Vorteil hierbei gegenüber anderen Messmethoden ist vor allem die hohe zeitliche Auflösung, mit der sensorische Vorgänge des Kortex beobachtet werden können. Ein weiterer Vorteil ist, dass die EEG in der Lage ist, die tatsächliche neuronale Aktivität zu messen, während bei der fMRT und der PET nur indirekt über den veränderten Sauerstofffluss bzw. Glukoseverbrauch und Metabolismus auf neuronale Vorgänge geschlossen werden kann. Außerdem ist die EEG eine einfache und kostengünstige Methode die in verschiedenen Umgebungen, unabhängig von der Körperposition, und sogar in mobilen Experimenten eingesetzt werden kann. Diese Tatsache ermöglichte bereits verschiedene Studien, die komplexe Phänomene wie visuell evozierte Potenziale während des Gehens (Gramann et al., 2010), das Gehen selbst (Petersen et al., 2012; Seeber et al., 2015) oder die Vorbereitung auf das zielgerichtete Werfen auf eine Zielscheibe (Frömer et al., 2012) zu untersuchen, welche mittels anderer Messverfahren - insbesondere fMRT - nicht durchführbar wären.

Die Beurteilung der EEG-Daten erfolgt anhand der abgeleiteten Wellenfrequenzen und -amplituden. Bereits Berger unterschied hier zwischen „größeren Wellen 1. Ordnung“, so genannte Alphawellen (Frequenz von 8-12Hz), und „kleineren Wellen 2.Ordnung“, so genannte Betawellen (Frequenzen von 12-30Hz) (Berger, 1929). Neben diesen schon früh beschriebenen Wellenphänomenen sind heute noch weitere Wellenmuster wie die Thetawellen (Frequenz von 4-8Hz) beim Übergang vom Wachzustand zum Schlaf, die Deltawellen (Frequenz von 0,5-4Hz) während des Tiefschlafs sowie die Gammawellen

(Frequenz über 30 Hz) bei starker Konzentration und Lernprozessen bekannt. In diesem Zusammenhang sollte auch der so genannte Alphablock oder auch „Berger-Effekt“ genannt werden. Dieser spiegelt die Veränderung sensorischer Aufmerksamkeit durch plötzliches Öffnen der Augen wider. Sichtbar durch den Übergang von Alpha- zu Betawellen wird dieser Effekt standardmäßig bei jeder klinischen EEG-Untersuchung überprüft.

Der physiologische Ursprung dieser oben beschriebenen Wellen sind Potential-schwankungen an der Hirnrinde, welche durch Veränderungen des Ruhemembran-Potenzials in Bezug auf das Schwellenpotenzial entstehen. Je nach Art der Änderung können diese Potenzialänderungen in exzitatorische (EPSP) und inhibitorische (IPSP) postsynaptische Potenziale eingeteilt werden. Transmembranöse Ionenverschiebungen, im Wesentlichen der Einstrom von positiv geladenen Natrium-Ionen beim EPSP bzw. der Ausstrom von positiv geladenen Kalium-Ionen beim IPSP, erzeugen extrazelluläre Ladungsverschiebungen. Dadurch entsteht ein kortikales Feldpotenzial, das, bei ausreichender Intensität, als Ladungsdifferenz an der EEG-Elektrode gemessen werden kann (Zschoke & Hansen, 2013). Unterschiedliche afferente Impulse, und deren Einfluss auf das Ruhemembranpotenzial der Nervenzellen generieren ein Summationspotenzial, welches die Gesamtheit dieser Impulse darstellt und bei ausreichender Intensität von der Kortexoberfläche abgeleitet werden kann (Wellach, 2015).

1.2.2 Evozierte Potenziale

Evozierte Potenziale sind im Gegensatz zu den im Grundrhythmus eines EEG auftretenden Alpha-, Beta-, Delta-, Theta- und Gammawellen durch gezielte Reizung eines sensorischen Systems auslösbar. Diese sensorisch evozierten Potenziale (SEP) sind also die direkte kortikale Antwort auf einen Reiz.

1.2.2.1 Grundlagen und Anwendung von somatosensorisch evozierten Potenzialen (SEPs)

Evozierte Potenziale sind nur durch eine gezielte Reizung in direktem zeitlichem Zusammenhang mit dieser auslösbar. Je nach Art des Sinnesreizes kann man anhand der stimulierten Sinnesmodalität unter anderem zwischen akustisch (AEP bzw. BAEP (brainstem acoustic evoked Potenzial)), somatosensorisch (SSEP), olfaktorisch (OEP), visuell (VEP) und vestibulär (VestEP) evozierten Potenzialen unterscheiden.

1.2.2.2 Average – Verfahren

Wie beim normalen Grundrhythmus der EEG sind auch evozierte Potenziale ein Summenpotenzial. Sie spiegeln also die synchrone Aktivität mindestens einiger tausend Nervenzellen wider. Dennoch weisen evozierte Potenziale, im Gegensatz zur spontanen EEG, eine deutlich geringere Amplitude auf. Dadurch ist es im Allgemeinen nicht möglich, einen einzelnen sensorischen Reiz und dessen Reizantwort im Grundrhythmus der EEG zu erkennen. Dieses Problem löst man durch Anwendung des Mittelungs- oder Average – Verfahrens. Dabei wird dem Probanden bzw. dem Patienten ein sensorischer Reiz wiederholt in einer festgelegten Rate dargeboten. Anschließend werden diese EEG–Messungen zeitlich gemittelt. Da die spontane neuronale Aktivität nicht mit dem dargebotenen Stimulus korreliert, lässt sich diese durch die Mittelung einer ausreichenden Anzahl von Messungen gegenüber den zeitlich korrelierten Signalen, den ERPs, unterdrücken.

1.2.2.3 Auswertung und Interpretation von sensorisch evozierten Potenzialen

Die Auswertung von evozierten Potenzialen erfolgt anhand graphischer Darstellung in Form eines Kurvenverlaufs, bei dem charakteristische Latenzen, Amplituden und Topographien, Rückschlüsse auf die Anatomie- das heißt die lokale neuronale Verarbeitung- und Geschwindigkeit der Reizweiterleitung zu lassen. Diese charakteristischen Parameter ermöglichen es dem Kliniker, subjektive Symptome objektiv zu erfassen und in einigen Fällen sogar deren Lokalisation zu bestimmen. Beispiele hierfür wären akustisch evozierte

Potenziale bei Kleinkindern für die Frühdiagnose kindlicher Hörschäden oder auch somatosensibel evozierte Potenziale zur Erfassung peripherer oder zentraler Nervenschädigungen.

Für die Interpretation evozierter Potenziale bedarf es der Kenntnis des normalen Kurvenverlaufs sowie einiger wichtiger Parameter. Die wichtigsten Parameter sind die Latenz, Amplitude und Form des jeweiligen Potenzials. Je nach Polarität imponieren diese Auslenkungen als Gipfel oder Täler, welche der Reihe nach mit P1, P2, P3, PX und N1, N2, N3, NX benannt werden. Hierbei ist zu beachten, dass üblicherweise entlang der y-Achse negative Potenzialänderungen nach oben und positive Potenzialänderungen nach unten aufgetragen werden, was sich historisch aus dem Aufbau analoger Geräte zur EEG erklären lässt. Die Messung der Amplitude kann als Peak-to-Peak oder als Baseline-to-Peak Messung erfolgen. Peak-to-Peak bedeutet dabei die maximale Potenzialdifferenz zweier unmittelbar aufeinander folgender Ausschläge gegensätzlicher Polarität, während bei einer Baseline-to-Peak Messung die Potenzialdifferenz zwischen Basislinie und dem maximalen Kurvenausschlag erfasst wird. Diese findet vor allem in der Wissenschaft Anwendung. Die Latenz ist die Zeit zwischen dem Beginn des Stimulus und der maximalen Amplitude der Reizantwort.

EPs werden in frühe, exogene oder auch reizkorrelierte Potenziale, und späte, endogene oder ereigniskorrelierte (Speckmann et al., 2008) Potenziale eingeteilt. Dabei ist die Ausprägung der exogenen Potenziale vor allem von der Dauer und Intensität des dargebotenen Reizes abhängig. Im Gegensatz dazu werden endogene Potenziale viel mehr von psychologisch/ kognitiven Größen wie Aufmerksamkeit und Erwartung beeinflusst. Den größten Stellenwert in der Wissenschaft hat die in den 60er Jahren entdeckte P300 (Polich, 2007). Sie hat zwei Komponenten: die P3a mit größter Amplitude über den frontalen und zentralen Ableitungen und die P3b mit größter Amplitude über den parietalen Ableitungen. Ihre Latenz beträgt 250 bis 500ms, sie ist unabhängig von Reizmodalität und tatsächlichem Auftreten eines Stimulus (Chapman & Bragdon, 1964; Sutton et al., 1965; Sutton & Tueting, 1967) und stellt die kognitive Bewertung und die Aufmerksamkeit gegenüber einem Reiz dar. Dadurch scheint sie eine wichtige Bedeutung für die Speicherung von Ereignissen zu besitzen (Donchin, 1981; Israel & Wickens, 1980; Rushby & Barry, 2002).

1.2.3 Bisherige EEG Studien zum vestibulären System

Trotz der verschiedenen Vorteile der EEG wurde diese in der Vergangenheit nur selten als Messinstrument zur Untersuchung des vestibulären Systems eingesetzt. Einige wenige Studien verwendeten die EEG in Kombination mit einem Drehstuhl um event related potentials (ERPs), ausgelöst durch Stimulation der Bogengänge, zu untersuchen (Probst et al., 1997; Schneider et al., 1996). Dabei wurden verschiedene positive und negative Potenziale sowie deren Veränderungen durch Modulation der Beschleunigung beschrieben (Schneider et al., 1996). Neuere EEG Experimente verwendeten Klicklaute zur vestibulären Stimulation (McNerney et al., 2011) und identifizierten hierbei den parietalen Kortex sowie den Temporallappen als potenzielle Zentren des vestibulären Systems, was auch mit bisherigen Erkenntnissen aus anderen Studien übereinstimmt (Todd et al., 2014). In den letzten Jahrzehnten gelang es immer wieder in EEG-Studien zum vestibulären System mit Drehstühlen evozierte Potenziale durch Erregung der Bogengänge darzustellen (Bertora & Bergmann, 1995; Claussen, 1995; Elidan et al., 1991; Gerull et al., 1981; Hood & Kayan, 1985; Probst et al., 1997). Die berichteten Ergebnisse sind jedoch inkonsistent und widersprechen sich in verschiedenen Punkten.

Erwähnenswert ist hierbei noch, dass trotz der guten Stimulation des vestibulären Systems mit dem Drehstuhl die hier verwendeten Stimuli (rotatorische Beschleunigungen) einen wichtigen Nachteil gegenüber translationalen Beschleunigungen in Bezug auf EEG-Experimente aufweisen. So ist die Amplitude des, entlang der Längsachse auftretenden, vestibulookulären Reflexes (VOR) bei den rotatorischen Beschleunigungen deutlich größer als die des VOR induziert durch translationale Bewegungen (Cheng & Walker, 2016; Schneider & Walker, 2014). Da Augenbewegungen zu erheblichen Artefakten im EEG führen, sind kleinere Augenbewegungen im Kontext von EEG-Experimenten von Vorteil.

2. Durchführung des Experiments

2.1 Motivation und Zielsetzung

Das vestibuläre System ist trotz seiner Bedeutung und seiner diversen Aufgaben bei Bewegungen von Augen, Kopf und Körper einschließlich Orientierung im Raum, Körperhaltung und Navigation im Vergleich zu den anderen sensorischen Systemen weniger erforscht. Insbesondere zur zeitlichen Dynamik und Interaktion der verschiedenen Areale des vestibulären Systems im Kortex gibt es bisher nur wenige Daten. Dabei stellen vor allem Erkrankungen des zentralen Gleichgewichtssystems und die anatomische Zuordnung der Störung eine Herausforderung für Ärzte dar. Aufgrund der noch unzureichenden Erkenntnis der zentralen Verarbeitung vestibulärer Reize auf Kortexebene ist die intensive Forschung darüber von großer Bedeutung.

Diese Tatsachen bildeten die Grundlage und Motivation dieser Experimente. Ziel und Motivation der vorliegenden Studie war die Beschreibung und Darstellung der vestibulär evozierten Potenziale (VestEPs). Die Aktivierung des vestibulären Kortex sollte dabei durch einen möglichst natürlichen Stimulus erfolgen.

Konkret sollten im Rahmen dieser Arbeit die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Ist es möglich evozierte Potenziale während passiver translationaler Bewegungen auszulösen und aufzuzeichnen?
- In welchen Hirnregionen werden vestibulär evozierte Potenziale (VestEPs) generiert?
- Haben verschiedene Beschleunigungsintensitäten und Richtungen einen Einfluss auf Form und Verlauf der VestEPs?
- Welche Hirnregionen reagieren am sensitivsten auf die verschiedenen Beschleunigungen?
- Hat der visuelle Input einen Einfluss auf die Form der VestEPs?

Um diese Fragen zu klären, wurden zwei verschiedene Experimente durchgeführt. Dabei wurde für beide Experimente ein ähnlicher experimenteller Aufbau verwendet, der im Folgenden beschrieben wird.

Experiment 1

Ziel des ersten Experiments war die Analyse, Beschreibung und Darstellung vestibulär evozierter Potenziale, hervorgerufen durch passive translationale Beschleunigungen, und der Vergleich mit den Erkenntnissen aus früheren fMRT und PET Studien zur Verarbeitung vestibulärer Stimuli.

Experiment 2

Das zweite Experiment wurde zur detaillierten Erforschung der im ersten Experiment dargestellten vestibulär evozierten Potenziale durchgeführt. Dabei sollte geklärt werden, ob die Beschleunigungsintensität einen Einfluss auf die Form der VestEPs hat. Hauptfokus lag auf dem charakteristischen Verlauf der VestEPs, deren Amplituden und Latenzen sowie deren Veränderungen durch Modulation der Bewegungen.

Außerdem sollte in diesem Experiment der mögliche Einfluss des visuellen Systems auf die VestEPs geklärt werden.

Die Ergebnisse beider Experimente wurden im Journal *NeuroImage* unter folgender Referenz veröffentlicht:

Ertl M., Moser M., Boegle R., Conrad J., zu Eulenburg P., Dieterich M. The cortical spatiotemporal correlate of otolith stimulation: Vestibular evoked potentials by body translations *NeuroImage* 155 (2017) 50–59

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Probanden

Bei beiden Experimenten bestand das Kollektiv aus gesunden weiblichen und männlichen Probanden (Anzahl Experiment 1 N1=49; Anzahl Experiment 2 N2=24), die alle freiwillig an der Studie teilnahmen und eine Aufwandsentschädigung bekamen. Voraussetzung für die

Teilnahme an den beiden Experimenten war eine durch Aussage der Probanden erfasste vollständige Gesundheit zum Zeitpunkt der Untersuchung. Keiner der Probanden hatte neurologische oder neurootologische Erkrankungen wie beispielsweise Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Tinnitus oder eine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Vor Beginn des Experiments wurden alle Probanden über die Untersuchung aufgeklärt; sie unterschrieben eine Einverständniserklärung. Anschließend wurde den Teilnehmern der Edinburgh Fragebogen zur Händigkeit (Oldfield, 1971; Salmaso & Longoni, 1985) vorgelegt. Dieser ursprünglich aus 20-Items bestehende Fragebogen wurde auf 10-Items gekürzt. Folgende Items wurden darin abgefragt: Schreiben, Zeichnen, Werfen, Schneiden, Zähne putzen, Messer (ohne Gabel) benutzen, Löffel benutzen, Besen verwenden, Zündholz anzünden und Deckel öffnen. Aus den „Rechts-Links-Antworten“ wurde ein Lateralitätsquotient der Händigkeit errechnet:

$$\frac{[(\text{Anzahl der Rechtsantworten}) - (\text{Anzahl der Linksantworten}) / \text{Anzahl aller Antworten}] * 100}{100}$$

Der Lateralitätsquotient kann Werte zwischen -100 (alle Tätigkeiten werden mit der linken Hand ausgeführt) und +100 (alle Tätigkeiten werden mit der rechten Hand ausgeführt) annehmen.

Experiment 1

Das erste Experiment wurde mit 49 gesunden Probanden (25 Frauen, 24 Männer), mit einem durchschnittlichen Alter von 29 Jahren und einer Standardabweichung (SD) von 8 Jahren, durchgeführt. Die Standardabweichung als Streuungsmaß gibt dabei an, wie weit eine Stichprobe, in diesem Fall das Probandenalter, um den jeweiligen Mittelwert verteilt ist. 29 der Teilnehmer waren Rechtshänder, 28 davon 100%ige, einer 90%iger. Von den restlichen 20 Probanden waren 19 Linkshänder (10 davon 100%ige, 6 davon 90%ige, 2 davon 80%ige, 1 davon 70%ige), ein Proband wurde mit einem Lateralitätsquotienten von 60% als Beidhänder eingestuft.

Experiment 2

Bei diesem Experiment wurde ein EEG bei 24 gesunden Probanden (10 Frauen, 14 Männer), durchschnittliches Alter 32 Jahre (SD: 11 Jahre) aufgezeichnet. Davon waren, mit einem Lateralitätsquotienten von 100%, 12 Rechtshänder und 12 Linkshänder (8 davon 100%ige, 4 davon 90%ige).

2.2.2 Aufbau und Ablauf des Experiments

2.2.2.1 Die Bewegungsplattform

Der verwendete Hexapod 6-degree-of-freedom Motion Plattform (Moog© 6DOF2000E, Abbildung 5) ist ähnlich einem Flugsimulator und lässt Bewegungen mit sechs Freiheitsgraden zu. Diese sind seitwärts, longitudinal und vertikal sowie Rollbewegungen, Neigungen und Scherbewegungen. Verwendung findet sie unter anderem in Automobil-Testzentren, als Flugsimulator, als Spaceshuttle Docking Station und in chirurgischen Systemen.

Sie besteht aus einer fixen Basis, einer sich bewegenden Plattform und sechs dazwischen liegenden mechanischen Aktoren. Jeder dieser Aktoren besteht aus sechs linearen Antrieben, einem oder mehrerer Sensoren und einem Gelenk an jedem Ende (Abbildung 5A).

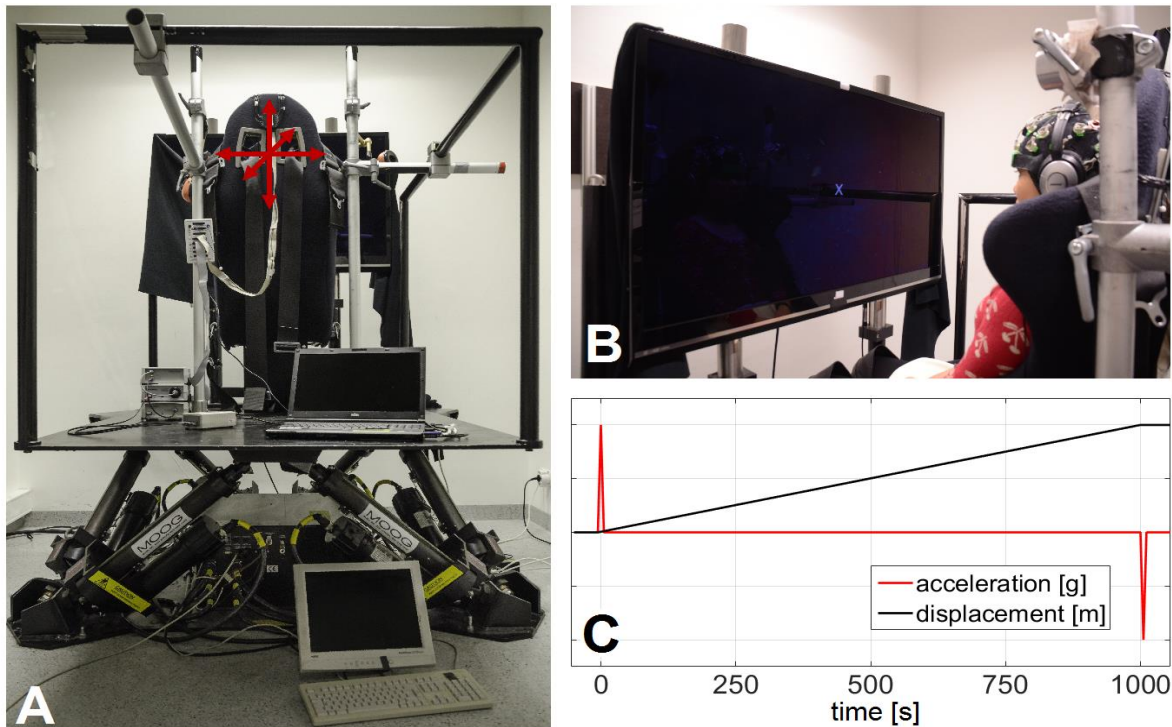


Abbildung 5: **A.** Die Motion Plattform Moog® 6DOF2000E; **B.** Positionierung der Probanden; **C.** graphische Darstellung der Beschleunigung und des Bewegungsausmaßes
(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Über einen Laptop oder einen PC werden die Anweisungen an die Plattform gesendet. Ein Regler empfängt und interpretiert die Signale welche er an die Aktoren weiterleitet. Diese generieren dann die gewünschte Bewegung oder Position (Tabelle 1). Dabei sind Bewegungen sowohl in eine einzelne Richtung als auch simultan entlang mehrerer Achsen möglich (Abbildung 6).

Freiheitsgrade	Bewegungsausmaß	Geschwindigkeit	Beschleunigung
Pitch	+/- 22°	+/- 30°/ sec	+/- 500° /s ²
Roll	+/- 21°	+/- 30°/ sec	+/- 500° /s ²
Yaw	+/- 22°	+/- 40°/ sec	+/- 400° /s ²
Heave	+/- 0,18m	+/- 0,30 m/ sec	+/- 0,5 G
Surge	+/- 0,25m	+/- 0,5 m/ sec	+/- 0,6 G
Sway	+/- 0,25m	+/- 0,5 m/ sec	+/- 0,6 G

Tabelle 1: Daten der Motion Plattform

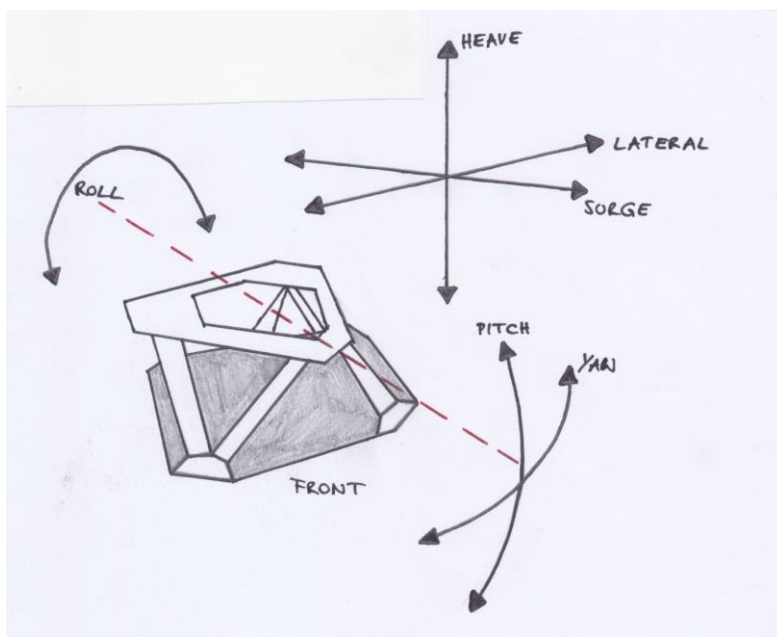


Abbildung 6: Bewegungsmöglichkeiten der Motion Plattform; Bewegungen sind entlang der x-, y- und z-Achse sowie in Form von Roll- und Scherbewegungen und Neigungen möglich; die verschiedenen Bewegungen sind dabei entweder in eine Richtung oder entlang mehrerer Achsen in Form von komplexen Bewegungsmustern durchführbar.

2.2.2.2 Anwendung der Bewegungsplattform

Das Experiment wurde mit der oben beschriebenen Bewegungsplattform durchgeführt. Die Probanden wurden dabei in einem auf der Plattform befestigten Autorennstuhlsitz mit Haltegurten positioniert. Um die von der Plattform generierten Geräusche zu maskieren, wurde den Probanden während der gesamten Messung ein mit MatLab generiertes, weißes Rauschen von 90dB über Kopfhörer vorgespielt. Um die Augenbewegungen (vestibulookulärer Reflex) (Angelaki & McHenry, 1999) zu minimieren, wurden die Probanden aufgefordert, einen vorher festgelegten Fixpunkt in etwa 0,5m Entfernung gerade vor ihnen zu fixieren. Das Programm für die Bewegungsabfolge wurde ebenfalls mit Hilfe von MatLab erstellt. Die Richtungsabfolge wurde für jeden Probanden randomisiert. Das bedeutet, dass die Bewegungsrichtung per Zufallsalgorithmus ausgewählt wurde. Dies bedingt im Mittel gleiche Voraussetzungen für jeden Probanden, wodurch der Einfluss von Störgrößen auf die Daten, wie etwa die Erwartungshaltung des Probanden oder rhythmisch auftretende technische Artefakte, minimiert werden kann.

Während der gesamten Messung wurden zur Aufzeichnung der Bewegungsabfolge zwei 3D – Beschleunigungssensoren (Brain Products, Gilching, Germany) an der exakt selben Stelle auf der Plattform montiert. Ebenso wie die Abfolge der Bewegungsrichtung wurde das Intervall zwischen den Stimuli (ISI) randomisiert. Der Mittelwert betrug 1000ms. Die maximale Beschleunigung betrug 0,29g. Das verwendete Beschleunigungsprofil bestand aus kurzen gaußförmigen Impulsen. Die genaue Form lässt sich am besten über die Halbwertsbreite (Full-width at half maximum, FWHM) beschreiben. Die FWHM ist definiert als die Distanz zwischen den zwei Punkten, die relativ zum Maximum einer Funktion mit einem Maximum auf halber Höhe liegen, und steht im Verhältnis zur Standardabweichung (Abbildung 7). Sie ist also ein Maß für die Genauigkeit der betrachteten Verteilung und insbesondere geeignet, um das Dilatationsmaß bei gaußförmigen Profilen zu bestimmen. Die Beschreibung der verwendeten Profile erfolgt im nächsten Abschnitt.

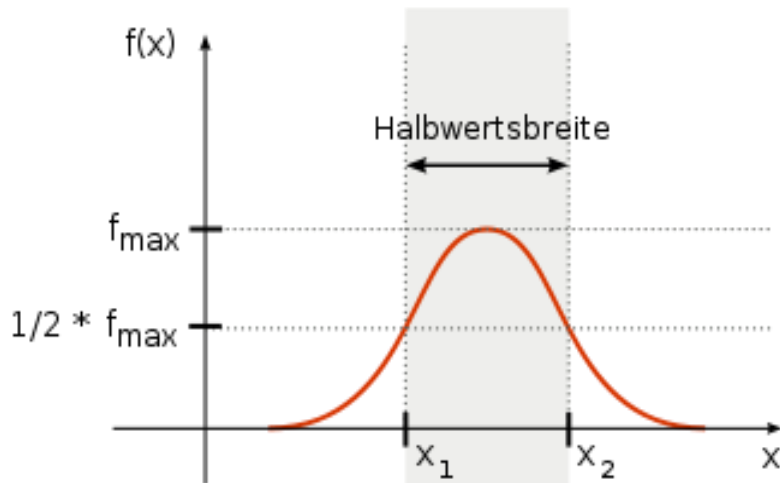


Abbildung 7: Halbwertsbreite (Full-width at half maximum, FWHM) zur Beschreibung des Beschleunigungsprofils. Sie ist definiert als die Distanz zwischen zwei Werten an den Stellen, an denen die Funktion von ihrem Maximum zur Hälfte abgefallen ist (es wird dabei angenommen, dass die Funktion nur ein Maximum hat). Dies ist ein Maß für die Genauigkeit der betrachteten Verteilung bzw. für die Breite der Streuung.

(Abbildung nach Wikipedia.de)

Experiment 1

Vor Beginn des Experiments wurde den Probanden der Ablauf erklärt. Danach wurde den Teilnehmern die EEG-Haube aufgesetzt. Um die richtige Größe der Haube zu bestimmen, wurde die Strecke zwischen Nasion und Protuberantia occipitalis sowie der Kopfumfang ausgemessen. Die Cz Elektrode sollte bei der richtigen Haubengröße mittig auf der Kopfoberfläche zu liegen kommen. Die Elektroden wurden anschließend angeschlossen und die Impedanz zwischen Elektroden und Kopfoberfläche durch Verwendung eines speziellen Elektrodengels auf maximal 5k Ω gebracht. Danach wurden die Probanden in dem Autorennst auf der Plattform positioniert. Um Bewegungen des Kopfes während der Messung möglichst gering zu halten, wurde dieser mit einem am Kopfteil des Autositzes befestigtem Klettverschluss fixiert. Nach korrekter Positionierung der Probanden wurde die Qualität der EEG-Aufzeichnung überprüft. Dafür wurden die Probanden gebeten, zu blinzeln, die Augen zu schließen und wieder zu öffnen (Testung des Alphablockes bei Augenöffnung) und die Zähne fest aufeinander zu beißen. Danach wurde das akustische weiße Rauschen gestartet und mit der Messung begonnen.

Das mit Hilfe von MatLab für dieses Experiment entwickelten Programm wurde gestartet. Es wurden jeweils 60 translationale Bewegungen entlang der Hauptachsen X, Y, Z im dreidimensionalen Raum (vor/ zurück, rechts/ links, auf/ ab) durchgeführt. Die maximale Beschleunigung betrug 0,29g. Die FWHM der Beschleunigung war 26,8ms.

Experiment 2

Das zweite Experiment wurde ebenfalls mit der 6DOF2000E Motion Plattform durchgeführt. Die Probanden wurden wie in Experiment 1 positioniert. Die Plattform führte bei diesem Experiment jeweils 144 translationale Bewegungen entlang der drei Hauptachsen X, Y, Z mit drei verschiedenen Beschleunigungsintensitäten (0,47g/FWHM: 29,8ms; 0,34g/FWHM: 38,0ms; 0,18g/FWHM: 22,6ms) aus (Abbildung 8). Die Bewegungsintensitäten wurden anhand der maximal möglichen Beschleunigungsintensität gewählt.

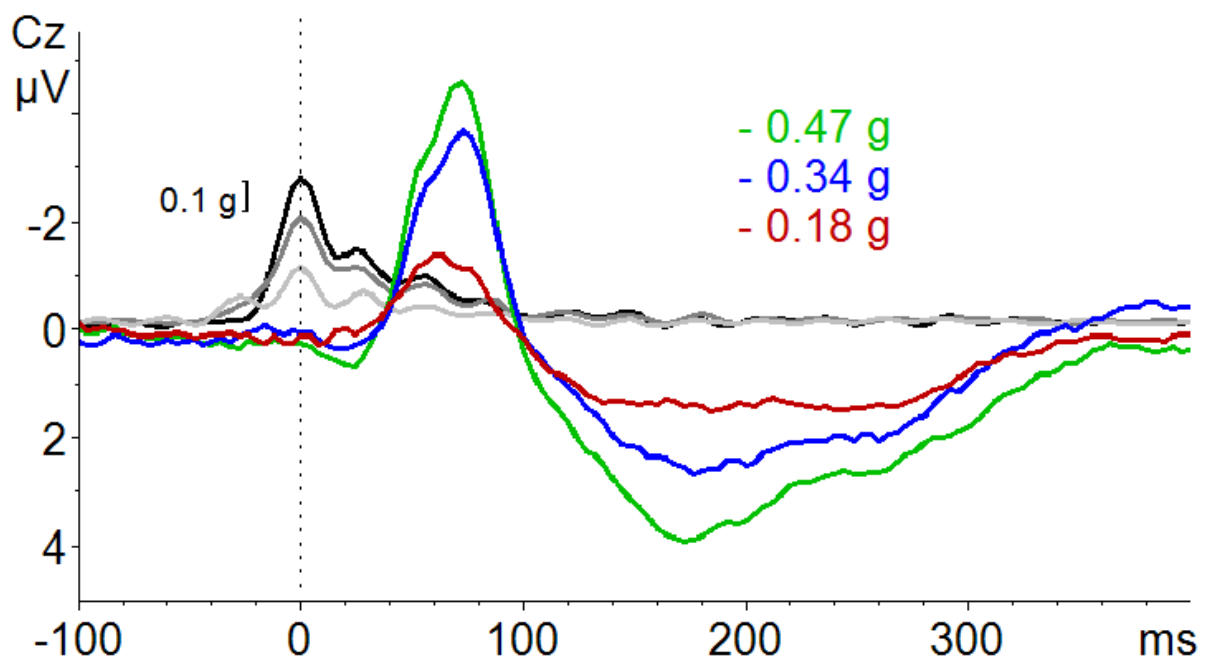


Abbildung 8: Gemittelter Zeitverlauf der drei Beschleunigungsintensitäten (hellgraue Kurve - schwach, dunkelgraue Kurve - mittel, schwarze Kurve - stark) für eine Bewegungsrichtung, aufgezeichnet durch den Bewegungssensor auf der Motion Plattform.

(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Zusätzlich wurden in dem zweiten Experiment zwei weitere Messungen mit 14 Probanden durchgeführt. Ziel war es, herauszufinden, ob der visuelle Input den Verlauf, die Amplituden und Latenzen der in Experiment 1 beschriebenen vestibulär evozierten Potenziale beeinflusst. So gibt es Studien, in denen bereits gezeigt wurde, dass sich die Hirnaktivität sensorischer Zentren bei absoluter Dunkelheit und mit geöffneten Augen unterscheidet (Marx et al., 2003, 2004). Dafür wurden den Probanden die Augen verbunden. Zusätzlich wurden sie gebeten, bei der ersten Aufnahme die Augen darunter offen zu lassen, bei der Zweiten zu schließen.

2.2.3 EEG-Aufzeichnung

Die EEG-Aufzeichnung wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Probanden wurden nach erfolgter Aufklärung über die Untersuchung und deren Ablauf positioniert. Danach wurde die Messung gestartet.

Die EEG-Ableitung erfolgte mit Hilfe einer Elektrodenkappe mit 32 Silber-Chlorid Elektroden (EASYCAP, Woerthsee-Etterschlag, Germany; Abbildung 9), die gemäß dem erweiterten internationalen 10/20-System standardisiert positioniert waren (Abbildung 10). Die FCz Elektrode diente während der Ableitung als Referenzelektrode. Die EEG wurde mit einer Abtastrate von 5000 sps (samples per second) aufgezeichnet. Der Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektroden wurde mittels eines Elektrodengels (ABRALYT, HiCl, EASYCAP, Woerthsee-Etterschlag, Germany) hergestellt. Die Impedanzen wurden vor Beginn der Messung auf unter 5kOhm gebracht. Die Aufzeichnung erfolgte mit dem *Brain Vision Recorder Version 1.20* (Brain Products, Gilching, Germany).



Abbildung 9: EEG-Kappe der Firma EASYCAP
(Abbildung nach easycap.de)

actiCAP 32Ch Standard-2



Green holders: Label 1-32, hard-wired Ch1 – Ch32



Blue holder: Label & hard-wired Ref



Black holder: Label & hard-wired Gnd

Electrode names and Channel Assignment

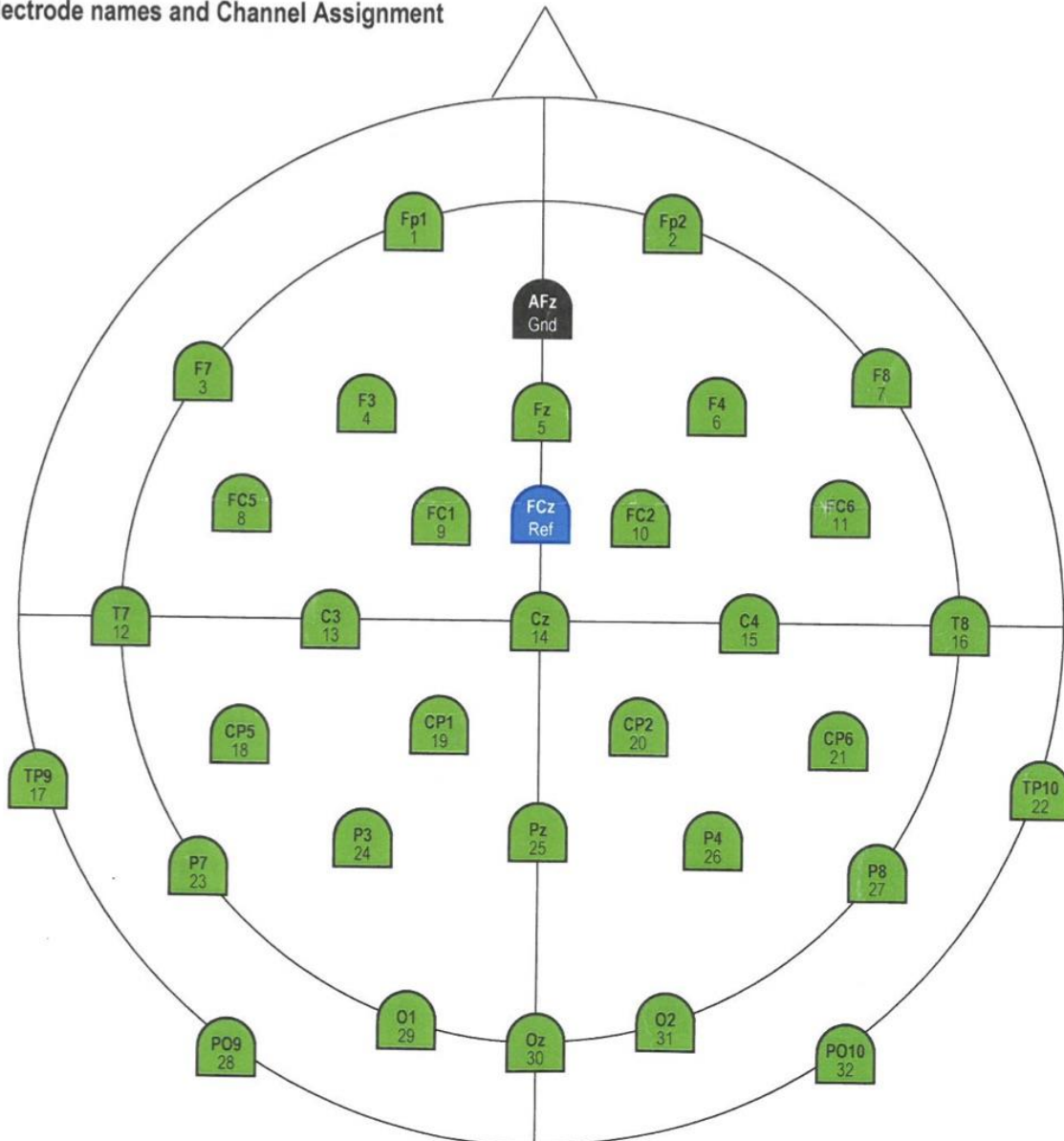


Abbildung 10: Anordnung der Elektroden nach dem erweiterten internationalen 10/20-System

(Abbildung nach easycap.de)

2.2.4 EEG-Analyse

Die Auswertung der aufgezeichneten EEG-Rohdaten war bei beiden Experimenten identisch und wurde unter Verwendung des Programms *Brain Vision Analyzer software Version 2.1* (Brain Products, Gilching, Germany) durchgeführt.

Als erstes wurden, mit Hilfe eines selbst entwickelten Programms, die Daten der Beschleunigungs-sensoren analysiert und Marker am Maximum der jeweiligen Beschleunigungsphase gesetzt. Danach wurden die Daten mit einem Bandpass Filter von 0,1 – 100 Hz gefiltert und die Abtastrate auf 250 samples per second (sps) reduziert. Dies diente der Eingrenzung der EEG-Daten auf die Bandbreite des für ERPs relevanten Bereichs, der typischerweise zwischen 0 und 60 Hz liegt. Außerdem konnten hierdurch bereits erste Störsignale ausgegrenzt werden. Zur Korrektur von Blink- und Muskelartefakten wurde zunächst eine Independent Component Analysis (ICA) durchgeführt (Abbildung 11) (Hoffmann & Falkenstein, 2008). Dabei werden die EEG Signale mathematisch in statistisch unabhängige Komponenten zerlegt. Die einzelnen Komponenten können nun durch den Vergleich der Topographie den einzelnen Signalquellen zugeordnet werden. Im Falle eines Artefakts werden diese aus der EEG-Aufzeichnung entfernt (Makeig et al., 1996).

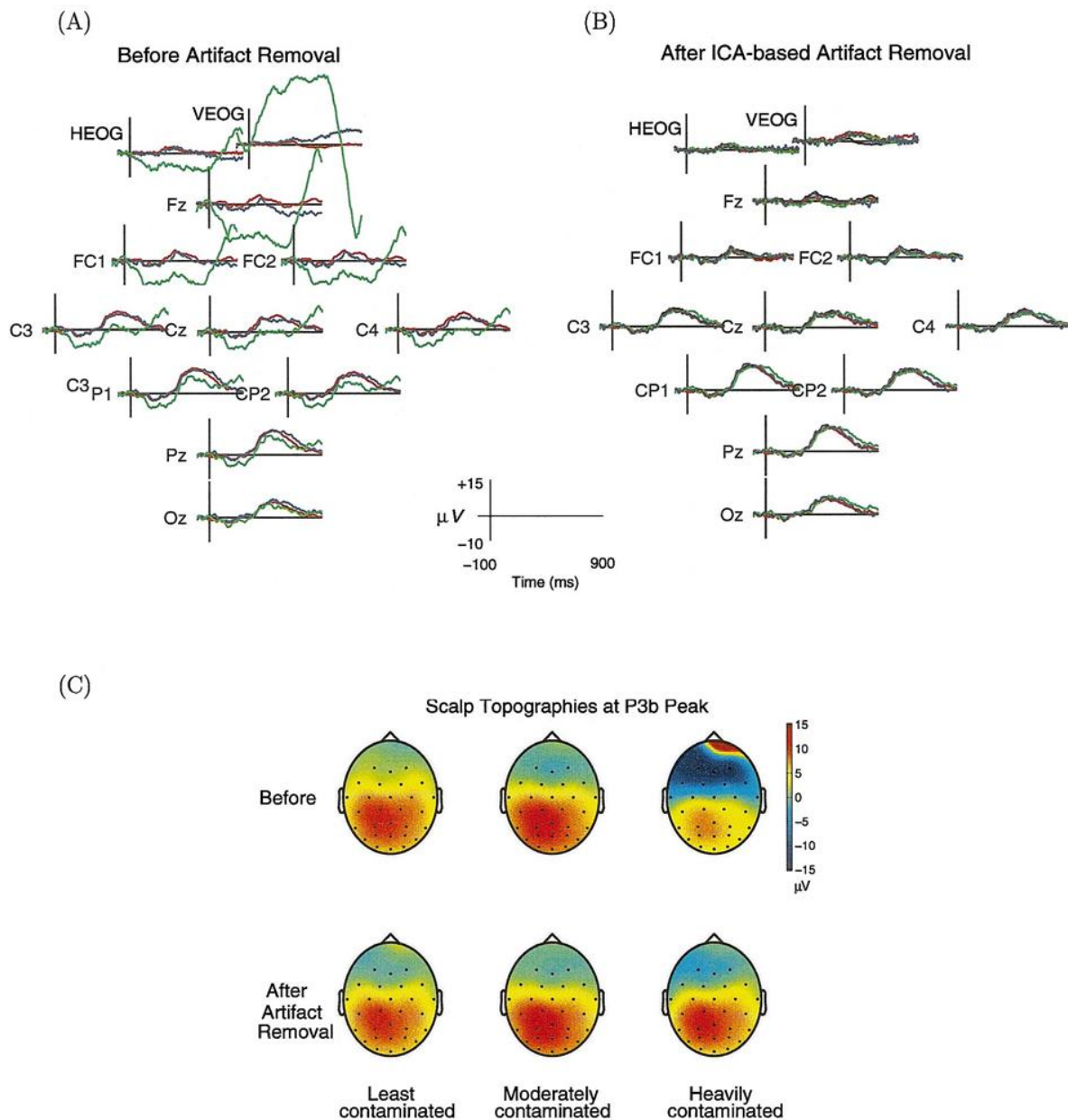


Abbildung 11: Darstellung einer EEG Aufzeichnung vor (A) und nach (B) Bearbeitung mit der Independent Component Analysis (ICA).

A. Der rote Kurvenverlauf stellt dabei die gemittelte EEG-Ableitung mit nur wenigen, der blaue Kurvenverlauf mit mittleren und der grüne Kurvenverlauf mit vielen Artefakten dar. B. Gemittelte Artefakt korrigierte ERPs C. Zugehörige Topographie der P300 Komponente der leicht, mittel und stark Artefakt kontaminierten ERPs. Dabei stellt die obere Abbildung die Lokalisation vor Korrektur, die untere nach Korrektur mittels ICA dar.

(Abbildung nach (Jung et al., 2000))

2.2.5 Ereigniskorrelierte Potenziale (Event Related Potentials - ERPs)

Die, wie in 2.2.4 beschrieben, vorverarbeiteten EEG-Daten wurden nun unter Berücksichtigung der Bewegungsrichtung und der Beschleunigungsintensität in Segmente von -500ms bis 800ms bezogen auf die maximale Beschleunigung aufgeteilt. Das Prästimulus-Intervall wurde verwendet um eine „Baseline-Korrektur“ durchzuführen. Danach wurden der Gesamtdurchschnitt aller Beschleunigungsintensitäten sowie der Mittelwert jeder einzelnen Beschleunigungsintensität ermittelt.

2.2.5.1 Zeit – Frequenz – Analyse

Die Gehirnwellen oder auch Oszillationen stellen, wie bereits beschrieben, die synchrone Aktivität vieler Neuronen dar. Sie sind maßgeblich an der Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Erinnerung des menschlichen Gehirns beteiligt und spiegeln den Wachheitszustand wider. Diese Sichtweise auf EEG Daten gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, da Oszillationssynchronisation einen Mechanismus zum Informationsaustausch zwischen Hirnarealen auch über größere Entfernungen darstellen könnte (Fries, 2015).

Verschiedene Signalanalyseverfahren erlauben es, die aufgezeichneten EEG-Daten in Form einer Zeit-Frequenz-Graphik darzustellen, und ermöglichen so induzierte und evozierte Oszillationen zu untersuchen. Abhängig von der konkreten Fragestellung bedient man sich verschiedener Analysemethoden.

Während eine Fouriertransformation die Daten in ihr Frequenzspektrum zerlegt und damit zeitliche Information verloren geht, erlauben andere Verfahren auch die zeitliche Änderung des Spektrums abzubilden und zu untersuchen. Zu diesen Verfahren gehört neben der Kurzzeit-Fourier-transformation vor allem auch die Wavelet- und Hilbert-Transformation oder so genannte Multi-Tapper. Insbesondere die Wavelet-Transformation hat sich als Analysemethode im Bereich der EEG-Forschung etabliert.

2.2.5.1.1 Wavelet – Transformation

Die Wavelet-Transformation (WT) ist eine Zeit-Frequenz-Analyse und wurde von Jean Morlet entwickelt (Morlet et al., 1982). Dabei wird eine auf die Daten optimierte Basisfunktion verwendet, deren Integral gleich Null ist. Anschließend wird für jede Frequenz das skalierte „Mother-Wavelet“ kontinuierlich mit den vorhandenen Daten verglichen und zu jedem Zeitpunkt eine Maßzahl für die Ähnlichkeit zwischen Daten und Basisfunktion berechnet. Durch Verwendung dieser Basisfunktion wird eine Zeit- und Frequenzauflösung ermöglicht. Dabei muss beachtet werden, dass gemäß der Heisenberg'schen Unschärferelation eine höhere zeitliche Auflösung mit einer schlechteren Frequenzauflösung und vice versa einhergeht. Dies wird durch den sog. Morlet Parameter, der in der verwendeten Software Werte zwischen 0.5 und 15 annehmen kann, definiert. Dabei geht ein kleinerer Wert mit einer besseren Zeitauflösung und folglich einer schlechteren Frequenzauflösung einher.

2.2.5.1.2 Anwendung der Wavelet – Transformation (WT) im vorliegenden Experiment

Zur Durchführung der Wavelet-Analyse wurden die Daten zunächst segmentiert. Das dafür verwendete Zeitfenster betrug -500 bis 800ms bezogen auf die maximale Beschleunigung. Der Frequenzbereich der WT wurde anhand der mittleren Frequenz aller erfassten Segmente von 4 Hz bis 40 Hz (Theta- Alpha-, Beta, und niedrige Gammawellen) festgelegt. Der Morlet Parameter betrug 4. Dieser ermöglichte sowohl eine gute Zeit- als auch Frequenzauflösung und dadurch einen qualitativen Zugang zu zeitbezogenen Veränderungen. Aus diesen Werten ergab sich eine Wavelet-Länge von 318ms bei 4 Hz. Das prä-Stimulus-Intervall von -500 bis 0ms wurde zur Normierung des Ergebnisses verwendet und ein Mittelwert für alle Probanden berechnet.

2.2.6 Die EEG-Quellenanalyse

2.2.6.1 Das Problem bei der EEG-Quellenanalyse

Wie in 1.2.1 beschrieben ist der große Vorteil der EEG gegenüber bildgebender Verfahren, wie fMRT oder PET, eine hohe zeitlich Auflösung, die eine Analyse der Hirnaktivität mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich erlaubt. Da die klassische, nicht-invasive EEG die elektrischen Potenziale an der Oberfläche des Kopfes ableitet, verfügt sie über eine schlechte räumliche Auflösung. Moderne Verfahren erlauben es, mögliche Generatoren der an der Kopfoberfläche registrierten Potenziale zu berechnen.

Diese Lokalisationsproblematik wird auch inverses Problem der EEG bezeichnet und kennzeichnet sich dadurch, dass es bei einer endlichen Elektrodenzahl auf der Kopfoberfläche immer eine unendliche Anzahl an möglichen Quellenkombinationen gibt und es somit mathematisch nicht eindeutig lösbar ist (Koles, 1998). Je nach verwendetem EEG-System soll also das Signal aus 32 bis maximal 256 EEG-Kanälen ein paar tausend Volumenelementen zugeordnet werden. Lösungsansatz für diese Lokalisationsproblematik ist neben der Erhöhung der Elektrodenanzahl für einen höheren Informationsgewinn (Gevins et al., 1995) die Beschränkung des Lösungsraumes. Das heißt, dass einige Quellen, die a priori ausgeschlossen werden können (wie beispielsweise knöcherne Strukturen oder die Ventrikel), nicht in die Berechnung mit eingehen. Beide Maßnahmen können das eigentliche Problem jedoch nur reduzieren und keinesfalls zufrieden stellend beheben. Das zu lösende Gleichungssystem enthält weiterhin wesentlich mehr Variablen als Gleichungen, ist also unterbestimmt. Diese Tatsache lässt sich nur durch eine weitere Einschränkung des Lösungsraumes beheben.

Im Rahmen der EEG Quellenlokalisierung erfordert dies die Postulierung möglichst sinnvoller Annahmen zur Signalgenerierung durch das Gehirn. Eine dieser Annahmen ist beispielsweise, dass das Gehirn energieeffizient arbeitet und jede Potenzialverteilung mit einem möglichst geringen Energieeinsatz erzeugt wird. Durch mathematische Modellierung werden diese Annahmen in den Lösungsalgorithmus eingearbeitet und erlauben so einen Rückschluss von den EEG Daten auf die zugehörige intrazerebrale Quelle.

2.2.6.2 Modelle zur Quellenanalyse

2.2.6.2.1 Dipolquellenanalyse

Die Dipolquellenanalyse zählt zu den ältesten Methoden der EEG-Quellenlokalisierung. Bei dieser Methode wird a priori eine feste Anzahl von Signalquellen angenommen. Diese Signalquellen werden dann in einem Computermodell innerhalb des Gehirns verschoben. Für jede Positionskonfiguration errechnet der Algorithmus die Potenzialverteilung auf der Kopfoberfläche. Ziel ist es eine Quellen-Positions-Konfiguration zu finden, bei der die Differenz zwischen der errechneten Projektion und den gemessenen Daten minimal ist (Buchner & Scherg, 1991; Scherg & Picton, 1991). Dieser Ansatz ist jedoch bei komplexen Prozessen wie den evozierten Potenzialen nur wenig zweckmäßig. Grund dafür ist, dass bei den evozierten Potenzialen eine unbekannte Anzahl von simultan aktiven Quellen erwartet wird. Daraus würde sich unter der Annahme einer bestimmten Anzahl an möglichen Quellen eine falsche Quellenlokalisierung ergeben (Koles, 1998). Es kann auch kritisiert werden, dass klassisches Dipolfitting immer zu einer „besten“ Lösung führt und die Güte der Lösung von der vorgegebenen Dipolanzahl abhängt. In den meisten Fällen ist die Anzahl der Generatoren nicht bekannt, sodass das Modell stark die Erwartungen des Analysierenden widerspiegelt.

2.2.6.2.2 Strahlformung (Beamforming)

Strahlformung oder Beamforming ist ein Sammelbegriff für eine weitere Klasse von Algorithmen die zur Quellenanalyse genutzt werden können. Beamforming ist eine räumliche Filtertechnik die die Tatsache, dass die pyramidalen Zellen in der Kortex in Säulen organisiert sind und Signale aus unterschiedlichen Regionen unterschiedliche Laufzeiten zu den verschiedenen Sensoren haben, nutzt. Diese Laufzeitunterschiede werden verwendet, um Filter zu konstruieren, die für ein möglichst kleines Raumvolumen sensitiv sind und Aktivität aus anderen Regionen möglichst stark dämpft. Nachteil von Beamforming ist allerdings, dass es korrelierte Signale aus unterschiedlichen Hirnregionen nicht trennen kann und daher problematisch ist, wenn Signale in unterschiedlichen Hirnarealen stark

korreliert sind. Da eine starke Korrelation zwischen den bilateral angelegten vestibulären Kortexarealen im Rahmen unserer Studie nicht ausgeschlossen werden kann, haben wir uns gegen den Beamforming-Ansatz entschieden.

2.2.6.2.3 Low resolution electromagnetic tomography (LORETA)

Ein weiterer häufig benutzter Ansatz zur EEG Quellenlokalisierung sind Algorithmen aus der Minimum-Norm-Klasse. Die Minimum-Norm-Methode ist ein Verfahren, bei dem durch Schätzung der Hirnaktivität auf die ursprüngliche Quelle rückgeschlossen werden soll. Sie basiert auf der physiologischen These der Synchronität benachbarter Neurone und deren gleichen Ladungszustand und wurde erstmals von Hämäläinen und Ilmoniemi (Hämäläinen & Ilmoniemi, 1994) beschrieben. Später wurde diese um die „smoothness-assumption“ erweitert, die von derselben Ladung benachbarter Neurone und einem in der Summe stärkeren Potenzial ausgeht (Llinas, 1988; Silva et al., 1991).

Eine Weiterentwicklung der Minimum-Norm-Methode von Hämäläinen und Ilmoniemi ist die LORETA (low resolution electromagnetic tomography) nach Pascual-Marqui (Pascual-Marqui et al., 1994), die in den vergangenen Jahren ebenfalls überarbeitet und verbessert wurde. Die LORETA-Software von 1994 wurde im Jahr 2002 erstmals weiterentwickelt. Vorteil der sogenannten sLORETA (standardized low resolution electromagnetic tomography) ist, dass diese im Gegensatz zur LORETA, die das oberflächennahe Areal bei der Lösungsfindung bevorzugt, tiefer liegende Strukturen besser berücksichtigt. Das funktioniert durch die Festlegung eines standardisierten Lösungsraumes, der tieferliegenden Voxeln eine höhere Gewichtung gibt, wodurch diese mit höherer Wahrscheinlichkeit gefunden werden. Eine weitere Verbesserung gelang mit der eLORETA (exact low resolution electromagnetic tomography) (Pascual-Marqui et al., 2011). Vorteil dieser Version wiederum ist eine genauere Quellenlokalisierung, die durch zusätzliche Filterung von Störsignalen ermöglicht wird. Zudem wurden einige ehemals lineare Gleichungen um einen nicht-linearen Anteil erweitert (Jatoi et al., 2014; Pascual-Marqui, 2007; Pascual-Marqui, 2002). Theoretische Untersuchungen zeigten sogar, dass mittels eLORETA unter bestimmten Umständen eine fehlerfreie, also punktgenaue Lokalisierung von Signalen möglich ist.

Die Grundlage des dreidimensionalen Lösungsraumes von LORETA bildet der MNI-Atlas, der vom Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute, zur Verfügung gestellt wird. Er umfasst die kortikale graue Substanz und den Hippocampus und wird in 6239 Volumenelemente (Voxel) mit einer Kantenlänge von 5mm aufgeteilt (Fuchs et al., 2002). Folgende Kriterien müssen erfüllt werden, um ein Voxel dem Lösungsraum zuzurechnen:

- Die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören, ist größer als die, zur weißen Substanz zu gehören.
- Die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören, ist größer als die, zum Liquor zu gehören.
- Die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören, ist grundsätzlich größer als 33%.

In einer Studie von Mulert et al. (2004), bei der das P300-Potenzial einer simultanen Messung von EEG und fMRT analysiert wurde, ergaben die Lokalisationsanalysen mit LORETA eine gute Übereinstimmung mit den identifizierten Quellen der fMRT. Im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren wie der strukturellen MRT (Worrell et al., 2000) und PET (Pizzagalli et al., 2003) ergab die LORETA Analyse ebenfalls positive Ergebnisse im Sinne der räumlichen Lokalisationsgenauigkeit. In anderen Studien konnten mittels LORETA insbesondere tiefer liegende Hirnregionen mit einer komplexen räumlichen Struktur, wie zum Beispiel die Insel, lokalisiert werden (Jones & Bhattacharya, 2012; Knyazev et al., 2009; Panitz et al., 2013; Perri et al., 2015; Scharmüller et al., 2012; Schettino et al., 2013; Vanneste et al., 2011). Damit etablierte sich der LORETA Algorithmus als geeignete Methode zur Lokalisation mittels EEG erfasster ereigniskorrelierter Potenziale (Mulert et al., 2004; Pizzagalli et al., 2003; Vitacco et al., 2002; Winterer et al., 2001). Wie die zuvor beschriebenen Algorithmen zur Quellenlokalisierung verfügt der LORETA Algorithmus auch über einige Schwächen und Probleme. Diese bestehen vor Allem in den diversen Annahmen, die abhängig vom Datensatz besser oder schlechter erfüllt sein können. Insgesamt erwies sich der LORETA in den letzten Jahren jedoch als robuster und zuverlässiger Ansatz zur EEG-Quellenlokalisierung.

2.2.6.2.3.1 Anwendung der eLORETA im vorliegenden Experiment

Experiment 1

Für die Quellenlokalisierung wurden die Mittelwerte der ERPs jedes einzelnen Probanden in die LORETA-Software übertragen. Basierend auf der Anordnung der Elektroden wurde eine Transformationsmatrix angewendet, die die kortikal gemessenen Potenziale in den Quellenraum überträgt. Anschließend wurde der Mittelwert der ERP Komponenten auf seine Signifikanz getestet. Dafür wurde geprüft, ob sich dieser signifikant vom Wert Null unterscheidet.

Experiment 2

Auch für das zweite Experiment wurde die Quellenlokalisierung mit eLORETA durchgeführt. Dafür wurden die gemittelten ERP Werte in die LORETA-Software eingespeist und dieselbe Transformationsmatrix zur Ursprungsermittlung der Aktivität angewendet. Im nächsten Schritt sollten durch Anwendung des Zweistichproben-T-Test eventuelle Unterschiede in der Entstehung und Verarbeitung der verschiedenen Beschleunigungsintensitäten erfasst werden. Durch Kombination der verschiedenen Beschleunigungsintensitäten (stark – mittel; stark – schwach; mittel – schwach) konnte geprüft werden, wie sich die Mittelwerte der unterschiedlichen Beschleunigungen zueinander verhalten. Die dadurch identifizierten Hirnregionen („regions of interest“, ROIs) wurden anschließend unter Verwendung der SPM Anatomie Toolbox, die auf der Basis von zytoarchitektonischen Kartierungen (Caspers et al., 2006; Malikovic et al., 2007) und funktionellen Bildgebungsanalysen erstellt wurde, benannt (Eickhoff et al., 2006). Abschließend wurde durch Vergleich mit einer fMRI Studie die gefundene, bis dato eher der visuellen Verarbeitung zugeordnete Area CSv auch im Kontext vestibulärer Verarbeitung identifiziert. Nach diesen Ergebnissen ist die Area CSv ein wichtiges Areal bei der Verarbeitung vestibulärer Signale (Smith et al., 2012).

3. Ergebnisse

Experiment 1

Evozierte Potenziale (ERPs)

Die VestEPs im ersten Experiment mit nur einer Beschleunigungsintensität zeigten eine charakteristische Abfolge von Komponenten. Diese waren P1, P2, P3, N1 und N2. Am besten stellten sich die einzelnen Ausschläge in der Ableitung der Cz Elektrode dar (Abbildung 12), weshalb auch anhand dieser die Latenzen und Amplituden der jeweiligen Komponenten ausgewertet wurden.

Die erste Komponente P1, als positiver Ausschlag, wies eine mittlere Latenz von 38,2ms (SD = 8,55ms) und eine mittlere Amplitude von 0,87 μ V (SD = 0,60 μ V) auf. Dieser folgte die erste negative Komponente N1 nach einer Latenz von 80,0ms (SD = 7,86ms) und der größten Amplitude von 3,40 μ V (SD = 1,93 μ V). Als dritte Komponente konnte nach einer Latenz von 199ms (SD = 30,8ms) die positive P2 mit einer Amplitudenhöhe von 3,36 μ V (SD = 2,03 μ V) identifiziert werden. Eine weitere negative Komponente N2 konnte nach 340ms (SD = 49ms) erfasst werden mit einer Amplitude von -1,73 μ V (SD = 1,02 μ V). Der letzte charakteristische Ausschlag war wiederum positiv. Die als P3 bezeichnete Komponente trat nach einer Latenz von 461ms (SD = 51ms) auf und wies eine Amplitude von 1,02 μ V (SD = 0,57 μ V) auf.

Alle fünf beschriebenen Komponenten ließen sich topographisch klar zuordnen. Die positive P1 sowie die negative N2 zeigten ihre höchste Aktivität über dem parietalen Kortex. Am besten konnte dabei die Aktivität des P1 Peaks über den Elektroden Pz, CP1 und CP2 und die des N2 Peaks über der Pz Elektrode erfasst werden. Außerdem konnte die N2 als deutlich negativer Ausschlag im Bereich der FCz Elektrode identifiziert werden. Als deutliche Negativität stellte sich die Komponente N1 über dem frontalen Kortex im Bereich der Elektroden Fz und FCz und als schwache Positivität über dem occipitalen Kortex (O1, Oz, O2), dar. Die letzten beiden positiven Ausschläge waren die Komponenten P2, die am besten über der Cz Elektrode erkennbar war, und die P3. Dieser letzte positive Peak war am dominantesten über den zentralen parietalen Arealen der Elektroden Cz, CP1, CP2 und Pz.

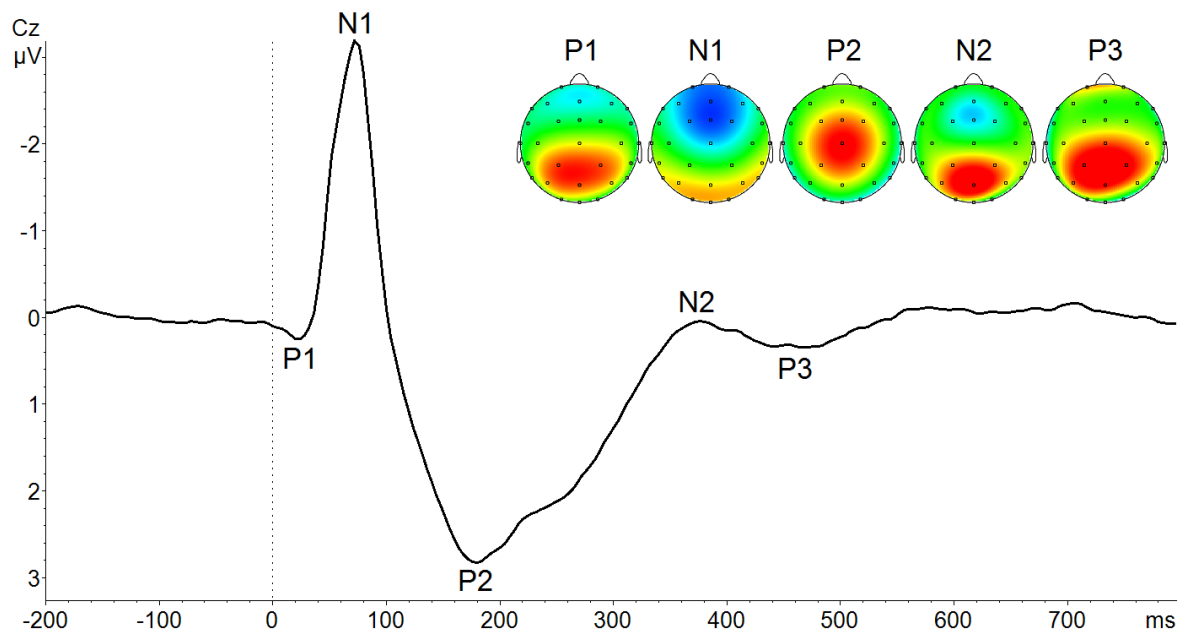


Abbildung 12: Darstellung des gemittelten Zeitverlaufs der vestibulär evozierten Potenziale aufgezeichnet durch die Cz Elektrode. Fünf verschiedene Komponenten (P1, N1, P2, N2, P3) konnten identifiziert und einer charakteristischen Lokalisation zugeordnet werden. Erkennbar sind die Komponenten P1 und N2 durch eine vermehrte Aktivität über dem parietalen Kortex, die Komponente N1 stellt sich am deutlichsten mit einem negativen Ausschlag über dem frontalen Kortex sowie mit einem schwach positiven Ausschlag über dem occipitalen Kortex dar. Die beiden positiven Ausschläge P2 und P3 konnten am besten durch die Elektroden Cz, CP1, CP2 und Pz aufgezeichnet werden und zeigten folglich ihre größte Aktivität über den zentralen parietalen Arealen.

(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Im nächsten Schritt wurden die Werte der drei verschiedenen Beschleunigungsrichtungen aller Probanden auf signifikante Unterschiede verglichen. Dazu wurde eine ANOVA, die bis auf Signifikanzwerte der Amplituden der Komponenten N2 ($F = 5,5$; $p = 0,005$) und P3 ($F = 5,8$; $p = 0,006$) keine Differenzen ergab, verwendet. Dabei gilt: der F-Wert ist der Quotient der Varianz zwischen den unterschiedlichen Gruppen und der Varianz innerhalb der einzelnen Gruppen. Sind diese gleich, nimmt F einen Wert von 1 an, d.h. die Gruppenmittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Ist dieser hingegen > 1 bedeutet das, dass sich die Gruppenmittelwerte signifikant voneinander unterscheiden. Das zugehörige Signifikanzniveau wird durch den p-Wert beschrieben. Ist dieser kleiner oder gleich 5%, gilt das Ergebnis als signifikant, bei einem Wert $\leq 1\%$ gilt das Ergebnis sehr signifikant, bei einem Wert $\leq 0,1\%$ als hoch signifikant.

Aufgrund der signifikanten Ergebnisse der ANOVA wurden anschließend die benötigten post hoc T-Tests zur genauen Charakterisierung der Unterschiede durchgeführt. Dieser wird eingesetzt, wenn die Prüfgröße signifikant ist, d. h. sich mindestens zwei Gruppen voneinander unterscheiden, und berechnet, zwischen welchen der Gruppen der Unterschied liegt. Der post hoc Test der Amplitude der Komponente N2 zeigte für Bewegungen entlang der y-Achse verglichen mit Bewegungen entlang der z- ($p = 0,012$) und x-Achse ($p < 0,001$) einen verminderten Ausschlag. Ebenso war der maximale Peak der Komponente P3 vermindert. Zusätzlich fiel hier eine verlängerte Latenz bei Seitwärtsbeschleunigungen verglichen mit Auf- und Ab-Bewegungen ($p = 0,08$), auf. Dasselbe gilt auch für die Komponente N1. Diese stellte sich über der Ableitung der Fz Elektrode mit einer zeitlichen Verzögerung ($F = 19,1$; $p < 0,001$) dar. Dabei fand sich ein verspäteter Peak bei Bewegungen zur Seite verglichen mit dem bei Bewegungen nach vorne/hinten sowie nach oben/ unten (Abbildung 13).

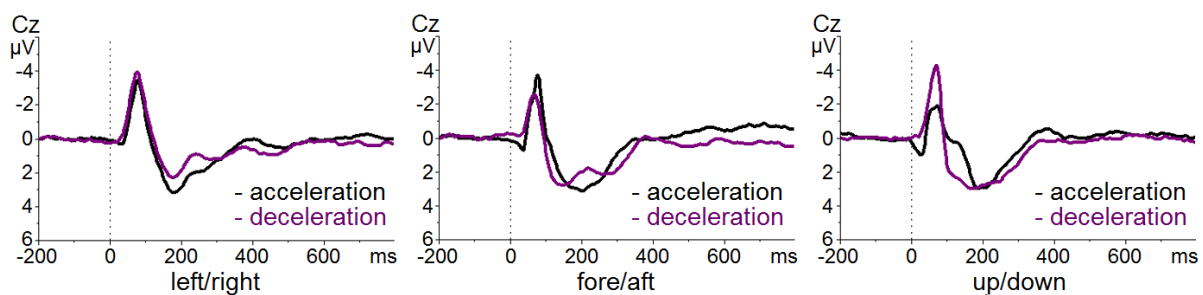


Abbildung 13: Darstellung der vestibulär evozierten Potenziale in Abhängigkeit der Bewegungsrichtung. Diese zeigt einen verminderten Peak der Komponente N2 für Bewegungen entlang der y-Achse im Vergleich zur z- und zur x-Achse, sowie einen verminderten Ausschlag der Komponente P3. Zusätzlich fiel hier eine verlängerte Latenz bei Seitwärtsbeschleunigungen verglichen mit Auf- und Abbewegungen auf.

(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Zum Schluss sollte durch den Vergleich der Amplituden und Latenzen ein möglicher Unterschied zwischen rechtshändigen und linkshändigen Probanden erfasst werden. Dieser ergab jedoch weder im Vergleich der Elektroden noch im Vergleich der Quellenbereiche einen signifikanten Unterschied.

Zeit – Frequenz – Analyse

Für die Durchführung der Zeit–Frequenz – Analyse wurden die Daten im ersten Schritt segmentiert. Danach wurde ein Zeitfenster von -500 bis 800ms bezogen auf die maximale Beschleunigung darübergerlegt. Die graphische Darstellung (Abbildung 14) zeigte einen starken Anstieg der Beta-Bande auf 67,5ms (SD = 11,7ms) nach der maximalen Beschleunigung. Für den Vergleich der Beta-Aktivitäten (durchschnittliche Frequenz 16 Hz) wurde anschließend ein zweiseitiger T-Test angewendet. Dabei wurde die Beta-Aktivität des prä-Stimulus-Intervalls von 150ms mit der Beta-Aktivität im Bereich von 67ms post Stimulus verglichen. Dies wurde für alle Beschleunigungen und alle Richtungen durchgeführt. Die verwendete Ableitung dafür war jene der Cz Elektrode. Das Ergebnis des durchgeführten T-Tests zeigte eine signifikante Erhöhung der Beta-Aktivität ($p < 0,001$, Bonferroni-korrigiert). Die im Rahmen des T-Tests durchgeführte Bonferroni-Korrektur diente der Behebung der Alphafehler-Kumulierung, die durch multiples Testen in demselben Datensatz entsteht. Die Alphafehler-Kumulierung beschreibt die Ablehnung der Nullhypothese, obwohl diese in Wirklichkeit zutrifft. Aufgrund der fehlenden Hypothese im Rahmen der Analyse wurde die Bonferroni-Korrektur sowohl für die Anzahl der EEG-Kanäle (33) als auch für den berechneten Frequenzbereich (36) durchgeführt. Die zuletzt durchgeführte ANOVA, die den Einfluss der Beschleunigungsrichtung auf die Beta-Band Aktivität überprüfen sollte, ergab für keine der Beschleunigungen entlang der x-/ y- und z-Achse einen Unterschied.

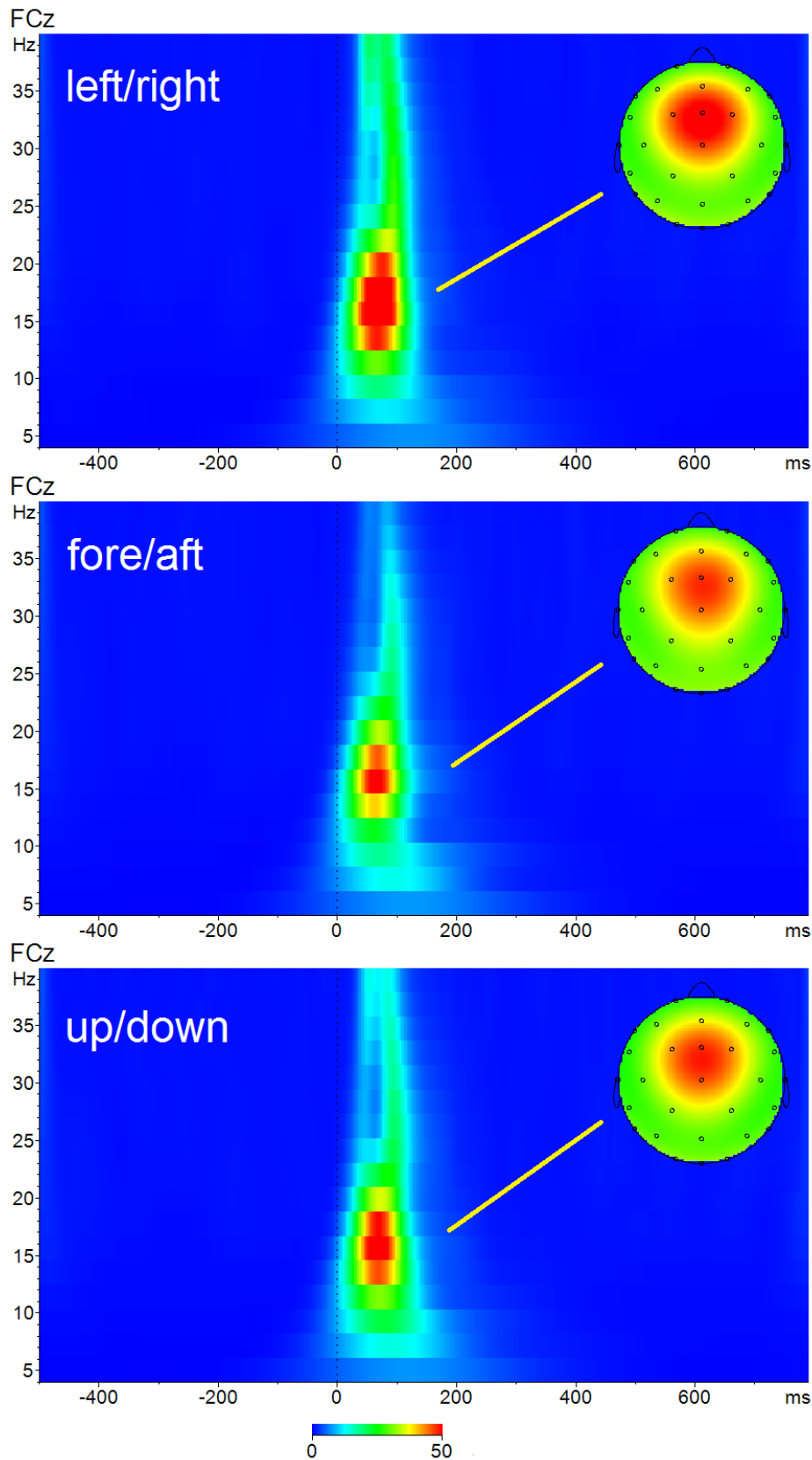


Abbildung 14: Darstellung der Beta-Aktivität in Bezug auf die jeweilige Bewegungsrichtung. Die Signifikanztestung mittels ANOVA ergab für keine der Bewegungsrichtungen eine signifikante Veränderung der Beta-Aktivität.

(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Quellenlokalisationen

Die Quellenlokalisation des ersten Experiments wurde mit Hilfe von eLORETA durchgeführt. Dabei konnten fünf Quellen in unterschiedlichen anatomischen Regionen identifiziert werden. Alle der gefundenen Regionen wirken bei der Integration und Verarbeitung vestibulär evozierter Potenziale mit und können somit als Knotenpunkt des vestibulären Netzwerks angesehen werden (Abbildung 15). Die durch die eLORETA erfassten aktiven Regionen waren der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC), der Temporallappen, visuelle Hirnareale wie der Gyrus fusiforme und der Gyrus occipitalis inferior sowie diverse Areale im frontalen Kortex. In allen dieser Regionen zeigte sich im Rahmen der Quellenlokalisation eine signifikante Aktivität.

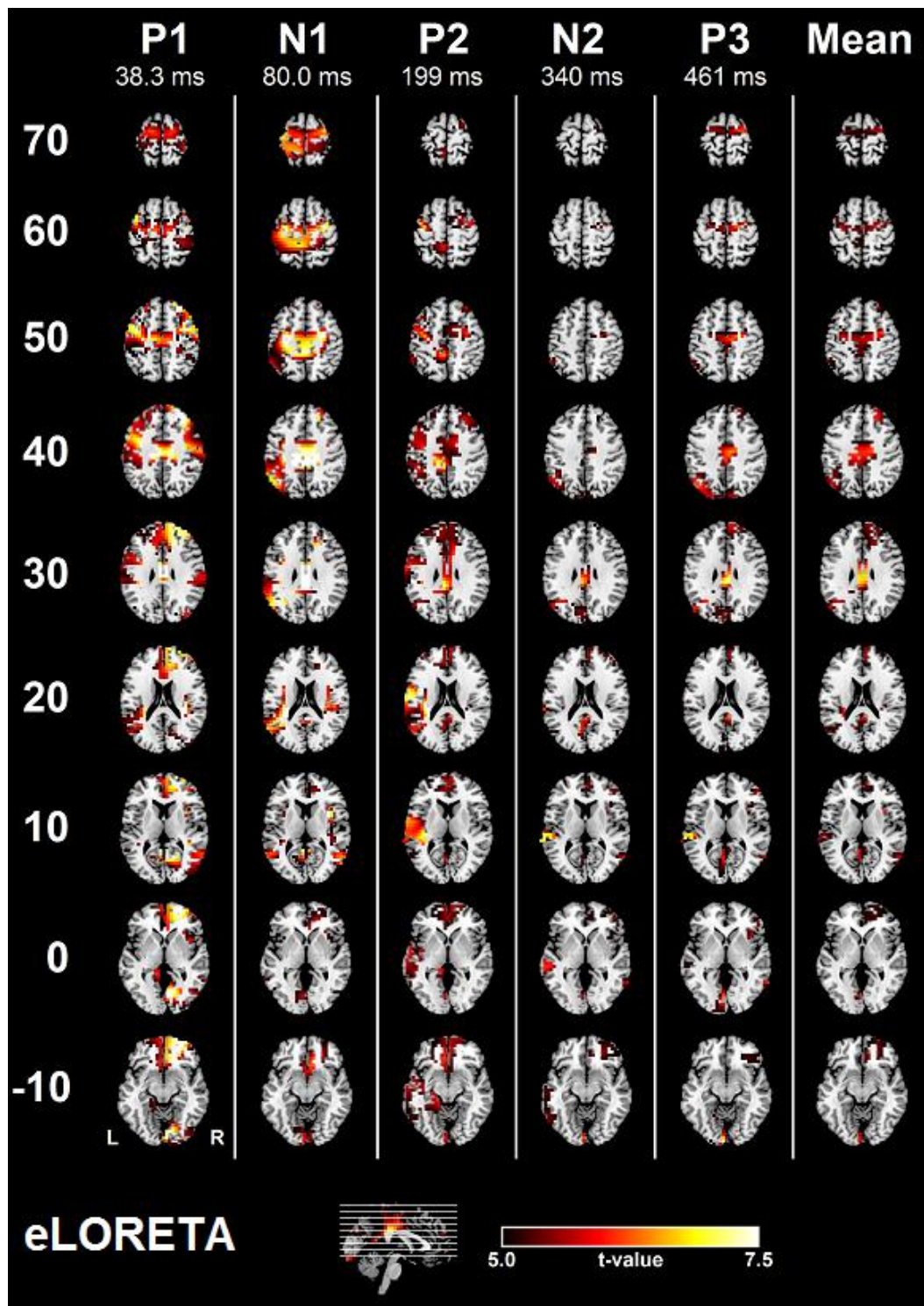


Abbildung 15: Die mit Hilfe der eLORETA identifizierten Generatoren der VestEPs, die bei der Integration und Verarbeitung vestibulärer Reize mitwirken. Die Regionen stimmen mit denen aus fMRI Studien zum vestibulären System überein. Die dargestellten aktiven Regionen sind der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC), der Temporallappen, visuelle Hirnareale wie der Gyrus fusiforme und der Gyrus occipitalis inferior sowie diverse Areale im frontalen Kortex.

(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Experiment 2

Evozierte Potenziale (ERPs)

Das zweite Experiment wurde mit drei verschiedenen Beschleunigungsintensitäten durchgeführt. In Abhängigkeit der Stärke der jeweiligen Beschleunigung wurden wie auch im ersten Experiment die Amplituden untersucht. Hierbei konnten im Bereich der Ableitung der Cz Elektrode bei allen drei Intensitäten zwei charakteristische Komponenten identifiziert werden. Die erste negative Komponente N1 hatte ihren Peak nach einer mittleren Latenz von 67,8ms (SD = 7,78ms). P2 war positiv und trat nach einer mittleren Latenz von 171ms (SD = 30,9ms) auf. Neben diesen beiden Komponenten konnte außerdem im Gesamtdurchschnitt der stärksten Beschleunigungsintensität ein positiver Peak P1 identifiziert werden. Dieser trat nach einer Latenz von 30ms auf (Abbildung 16). Der zeitliche Verlauf der erfassten Komponenten sowie deren topographische Zuordnung waren dabei ähnlich wie im ersten Experiment.

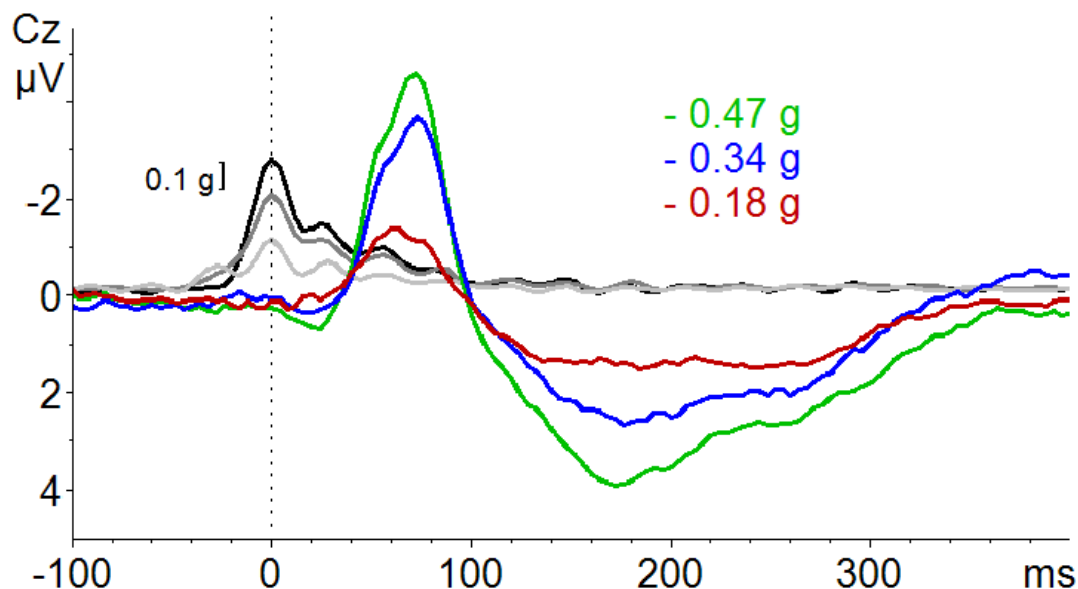


Abbildung 16: Verlauf der vestibulär evozierten Potenziale. Für alle Beschleunigungsintensitäten (schwach – rot, mittel – blau, stark – grün) sind zwei Komponenten nach einer Latenz von 70ms und 170ms erkennbar. Die Höhe der Amplitude der Komponenten ist dabei abhängig von der jeweiligen Stärke der Beschleunigung. Zusätzlich konnte bei der stärksten Beschleunigungsintensität (grüne Linie) ein weiterer positiver Ausschlag (P1) 30ms nach dem Beschleunigungsmaximum beobachtet werden.

(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Im nächsten Schritt wurde für alle drei Intensitäten die Amplitudenhöhe bestimmt. Hierbei fand sich für die Amplitude der Komponente N1 bei der schwächsten Beschleunigungsintensität ein Wert von $-2,26\mu\text{V}$ ($\text{SD} = 1,12\mu\text{V}$). Die N1 Amplitude der mittleren Stimulationsstärke betrug $4,71\mu\text{V}$ ($\text{SD} = 2,06\mu\text{V}$) und die der stärksten $-5,56\mu\text{V}$ ($\text{SD} = 3,32\mu\text{V}$). Die Bestimmung des Mittelwertes der Amplitude der zweiten positiven Komponente P2 ergab bei der schwächsten Beschleunigung $2,19\mu\text{V}$ ($\text{SD} = 1,22\mu\text{V}$), bei der mittleren Beschleunigung $3,84\mu\text{V}$ ($\text{SD} = 2,15\mu\text{V}$) und bei der stärksten Beschleunigungsintensität $5,04\mu\text{V}$ ($\text{SD} = 2,62\mu\text{V}$). Bei Betrachtung dieser ermittelten Werte wurde deutlich, dass mit zunehmender Intensität der Beschleunigung auch die Höhe der Amplituden zunahm. Um Unterschiede der Amplitudenhöhe zwischen den einzelnen Beschleunigungen zu überprüfen, wurde eine Varianzanalyse mittels einer ANOVA durchgeführt. Diese ergab im Vergleich der drei verschiedenen Beschleunigungsintensitäten eine deutliche Signifikanz mit $F = 13,4$; $p < 0,001$. Dasselbe konnte auch für die Komponente P2 ($F = 9,98$; $p < 0,001$) festgestellt werden. Anders hingegen verhielt es sich bei den Latenzen. Bei diesen konnte im Vergleich der drei Intensitäten weder für Komponente N1 ($F = 2,61$; $p = 0,08$) noch für Komponente P2 ($F = 1,29$; $p = 0,28$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Um die praktische Relevanz dieser statistisch signifikanten Ergebnisse zu verdeutlichen, wurde im letzten Schritt die Effektgröße nach Hedges' g berechnet. Diese spiegelt das Ausmaß der Wirkung des jeweiligen experimentellen Faktors, in diesem Fall die Auswirkung der unterschiedlichen Beschleunigungen auf die Amplitudenhöhe, wider. Außerdem kann mit Hilfe der Effektgröße der Mittelwertunterschied zwischen Gruppen verglichen werden. Dabei gilt: Ein Wert $< 0,5$ gilt als kleiner Effekt, zwischen $0,5$ und $0,8$ als mittlerer Effekt und Werte $> 0,8$ als großer Effekt. Bei der Berechnung der Effektstärke fand sich im vorliegenden Experiment zwischen der starken und mittleren Intensität ein Hedges' g Wert von $0,56$ für die Komponente N1 sowie $0,50$ für die Komponente P2. Der Vergleich der anderen Intensitäten (stark – schwach und mittel – schwach) ergab eine Effektgröße von $0,84$ bis $1,87$.

Die in diesem Experiment zusätzlich durchgeführten Messungen zur Untersuchung des visuellen Einflusses auf die vestibulär evozierten Potenziale ergaben bei keiner der drei Bedingungen (Fixierung eines vorher festgelegten Punktes, Augen geöffnet in absoluter Dunkelheit, Augen geschlossen in absoluter Dunkelheit) einen signifikanten Unterschied im

Vergleich der Amplituden (Abbildung 17). Dies traf sowohl für die Amplitude der Komponenten N1 als auch für die der Komponente P2 zu. Der ebenfalls durchgeführte Vergleich der Latenzen bezogen auf die Beschleunigungsintensität der angegebenen Bedingung ergab einen signifikanten Unterschied sowohl für die Komponente N1 als auch für die Komponente P2. Diese nahm für die starke Beschleunigung einen Wert von $F = 4,06$; $p = 0,02$ für die Komponente N1 und einen Wert von $F = 10,5$; $p < 0,001$ für P2 an. Dies konnte ebenso für die schwache Beschleunigungsintensität festgestellt werden. Hier war allerdings nur eine Signifikanz für die Komponente P2 feststellbar.

Diese Signifikanz war jedoch nur beim Vergleich zwischen den drei verschiedenen Beschleunigungs-intensitäten, stark – mittel – schwach, erkennbar jedoch nicht bei Änderung der äußeren Gegebenheiten. Bei keiner der drei untersuchten Bedingungen (Augen fixiert, Augen geöffnet in Dunkelheit, Augen geschlossen in Dunkelheit), mit denen der Einfluss des visuellen Inputs auf die vestibulär evozierten Potenziale überprüft werden sollten, konnten Signifikanzen für die Latenz und die Amplitude identifiziert werden. Bei allen dieser Bedingungen ergaben sich Amplituden und Latenzen für die Komponenten N1 und P2 wie beschrieben.

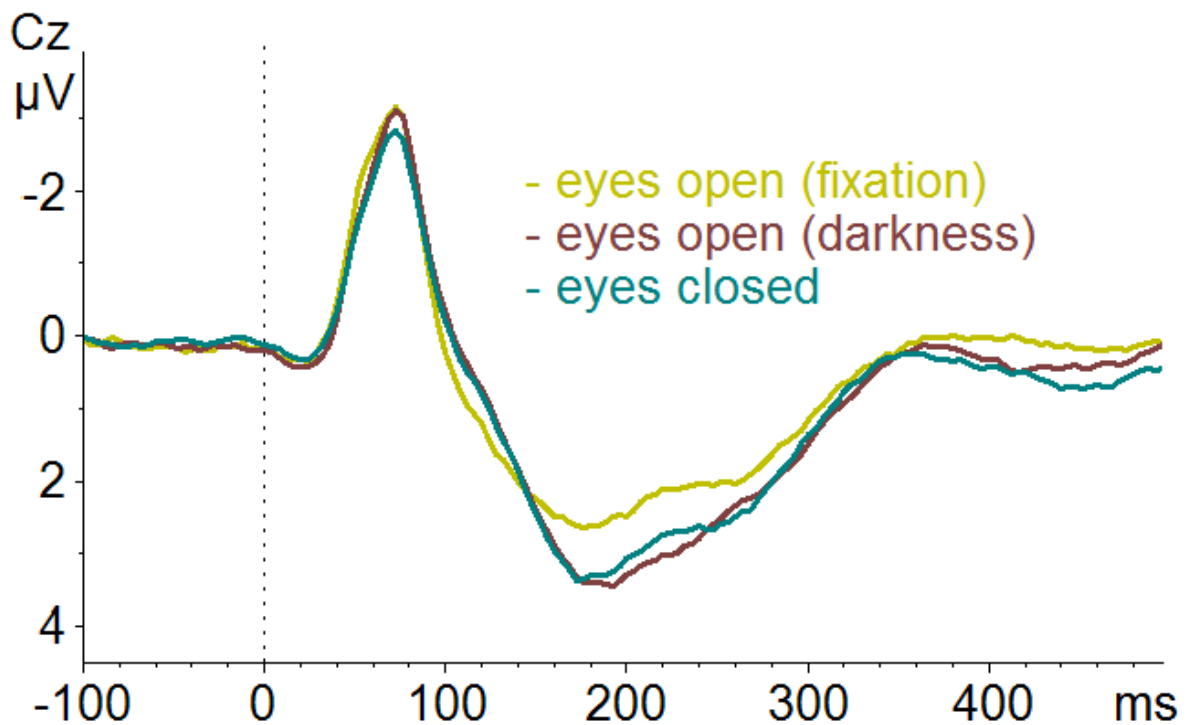


Abbildung 17: Verlauf der VestEPs bei den unterschiedlichen Bedingungen Augen geöffnet mit Fixierung eines vorher festgelegten Punktes (gelb), Augen geöffnet in absoluter Dunkelheit (rot) und Augen geschlossen in absoluter Dunkelheit (blau). Bei Betrachtung der Amplituden ist bei keiner der Bedingungen ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Dies gilt auch für die Latenzen.

(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Quellenlokalisationen

Die im zweiten Experiment verwendeten unterschiedlichen Beschleunigungsintensitäten gingen wie beschrieben mit einer größeren Amplitude der einzelnen Komponenten einher. Dies spiegelte sich auch bei der Quellenlokalisation in Form einer erhöhten Aktivität der jeweils aktiven Hirnregionen wider. Zu den identifizierten Regionen gehörten der cinguläre Gyrus, der präzentrale Gyrus, der mittlere frontale Gyrus sowie der Lobus paracentralis (Abbildung 18).

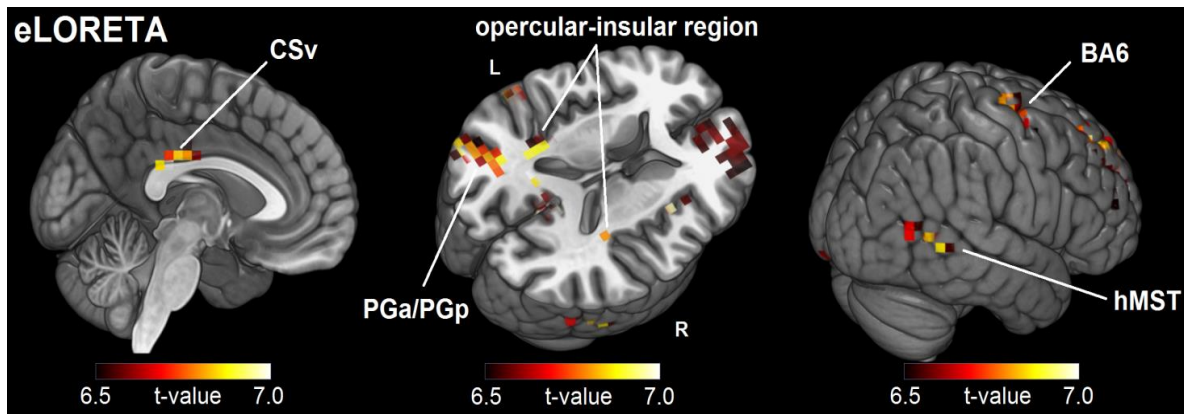


Abbildung 18: Darstellung der durch die eLORETA identifizierten Regionen. Diese sind neben der visuellen Area des Sulcus cingulare (CSv), die vor allem eine starke Sensitivität auf die unterschiedlichen Beschleunigungsintensitäten aufwies, die parieto-insuläre vestibuläre Region, der Sulcus precentralis, die humane Area temporalis medialis superior (hMST), das Brodmann Areal 6 (BA6) sowie die Regionen PGa im rostralen Teil des inferioren Parietallappens und PGp im caudalen Teil des inferioren Parietallappens (Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

Im Vergleich der Aktivitäten bezogen auf die Stärke der Beschleunigung war vor allem ein Unterschied zwischen starker und mittlerer Beschleunigungsintensität auffällig. Dies wurde insbesondere im visuellen Anteil des Sulcus cingularis (CSv) (Abbildung 19) sichtbar. Beim Vergleich der aktivierten Hirnregionen bei starker und schwacher Beschleunigungsintensität war ein ähnliches Verarbeitungsnetzwerk wie bereits im ersten Experiment beschrieben erkennbar. Dazu zählen der parieto-insuläre Kortex sowie parietale und visuelle Areale.

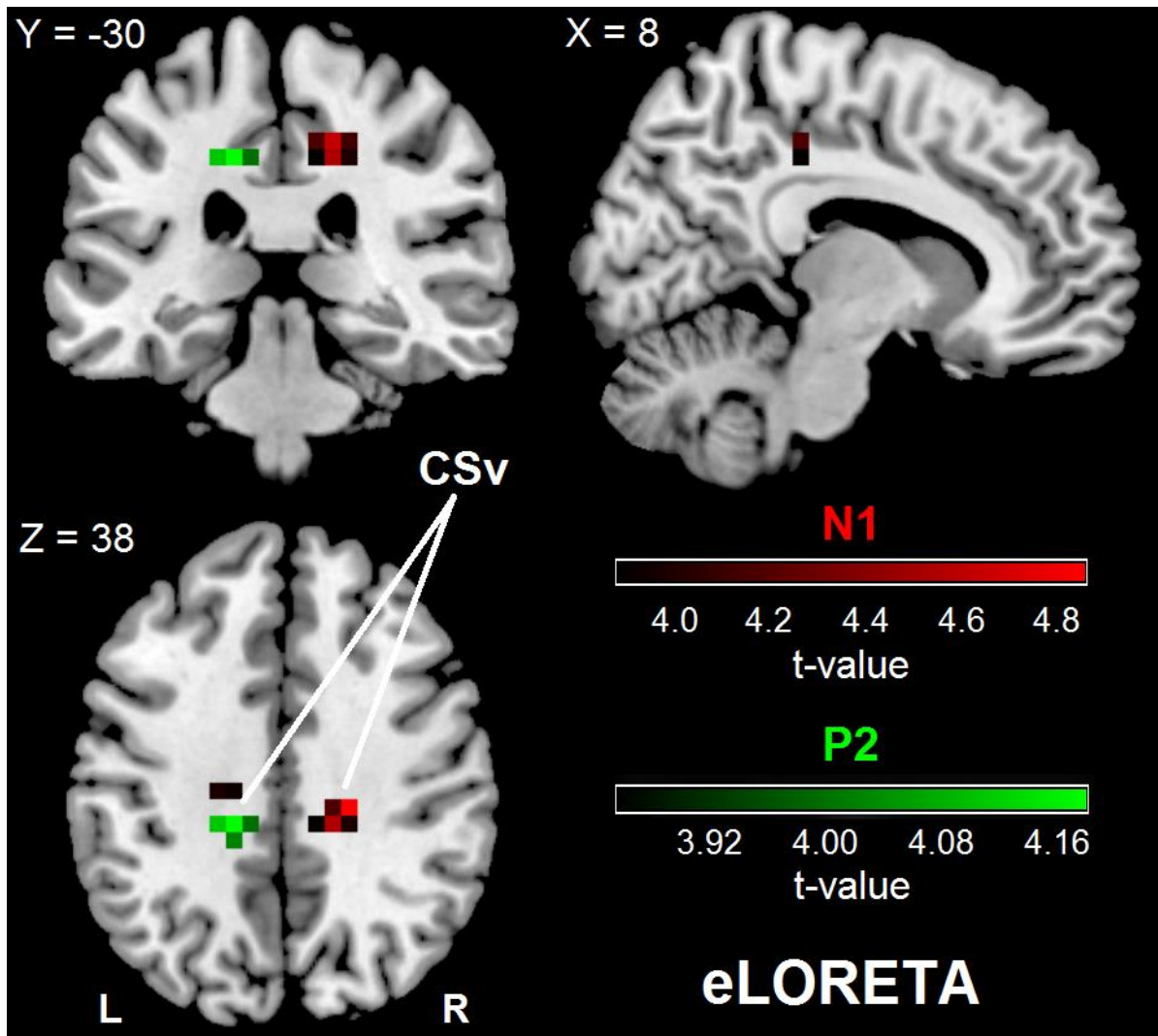


Abbildung 19: Unterschied der Aktivität während starker (4,7g) und mittlerer (3,8g) Beschleunigungsintensität. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Unterschiede der Potenziale N1 und P2 am besten durch die vermehrte Aktivität im Bereich der visuellen Area des cingulären Sulcus (CSv) zu erklären sind.

(Abbildung nach (Ertl et al., 2017))

4. Diskussion

4.1 Übersicht

Die vorgelegte Arbeit befasst sich mit dem vestibulären System und den an der Verarbeitung vestibulärer Stimuli beteiligten vestibulären kortikalen Arealen. Konkretes Ziel der Arbeit war es, mit Hilfe der EEG die zeitlichen und räumlichen Aspekte der vestibulär kortikalen Verarbeitungsmuster zu beschreiben und das komplette vestibuläre Netzwerk im Kortex mit hoher zeitlicher Auflösung abzubilden. Dazu wurden zwei Experimente durchgeführt: das erste mit 49 Probanden, das zweite Experiment mit 24 Probanden. Als Stimulus dienten passive, lineare Beschleunigungen in verschiedene Richtungen und mit verschiedenen Beschleunigungen, die mit Hilfe einer Bewegungsplattform ausgeführt wurden. Es zeigte sich, dass die EEG für die Darstellung und Beschreibung der kortikalen Vorgänge nach Stimulation der vestibulären Endorgane durchaus geeignet ist. Als zentrale Schnittstelle der vestibulären Verarbeitung bei dieser Stimulation konnte die Area CSv (Smith et al., 2012), die bereits im Rahmen anderer Studien beschrieben wurde, identifiziert werden. Diese bis dato dem visuellen System zugeordnete Region des Sulcus cingularis stellte sich im vorliegenden Experiment jedoch eher als multisensorisches Areal dar und scheint besonders bei der Registrierung und Verarbeitung der verschiedenen Beschleunigungsintensitäten eine zentrale Rolle zu spielen. Darüber hinaus konnten viele bekannte vestibuläre Kortexareale identifiziert und bestätigt werden.

4.2 VestEPs

Experiment 1

Das erste Experiment, dessen primäres Ziel die Darstellung der VestEPs war, zeigte einen charakteristischen Verlauf der VestEPs mit fünf Potenzialen (P1, N1, P2, N2 und P3). Bei genauer Betrachtung der Potenziale konnten bei drei dieser fünf Potenziale, den Komponenten N1, N2 und P3, signifikante Unterschiede beim Vergleich der Amplituden und Latenzen in Abhängigkeit von der Bewegungsrichtung festgestellt werden. Dabei war die

Amplitude für Bewegungen entlang der y-Achse im Vergleich zur z- und x-Achse geringer. Grund dafür könnte sein, dass die relevanten Bewegungsrichtungen des Menschen vor allem entlang der x- und z-Achse stattfinden und dadurch auch zu einer vermehrten Aktivität in den vestibulären Regionen führt. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die Macula sacculi, die vertikale Bewegungen wahrnimmt, im Gegensatz zur Macula utriculi, die horizontale Bewegungen registriert, weniger Sinneszellen besitzt. So beträgt die Anzahl der Sinneszellen der Macula sacculi etwa 18.000, während die Macula utriculi mit 33.000 nahezu doppelt so viele Sinneszellen enthält (Schaaf, 2012). Dies könnte der Grund dafür sein, dass die Amplitude entlang der von der Macula utriculi registrierten Bewegungsrichtung größer ist als die der Macula sacculi. Zusätzlich konnte beim Vergleich der Bewegungsrichtungen eine verlängerte Latenz bei Seitwärtsbewegungen beobachtet werden, was am ehesten durch ein vermindertes Ansprechen der Rezeptoren entlang der x-Achse erklärt werden könnte. Dies müsste jedoch im Rahmen weiterer Experimente genauer untersucht und verifiziert werden.

Experiment 2

Das zweite Experiment sollte den Einfluss der Beschleunigungsintensität auf die identifizierten VestEPs untersuchen. Die Translationsbeschleunigungen, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden, lagen im Bereich von 0,2 bis 0,5g. Die verwendeten Stimulus Intensitäten ähneln denen während einer Bus- oder U-Bahnfahrt (0,4 – 0,7g). Im Vergleich dazu sind die auf den Menschen im täglichen Leben wirkenden Beschleunigungsintensitäten zum Teil durchaus deutlich größer. In einer Studie, die die translationalen Bewegungen von gesunden Menschen untersuchte, wurden auf den Kopf wirkende Beschleunigungsintensitäten bis zu 5,5g gemessen (Carriot et al., 2014). Die in der vorliegenden Studie verwendeten Bewegungsintensitäten lagen somit im unteren Bereich natürlich auftretender Intensitäten, die vor allem während passiver Bewegungen auftreten. Die durchgeführte Modulation der Beschleunigungsintensitäten zeigte sich signifikant in den Komponenten N1 und P2 und stellte sich in Form eines größeren Amplitudenausschlags dar. Dieser erhöhte Peak lässt sich am besten durch eine vermehrte Aktivität im Bereich der Area CSv erklären.

Einfluss des visuellen Inputs auf die VestEPs

Die enge Vernetzung multisensorischer Systeme, insbesondere die des visuellen und des vestibulären Systems, legt die Beeinflussung der VestEPs durch den visuellen Input nahe. Dafür wurde durch Modifikation der äußeren Bedingungen der Einfluss des visuellen Inputs auf die Form der VestEPs untersucht. Bei einer kleineren Gruppe von 14 Probanden wurde die Höhe der Amplitude sowie die Latenzen bei unterschiedlichen Bedingungen wie Fixation, Öffnen der Augen bei absoluter Dunkelheit und Schließen der Augen untersucht. Weder bei den Amplituden noch bei den Latenzen zeigte sich ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 17). Die von uns erhobenen Daten legen daher nahe, dass es für kurze vestibuläre Stimuli keinen signifikanten Einfluss des visuellen Inputs auf die hier beschriebenen VestEPs gibt. Ein Einfluss in Experimenten mit komplexerem visuellem Input kann jedoch nicht ausgeschlossen werden und könnte Untersuchungsgegenstand zukünftiger Experimente sein.

Vergleich der Latenzen mit Ergebnissen früherer Studien

Beim Vergleich der Latenzen der vestibulär evozierten Potenziale mit jenen aus früheren Studien ist ein deutlicher Unterschied erkennbar. So konnten in der aktuellen Studie im Gegensatz zu anderen Studien, die mit Hilfe der EEG versuchten das vestibuläre System zu beschreiben, nur deutlich spätere Peaks abgeleitet werden. Gründe für die deutlich kürzeren Latenzen der vestibulär evozierten Potenziale, die mit einer Latenz von <30ms beschrieben wurden (Elidan et al., 1991; McNerney et al., 2011; Todd et al., 2014), könnte beispielsweise die Art des verwendeten Stimulus sein. In einer Studie von Todd und Mitarbeitern (Todd et al., 2016) wurde das vestibuläre System mit Klicklauten, die über und unter der vestibulären Reizschwelle lagen, stimuliert. Es konnten sowohl bei kürzeren als auch mittleren und langen Latenzen diverse Peaks beobachtet werden. Dabei stellten sich die unterschwelligeren Reize in Form der bereits bekannten akustisch evozierten Potenziale dar. Die überschwelligen Reize hingegen, die sowohl eine frühe als auch eine späte Komponente aufwiesen, hatten keine auditorischen Korrelate. Die frühen Komponenten ergaben in der Quellenlokalisation eine vermehrte Aktivität in Kleinhirn- und Augenzentren, während die späteren Peaks kortikalen Strukturen zugeordnet werden konnten (Todd et al., 2016). Dies stimmt auch mit den

Erkenntnissen der vorgelegten Studie überein. Außerdem könnte es durch Verwendung von Reizen in Form einer Bewegung des gesamten Körpers sowie durch technische Einschränkungen der Bewegungs-Plattform zu einem verlangsamten Ansprechen der Sinneszellen und folglich auch zu späteren Peaks kommen. Neben diesen Faktoren müssen auch individuelle Unterschiede zwischen den Probanden beachtet werden wie z.B. individuell veränderte Reizschwellen. Eine detaillierte Diskussion über die Schwierigkeiten der Aufzeichnung früher vestibulär evozierter Potenziale findet sich in der Literatur (z.B. Elidan et al., 1991).

Bisherige Erkenntnisse aus anderen sensorischen Systemen und Vergleich mit der vorliegenden Studie

Die Modulation der Intensität des jeweiligen vestibulären Stimulus und die dadurch bedingten Veränderungen der evozierten Potenziale sind bislang noch nicht detailliert untersucht. Die Auswirkung der Intensitätsmodulation ist für andere sensorische Systeme durchaus bekannt und konnte nun im vorliegenden Experiment auch für das Gleichgewichtssystem beschrieben werden. Beispiele für solche Intensitäts-/ Amplitudenkorrelationen sind die evozierte P100-Komponente für das visuelle System (Schadow et al., 2007) oder auch die Abhängigkeit zwischen der Lautstärke eines Reizes und der Amplitude bei akustisch evozierten Potenzialen (Jaworska et al., 2017; Juckel et al., 2003; Mulert et al., 2005). Ähnlich zur vorgelegten Arbeit verwendeten auch viele andere Studien die LORETA zur Lösung des inversen Problems und Schätzung der Generatoren der evozierten Potenziale. Durch diese Methode konnte das akustisch evozierte Potenzial N1 dem auditorischem und dem vorderem cingulären Kortex zugeordnet werden (Jaworska et al., 2017; Mulert et al., 2005). Auch der charakteristische Verlauf der akustisch evozierten Potenziale und der vestibulär evozierten Potenzialen der aktuellen Studie zeigten Gemeinsamkeiten. So ist bei genauer Betrachtung sowohl bei den akustisch als auch bei den vestibulär evozierten Potenzialen eine typische dreiphasische Form mit den Komponenten P1, N1 und P2 erkennbar. Auch die Latenzen dieser Potenziale weisen Ähnlichkeiten auf (Mulert et al., 2005; Simson et al., 1976; Vaughan & Ritter, 1970). Diese Übereinstimmungen könnten Ausdruck der engen evolutionären Verbindung dieser beiden sensorischen Systeme sein (Straka &

Baker, 2013). Nach evolutionären Erkenntnissen sind bei Wirbeltieren das vestibuläre und visuelle System aus dem primär gemeinsam angelegten, im Innenohr lokalisierten Otolithenorgan entstanden, das als Lagesensor funktionierte und sich später in einen Lagesensor mit einer Komponente zur Registrierung von Beschleunigungen und einer weiteren Komponente zur Verarbeitung akustischer Reize diversifizierte. Durch die zunehmende Flexibilität des Nackens und der damit verbundenen größeren Kopfbeweglichkeit entwickelten sich daraus die Bogengänge für die Wahrnehmung von Winkelbeschleunigungen und Drehbewegungen (Straka et al., 2014).

4.3 Quellenlokalisierung

Zur Identifikation der Generatoren der fünf beschriebenen Potenzialkomponenten wurde eine Quellenlokalisierung der EEG-Daten durchgeführt, die ein komplexes vestibuläres Netzwerk im Kortex erkennen ließ. Die identifizierten Regionen sind am ehesten als Integrationsstelle der ERPs zu verstehen und wurden bereits in früheren Bildgebungsstudien den vestibulär kortikalen Strukturen zugeordnet (Lopez et al., 2012; zu Eulenburg et al., 2012; Dieterich et al., 2003; Smith et al., 2012; Smith et al., 2017b).

Der Vergleich des identifizierten vestibulär kortikalen Netzwerks zur Verarbeitung der Otolithenstimulation zeigte eine hohe Übereinstimmung mit früheren bildgebenden Studien, die das vestibuläre System mit einseitiger galvanischer, kalorischer und vor allem akustisch induzierter Stimulation reizten. Trotz dieser hohen Übereinstimmung scheint die aktuelle EEG Studie die komplexe Vernetzung der beteiligten Regionen vollständiger darzustellen als frühere fMRI Studien mit Klick-evozierten zervikalen Potenzialen zur Sakkulusstimulation (Miyamoto et al., 2007; Schlindwein et al., 2008). Grund dafür dürfte die Art der Stimulation sein. So ist mit Hilfe von translationalen Bewegungen eine direktere und natürlichere Stimulation möglich als mit der oben beschriebenen künstlichen Art der Otolithenstimulation. Zudem ermöglichen translationale Bewegungen des gesamten Körpers eine bilaterale Reizung des vestibulären Systems.

In der Vergangenheit kamen neben der Verwendung von fMRI zur Untersuchung des Gleichgewichtssystems (Bense et al., 2001; Eickhoff et al., 2006; Stephan et al., 2005) vor allem auch PET (Bottini et al., 1994; Deutschländer et al., 2002; Dieterich et al., 2003) und

fNIRS (Karim et al., 2013) zum Einsatz. Hierdurch gelang es studienübergreifend den temporo-parietalen und operculär-insulären Kortex, den inferioren Parietallappen, den Gyrus temporalis superior, den Gyrus frontalis inferior, den prämotorischen Kortex und den cingulären Kortex als Hauptakteure der vestibulären Informationsverarbeitung und -vernetzung zu identifizieren. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den im Rahmen der vorliegenden EEG Studie gefundenen Strukturen überein.

Neben diesen bereits bekannten Regionen konnte außerdem das humane Äquivalent des PIVC (parieto-insulärer vestibulärer Kortex) des Primaten (Akbarian et al., 1988; Guldin et al., 1992) in zwei Meta-Analysen (Lopez et al., 2012; zu Eulenburg et al., 2012) dem vestibulären Kortex zugeordnet werden. Diese Regionen in der hinteren Inselrinde und dem parietalen Operculum fanden sich auch in der vorliegenden Studie und stellten sich als Generator der fünf identifizierten ERP Komponenten dar.

4.4 Area CSv als multisensorische Schnittstelle zur Verarbeitung und Integration vestibulärer Information

Die visuelle Area des cingulären Kortex (CSv) zeigte sich in der vorliegenden Studie als ein zentraler Generator der beschriebenen Potenziale. Dabei konnte die durch Variation der Beschleunigungs-intensität hervorgerufene Zunahme der Amplituden der Komponenten N1 und P1 einer Aktivitätszunahme im Bereich der Area CSv zugeordnet werden. Diese Region, die kürzlich in einer fMRI Studie durch galvanisch vestibuläre Stimulation aktiviert wurde (Smith et al., 2012), konnte auch schon in zwei anderen fMRI Studien identifiziert werden, die die Area CSv als Verarbeitungsstelle von Eigenbewegungen während visueller Stimulation beschrieben (Cardin & Smith, 2011; Wall & Smith, 2008). Die Ergebnisse unserer Experimente legen nahe, dass die Area CSv neben visuellen Informationen auch Informationen aus dem vestibulären System erhält und somit als multisensorische Schnittstelle dieser beiden sensorischen Systeme betrachtet werden sollte. Vor allem Eigenbewegungen scheinen als adäquater Stimulus für die Aktivierung der CSv eine Rolle zu spielen (Smith et al., 2012). Aber auch die Beschleunigungsintensität wird durch die Area CSv registriert, sodass unsere Ergebnisse die Bedeutung der CSv Region noch deutlicher machen. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die CSv nicht nur bewegungskongruente

visuelle Reize verarbeitet, sondern auch für die Integration anderer Aspekte wie der Beschleunigungs-intensität von großer Bedeutung ist.

4.5 Beta-Aktivitäten

Neben den beschriebenen fünf Potenzialen (P1, N1, P2, N2, P3) konnte bei allen Probanden auch eine evozierte Beta-Band Antwort registriert werden. Auffällig dabei ist das widersprüchliche Verhalten der Beta-Aktivitäten in der vorliegenden Studie verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien (Gale et al., 2016). So konnte in der aktuellen Studie eine Erhöhung der Beta-Aktivität, die unmittelbar nach Beginn der Beschleunigung auftrat, beobachtet werden, während eine ältere Studie über eine Verminderung der Beta-Aktivität während rotatorischer Beschleunigungen bei gesunden Probanden berichtet (Gale et al., 2016). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass diese Suppression in einem deutlich späteren Zeitrahmen gefunden wurde als die Erhöhung der Beta-Aktivität in dem vorliegenden Experiment. So wurde die durch Stimulation der Bogengänge hervorgerufene Beta-Suppression mit einer mittleren Latenz von 910ms nach Stimulationsbeginn beobachtet, während die Erhöhung bereits 80 – 100ms nach Beginn der Beschleunigung festzustellen war. Grund für diese divergenten Beobachtungen könnten einerseits die Art der Stimulation, aber auch die Stimulationsdauer oder das unterschiedliche Ansprechen der Bogengangsorgane beziehungsweise der Makulaorgane auf die unterschiedlichen Bewegungen sein. So wurde im vorliegenden Experiment der Beginn und das Ende der Beschleunigungen sehr präzise definiert, was eine optimale Untersuchung der evozierten Potenziale ermöglicht, während die Stimuli des Rotationsexperiments einen Crescendo Charakter aufwiesen, mit dem Ziel die vestibuläre Verarbeitung über einen längeren Zeitraum zu verfolgen. Einen weiteren wichtigen Unterschied stellt die Reizdauer dar, welche auch einen bedeutenden Faktor bei dem divergenten Verhalten der Beta-Aktivität darstellen könnte. Diese war bei den translationalen Beschleunigungen deutlich kürzer. Bei der rotatorischen Beschleunigung hingegen war der Beginn langsamer und es wurde eher die Verarbeitung einer vestibulären Dauerreizung im Sinne einer Steady-State-Antwort der Rotation untersucht. Ebenso möglich, jedoch im Vergleich zu den anderen Erklärungen unwahrscheinlicher, könnten unterschiedliche Verarbeitungsprozesse von translationalen und rotatorischen Reizen und

das vermehrte Ansprechen der Otolithen- bzw. Bogengangsorgane sein. Nichts desto trotz scheint die niedrigere Beta-Aktivität eine Schlüsselrolle bei der neokortikalen Verarbeitung und Integration vestibulärer Information zu spielen. Da die Beta-Aktivität außerdem die noch immer am wenigsten gut verstandene Oszillation darstellt (Engel & Fries, 2010), ist ihre Rolle in der Verarbeitung vestibulärer Reize derzeit noch schwer zu erklären und bedarf weiterer Forschung.

Es gibt verschiedene Hypothesen zur Bedeutung der Beta-Aktivität. So könnte sie eine Kopplung der sensorisch vestibulären Information mit der Okulomotorik und dem motorischen System im Sinne einer Reaktion auf den vestibulären Input sein. In der Vergangenheit wurden Beta-Oszillationen auch mit der Sensomotorik in Verbindung gebracht und als „Leerlauf-Aktivität“ betrachtet (Pfurtscheller et al., 1996). Eine aktuellere Hypothese stellt sie eher als Grundrhythmus des motorischen Systems dar (Engel & Fries, 2010). Diese Annahme basiert auf Beobachtungen während motorischer Aktivität und kognitiven Aufgaben. Neben diesen Hypothesen ist die vermehrte Beta-Aktivität während Bewegungen als Ausdruck der Integration von visuellen Informationen mit unterschiedlichen Bewegungsmustern und ein Abgleich dieser eine weitere Erklärungsmöglichkeit (Pavlidou et al., 2014). Im Fall der passiven Ganzkörper-beschleunigungen in der aktuellen Studie scheint es weniger wahrscheinlich, dass die Beta-Aktivität den Ausdruck eines Vergleichs vorliegender Bewegungsmuster mit der aktuellen Bewegung darstellt, da man diese eher auf Kleinhirn- und Hirnstammebene und nicht auf kortikaler Ebene erwarten würde.

4.6 Einschränkungen

Das vestibuläre System ist ein hoch komplexes System das eng mit den anderen sensorischen Systemen verbunden ist und multisensorische Neurone im Kortex enthält. Aufgrund dieser engen multisensorischen Interaktion schon auf Hirnstammebene ist nicht klar, inwieweit die Information aus dem Vestibularorganen im Kortex schon mit Informationen aus anderen Systemen abgeglichen ist. Derzeit gibt es auch noch Fragen, in welcher Form vestibuläre Information den Kortex erreicht. Denkbar sind hier sowohl einfache, kodierte Beschleunigungswerte oder auch die Bereitstellung von komplexen Trajektionsvorhersagen. Es gibt Evidenz dafür, dass die Regionen des vestibulären kortikalen

Netzwerks – in denen sich auch die hier beschriebenen vestibulär evozierten Potenziale abbilden - auch Informationen aus anderen Systemen wie den Propriozeptoren oder der Sensomotorik erhalten und verarbeiten. Diese multisensorische Verarbeitung ergibt sich auch aus einer Vielzahl anderer Studien (Lopez et al., 2012; Bense et al., 2001; Schlindwein et al., 2008; Deutschländer et al., 2002; Smith et al., 2017a).

Die in dieser Studie durchgeführte Quellenlokalisierung zur Berechnung möglicher Generatoren ist eine lange bekannte Herausforderung bei der Verwendung der EEG. Hierbei muss beachtet werden, dass die Quellenlokalisierung nur eine Annahme der möglichen Herkunft der EEG Signale liefert und immer die wahrscheinlichste Lösung unter vielen schätzt. Sie geht also bei sehr guter zeitlicher Auflösung mit einer höheren räumlichen Unsicherheit einher als traditionelle bildgebende Verfahren wie die fMRI oder die PET. Zuletzt muss erwähnt werden, dass zur Bestimmung der Latenz der Peak der jeweiligen Beschleunigung als Referenz verwendet wurde. Dies bedingt eine, im Vergleich mit anderen Studien, die den Beginn der Beschleunigung als Referenz verwendeten, scheinbar verkürzte Latenz der beschriebenen Potenziale.

4.7 Klinische Anwendung

Zum aktuellen Zeitpunkt stellt die präzise Lokalisation von Störungen des Gleichgewichtssystems und damit die Diagnose und eine Schwierigkeit für Mediziner im klinischen Alltag dar. Die vorliegende Studie könnte die Basis für weitere Studien darstellen, mit Hilfe der vestibulär evozierten Potenziale Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des vestibulären Systems zu untersuchen und die vestibulären Störungen topographisch genauer zuzuordnen. Außerdem müsste es damit gelingen, bei Schwindelerkrankungen den Funktionszustand der beteiligten Strukturen sowie deren kortikale Projektion abzubilden. Durch wiederholte Durchführung dieser VestEP Analysen im Verlauf könnten in Zukunft Erkrankungen und deren Progression erfasst werden. Ebenso wäre hiermit eine objektive Bewertung der Effektivität medikamentöser und operativer Therapien denkbar.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorgelegten Studie konnte gezeigt werden, dass die EEG eine durchaus geeignete Methode ist, um das vestibuläre System auf kortikaler Ebene zu untersuchen. Konkret wurde gezeigt, dass passive translationale Beschleunigungen geeignet sind, vestibulär evozierte Potenziale (VestEPs) ähnlich denen in anderen Sinnessystemen auszulösen. Unabhängig von der Bewegungs-richtung konnten drei Potenziale (P1, N1, P2) identifiziert werden, deren Amplituden durch die Beschleunigungsintensität moduliert werden. Eine stärkere Beschleunigung führte zu größeren Amplituden. Ein Einfluss des visuellen Systems (Augen geöffnet oder geschlossen, Fixation) auf die Potenziale konnte nicht beobachtet werden. Eine Quellenlokalisation stellte das bereits aus fMRT- und PET-Studien bekannte, kortikale Netzwerk dar bestehend aus der hinteren Insel und dem Cingulum als zentrale Strukturen. Zu den hier gefundenen Regionen zählen der parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC), der Temporallappen, visuelle Hirnareale mit Gyrus fusiforme und Gyrus occipitalis inferior sowie diverse Areale im frontalen Kortex. Der cinguläre Gyrus, der präzentrale Gyrus, der mittlere frontale Gyrus, der Lobus paracentralis sowie die visuellen Anteile der Region CSv konnten als Generatoren identifiziert werden. Interessanterweise zeigte die bisher wenig beachtete Region CSv die höchste Sensitivität für unterschiedliche Beschleunigungsintensitäten. Neben den klassischen evozierten Potenzialen konnte auch eine evozierte Beta-Band Antwort beobachtet werden, welche am stärksten über fronto-zentralen Elektroden sichtbar war.

Mit der vorgelegten Studie konnte gezeigt werden, dass die EEG eine einfache und kostengünstige Methode ist, um kortikale Prozesse auch im vestibulären System zu untersuchen. So könnten noch unzureichend verstandene Mechanismen, wie die interregionale Interaktion zwischen den verschiedenen Arealen des vestibulären Netzwerks und deren multisensorische Verknüpfung mit anderen sensorischen Systemen in zukünftigen Studien eingehender erforscht werden. Außerdem könnte es mit der EEG und der Phasensynchronisationsanalyse in Zukunft vielleicht auch gelingen, die Hierarchie innerhalb des vestibulären Kortex besser zu verstehen. Zudem könnte die Kombination der EEG mit natürlichen Reizen, wie beispielsweise der Motion Plattform, eine Möglichkeit darstellen, die

kortikale Verarbeitung bei vestibulären Erkrankungen zu erfassen und diese bestimmten Strukturen des vestibulären Netzwerks zuzuordnen.

6. Literaturverzeichnis

- Akbarian, S., Berndt, K., Grüsser, O. J., Guldin, W., Pause, M., & Schreier, U. (1988). Responses of single neurons in the parietoinsular vestibular cortex of primates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 545(Gr 161), 187–202. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb19564.x>
- Akbarian, S., Grüsser, O.-J., & Guldin, W. O. (1994). Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 339(3), 421–437. <https://doi.org/10.1002/cne.903390309>
- Angelaki, D. E., Gu, Y., & DeAngelis, G. C. (2011). Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. *The Journal of Physiology*, 589(4), 825–833. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194720>
- Angelaki, D. E., & McHenry, M. Q. (1999). Short-latency primate vestibuloocular responses during translation. *Journal of Neurophysiology*, 82(3), 1651–1654.
- Angelaki, D. E., & Yakusheva, T. A. (2009). How vestibular neurons solve the tilt/translation ambiguity: Comparison of brainstem, Cerebellum, and thalamus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1164, 19–28. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03939.x>
- Baloh, R. W., & Honrubia, V. (2001). *Clinical neurophysiology of the vestibular system*. New York: Oxford University Press.
- Bense, S., Stephan, T., Bartenstein, P., Schwaiger, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2005). Fixation suppression of optokinetic nystagmus modulates cortical visual-vestibular interaction. *Neuroreport*, 16(9), 887–90.
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T., & Dieterich, M. (2001). Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol*, 85(2), 886–899. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11160520>
- Berger, H. (1929). "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen." *Arch Psychiatr Nervenkr* (87), 527–570.
- Bertora, G. O., & Bergmann, J. M. (1995). Cortical responses of vestibular reactions measured by topographic brain mapping and vestibular evoked Potentials. *Acta Otolaryngologica. Supplementum*, 520 Pt 1(April), 126–9. <https://doi.org/10.3109/00016489509125208>
- Best, C., Lange, E., Buchholz, H. G., Schreckenberger, M., Reuss, S., & Dieterich, M. (2014). Left hemispheric dominance of vestibular processing indicates lateralization of cortical functions in rats. *Brain Structure and Function*, 219(6), 2141–2158. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0628-1>

- Boegle, R., Stephan, T., Ertl, M., Glasauer, S., & Dieterich, M. (2016). Magnetic vestibular stimulation modulates default mode network fluctuations. *NeuroImage*, *127*, 409–421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.065>
- Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S. F., Erminio, F., Frackowiak, R. S. J. (1994). Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission topography activation study. *Experimental Brain Research*, *99*, 164–169.
- Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A., & Dieterich, M. (1998). Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain*, *121*(9), 1749–1758. <https://doi.org/10.1093/brain/121.9.1749>
- Brandt, T., & Dieterich, M. (1999). The vestibular cortex: Its locations, functions, and disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09193.x>
- Brandt, T., Dieterich, M., & Strupp, M. (2013). *Vertigo - Leitsymptom Schwindel*. Springer Berlin Heidelberg.
- Brandt, T., Glasauer, S., Stephan, T., Bense, S., Yousry, T. A., Deutschländer, A., & Dieterich, M. (2002). Visual-vestibular and visuovisual cortical interaction: new insights from fMRI and pet. *Ann N Y Acad Sci*, *956*, 230–241. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02822.x>
- Brandt, T., Strupp, M., & Dieterich, M. (2014). Towards a concept of disorders of “higher vestibular function”. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *8*(June), 47. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00047>
- Buchner, H., & Scherg, M. (1991). Analysis of the generators of early cortical somatosensory evoked Potentials (N. medianus) using dipole source analysis: initial results. *EEG-EMG Zeitschrift Für Elektroenzephalographie, Elektromyographie Und Verwandte Gebiete*, *22*(2), 62–69.
- Cardin, V., & Smith, A. T. (2010). Sensitivity of Human Visual and Vestibular Cortical Regions to Egomotion-Compatible Visual Stimulation. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *20*(8), 1964–1973. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp268>
- Carriot, J., Jamali, M., Chacron, M. J., & Cullen, K. E. (2014). Statistics of the vestibular input experienced during natural self-motion: implications for neural processing. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(24), 8347–57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0692-14.2014>
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *NeuroImage*, *33*(2), 430–448. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.054>

- Chapman, R. M., & Bragdon, H. R. (1964). Evoked responses to numerical and non-numerical visual stimuli while problem solving. *Nature*, *203*, 1155–1157.
- Chen, A., DeAngelis, G., & Angelaki, D. (2011). Convergence of vestibular and visual self-motion signals in an area of the posterior sylvian fissure. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(32), 11617–11627
- Cheng, R., & Walker, M. (2016). Vertical head translation impairs dynamic visual acuity during near viewing. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation*, *26*(5–6), 417–423.
- Claussen, C. F. (1995). Vestibular evoked responses: a new frontier in equilibrimetry. *Acta Otolaryngologica, Supplement*, 113–116.
- Colebatch, J. G., & Halmagyi, G. (1992). Vestibular evoked Potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*, *42*(8), 1635–1636.
- Cyran, C. A. M., Boegle, R., Stephan, T., Dieterich, M., & Glasauer, S. (2016). Age-related decline in functional connectivity of the vestibular cortical network. *Brain Structure and Function*, *221*(3), 1443–1463. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0983-6>
- Della-Justina, H. M., Gamba, H. R., Lukasova, K., Nucci-da-Silva, M. P., Winkler, A. M., & Amaro, E. (2014). Interaction of brain areas of visual and vestibular simultaneous activity with fMRI. *Experimental Brain Research*, *233*(1), 237–252. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4107-6>
- Della-Justina, H. M., Manczak, T., Winkler, A. M., D. B. de Araùjo, Souza, M. A. de, Amaro Junior, E., & Gamba, H. R. (2014). Galvanic vestibular stimulator for fMRI studies. *Revista Brasileira de Engenharia Biomedica\copyrightdica*, *30*, 70–82. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-31512014000100010&nrm=iso
- Deuschländer, A., Bense, S., Stephan, T., Schwaiger, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2002). Sensory system interactions during simultaneous vestibular and visual stimulation in PET. *Human Brain Mapping*, *16*(2), 92–103. <https://doi.org/10.1002/hbm.10030>
- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., & Brandt, T. (2003). Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cerebral Cortex*, *13*, 994–1007.
- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., & Brandt, T. (2003). Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cerebral Cortex*, 994–1007.
- Dieterich, M., Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., & Brandt, T. (2003). fMRI signal increases and decreases in cortical areas during small-field optokinetic stimulation and central

- fixation. *Experimental Brain Research*, 148(1), 117–127. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1267-6>
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2015). Why acute unilateral vestibular cortex lesions mostly manifest without vertigo. *Neurology*, 84(16), 1680–1684. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001501>
- Donchin, E. (1981). Presidential address, 1980. Surprise! Surprise? *Psychophysiology*, 18(5), 493–513.
- Ebata, S., Sugiuchi, Y., Izawa, Y., Shinomiya, K., & Shinoda, Y. (2004). Vestibular projection to the periarculate cortex in the monkey. *Neuroscience Research*, 49(1), 55–68
- Eickhoff, S. B., Weiss, P. H., Amunts, K., Fink, G. R., & Zilles, K. (2006). Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Human Brain Mapping*, 27, 611–621.
- Elidan, J., Leibner, E., Freeman, S., Sela, M., Nitzan, M., & Sohmer, H. (1991). Short and middle latency vestibular evoked responses to acceleration in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 80(2), 140–145. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90151-M](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90151-M)
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations-signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
- Ertl, M., Moser, M., Boegle, R., Conrad, J., zu Eulenburg, P., & Dieterich, M. (2017). The cortical spatiotemporal correlate of otolith stimulation: vestibular evoked Potentials by body translations. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.044>
- Ferrè, E. R., Walther, L. E., & Haggard, P. (2015). Multisensory interactions between vestibular, visual and somatosensory signals. *PLoS ONE*, 10(4), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124573>
- Fetter, M. (2010). Elektrookulographie - Vestibuläres System. *Das Neurophysiologie-Labor*, 32(3), 129–140. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neulab.2010.04.005>
- Fries, P. (2015). Rhythms For Cognition: Communication Through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Frömer, R., Hafner, V., & W, Sommer. (2012). Aiming for the bulls eye: preparing for throwing investigated with event-related brain Potentials. *Psychophysiology*, 335–344.
- Fuchs, M., Kastner, J., Wagner, M., Hawes, S., & Ebersole, J. S. (2002). A standardized boundary element method volume conductor model. *Clinical Neurophysiology*, 113(5), 702–712. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00030-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00030-5)

- Gale, S., Prsa, M., Schurger, A., Gay, A., Paillard, A., Herbelin, B., Blanke, O. (2016). Oscillatory neural responses evoked by natural vestibular stimuli in humans. *Journal of Neurophysiology*, 115(3), 1228–42. <https://doi.org/10.1152/jn.00153.2015>
- Gerull, G., Giesen, M., Keck, W., & Mrowinski, D. (1981). Rotatorisch evozierte Hirnrinden-Potenziale beim Menschen. *Biomed. Technik*.
- Gevins, A., Leong, H., Smith, M. E., Le, J., & Du, R. (1995). Mapping cognitive brain function with modern high-resolution electroencephalography. *Trends in Neurosciences*, 18(10), 429–436. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)94489-R](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(95)94489-R)
- Goldberg, A.J., Hudspeth, M.E. (2004). The vestibular system, in: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (Eds.), *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, New York, 801-815.
- Goldberg, J.M., Wilson, V.J., Cullen, K.E., Angelaki, D.E., Broussard, D.M., Buttner-Ennever, J., Fukushima, K., Minor, L.B. (2012). *The Vestibular System: a Sixth Sense*. The Vestibular System. Oxford University Press. doi:10.1093/acprof:oso/9780195167085.001.0001
- Gramann, K., Gwin, J., Bigdely-Shamlo, N., Ferris, D., & Makeig, S. (2010). Visual Evoked Responses During Standing and Walking. *Frontiers in Human Neuroscience*. Retrieved from <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2010.00202>
- Grüsser, O. J., Pause, M., & Schreier, U. (1990). Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *The Journal of Physiology*, 430(1), 537–557. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp018306>
- Guldin, W. O., Akbarian, S., & Grüsser, O. J. (1992). Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: a study in squirrel monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 326, 375–401.
- Guldin, W. O., & Grüsser, O. J. (1998). Is there a vestibular cortex? *Trends in Neurosciences*, 21(6), 254–259. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01211-3](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01211-3)
- Halmagyi, G., & Curthoys, I. S. (1988). A clinical sign of canal paresis. *Archives of Neurology*, 45(7), 737–9.
- Hämäläinen, M., & Ilmoniemi, R. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput*, 32(1), 35–42.
- Haus, K. M., & Berting-Hüneke, C. (2006). *Neurophysiologische Behandlung bei Erwachsenen: Grundlagen der Neurologie, Behandlungskonzepte, Alltagsorientierte Therapieansätze*, Springer Berlin Heidelberg.
- Helmholtz, H. (1853). Über einige Gesetze der Verteilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die tierisch-elektrischen Versuche. *Ann. Phys. U. Chem.*, 89, 211, 253.

- Hobson, J. A., & Scheibel, A. B. (1980). The brainstem core: sensorimotor integration and behavioral state control. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 18(1), 1–173.
- Hoffmann, S., & Falkenstein, M. (2008). The Correction of Eye Blink Artefacts in the EEG: A Comparison of Two Prominent Methods. *PLoS ONE*, 3(8), e3004. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003004>
- Hood, J. D., & Kayan, A. (1985). Observations upon the evoked responses to natural vestibular stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 62, 266–276.
- Israel, J. B., & Wickens, C. D. (1980). The event-related brain Potential as an index of display-monitoring workload. *Hum Factors*, 22(2), 211–224.
- Janzen, J., Schlindwein, P., Bense, S., Bauermann, T., Vucurevic, G., Stoeter, P., & Dieterich, M. (2008). Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality within the vestibular system. *NeuroImage*, 42(4), 1508–1518. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.026>
- Jatoi, M. A., Kamel, N., Malik, A. S., & Faye, I. (2014). EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 37(4), 713–721. <https://doi.org/10.1007/s13246-014-0308-3>
- Jaworska, N., Blier, P., Fusee, W., & Knott, V. (2017). Scalp- and sLORETA-derived loudness dependence of auditory evoked Potentials (LDAEPs) in unmedicated depressed males and females and healthy controls. *Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1769–1778. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.076>
- Jones, R., & Bhattacharya, J. (2012). Alpha activity in the insula accompanies the urge to neutralize in sub-clinical obsessive-compulsive participants. *Journal of Behavioral Addictions*, 1(3), 96–105. <https://doi.org/10.1556/JBA.1.2012.005>
- Juckel, G., Gallinat, J., Riedel, M., Sokullu, S., Schulz, C., Möller, H.-J., Hegerl, U. (2003). Serotonergic dysfunction in schizophrenia assessed by the loudness dependence measure of primary auditory cortex evoked activity. *Schizophrenia Research*, 64, 115–124.
- Jung, T. P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E., & Sejnowski, T. J. (2000). Removal of eye activity artifacts from visual event-related Potentials in normal and clinical subjects. *Clinical Neurophysiology*, 111(10), 1745–1758. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00386-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00386-2)
- Karim, H. T., Fuhrman, S. I., Furman, J. M., & Huppert, T. J. (2013). Neuroimaging to detect cortical projection of vestibular response to caloric stimulation in young and older adults using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). *NeuroImage*, 76, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.061>

- Karnath, H. O., & Dieterich, M. (2006). Spatial neglect - A vestibular disorder? *Brain*, *129*(2), 293–305. <https://doi.org/10.1093/brain/awh698>
- Knyazev, G. G., Slobodskoj-Plusnin, J. Y., & Bocharov, A. V. (2009). Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience*, *164*(4), 1588–1600. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.057>
- Koles, Z. (1998). Trends in EEG source localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *106*(2), 127–137.
- Korte, G. E., & Friedrich Jr., V. L. (1979). The fine structure of the feline superior vestibular nucleus: Identification and synaptology of the primary vestibular afferents. *Brain Research*, *176*(1), 3–32. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90867-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90867-9)
- Llinas, R. R. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, *242*(4886), 1654 LP-1664. Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/242/4886/1654.abstract>
- Lopez, C., & Blanke, O. (2011). The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Research Reviews*, *67*(1–2), 119–146. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.12.002>
- Lopez, C., Blanke, O., & Mast, F. W. (2012). The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience*, *212*, 159–179.
- Lu, Y., Bagshaw, A. P., Grova, C., Kobayashi, E., Dubeau, F., & Gotman, J. (2006). Using voxel-specific hemodynamic response function in EEG-fMRI data analysis. *NeuroImage*, *32*(1), 238–247. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.040>
- Makeig, S., J. Bell., A., Jung, T.-P., & Sejnowski, T. J. (1996). Independent Component Analysis of Electroencephalographic Data. *Advances in Neural Information Processing Systems*, *8*, 145–151. <https://doi.org/10.1109/ICOSP.2002.1180091>
- Malikovic, A., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Eickhoff, S. B., Wilms, M., Zilles, K. (2007). Cytoarchitectonic analysis of the human extra striate cortex in the region of V5/MT+: A probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *Cerebral Cortex*, *17*, 562–574.
- Marx, E., Deutschländer, A., Stephan, T., Dieterich, M., Wiesmann, M., & Brandt, T. (2004). Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns. *NeuroImage*, *21*(4), 1818–1824. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.026>
- Marx, E., Stephan, T., Nolte, A., Deutschländer, A., Seelos, K. C., Dieterich, M., & Brandt, T. (2003). Eye closure in darkness animates sensory systems. *NeuroImage*, *19*(3), 924–934. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00150-2](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00150-2)

- McNerney, K. M., Lockwood, A. H., Coad, M. Lou, Wack, D. S., & Burkard, R. F. (2011). Use of 64-channel electroencephalography to study neural otolith-evoked responses. *Journal of the American Academy of Audiology*, 22(3), 143–55. <https://doi.org/10.3766/jaaa.22.3.3>
- Miyamoto, T., Fukushima, K., Takada, T., de Waele, C., & Vidal, P. P. (2007). Saccular stimulation of the human cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 423(1), 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.036>
- Morlet, J., Arens, G., Fourgeau, E., & Giard, D. (1982). Wave propagation and sampling theory; Part I, Complex signal and scattering in multilayered media. *Geophysics*, 47(2), 203 LP-221. Retrieved from <http://geophysics.geoscienceworld.org/content/47/2/203.abstract>
- Mulert, C., Jäger, L., Propp, S., Karch, S., Störmann, S., Pogarell, O., Hegerl, U. (2005). Sound level dependence of the primary auditory cortex: Simultaneous measurement with 61-channel EEG and fMRI. *NeuroImage*, 28(1), 49–58. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.041>
- Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, H. J., ... Hegerl, U. (2004). Integration of fMRI and simultaneous EEG: Towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *NeuroImage*, 22(1), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.051>
- Murzin, V., Fuchs, A., & Kelso, J. A. S. (2013). Detection of Correlated Sources in EEG using Combination of Beamforming and Surface Laplacian Methods. *Journal of Neuroscience Methods*, 218(1), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.05.001>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*.
- Panitz, C., Wacker, J., Stemmler, G., & Mueller, E. M. (2013). Brain-heart coupling at the P300 latency is linked to anterior cingulate cortex and insula-A cardio-electroencephalographic covariance tracing study. *Biological Psychology*, 94(1), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.05.017>
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24 Suppl D, 5–12. <https://doi.org/841> [pii]
- Pascual-Marqui, R. D. (2007). Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. arXiv:0710.3341[math-ph]
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koukkou, M., Kochi, K., Anderer, P., Saletu, B., ... Kinoshita, T. (2011). Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society A:*

Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 369(1952), 3768 LP-3784. Retrieved from <http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/369/1952/3768.abstract>

- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49–65. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X)
- Pavlidou, A., Schnitzler, A., & Lange, J. (2014). Beta oscillations and their functional role in movement perception. *Translational Neuroscience*, 5(4), 286–292. <https://doi.org/10.2478/s13380-014-0236-4>
- Perri, R. L., Berchicci, M., Lucci, G., Spinelli, D., & Di Russo, F. (2015). Why do we make mistakes? Neurocognitive processes during the preparation-perception-action cycle and error-detection. *NeuroImage*, 113, 320–328. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.040>
- Petersen, T. H., Willerslev-Olsen, M., Conway, B. A., & Nielsen, J. B. (2012). The motor cortex drives the muscles during walking in human subjects. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 10), 2443–2452. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.227397>
- Pfurtscheller, G., Stancák, A., & Neuper, C. (1996). Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(4), 281–293. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00258-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00258-8)
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., & Davidson, R. J. (2003). Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: An EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology*, 40(6), 939–949. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00112>
- Polich, J. (2007). Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Probst, T., Ayan, T., Loose, R., & Skrandies, W. (1997). Electrophysiological evidence for direction-specific rotary evoked Potentials in human subjects--a topographical study. *Neuroscience Letters*, 239(2–3), 97–100.
- Ptak, R., & Schnider, A. (2011). The attention network of the human brain: Relating structural damage associated with spatial neglect to functional imaging correlates of spatial attention. *Neuropsychologia*, 49(11), 3063–3070. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.008>
- Roberts, D. C., Marcelli, V., Gillen, J. S., Carey, J. P., Santina, C. C. Della, & Zee, D. S. (2011). MRI Magnetic Field Stimulates Rotational Sensors of the Brain. *Current Biology*, 21(19), 1635–1640. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.08.029>

- Ropper, A. (1983). Illusion of tilting of the visual environment. Report of five cases. *Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology*, 3(2), 147–51.
- Rushby, J. A., & Barry, R. J. (2002). Event-related Potential correlates of serial- position effects during an elaborative memory test. *International Journal of Psychophysiology*, 46(1), 13–27.
- Salamy, J., Potvin, A., Jones, K., & Landreth, J. (1975). Cortical evoked responses to labyrinthine stimulation in man. *Psychophysiology*, 12(1): 55-61
- Salmaso, D., & Longoni, A. (1985). Problems in the assessment of hand preference. *Cortex*, 21(4), 533–549.
- Schaaf, H. (2012). *Morbus Meniere Schwindel - Hörverlust - Tinnitus - Eine psychosomatisch orientierte Darstellung*. Springer Berlin Heidelberg.
- Schadow, J., Lenz, D., Thaerig, S., Busch, N. A., Fründ, I., Rieger, J. W., & Herrmann, C. S. (2007). Stimulus intensity affects early sensory processing: Visual contrast modulates evoked gamma-band activity in human EEG. *International Journal of Psychophysiology*, 66(1), 28–36. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.05.010>
- Scharmüller, W., Leutgeb, V., Schäfer, A., & Schienle, A. (2012). Investigating phobic specificity with standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA). *Brain Research*, 1477, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.08.016>
- Scherg, M., & Picton, T. (1991). Separation and identification of event-related Potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 42, 24–37.
- Schettino, A., Loeyes, T., & Pourtois, G. (2013). Multiple synergistic effects of emotion and memory on proactive processes leading to scene recognition. *NeuroImage*, 81, 81–95. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.115>
- Schlindwein, P., Buchholz, H. G., Schreckenberger, M., Bartenstein, P., Dieterich, M., & Birklein, F. (2008). Sympathetic activity at rest and motor brain areas: FDG-PET study. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 143(1–2), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2008.07.006>
- Schlindwein, P., Mueller, M., Bauermann, T., Brandt, T., Stoeter, P., & Dieterich, M. (2008). Cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI. *NeuroImage*, 39(1), 19–31. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.016>
- Schneider, D., Kolchev, C., Constantinescu, L., & Claussen, C. (1996). Vestibular evoked Potentials (VestEP) and brain electrical activity mapping - A test of vestibular function - A review (1990 - 1996). *Int Tinnitus J*, 2, 27–43.

- Schneider, R., & Walker, M. F. (2014). Amplitude and Frequency Prediction in the Translational Vestibulo-ocular Reflex. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*, 24(0), 357–364. <https://doi.org/10.3233/VES-140528>
- Schuerger, R., Balaban, C. (1999). Organization of the coeruleo-vestibular pathway in rats, rabbits, and monkeys. *Brain Research Reviews*, 30(2), 189-217.
- Seeber, M., Scherer, R., Wagner, J., Solis-Escalante, T., & Müller-Putz, G. (2015). High and low gamma eeg oscillations in central sensorimotor areas are conversely modulated during the human gait cycle. *Neuroimage*. 15;112: 318-326
- Shinder, M. E., & Taube, J. S. (2010). Differentiating ascending vestibular pathways to the cortex involved in spatial cognition. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*, 20(1), 3–23.
- Siebold, C., Kleine, J. F., Glonti, L., Tchelidze, T., & Büttner, U. (1999). Fastigial nucleus activity during different frequencies and orientations of vertical vestibular stimulation in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 82, 34–41.
- Sierra-Hidalgo, F., de Pablo-Fernández, E., Herrero-San Martín, A., Correas-Callero, E., Herreros-Rodríguez, J., Romero-Muñoz, J. P., & Martín-Gil, L. (2012). Clinical and imaging features of the room tilt illusion. *Journal of Neurology*, 259(12), 2555–2564. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6536-0>
- Silva, L. R., Amitai, Y., & Connors, B. W. (1991). Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. *Science*, 251(4992), 432 LP-435. Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/251/4992/432.abstract>
- Simson, R., Vaughan Jr, H. G., & Walter, R. (1976). The scalp topography of Potentials associated with missing visual or auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 40(1): 33-42
- Smith, A. T., Wall, M. B., & Thilo, K. V. (2012). Vestibular inputs to human motion-sensitive visual cortex. *Cerebral Cortex*, 22(5), 1068–1077. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr179>
- Smith, A. T., Greenlee, M. W., DeAngelis G. C., Angelaki D. E. (2017a) Distributed Visual–Vestibular Processing in the Cerebral Cortex of Man and Macaque. *Multisensory Research* 30 91-120.
- Smith, A. T., Beer A. L., Furlan M., Mars R. B. (2017b) Connectivity of the Cingulate Sulcus Visual Area (CSv) in the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 28(2) 713-725.
- Smith, B. H. (1960). Vestibular disturbances in epilepsy. *Neurology*, 10, 465–9.
- Solms, M., Kaplan-Solms, K., Saling, M., & Miller, P. (1988). Inverted vision after frontal lobe disease. *Cortex*, 24(4), 499–509.
- Speckmann, E.-J., Hescheler, J., & Köhling, R. (2008). *Physiologie*. 5. Auflage, Seiten 141-149

- Stephan, T., Deutschländer, A., Nolte, A., Schneider, E., Wiesmann, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2005). Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *NeuroImage*, 26(3), 721–732. <https://doi.org/http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.049>
- Straka, H., & Baker, R. (2013). Vestibular blueprint in early vertebrates. *Frontiers in Neural Circuits*, 7, 182. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00182>
- Straka, H., Fritsch, B., & Glover, J. C. (2014). Connecting ears to eye muscles: Evolution of a “Simple” reflex arc. *Brain, Behavior and Evolution*, 83(2), 162–175. <https://doi.org/10.1159/000357833>
- Sutton, S., Braren, M., & et al. (1965). Evoked-Potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1187–1188.
- Sutton, S., & Tueting, P. (1967). Information delivery and the sensory evoked Potential. *Science*, Mar17;155(3768): 1436–1439.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. *New York, Georg Thieme*.
- Tiliket, C., Ventre-Dominey, J., Vighetto, A., & Grochowiki, M. (1996). Room Tilt Illusion A Central Otolith Dysfunction. *Archives of Neurology*, 53(12), 1259–64.
- Todd, N. P. M. (2017). The origin of the ocular vestibular evoked myogenic Potential (OVEMP). *Clinical Neurophysiology*, 121(6), 978–980. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.01.026>
- Todd, N. P. M., Govender, S., & Colebatch, J. G. (2016). Vestibular-dependent inter-stimulus interval effects on sound evoked Potentials of central origin. *Hearing Research*, 341, 190–201. <https://doi.org/http://doi.org/10.1016/j.heares.2016.07.017>
- Todd, N. P. M., McLean, A., Paillard, A., Kluk, K., & Colebatch, J. G. (2014). Vestibular evoked Potentials (VsEPs) of cortical origin produced by impulsive acceleration applied at the nasion. *Experimental Brain Research*, 232(12), 3771–3784. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4067-x>
- Todd, N. P. M., Paillard, A. C., Kluk, K., Whittle, E., & Colebatch, J. G. (2014). Source analysis of short and long latency vestibular-evoked Potentials (VsEPs) produced by left vs. right ear air-conducted 500Hz tone pips. *Hearing Research*, 312, 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.03.006>
- Vanneste, S., van de Heyning, P., & De Ridder, D. (2011). The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients. *European Journal of Neuroscience*, 34(5), 718–731. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07793.x>

- Vaughan, H. G., & Ritter, W. (1970). The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 28(4), 360–367. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(70\)90228-2](https://doi.org/10.1016/0013-4694(70)90228-2)
- Vitacco, D., Brandeis, D., Pascual-Marqui, R., & Martin, E. (2002). Correspondence of event-related Potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Human Brain Mapping*, 17(1), 4–12. <https://doi.org/10.1002/hbm.10038>
- Waberski, T. D., Gobbelé, R., Lamberty, K., Buchner, H., Marshall, J. C., & Fink, G. R. (2008). Timing of visuo-spatial information processing: Electrical source imaging related to line bisection judgements. *Neuropsychologia*, 46(5), 1201–1210. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.024>
- Wall, M. B., & Smith, A. T. (2008). The Representation of Egomotion in the Human Brain. *Current Biology*, 18(3), 191–194. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.053>
- Wellach, I. (2015). *Praxisbuch EEG: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Grundlagen*.
- Winterer, G., Mulert, C., Mientus, S., Gallinat, J., Schlattmann, P., Dorn, H., & Herrmann, W. (2001). P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients. *Brain Topography*, 13(4), 299–313.
- Worrell, G., TD., L., FW., S., Brinkmann, B., Busacker, N., Cicora, K., & O'Brien, T. (2000). Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topography*, 12(4), 273–282.
- Yao, J., & Dewald, J. P. A. (2005). Evaluation of different cortical source localization methods using simulated and experimental EEG data. *NeuroImage*, 25(2), 369–382. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.036>
- Zangemeister, W., & Hansen, H. (1990). Cerebral Potentials evoked by fast head accelerations. *Neurological Research*, 12(3), 137-146
- Zschoke, S., & Hansen, H.-C. (2013). *Klinische Enzephalographie*, 2. Auflage, Seiten 1-46
- zu Eulenburg, P., Caspers, S., Roski, C., & Eickhoff, S. B. (2012). Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *NeuroImage*, 60(1), 162–169.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage der Bogengänge und der RALP- /LARP Ebene	7
Abbildung 2: Darstellung und adäquate Stimulation der Makula.....	8
Abbildung 3: 3D-fMRI Darstellung kortikaler Aktivität durch galvanisch vestibuläre Stimulation	12
Abbildung 4: Vergleich des Primatenkortex mit dem humanen vestibulären Kortex	14
Abbildung 5: Motion Plattform Moog© 6DOF2000E.....	29
Abbildung 6: Bewegungsmöglichkeiten der Motion Plattform.....	30
Abbildung 7: Halbwertsbreite	32
Abbildung 8: Zeitverlauf der drei Beschleunigungsintensitäten	33
Abbildung 9: EEG-Kappe der Firma EASYCAP.....	35
Abbildung 10: Elektrodenanordnung nach dem erweiterten internationalen 10/20-System	36
Abbildung 11: Bearbeitung von EEG-Daten mit der Independent Component Analysis.....	38
Abbildung 12: Zeitverlauf der VestEPs und deren Komponenten.....	48
Abbildung 13: Verlauf der VestEPs in Abhängigkeit von der Bewegungsrichtung	49
Abbildung 14: Beta-Aktivität der unterschiedlichen Bewegungsrichtungen	51
Abbildung 15: Generatoren der VestEPs, identifiziert mit eLORETA	53
Abbildung 16: Vergleich der VestEPs der unterschiedlichen Beschleunigungen	54
Abbildung 17: Vergleich der VestEPs in Abhängigkeit der äußeren Bedingungen	57
Abbildung 18: Darstellung der durch eLORETA identifizierten Regionen	58
Abbildung 19: Aktivitätsvergleich in der CSv bei unterschiedlicher Beschleunigungsintensität	59

8. Anhang

8.1 Danksagung

Mein Dank gilt Frau Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, Leiterin der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Ludwig – Maximilians – Universität München, für das Ermöglichen dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Matthias Ertl, der mir stets beiseite stand und mich während des gesamten Projekts engagiert betreut hat. Insbesondere möchte ich mich für seine außerordentliche Geduld bedanken.

Desweiteren möchte ich mich bei Dr. Paul MacNeilage und Dr. Luigi Cuturi für die Unterstützung und die Möglichkeit bedanken, mit der Motion Plattform zu arbeiten.

Danken möchte ich auch allen meinen Probanden, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Ein besonderer Dank gilt außerdem meiner Mutter, die mich nicht nur während der Durchführung und des Schreibens dieser Arbeit motiviert und unterstützt hat, sondern mir das Medizinstudium überhaupt ermöglicht hat und mir in jeder Phase dieser Zeit zur Seite stand!

Eidesstattliche Versicherung

Moser Marlene

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die
vorliegende Dissertation mit dem Thema
Neuronale Korrelate vestibulärer Stimulation

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Graz, 05.04.2019

Marlene Moser

Ort, Datum

Unterschrift

Doktorandin/Doktorand