

**Strukturelle und funktionelle Neuroplastizität nach  
bilateraler vestibulärer Schädigung und deren Modulation  
durch physikalisches Training: eine longitudinale  $\mu$ PET-  
Verhaltensstudie im Rattenmodell**

**von  
Melissa Joy Antons**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der  
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Strukturelle und funktionelle Neuroplastizität nach  
bilateraler vestibulärer Schädigung und deren Modulation  
durch physikalisches Training: eine longitudinale  $\mu$ PET-  
Verhaltensstudie im Rattenmodell**

**von**

**Melissa Joy Antons  
aus Henstedt-Ulzburg  
München 2022**

**Aus dem Veterinärwissenschaftlichen  
Department der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
München**

**Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und  
Pharmazie**

**Arbeit angefertigt unter der Leitung von:  
Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer**

**Angefertigt am Deutschem Schwindel- und  
Gleichgewichtszentrum,  
Klinikum der Universität München**

**Mentor: Univ.-Prof. Dr. Andreas Zwergal**

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

**Berichterstatter:** Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

**Korreferentin:** Prof. Dr. Andrea Fischer

**Tag der Promotion: 30. Juli 2022**

Teile der vorliegenden Arbeit wurden am 11.04.2022 als Paper mit dem Titel: „*Longitudinal [<sup>18</sup>F]UCB-H/[<sup>18</sup>F]FDG imaging depicts complex patterns of structural and functional neuroplasticity following bilateral vestibular loss in the rat*“ bei der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Nature Scientific Reports“ veröffentlicht. Dieses ist zu finden unter: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-09936-w>

Ein Preprint der ersten Fassung wurde am 24.11.2021 unter dem Titel „*Structural and Functional Neuroplasticity Following Bilateral Vestibular Loss: A Longitudinal [<sup>18</sup>F]-UCB-H/[<sup>18</sup>F]-FDG Dual Tracer Rat Study*“ veröffentlicht. Dieser ist zu finden unter: [www.researchsquare.com/article/rs-1110079/v1](http://www.researchsquare.com/article/rs-1110079/v1) (DOI: 10.21203/rs.3.rs-1110079/v1)

*Meiner Mutter und meiner Oma*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II. LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
1. Geschichte des Schwindels.....	2
2. Aufbau des Vestibularorgans .....	3
2.1 Makulaorgane.....	3
2.2 Bogengangsorgane .....	4
2.3 Haarzellen.....	4
3. Zentrale Verarbeitung .....	7
3.1 Nervus vestibularis .....	7
3.2 Hirnstamm.....	7
3.2.1 Medulla oblongata .....	7
3.2.2 Vestibuläre Kerne .....	8
3.2.3 Mittelhirn.....	9
3.2.4 Pons .....	9
3.3 Kleinhirn .....	9
3.4 Thalamus .....	10
3.5 Großhirnrinde (zerebraler Kortex) .....	11
3.5.1 Neokortex.....	11
3.5.2 Vestibulärer Kortex.....	12
3.6 Basalganglien.....	12
3.7 Vestibulookulärer Reflex .....	13
4. Schwindelsymptomatik .....	15
4.1 Allgemeine Schwindelsymptomatik beim Menschen .....	15
4.1.1 Nystagmus und Oszillopsien.....	15
4.1.2 Gang- und Standataxie .....	15
4.2 Spezielle Schwindelsymptomatik beim Tier .....	16
4.2.1 Circling.....	16
4.2.2 Kopfschiefhaltung.....	16
4.2.3 Head bobbing .....	16
4.2.4 Retropulsion .....	17
4.2.5 Opisthotonus.....	17
4.2.6 Hyperaktivität.....	17
5. Grundformen des Schwindels .....	18
5.1 Zentral-vestibuläre Erkrankungen.....	18

5.2	Peripher-vestibuläre Erkrankungen .....	18
5.2.1	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPLS) .....	19
5.2.2	Morbus Menière.....	19
5.2.3	Akute unilaterale Vestibulopathie.....	20
5.2.4	Vestibularisschwannom .....	20
5.2.5	Vestibularisparoxysmie .....	20
5.2.6	Ototoxizität.....	21
5.2.7	Bilaterale Vestibulopathie .....	22
6.	Vestibuläre Erkrankungen in der Veterinärmedizin.....	23
6.1	Paradoxes Vestibularissyndrom .....	23
6.2	Otitis externa et media.....	23
6.3	Otitis media et interna .....	24
6.4	Idiopathisches Vestibularissyndrom.....	24
6.5	Ototoxizität.....	24
6.6	Bilaterale periphere Vestibulopathie .....	25
7.	Vestibuläre Kompensation .....	26
7.1	Vestibuläre Kompensation nach unilateraler vestibulärer Schädigung .....	26
7.2	Vestibuläre Kompensation nach bilateraler vestibulärer Schädigung .....	27
8.	Neuroplastizität.....	29
8.1	Strukturelle Neuroplastizität .....	29
8.2	Funktionelle Neuroplastizität .....	30
9.	Therapieansätze bei vestibulären Erkrankungen .....	31
9.1	Pharmakotherapie.....	31
9.2	Physiotherapie.....	32
10.	Tiermodell .....	33
10.1	Bedeutung von translationalen Modellen für die Wissenschaft.....	33
10.2	Tiermodell der bilateralen chemischen Labyrinthektomie .....	33
11.	Positronen-Emissions-Tomographie .....	34
11.1	Einleitung.....	34
11.2	Physikalische Grundlagen.....	34
11.2.1	Positronen .....	34
11.2.2	Radioaktivität.....	35
11.2.3	Halbwertszeit.....	35
11.2.4	Positronen-emittierende Radioisotope.....	36
11.2.5	Synthese von Radiotraceren im Zyklotron .....	36
11.2.6	Beta-Plus-Zerfall und Annihilation.....	37



11.3	Aufbau und Funktion des Positronen-Emissions-Tomographen.....	37
11.4	Kombination von PET mit Computertomographie.....	39
11.5	Synthese und Verwendung von [ <sup>18</sup> F]-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose .....	39
11.6	Synthese und Verwendung von [ <sup>18</sup> F]UCB-H .....	40
12.	Arbeitshypothesen .....	41
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>42</b>
1.	Material.....	42
1.1	Chemikalien .....	42
1.2	Geräte.....	43
1.3	Programme.....	43
2.	Versuchsdesign.....	44
2.1	Versuchstiere und Haltung.....	45
2.2	Operativer Eingriff.....	46
2.2.1	Anästhesie und Analgesie.....	46
2.2.2	Bilaterale chemische Labyrinthektomie .....	47
2.3	Abbruchkriterien .....	48
2.4	Euthanasie .....	49
2.5	Verhaltensanalysen .....	49
2.5.1	Open field .....	49
2.6	Bewegungstraining in Laufrädern .....	51
2.7	PET/CT .....	51
2.7.1	Rekonstruktion der Daten .....	52
3.	Datenanalyse.....	54
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>55</b>
1.	Statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivität in segmentierten Hirnregionen...	55
2.	Statistische voxelweise Analyse über das gesamte Gehirn.....	56
3.	Statistische voxelweise Analyse von Trainingsgruppe und Kontrollgruppe.....	59
4.	Verhaltenstestung .....	60
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>63</b>
1.	[ <sup>18</sup> F]UCB-H/ [ <sup>18</sup> F]FDG Dual-Tracer-PET-Bildgebung – eine neuartige Methode zur Untersuchung der Neuroplastizität.....	63
2.	Unterschiedliche Formen der strukturellen und funktionellen Plastizität nach bilateraler peripher-vestibulärer Schädigung .....	64
3.	Einfluss des Bewegungstrainings auf die adaptive Gehirnplastizität nach bilateraler vestibulärer Schädigung .....	67
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>69</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>70</b>

VIII. LITERATURVERZEICHNIS .....	71
IX. DANKSAGUNG .....	80

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

[ <sup>18</sup> F]FDG	<sup>18</sup> Fluor-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose, Radionuklid
[ <sup>18</sup> F]UCB-H	<sup>18</sup> Fluor-UCB-H = Union Chimérique Belgique (UCB Pharma), Radionuklid
μ	mikro
μl	Mikroliter
Abb.	Abbildung
ANOVA	Varianzanalyse (engl. "analysis of variation")
Aqua ad inject.	Aqua ad injectabilia
Aqua dest.	Aqua destillata
aVOR	angulärer vestibulookulärer Reflex
BL	bilaterale Labyrinthektomie
BPLS	benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
Bq	Becquerel
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Colliculus inferior
cm	Zentimeter
CT	Computertomograph/ie
d	Tag (engl. „day“)
d.h.	das heißt
dMSN	direktes mittelgroßes Projektionsneuron (engl. „direct medium spiny neuron“)
EEG	Elektroenzephalographie
FELASA	Federation of European Laboratory Animal Science Associations, Vereinigung europäischer versuchstierkundlichen Gesellschaften

FOV	field of view, Gesichtsfeld eines PET-Scanners
h	Stunde (engl. „hour“)
iMSN	indirektes mittelgroßes Projektionsneuron (engl. „indirect medium spiny neuron“)
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
IVC	individually ventilated cage
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
IVOR	linearer vestibulookulärer Reflex
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
min	Minute/n
MLR	mesenzephalische Bewegungsregion (engl. „mesencephalic locomotor region“)
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomograph/ie
n	Stichprobengröße
N	Gesamtanzahl der Grundgesamtheit
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
Ncll.	Nuclei
nmol	Nanomol
Nn.	Nervi
NaCl	Natriumchlorid
OP	Operation
OSEM	ordered subsets expectation maximization

p	p-Wert, statistisches Signifikanzniveau
PET	Positronen-Emissions-Tomograph/ie
p.i.	post injectionem
pmol	Pikomol
R	Korrelationskoeffizient
rCGM	Glukosemetabolismus (engl. „regional cerebral glucose metabolism“)
RFID	radio-frequency Identification
rH	relative Luftfeuchtigkeit (engl. „relative humidity“)
ROI	region of interest
s	Sekunde
s.	siehe
s.c.	subkutan
SEV	Sekundär-Elektronen-Vervielfacher
sog.	sogenannte/n
SPM	statistical parametric mapping
spp.	Abkürzung für Spezies (Plural)
SV	synaptisches Vesikelprotein
Tab.	Tabelle
VN	vestibulärer Nucleus / vestibuläre Nuclei
VOR	vestibulookulärer Reflex
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## I. EINLEITUNG

Schwindel ist neben Kopfschmerzen eines der häufigsten Leitsymptome in der klinischen Praxis mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 30 % (DAVIS und MOORJANI, 2003; BRANDT et al., 2004; NEUHAUSER, 2007). Die Betonung liegt hierbei auf Symptom, da der Schwindel selbst keine Krankheit darstellt, jedoch zum Krankheitsbild einer Vielzahl an Erkrankungen unterschiedlicher Genese gehört (STRUPP und BRANDT, 2008). Aufgrund der Schwindelanfälle ist es den betroffenen Patienten kaum möglich, ihren Lebensalltag allein zu bewältigen. Dazu kommt, dass oft eine lange Zeit bis zur richtigen Diagnosestellung vergeht und die wissenschaftlichen Evidenzgrundlagen bei vielen aktuellen Therapieempfehlungen nach wie vor gering sind (STRUPP et al., 2013). Eine einseitige Schädigung des Vestibularorgans führt zu Drehschwindel, Fallneigung und Oszillopsien. Die Symptome bilden sich jedoch in der Regel innerhalb von Tagen bis Wochen zurück. Grund dafür ist eine zentrale Kompensation der vestibulären Tonusimbalance, die auch als zentrale vestibuläre Kompensation bezeichnet wird. Eine beidseitige Schädigung der Vestibularorgane führt zu Gang- und Standataxie sowie zu räumlichen Orientierungsstörungen und wird nur unvollständig zentral kompensiert. Zudem bleibt bei der Hälfte der Patienten die genaue Ursache oft ungeklärt (ZINGLER et al., 2009). Aufgrund der Fähigkeit, einen Funktionsverlust zumindest teilweise kompensieren bzw. substituieren zu können, ist das vestibuläre System ein hervorragendes Beispiel für adaptive Neuroplastizität und bietet damit die Chance, die genauen Mechanismen und unterschiedlichen Dynamiken der Neuroplastizität im Gehirn zu untersuchen. Der Begriff „Neuroplastizität“ wurde 1948 erstmals von dem Neurowissenschaftler Jerzy Konorski verwendet, und kann als Fähigkeit des Gehirns definiert werden, sich neu zu organisieren, um sich an neue Situationen anzupassen (DEMARIN und MOROVIĆ, 2014). Die PET/CT-Bildgebung bietet in dieser Hinsicht die Möglichkeit, dynamische Prozesse in einem aktiven Gehirn mittels verschiedener Radiotracer bildlich darzustellen. Primäres Ziel dieser Studie war die Darstellung der räumlichen Verteilung und der zeitlichen Ausmaße der funktionellen Plastizität, quantifiziert durch den regionalen Glukosestoffwechsel (engl.: „regional cerebral glucose metabolism“ = rCGM) sowie die Darstellung der strukturellen Plastizität, quantifiziert durch die Synapsendichte, bei Ratten mit bilateraler peripherer vestibulärer Schädigung. Weiterhin sollte der Effekt von Bewegungstraining auf die Struktur-Funktions-Beziehungen nach bilateraler Labyrinthektomie untersucht werden.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Geschichte des Schwindels**

Von Schwindel im Zusammenhang mit Seekrankheit, Höhenangst und Nebenwirkungen von Alkohol wurde bereits in römischen, griechischen und chinesischen Texten von 730 vor Christus bis etwa 600 nach Christus berichtet.

Erasmus Darwin beschrieb in seinem Werk „The Laws of Organic Life“ aus dem Jahr 1794 neue Schwindelsyndrome, Konzepte der sensomotorischen Kontrolle, den Mechanismus der Höhenangst und machte frühe Beobachtungen zum Schwindel als Folge des Alkoholkonsums. Das erste Lehrbuch der Neurologie (Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen, 1840) von Moritz Romberg enthielt allgemeine Schilderungen und Symptome verschiedener Erkrankungen mit dem Leitsymptom Schwindel, jedoch keine Definition von Gleichgewichtsstörungen.

Unser aktuelles Wissen über vestibuläre Funktionen und Störungen geht vor allem auf die bahnbrechende Arbeit einer Gruppe von Wissenschaftlern des 19. Jahrhunderts zurück, zu der unter anderem Jan Evangelista Purkinje, Ernst Mach, Josef Breuer, Hermann Helmholtz und Alexander Crum-Brown gehörten (HUPPERT und BRANDT, 2018).

## **2. Aufbau des Vestibularorgans**

Das Innenohr, welches vom knöchernen Felsenbein umgeben ist, beherbergt beidseits neben der Cochlea auch das Vestibularorgan. Während die Cochlea für die Weiterleitung von akustischen Signalen verantwortlich ist, ermöglicht das Vestibularorgan unsere räumliche Wahrnehmung. Man bezeichnet es auch als Gleichgewichtsorgan, da es für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts und die Orientierung im Raum zuständig ist. Obwohl das Innenohr im Rahmen der embryonalen Entwicklung als erstes aller Sinnesorgane entstanden ist und Schwindel schon früh als Symptom erkannt wurde, war die Funktion des Vestibularorgans bis ins späte 19. Jahrhundert hinein noch unbekannt.

Heute weiß man, dass sich das Vestibularorgan aus zwei Hauptbestandteilen zusammensetzt: den Makulaorganen und den Bogengängen. Zusammen sind sie verantwortlich dafür, dem Gehirn Informationen über Bewegung, Kopfposition und räumliche Orientierung zu liefern. Dazu gehören auch motorische Funktionen, die es uns ermöglichen, das Gleichgewicht zu halten, Kopf und Körper bei Bewegungen zu stabilisieren und somit die Körperhaltung beizubehalten (CLARKE und SCHERER, 2001; WALTHER et al., 2012; WIEST, 2015).

### **2.1 Makulaorgane**

Die Makulaorgane nehmen sowohl die Neigung des Kopfes als auch die Erdanziehungskraft wahr und bestehen aus Utrikulus (Macula utriculi) und Sakkulus (Macula sacculi). Die Makulaorgane erhalten ihren Namen von der Makula, einem Sinnesepithel mit welchem der Utrikulus horizontale Beschleunigungen erfassen kann, während der Sakkulus für die Wahrnehmung der vertikalen Beschleunigung zuständig ist (SCHMÄL, 2008; BEAR et al., 2018). Bei den Makulaorganen handelt es sich um zwei Hohlräume, welche mit Endolymphe gefüllt sind und nahezu senkrecht aufeinander stehen. Sie sind 12 – 16 mm<sup>3</sup> groß und werden auch Otolithenorgane genannt, da sie jeweils ca. 30 000 Kalziumkarbonatkristallen besitzen, die auch als Otolithen bezeichnet werden und in eine gallertartige Schicht, die sog. Otolithenmembran, eingelagert sind (SCHÄDLER, 2016; SCHAAF et al., 2019).

In die Otolithenmembran ragen die Sinneszellen der Makula hinein, die an ihrem oberen Ende feine Härchen (Zilien) besitzen, weshalb sie auch als Haarzellen bezeichnet werden. Diese Haarzellen bestehen aus einem Kinozilium und 60 – 80 kleineren Stereozilien, die über sogenannte Tip links miteinander verbunden sind (SCHMIDT, 2001; MOSER und ZENNER, 2019). Bei einer linearen Beschleunigung, bewegt sich die in den Makulaorganen enthaltene Endolymphe über die Otolithenmembran und verschiebt dabei die träge reagierenden



Otolithen relativ gegenüber der darunterliegenden gallertartigen Schicht, in welche die Haarzellen eingebettet sind (REIß et al., 2021).

## **2.2 Bogengangsorgane**

Es gibt drei Bogengangsorgane: den vorderen bzw. oberen Bogengang (Ductus semicircularis anterior bzw. superior), den hinteren Bogengang (Ductus semicircularis posterior) und den horizontalen bzw. seitlichen Bogengang (Ductus semicircularis lateralis). Hierbei handelt es sich um mit Endolymphe gefüllte, halbkreisförmige Kanäle, die in etwa orthogonal aufeinander stehen und für die Wahrnehmung von Dreh- und Winkelbeschleunigungen im dreidimensionalen Raum zuständig sind (CLAASSEN, 2018; SCHAAF et al., 2019; STRENGER und ZENK, 2020). Sowohl der vordere als auch der hintere Bogengang sind vertikal angelegt und stehen rechtwinklig aufeinander. Der horizontale Bogengang liegt seitlich und ist um ca. 30° nach oben geneigt (SCHÄDLER, 2016).

Jeder der drei Bogengänge nimmt seinen Anfang im Utrikulus und endet ebenfalls dort in einer kolbigen Ampulle. Ähnlich zur Makula befindet sich in dieser Ampulle ein Sinnesepithel, die Crista ampullaris. Der Crista ampullaris liegt die Cupula auf, eine gallertartige Schicht, in die Haarzellen eingelagert sind. Anders als die Makula, besitzt die Crista ampullaris jedoch keine Otolithen. Kommt es nun zu Drehbewegungen des Kopfes, so bewegt sich die Endolymphe gegen die Cupula und die darin eingebetteten Haarzellen (SCHAAF et al., 2019; CASALE et al., 2020).

## **2.3 Haarzellen**

Jedes Haarbündel besteht aus 30 – 100 Stereozilien, denen ein Kinozilium angegliedert ist.

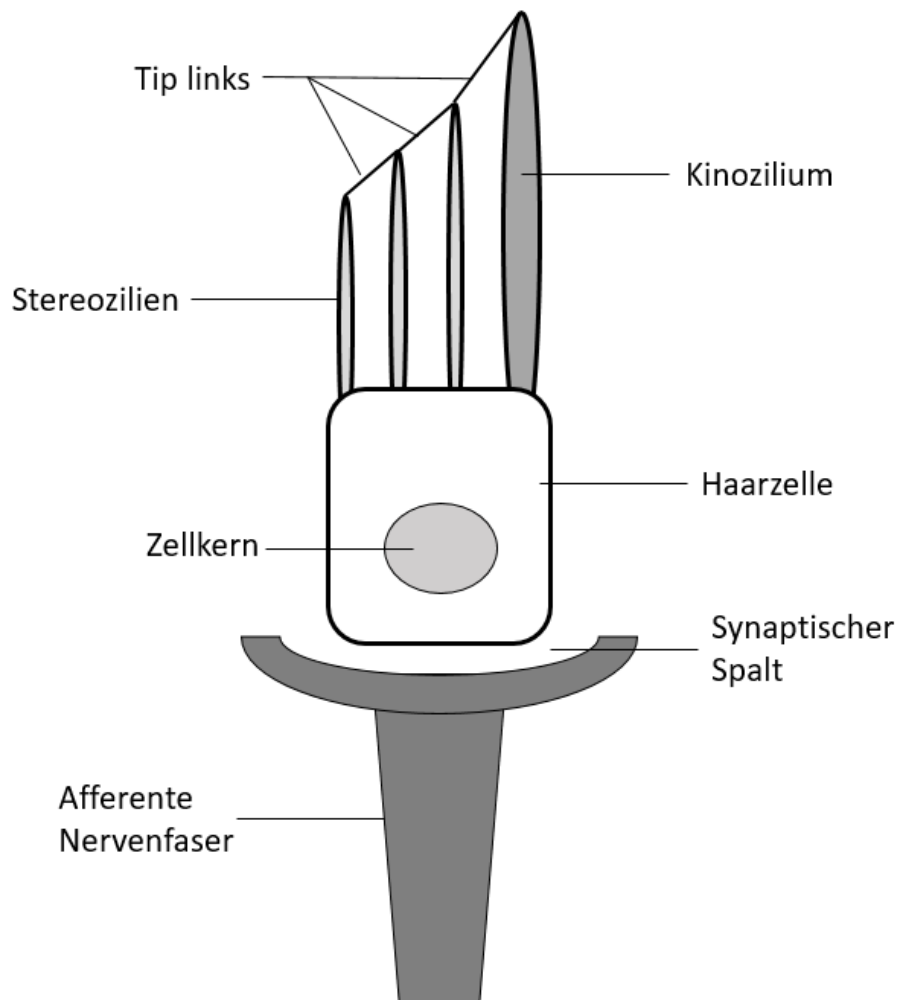
Bei den Säugetieren existieren zwei Typen von Haarzellen: Typ-I- und Typ-II-Haarzellen. Die flaschenförmigen Typ-I-Haarzellen sind von einem Nervenkelch der postsynaptischen Endigung eines Vestibularganglionneurons umgeben. Die Typ-II-Haarzellen weisen hingegen eine unregelmäßig zylindrische Form auf und haben direkten Kontakt sowohl zu afferenten als auch zu efferenten Nervenendigungen. Während die efferenten Nervenfasern bei Typ-II-Haarzellen unmittelbar am Soma beginnen, setzen sie bei Typ-I-Haarzellen an der sie umgebenden afferenten Nervenendigung an. Die Afferenzen von Typ-II-Haarzellen stammen aus dem Ganglion vestibulare und bilden den N. vestibularis. Eine funktionelle Differenz zwischen den Zelltypen lässt sich anhand der Entladungsraten ihrer Nervenfasern feststellen,

die bei Typ-I-Haarzellen unregelmäßig und bei Typ-II-Haarzellen regelmäßig auftreten (CLARKE, 2007; SCHOLTZ et al., 2008; MOSER und ZENNER, 2019).

Die Haarzellen gehören zu den sekundären Sinneszellen, welche keine eigenen Nervenfortsätze aufweisen, aber stattdessen Synapsen zu efferenten und afferenten Nervenfasern bilden (JERONO, 2020). Sie besitzen mehrere Stereozilien, die treppenförmig zu einem Kinozilium hin ansteigen und über Proteinfäden, sog. Tip links, miteinander verbunden sind (Abb. 1) (SCHÄDLER, 2016). In den Bogengängen kommt es durch die Trägheit der Endolymph zu einer Relativbewegung gegenüber der Cupula, was zu einer Auslenkung der Haarzellen und infolgedessen zur Weiterleitung der vestibulären Impulse führt (STRENGER und ZENK, 2020).

In den Makulaorganen wird durch eine lineare Beschleunigung eine Abscherbewegung der Otolithen gegenüber den Haarzellen hervorgerufen, die zu einem Auslenken der Stereozilien unter Mitwirkung der Tip links führt. Dies bewirkt wiederum eine Öffnung von Kalium-Kanälen, welche sich in der apikalen Oberfläche der Haarzellen befinden. Auf diese Weise strömt endolymphatisches Kalium ein, was zu einer Depolarisierung der Haarzelle führt. Hierbei öffnen sich Kalziumkanäle, was einen intrazellulären Kalziumanstieg zur Folge hat und eine erhöhte Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt bewirkt. Zum Teil befinden sich an den Tip links bereits offene Ionenkanäle, sodass auch im Ruhezustand eine Freisetzung von Transmittern stattfindet und somit eine ständige Übermittlung dieser Ruheaktivität an das Gehirn erfolgt. Während eine Bewegung der Stereozilien in Richtung des Kinoziliums eine gesteigerte Aktivität in den afferenten Nervenfasern verursacht, hat eine Auslenkung in die entgegengesetzte Richtung eine Reduzierung der Zahl der neuronalen Entladungen zur Folge. Lediglich eine Abscherung, die senkrecht auf die Haarzellen ausgeübt wird, bleibt wirkungslos (SCHMIDT, 2001; SCHÄDLER, 2016; MOSER und ZENNER, 2019).

Konkret bedeutet dies, dass beide Vestibularorgane in Ruhe über den N. vestibularis nahezu die gleiche Aktionspotentialfrequenz zu den vestibulären Kerngebieten leiten. Wird nun aber beispielsweise eine Drehung um die Körperlängsachse nach rechts ausgeführt, dann kommt es im rechten horizontalen Bogengang zu einer zentripetalen Cupula-Auslenkung und somit zu einer Zunahme der Aktionspotentialfrequenz auf der rechten Seite, während es im linken horizontalen Bogengang zu einer zentrifugalen Auslenkung der Cupula und folglich zu einer Abnahme der Aktionspotentialfrequenz auf der linken Seite kommt (SCHMÄL, 2008).



**Abb. 1:** Allgemeiner Aufbau einer Haarzelle des Vestibularorgans

### **3. Zentrale Verarbeitung**

An der Herstellung der Gleichgewichtsfunktion sind nicht nur die peripheren Gleichgewichtsorgane beteiligt, sondern auch zentrale Strukturen im Gehirn, die zusammen mit den Vestibularorganen das Vestibularsystem bilden. Dazu gehören neben den vestibulären Kernen weitere Strukturen des Hirnstamms, des Kleinhirns, des Thalamus, der Basalganglien und des Kortex (CLARKE, 2008).

#### **3.1 Nervus vestibularis**

Die Weiterleitung der vestibulären Reize aus den Makulaorganen und den Bogengängen erfolgt jeweils über den N. vestibularis. Dieser ist Teil des N. vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv) und setzt sich im Wesentlichen aus einem superioren Anteil und einem inferioren Anteil zusammen. Während der superiore Teil aus Afferenzen des vorderen und des horizontalen Bogengangs sowie des Utrikulus besteht, enthält der inferiore Teil Afferenzen des hinteren Bogengangs und des Sakkulus (WALTHER et al., 2012; SCHÄDLER, 2016; SCHAAF et al., 2019). Der N. vestibularis leitet die Informationen aus den Vestibularorganen weiter zu den vestibulären Kernen (Nuclei vestibulares). Hier endet der N. vestibularis als 1. Neuron, wobei ein Teil der Fasern bis ins Zerebellum reicht (SCHÄDLER, 2016).

#### **3.2 Hirnstamm**

Der Hirnstamm ist der unterste und entwicklungsgeschichtlich älteste Teil des Gehirns, bestehend aus der Medulla oblongata (Myelencephalon), dem Mittelhirn (Mesencephalon) und der Brücke (Pons). Der Hirnstamm hat Verbindungen zum Großhirn, zu den Basalganglien, zum Zwischenhirn, zum Zerebellum sowie zum Rückenmark und enthält zudem die Kerne verschiedener Hirnnerven (CONG, 2015; SCIACCA et al., 2019).

##### **3.2.1 Medulla oblongata**

Die Medulla oblongata (Myelencephalon) stellt die Verbindung zwischen Hirnstamm und Rückenmark dar. Sie liegt etwa auf Höhe des Foramen magnum und umfasst mehrere Kerne und Bahnen, welche Informationen aus dem Rückenmark und dem Kortex erhalten. Der N. vestibularis endet als Teil des N. vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv) in den vestibulären Kernen, die in der rostralen Medulla oblongata lokalisiert sind. Die vestibulären Kerngebiete nehmen einen großen Bereich der dorsalen Medulla lateral des Sulcus limitans im gesamten rostralen Drittel der Medulla oblongata ein (UEMURA, 2015; SCHÄDLER, 2016; IORDANOVA und REDDIVARI, 2020).

Die Medulla oblongata besteht aus einem ventralen Teil und einem dorsalen Tegmentum. Der ventrale Teil umfasst die Pyramiden, welche durch Nervenfasern der Pyramidenbahnen gebildet werden. Seitlich neben den Pyramiden liegen die Olivenkerne, die an der Koordination der Feinmotorik beteiligt sind. Das dorsale Tegmentum enthält die Kerne des N. glossopharyngeus (IX), des N. vagus (X), des N. accessorius (XI) und des N. hypoglossus (XII). Zudem umfasst das dorsale Tegmentum alle aufsteigenden und absteigenden Bahnen, welche entweder zum Rückenmark hin- oder vom Rückenmark wegführen. Des Weiteren gibt es Bahnen, welche sensorische, motorische und autonome Informationen vermitteln. Somit besitzt die Medulla oblongata ein breites Spektrum an Kontrolle über den Körper.

Absteigende Bahnen, welche die Medulla oblongata durchqueren, stammen von Großhirnrinde (Kortex), Mittelhirn und Pons. Der kortikospinale und der kortikonukleäre Trakt entspringen am Kortex und verlaufen pyramidenartig ventral entlang der Medulla oblongata. Während der kortikospinale Trakt zum Rückenmark führt, zieht der kortikonukleäre Trakt zum Mittelhirn und der Medulla oblongata. Aus der Medulla oblongata gehen zudem der medulläre retikulospinale Trakt sowie der vestibulospinale Trakt hervor. Letzterer entspringt aus den vestibulären Kernen.

Zu den aufsteigenden Bahnen, welche die Medulla oblongata durchziehen, gehören der spinozervikothalamische Trakt und der Spinothalamustrakt für die Wahrnehmung von Schmerzen, Berührung und Temperatur. Die aufsteigenden Bahnen des Rückenmarks, die in der kaudalen Medulla oblongata münden, umfassen den Fasciculus gracilis und den Fasciculus cuneatus. Sie enden im Nucleus gracilis und Nucleus cuneatus in der kaudalen Medulla oblongata. Aus diesen Kernen geht wiederum der Lemniscus medialis hervor, welcher Signale für Berührung, Druck und Vibration zum Thalamus überträgt. Ein weiterer aufsteigender Trakt, der von der Medulla ausgeht, ist der Lemniscus lateralis, welcher akustische Signale vermittelt. Er entspringt aus den Kernen der Cochlea (Nuclei cochlares) und steigt zum Colliculus caudalis des Mittelhirns auf (UEMURA, 2015; SCIACCA et al., 2019).

### **3.2.2 Vestibuläre Kerne**

Die vestibulären Kerne befinden sich in der rostralen Region der Medulla oblongata im Hirnstamm. Links und rechts sind jeweils vier Kerngebiete angeordnet, welche durch Kommissurfasern eng miteinander verbunden sind. Die vier Kernregionen auf beiden Seiten haben unterschiedliche afferente Zugänge, efferente Verbindungen und Funktionen. So besitzen sie unter anderem Verbindungen zu den Augenmuskeln sowie zum Rückenmark und

zum Kortex. Durch die Ruheaktivität, die von den Haarzellen der Vestibularorgane vermittelt wird, entsteht in den vestibulären Kernen eine stetige Grundaktivität (UEMURA, 2015; SCHÄDLER, 2016).

### **3.2.3 Mittelhirn**

Das Mittelhirn (Mesencephalon) ist der Teil des Hirnstamms, der am weitesten rostral liegt. Es ist der kleinste Teil des Hirnstamms und verbindet über die Hirnschenkel Großhirn und Hirnstamm miteinander. Das Mittelhirn verknüpft motorische, sensorische und vegetative Funktionen und spielt eine wichtige Rolle beim Schlaf. Es besteht aus zwei lateralen Hälften, den zerebralen Pedunkeln. Diese werden wiederum in einen anterioren Teil (Crus cerebri) und einen posterioren Teil (Tegmentum) untergliedert (ALESCH und KAISER, 2010; SCHÄDLER, 2016; JONES, 2017). Im tegmentalen Teil des Mittelhirns liegen die Kerngebiete des N. oculomotorius und des N. trochlearis, welche die Augenmuskeln ansteuern (SCHÄDLER, 2016; SCIACCA et al., 2019).

### **3.2.4 Pons**

Der Pons (Brücke) ist im mittleren Bereich des Hirnstamms lokalisiert und grenzt nach rostral an das Mittelhirn. Er stellt die Verbindung zum Kleinhirn dar und kann in einen ventralen Teil und ein dorsales Tegmentum unterteilt werden. Der ventrale Teil enthält hauptsächlich Längsfasern aus den kortikospinalen, kortikobulbären und kortikopontinen Bahnen. Das dorsale Tegmentum enthält die Kerne des N. trigeminus (V), N. abducens (VI), N. facialis (VII) und N. vestibulocochlearis (VIII) (SCHÄDLER, 2016; SCIACCA et al., 2019).

### **3.3 Kleinhirn**

Das Kleinhirn (Zerebellum) ist eng mit dem vestibulären System verknüpft und über Kleinhirnstiele (Pedunculi cerebellares) mit dem Hirnstamm und dem Rückenmark verbunden. Über diese Kleinhirnstiele verlaufen alle aufsteigenden und absteigenden Nervenbahnen des Kleinhirns. Während die oberen Kleinhirnstiele (Pedunculi cerebellares superiores) mit dem Mittelhirn in Verbindung stehen, sind die mittleren Kleinhirnstiele (Pedunculi cerebellares mediales) mit dem Pons verbunden. Die unteren Kleinhirnstiele (Pedunculi cerebellares inferiores) stehen wiederum mit der Medulla oblongata in Verbindung. Äußerlich lässt sich das Zerebellum in zwei Hemisphären unterteilen, die durch ein zentrales Band getrennt werden, welches aufgrund seines wurmartigen Aussehens auch als Kleinhirnwurm (Vermis cerebelli) bezeichnet wird. Jedoch sind der Kleinhirnwurm und die Hemisphären lediglich auf

der unteren und anterioren Oberfläche des Zerebellums getrennt, aus welcher der Wurm aus der Vallecula cerebelli, einer tiefen Einsenkung, hervorgeht. Eine weitere Möglichkeit der Einteilung ist, das Zerebellum in einen Lobus anterior cerebelli und einen Lobus posterior cerebelli zu unterteilen, die durch die Fissura prima getrennt werden. Ein dritter Lappen, der Lobus flocculonodularis, ist lediglich auf der anterioren Oberfläche sichtbar und wird vom Nodus des Kleinhirnwurms sowie vom Flocculus beider Hemisphären gebildet (MIALL, 2013; SCHÄDLER, 2016; HUGGENBERGER et al., 2019c).

Die Oberfläche des Zerebellums ist von tiefen Furchen durchzogen, welche die Folia cerebelli begrenzen. Hierbei handelt es sich um blattförmige Auffaltungen des Zerebellums, die diesem sein unverkennbares, segmentiertes Aussehen verleihen. Im Querschnitt lassen sich beim Zerebellum außerdem eine graue Substanz (Substantia grisea) und eine weiße Substanz (Substantia alba) unterscheiden. Im medullären Bereich des Zerebellums finden sich einige Kerne grauer Substanz. Hierzu gehören der Ncl. cerebelli lateralis, die Ncll. cerebelli interpositi lateralis und medialis und der Ncl. fastigii (HUGGENBERGER et al., 2019c).

Unter funktionellen und phylogenetischen Gesichtspunkten lässt sich das Zerebellum in das Vestibulozerebellum, das Spinocerebellum und das Pontocerebellum unterteilen. Das Vestibulozerebellum liegt median und ist der phylogenetisch älteste Teil des Zerebellums. Es umfasst den Lobus flocculonodularis und den Ncl. fastigii. Weiterhin ist es mit dem Ncl. vestibularis lateralis verbunden und kontrolliert die Antworten dieses Kerns auf Signale aus den Vestibularorganen. Der Ncl. fastigii projiziert zudem zu den Augenmuskelkernen des Hirnstamms und ist so für die Blickmotorik zuständig. Zu den vestibulären Anteilen des Zerebellums gehören außerdem Nodus und Uvula sowie Flocculus und Paraflocculus. Letztere sind kleine zerebelläre Läppchen, die eine ausgeprägte Verbindung zum vestibulären System aufweisen (HUGGENBERGER et al., 2019c; MENNINK et al., 2020). Das Zerebellum enthält die meisten Neuronen im menschlichen Gehirn und erfüllt eine wichtige Funktion im Zusammenhang mit adaptiver Plastizität und motorischem Lernen. Das Zerebellum spielt zudem eine wesentliche Rolle in der Feinmotorik und ist tief in eine Vielzahl kognitiver und sozialer Funktionen eingebunden (MAREK et al., 2018; TANABE et al., 2018).

### **3.4 Thalamus**

Der Thalamus stellt eine wichtige Umschaltstation für Informationen auf dem Weg zum Großhirn dar. Er ist Teil des Zwischenhirns (Diencephalon), welches außerdem den

Epithalamus, Hypothalamus und Subthalamus umfasst. Beim Thalamus handelt es sich um einen Kernkomplex, der in 50 – 60 Kerne unterteilt ist. Die Namen der meisten dieser Kerne sind abgeleitet von ihrer anatomischen Lage innerhalb des Thalamus und dienen der Übertragung und Integration von Informationen auf dem Weg zur Hirnrinde (Cortex cerebri). Die thalamischen Kerne erhalten so beispielsweise Afferenzen aus dem Rückenmark und sind zudem für einen Großteil der sensorischen Informationen zuständig, z.B. aus der Retina (Sehsinn) oder aus dem Colliculus inferior (Hörsinn). Des Weiteren erhalten die thalamischen Kerngebiete motorische Signale aus dem Zerebellum und den Basalganglien (HERRERO et al., 2002; SCHÄDLER, 2016; HUGGENBERGER et al., 2019b). Eine der Hauptaufgaben des Thalamus besteht darin, den Informationsfluss zum Kortex zu steuern. So werden empfangene Signale, beispielsweise von der Netzhaut, nicht direkt an den Kortex gesendet, sondern gelangen über thalamokortikale Verbindungen dorthin. Der Kortex projiziert seinerseits zurück zum Thalamus, welcher somit eine Art von Relais-Funktion innehat (SHERMAN, 2006; HUGGENBERGER et al., 2019b).

### **3.5 Großhirnrinde (zerebraler Kortex)**

Die Großhirnrinde (Cortex cerebri) ist für die höheren zerebralen Funktionen verantwortlich, wie etwa Sprache, abstraktes Denken oder Lernvermögen und bildet einen Mantel (Pallium) aus grauer Substanz, der die gesamten Hemisphären bedeckt. Die Oberfläche ist durch starke Einfaltungen (Sulci) und den dazwischenliegenden Windungen (Gyri) gekennzeichnet.

Die beiden Hemisphären des zerebralen Kortex lassen sich in den Frontallappen (Lobus frontalis), den Parietallappen (Lobus parietalis), den Okzipitallappen (Lobus occipitalis), den Temporallappen (Lobus temporalis), den limbischen Lappen (Lobus limbicus) und den Insellappen (Lobus insularis) aufteilen (HUGGENBERGER et al., 2019a; SCHUMANN et al., 2021). Entwicklungsgeschichtlich lässt sich der Kortex zudem unterteilen in: den Paläokortex, den Archikortex und den Neokortex. Letzterer macht beim Menschen den größten Anteil aus (HUGGENBERGER et al., 2019a).

#### **3.5.1 Neokortex**

Der Neokortex besteht aus sechs Schichten und ermöglicht eine Unterscheidung in drei grundlegende Typen des Kortex. Zum einen gibt es den agranulären Kortex, welcher Ursprung kortikaler Efferenzen ist und zu dem beispielsweise der primäre motorische Kortex gehört. Dieser wird indirekt von spinalen Afferenzen sowie von den Schaltkreisen des Zerebellums



und der Basalganglien kontrolliert. Zum anderen gibt es den granulären Kortex, welcher Afferenzen aus dem Thalamus erhält und zu dem beispielsweise der primäre somatosensorische, der auditorische und der visuelle Kortex gehören.

Der dritte Kortex ist der Assoziationskortex, welcher der Integration höherer Funktionen dient. Seine Verbindungen sind hauptsächlich kortikokortikal. Zudem empfängt er zusätzlich thalamische Afferenzen und entsendet Efferenzen zu subkortikalen Strukturen (HUGGENBERGER et al., 2019a; TREEDE und BAUMGÄRTNER, 2019).

### **3.5.2 Vestibulärer Kortex**

Im Gegensatz zum somatosensorischen, visuellen oder auditorischen Kortex war die Existenz eines vestibulären Kortex lange Zeit nicht sicher erwiesen. Inzwischen haben verschiedene Studien jedoch gezeigt, dass kortikale Neuronen mit den Vestibularorganen in Verbindung stehen und konvergierende vestibuläre, visuelle und somatosensorische Informationen erhalten (TASCIOGLU, 2005). Der vestibuläre Kortex liegt in der parieto-insulären Region der Großhirnrinde. Die vestibuläre Verarbeitung weist tendenziell eine Dominanz in der rechten Hemisphäre auf, wobei letzteres jedoch in Abhängigkeit von der Händigkeit (Rechts- oder Linkshänder), der Seite des stimulierten Organs und der Richtung der ausgelösten vestibulären Symptome steht (SCHÄDLER, 2016).

### **3.6 Basalganglien**

Die Basalganglien umfassen eine Gruppe von subkortikal gelegenen Kerngebieten, die sowohl untereinander als auch mit dem Thalamus und dem Kortex in Verbindung stehen. Die Hauptfunktion der Basalganglien ist die motorische Kontrolle der Skelettmuskulatur.

Sie bestehen aus dem Striatum, dem Pallidum (Globus pallidus), dem Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra. Das Striatum umfasst hierbei den Ncl. caudatus und das Putamen. Das Pallidum besteht aus einem inneren und einem äußeren Segment sowie dem ventralen Pallidum. Putamen und Pallidum werden zusammen auch als Ncl. lentiformis bezeichnet. Während der subthalamische Kern makroskopisch als eine ungeteilte morphologische Einheit erscheint, besitzt die Substantia nigra eine deutlich abgrenzbare Pars compacta und eine Pars reticulata. Des Weiteren existiert ein ventraler Tegmentalbereich, der im rostralen Mittelhirn medial der Substantia nigra lokalisiert ist (GROENEWEGEN, 2003; HUGGENBERGER et al., 2019d).

Die Basalganglien ermöglichen zusammen mit dem Kortex und dem Thalamus die Ausführung geplanter und gerichteter Bewegungen. Es werden dabei zwei Wege unterschieden: der direkte Weg und der indirekte Weg. Während der direkte Weg vom Striatum zum internen Segment des Globus pallidus (Globus pallidus internus) und weiter durch die Substantia nigra zum Thalamus hinführt, verläuft der indirekte Weg durch das äußere Segment des Globus pallidus (Globus pallidus externus) und weiter zum Nucleus subthalamicus. Vom Nucleus subthalamicus führt der indirekte Weg, analog zum direkten Weg, weiter zum Globus Pallidus internus und der Substantia nigra und von dort aus zum Thalamus. Der direkte Weg fördert die willkürliche Bewegung in den Zielmuskeln, während der indirekte Weg die Bewegung anderer Muskeln, welche nicht zur gewünschten Gesamtbewegung beitragen, hemmt. Auf diese Weise wird eine koordinierte Bewegung der Muskeln durch ein Zusammenspiel beider Wege ermöglicht (HABER und MCFARLAND, 2001).

### **3.7 Vestibulookulärer Reflex**

Der vestibulookuläre Reflex (VOR) stellt eine dynamische Funktion des vestibulären Systems dar und ist der schnellste Reflex im menschlichen Körper. Die rasche Überleitung des Reizes wird über den sogenannten 3-Neuronen-Reflexbogen erreicht. Diese drei Neuronen bestehen aus den Haarzellen des Vestibularorgans, afferenten Neuronen im Ganglion vestibulare, welches sich in den vestibulären Kerngebieten befindet und den sogenannten Effektorneuronen im Bereich der Augenmuskelkerne (WALTHER et al., 2012; LENCER et al., 2019). Während wir unseren Kopf bewegen, sendet das vestibuläre System Signale, um die richtige Kopfposition zu halten und den Blick zu stabilisieren. Die Bogengänge in den Vestibularorganen signalisieren hierbei, wie schnell der Kopf sich dreht und das okulomotorische System reagiert auf diese Signale durch Bewegung der Augen in gleicher Geschwindigkeit und entgegengesetzter Richtung (HAMANN, 2009; LENCER et al., 2019).

Man unterscheidet einen angulären VOR (aVOR) und einen linearen VOR (IVOR). Während der aVOR kompensatorische Augenbewegungen ermöglicht, welche von den Bogengängen bei Beschleunigungen des Kopfes gemessen werden, stellt der IVOR eine Verbindung zwischen linearer Beschleunigung und der Gravitation her, welche von den Makulaorganen registriert werden. Die Interaktion beider Systeme ermöglicht neben der Stabilisierung des Blicks auch die Aufrechterhaltung einer stabilen Körperhaltung (WALTHER et al., 2012).

Eine reduzierte oder gar vollständig ausbleibende Funktion des VOR ist ein wesentlicher Hinweis auf Erkrankungen des vestibulären Systems, wie beispielsweise bei einer Neuritis vestibularis (MCGARVIE et al., 2020; STRUPP et al., 2020).

## **4. Schwindelsymptomatik**

### **4.1 Allgemeine Schwindelsymptomatik beim Menschen**

Schwindel zeichnet sich beim Menschen durch eine Reihe unterschiedlicher Symptome aus, die sich je nach der Ursache des ausgelösten Schwindels in verschiedenen Kombinationen mehr oder weniger ausgeprägt zeigen.

#### **4.1.1 Nystagmus und Oszillopsien**

Ein Ungleichgewicht, welches beispielsweise durch eine Drehung ausgelöst wurde, führt über den VOR zu einer Stabilisierung des Blicks. Konkret bedeutet dies, dass z.B. eine Drehung nach rechts zu einer horizontalen Augenbewegung nach links führt und bei weiterer Drehung eine rasche Rückstellbewegung der Augen nach rechts hinzukommt. Dies garantiert eine optimale Blickfixation (SCHMÄL, 2008). Diese schnelle und wiederholte horizontale Bewegung der Augen, meist in die Richtung der vestibulären Schädigung, wird auch als Nystagmus bezeichnet. Beim Nystagmus kann vereinfacht nach Kriterien wie der Ursache (physiologisch, pathologisch), dem Zeitpunkt des Auftretens (angeboren oder erworben) sowie nach der Schlagform (z.B. Ruck- oder Pendelnystagmus) unterschieden werden. Auf diese Weise ergeben sich verschiedene Muster, die eine Einteilung in unterschiedliche Nystagmus-Formen ermöglichen (KÄSMANN-KELLNER, 2016).

Treten Oszillopsien auf, so wirken fixierte Objekte auf den Betroffenen als würden sie schwanken, zittern oder wackeln (MICHEL, 2011). Diese Scheinbewegungen der äußeren Umwelt gehören zum sogenannten „äußeren Schwindel“ (SIEGERT et al., 2021). Grund hierfür ist, dass durch eine Beeinträchtigung des VOR das Blickziel bei Kopfbewegungen nicht auf der Fovea centralis bleibt, welche den Bereich des schärfsten Sehens im Auge darstellt. Dies führt zu einer unwillkürlichen Bildwanderung, die in der Folge als Scheinbewegung registriert wird (BRANDT et al., 2013b).

#### **4.1.2 Gang- und Standataxie**

Ein Schlüsselmerkmal der normalen Gleichgewichtsfunktion ist die Integration von vestibulären, visuellen und propriozeptiven Afferenzen. Liegt eine starke Beeinträchtigung des vestibulären Systems vor, so kann dies zu einem Ungleichgewicht mit resultierender Ataxie führen (CORTESE et al., 2020). Oft verschlechtert sich die Symptomatik bei Dunkelheit oder auf unebenem Untergrund (STRUPP et al., 2017). Die Angst davor zu Stürzen führt bei betroffenen Patienten dabei zu einer vermehrten Gangunsicherheit. Dies resultiert in einem

Vermeidungsverhalten, welches das Vertrauen in die eigene Balance weiter reduziert und so zu einer deutlichen Zunahme der Symptomatik und in der Folge zu einer Einschränkung und Abnahme der Lebensqualität führt (SCHÄDLER, 2016).

## **4.2 Spezielle Schwindelsymptomatik beim Tier**

Auch Tiere zeigen bei vestibulären Erkrankungen die oben genannten Schwindelsymptome. Neben Nystagmus, Gang- und Standataxie sowie posturaler Asymmetrie, treten bei Tieren jedoch auch andere Anzeichen für Schwindel in Erscheinung, die beim Menschen meist weniger verbreitet sind.

### **4.2.1 Circling**

Circling bedeutet, dass sich das Tier in Kreisen um sich selbst dreht. Während weite Kreise auch für eine Läsion im Vorderhirn sprechen können, sind enge Kreise meist ausschließlich mit vestibulären Störungen assoziiert (GAROSI, 2007). Verschiedene Studien haben bereits gezeigt, dass diese Symptomatik häufig bei einem beidseitigen (bilateralen) vestibulären Verlust auftritt (PAN et al., 2016).

### **4.2.2 Kopfschiefhaltung**

Von einer Kopfschiefhaltung spricht man bei einer Rotation der Medianebene des Kopfes, wobei ein Ohr zwangsläufig tiefer gehalten wird als das andere. Die Kopfschiefhaltung ist oft ein Zeichen eines vestibulären Defizits. In der Regel tritt die Kopfschiefhaltung nur bei einer einseitigen (unilateralen) peripheren vestibulären Störung auf, wobei sie sich meist zur Läsionsseite hin richtet (GAROSI, 2007; KENT et al., 2010).

### **4.2.3 Head bobbing**

Unter dem Begriff „Head bobbing“ versteht man ein Kopfnicken oder Bewegen des Kopfes von einer Seite zur anderen. Es stellt ein weiteres Zeichen einer vestibulären Dysfunktion beim Tier dar und tritt vor allem bei einer bilateralen vestibulären Schädigung auf (LECOUTEUR und DIP, 2009). In verschiedenen Studien mit transgenen Mäusen, bei denen es durch eine Genmutation zu einer Degeneration aller Haarzellen des Innenohrs in der frühen postnatalen Phase kam, wurde ein permanentes Head bobbing bei den Tieren festgestellt. Grund dafür ist eine beeinträchtigte Wahrnehmung der Schwerkraft, welche eine Veränderung der Kopfrichtungssignale bewirkt (BERANECK und LAMBERT, 2009; EUGÈNE et al., 2009).

#### **4.2.4 Retropulsion**

Unter Retropulsion versteht man eine Rückwärtsbewegung des Tieres. Sie tritt vornehmlich bei einer bilateralen Schädigung der Vestibularorgane auf (PAN et al., 2016).

#### **4.2.5 Opisthotonus**

Unter einem Opisthotonus versteht man eine plötzliche und starke Rückwärtskrümmung vom Hals bis zur Ferse, welche durch eine spastische Kontraktion der Streckmuskeln von Hals, Rumpf und unteren Extremitäten hervorgerufen wird. Zum Teil wird der Kopf dabei so weit nach hinten gestreckt, dass sich der vordere Rumpf vom Boden abhebt (SHAHADE und DE JESUS, 2020).

#### **4.2.6 Hyperaktivität**

Studien mit Mäusen und Ratten haben gezeigt, dass eine bilaterale Vestibulopathie in einer gesteigerten Aktivität der Tiere resultieren kann. Unter anderem wird vermutet, dass der Grund dafür in einer mangelnden räumlichen Orientierung liegt (AVNI et al., 2009; STILES et al., 2012).

## **5. Grundformen des Schwindels**

Es gibt verschiedene Möglichkeiten den Schwindel einzuteilen. So kann beispielsweise zwischen physiologischem Reizschwindel (z.B. ausgelöst durch Karussellfahren oder große Höhen) und pathologischem Schwindel (z.B. bei Ausfall eines Vestibularorgans oder bei einer Läsion in den vestibulären Kernen) unterschieden werden. Weiterhin kann nach der Art des Schwindels (z.B. Dreh- oder Schwankschwindel) unterschieden werden. Während der Drehschwindel sich anfühlt wie Karussell fahren, nehmen die Betroffenen beim Schwankschwindel ein Schwanken, ähnlich wie beim Boot fahren wahr. Weitere Möglichkeiten sind, den Schwindel beispielsweise nach seiner Dauer oder nach der Lokalisation des Auslösers (z.B. zentral-vestibuläre oder peripher-vestibuläre Schwindelformen) einzuteilen (BRANDT et al., 2013a).

### **5.1 Zentral-vestibuläre Erkrankungen**

Zentral-vestibuläre Schwindelformen entstehen durch Störungen in den vestibulären Bahnen, wobei vor allem die am VOR beteiligten Nervenbahnen eine wichtige Rolle spielen. Diese verlaufen von den Vestibularorganen ausgehend über die vestibulären Kerngebiete im medullären Hirnstamm zu den okulären motorischen Kerngebieten und den supranuklearen Integrationszentren, welche im Pons und Mittelhirn lokalisiert sind (BRANDT et al., 2004; SCHMÄL, 2014; SCHÄDLER, 2016). Potentielle Ursachen zentral-vestibulärer Schwindelformen können Läsionen der vestibulären Bahnsysteme, beispielsweise durch einen Infarkt, Blutungen, einen vorhandenen Tumor, Multiple Sklerose oder auch degenerative Hirnerkrankungen sein (BRANDT et al., 2004).

### **5.2 Peripher-vestibuläre Erkrankungen**

Funktionell sowie anatomisch und pathophysiologisch lassen sich drei Formen peripher-vestibulärer Erkrankungen unterscheiden. Zum einen gibt es die inadäquaten einseitigen paroxysmalen Reiz- oder Ausfallphänomene des peripheren Vestibularsystems, welche durch Schwindelattacken und Oszillopsien gekennzeichnet sind. Beispiele dafür sind der benigne periphere paroxysmale Lagerungsschwindel, Morbus Menière oder auch die Vestibularisparoxysmie (BRANDT et al., 2013b). Zum anderen gibt es das akute und subakute unilaterale Versagen der peripheren vestibulären Funktion, gekennzeichnet durch einen schweren Drehschwindel, Oszillopsien, gerichtete Fallneigung und Übelkeit. Ein Beispiel dafür ist die Neuritis vestibularis. Die dritte Form der peripher-vestibulären Erkrankungen stellt der

chronische bilaterale periphere Verlust der vestibulären Funktion da, welcher durch Gang- und Haltungsinstabilität, Oszilopsien sowie Störungen des räumlichen Gedächtnisses gekennzeichnet ist. Einzuordnen ist hier beispielsweise die bilaterale Vestibulopathie (BRANDT et al., 2013b; STRUPP und BRANDT, 2013).

### **5.2.1 Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPLS)**

Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS) gehört zu den peripher-vestibulären Schwindelformen und ist eine der häufigsten Funktionsstörungen des Vestibularorgans. Er ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Drehschwindelattacken über mehrere Sekunden mit oder ohne Übelkeit und Oszilopsien, welche durch Veränderungen der Kopfposition ausgelöst werden (PABST et al., 2015; SCHÄDLER, 2016). Die Attacken treten meist in den Morgenstunden auf, wobei der Auslöser häufig das Hinlegen, Aufrichten oder Herumdrehen im Bett ist. Zu den Betroffenen gehören zumeist ältere Menschen, davon überwiegend Frauen. Ursache des BPLS ist eine Ablösung von Otolithenmaterial, welches nachfolgend in die Bogengänge gelangen kann (Kanalolithiasis) oder sich in seltenen Fällen auch direkt an die Cupula anlagert (Kupulolithiasis) (SCHÄDLER, 2016).

Mit 82 % der Fälle tritt BPLS am häufigsten im posterioren Bogengang auf und ist meist idiopathischer Ursache (ERNST und BASTA, 2014; STRUPP et al., 2020). BPLS ist hierbei neben dem Alter und einer verminderten körperlichen Aktivität auch mit früheren Stürzen assoziiert, wobei bei ca. einem Drittel der Fälle ein Schädel-Hirn-Trauma vorausgegangen ist. Zudem weiß man, dass Personen mit Migräne etwa 2,5-mal häufiger von BPLS betroffen sind (SCHÄDLER, 2016; STRUPP et al., 2020).

### **5.2.2 Morbus Menière**

Morbus Menière gehört ebenfalls zu den peripher-vestibulären Erkrankungen und ist durch wiederkehrende Schwindelattacken gekennzeichnet, die viele Minuten bis Stunden anhalten können und meist spontan, ohne erkennbaren Auslöser, auftreten. Weitere Symptome sind eine einseitige, langsam zunehmende Hörminderung und ein Druck- bzw. Völlegefühl im betroffenen Ohr sowie ein schwankender Tinnitus. Der weitere Krankheitsverlauf ist meist durch eine bleibende Hörminderung auf dem betroffenen Ohr gekennzeichnet (BRANDT et al., 2013b; STRUPP et al., 2020). Es wird angenommen, dass Morbus Menière durch ein multifaktorielles Ungleichgewicht der Innenohrhomöostase ausgelöst wird. Infolge einer zu



hohen Produktion bzw. zu geringen Resorption von Endolymphe steigt der endolymphatische Druck, was einen Endolymphhydrops auslöst (BRANDT et al., 2013b).

### **5.2.3 Akute unilaterale Vestibulopathie**

Ebenfalls zu den peripher-vestibulären Erkrankungen zählt die akute unilaterale Vestibulopathie, die auch als Neuritis vestibularis oder Neuropathia vestibularis bekannt ist und nach BPLS und Morbus Menière die dritthäufigste Ursache eines peripher-vestibulären Schwindels darstellt. Es handelt sich hierbei um einen akuten unilateralen partiellen Ausfall des N. vestibularis, welcher durch einen Dauerdrehschwindel mit Nystagmus und Oszillopsien gekennzeichnet ist. Weiterhin kann es zu einer Gang- und Standataxie sowie Übelkeit und Erbrechen kommen. Bewegungen des Kopfes oder des Körpers können die Symptome weiter verschlechtern (BRANDT et al., 2013a).

Weiterhin treten Oszillopsien sowie eine Fallneigung zur betroffenen Seite auf. Als Ursachen kommen neurotrope Viren, wie Herpes-Zoster-Viren, Mumps- oder Masernviren in Frage. Ebenso können vorübergehende Durchblutungsstörungen des Innenohrs sowie traumatische Ereignisse, wie etwa Verletzungen bis hin zur Fraktur des knöchernen Labyrinths im Innenohr, potentielle Auslöser sein (SCHÄDLER, 2016).

### **5.2.4 Vestibularisschwannom**

Vestibuläre Schwannome entstehen aus dem N. vestibularis und sind gutartige und langsam wachsende Hirntumore (PROPP et al., 2006). Aufgrund des langsamen Wachstums, kann das vestibuläre System die Symptome meist ausreichend kompensieren, sodass diese Erkrankung häufig unbemerkt bleibt. Mit Voranschreiten des Tumorwachstums können sich jedoch ein zunehmender Hörverlust sowie ein Tinnitus bemerkbar machen. Kommt es zu einer Infiltration des Zerebellums oder des pontomedullären Hirnstamms, so treten Schwindel sowie Fallneigung und Nystagmus auf. In seltenen Fällen können die Betroffenen zudem unter Gesichtsschmerzen und Doppelbildern leiden (SCHÄDLER, 2016).

### **5.2.5 Vestibularisparoxysmie**

Die Vestibularisparoxysmie ist eine der selteneren Schwindelformen und äußert sich durch plötzlich eintretende, kurze Dreh- oder Schwankschwindelattacken. Diese Schwindelattacken halten in der Regel nur Sekunden an (selten wenige Minuten) und können bis zu 30-mal am Tag spontan auftreten. In manchen Fällen sind die Attacken durch bestimmte Kopfpositionen oder auch durch Hyperventilation auslösbar. Selten kann es außerdem zu einem Tinnitus oder

zu einer Hörminderung kommen, wobei diese Symptomatik auch zwischen den Schwindelattacken im Intervall auftreten kann (SCHÄDLER, 2016).

Als Ursache wird eine Gefäßkompression des N. vestibularis nahe des Hirnstamms, im Kleinhirnbrückenwinkel, vermutet (BRANDT et al., 2013b). Ein möglicher Auslöser dafür kann eine Hypertonie oder eine Arteriosklerose sein, durch die es zur Erweiterung eines Blutgefäßes kommt, welches infolgedessen Druck auf den N. vestibularis ausübt. Eine andere mögliche Ursache kann sein, dass der Nerv selbst einen Teil seiner Ummantelung verloren hat und dadurch leichter zu reizen ist (SCHÄDLER, 2016).

### **5.2.6 Ototoxizität**

Der Begriff „Ototoxizität“ bezeichnet eine reversible oder irreversible Schädigung des Innenohrs durch chemische, biologische oder physikalische Noxen, welche ein- oder beidseitig auftreten kann. Dies kann sowohl die Cochlea als auch Bestandteile des Vestibularorgans, wie beispielsweise die Otolithen, negativ beeinträchtigen. Zu den Symptomen gehören, neben Schwindel, ein Druckgefühl auf dem Ohr sowie Hörstörungen und Tinnitus. Obwohl sich Anzeichen einer Toxizität oft akut entwickeln kann auch eine verzögerte Toxizität auftreten. In der klinischen Praxis spielen ototoxische Medikamente als Auslöser die größte Rolle (MERCHANT, 1994; WALTHER et al., 2015).

Bei schweren gramnegativen Infektionen sind Aminoglykoside, wie Gentamycin oder Streptomycin, häufig Antibiotika der ersten Wahl. Sie wirken sich jedoch ototoxisch auf die Vestibularorgane aus, indem sie sich in Endo- und Perilymphe anreichern und dort zu einer Schädigung der Haarzellen führen (MERCHANT, 1994; REISS und REISS, 2003; KENT et al., 2010). Es ist anzunehmen, dass der Grund für die Ototoxizität der Aminoglykosidantibiotika in ihrer Fähigkeit liegt, Eisen zu chelatieren und somit freie Radikale zu bilden, die zu einer Apoptose der Haarzellen führen. Die Toxizität kann hierbei in Abhängigkeit von dem spezifischen Aminoglykosidantibiotikum sowie der Dosis und Dauer der Verabreichung variieren (SELIMOGLU, 2007; KENT et al., 2010). Kombiniert man sie mit Schleifendiuretika, wird dieser ototoxische Effekt noch zusätzlich gesteigert. Ebenso weisen viele chemotherapeutisch eingesetzte Substanzen, wie etwa Cisplatin, eine Ototoxizität auf. Aber auch biologische Ursachen, wie Bakterien oder Viren, können Ursachen ototoxischer Prozesse sein (WALTHER et al., 2015; SCHÄDLER, 2016).

### **5.2.7 Bilaterale Vestibulopathie**

Die bilaterale Vestibulopathie, bei der es zu einem beidseitigen Ausfall der vestibulären Funktion kommt, ist vor allem bei älteren Patienten der häufigste Grund für bewegungsabhängigen Schwankschwindel. Während die Betroffenen im Sitzen oder Liegen weitestgehend beschwerdefrei sind, treten bei Bewegung ein Schwankschwindel sowie eine Stand- und Gangunsicherheit auf, welche sich bei Dunkelheit oder auf unebenem Untergrund verschlechtert (BRANDT et al., 2013b). Zusammen mit dem somatosensorischen System ist das visuelle System im Hellen noch in der Lage, die defekte vestibulospinale Haltungsregulation zu substituieren. Im Dunkeln ist dieser Ausgleich durch das visuelle System jedoch erheblich erschwert, was in einer Verstärkung der Gangunsicherheit bis hin zur Fallneigung resultiert. Ca. 40 % der Betroffenen leiden zudem unter Oszillopsien, was an einer beidseitig eingeschränkten oder vollständig fehlenden Funktion des horizontalen VOR liegt. Weiterhin können Störungen des räumlichen Gedächtnisses sowie potentielle Hörstörungen auftreten (BRANDT et al., 2013b; STRUPP et al., 2020).

Die bilaterale Vestibulopathie ist bei mehr als 50 % der Betroffenen idiopathischen Ursprungs. Zu den häufigsten Ursachen gehören aber auch ototoxische Medikamente, insbesondere Gentamycin sowie andere Aminoglykoside, Zytostatika, Schleifendiuretika und Aspirin (BRANDT et al., 2013b). Weiterhin können genetischen Ursachen oder ein bilateraler Morbus Menière als potentielle Auslöser in Frage kommen. Aber auch zerebelläre Erkrankungen sowie Tumordinfiltrationen des Gehirns können eine Rolle spielen, was die bilaterale Vestibulopathie nicht nur zu einer peripher-vestibulären Erkrankung, sondern auch zu einer zentral-vestibulären Erkrankung macht. Die bilaterale Vestibulopathie kann hierbei in jedem Alter in Erscheinung treten, wobei das durchschnittliche Alter bei erster Diagnose in der Regel zwischen 50 - 60 Jahren liegt (BRANDT et al., 2013b; STRUPP et al., 2020).

## **6. Vestibuläre Erkrankungen in der Veterinärmedizin**

Auch in der Veterinärmedizin spielen vestibuläre Erkrankungen eine wichtige Rolle und stellen ein häufiges Problem in der neurologischen Praxis dar. Beim Tier können Symptome und klinische Zeichen wie Kopfschiefhaltung, Fallen, Rollen, Kreisen, Nystagmus und Ataxie beobachtet werden (GAROSI, 2007; KENT et al., 2010). Bei Hunden und Katzen haben peripher-vestibuläre Schwindelformen meist eine günstige Prognose, müssen jedoch differenzialdiagnostisch immer zuerst von zentral-vestibulären Erkrankungen unterschieden werden, deren Prognose in der Regel schlechter ist (KENT et al., 2010; LESCHNIK und BREITFUSS, 2014). Das zuverlässigste klinische Zeichen, das auf eine Läsion der vestibulären Kerne schließen lässt, ist ein ipsilaterales posturales Reaktionsdefizit oder eine erkennbare spastische Hemiparese und Ataxie (DE LAHUNTA und GLASS, 2009).

### **6.1 Paradoxes Vestibularissyndrom**

Das paradoxe Vestibularissyndrom gehört zu den zentral-vestibulären Erkrankungen und ist durch Kopfschiefhaltung sowie Gang- und Standataxie mit Fallneigung zu der Seite, die der zentralen Läsion gegenüberliegt, gekennzeichnet. Die Läsion befindet sich dabei meist im Kleinhirn oder im Hirnstamm (DE LAHUNTA und GLASS, 2009).

### **6.2 Otitis externa et media**

Während eine Otitis externa eine Entzündung des äußeren Ohres darstellt, versteht man unter der Otitis media einen Infekt des Mittelohrs. Oft geht eine fortschreitende Entzündung des äußeren Gehörgangs einer Otitis media voraus. Im Zusammenhang mit der Otitis externa kann zwischen prädisponierenden, primären, sekundären und chronischen Ursachen unterschieden werden. Zu den prädisponierenden Ursachen gehören angeborene Ursachen, wie etwa die Form der Ohrmuscheln und die äußere Form des Ohres. Zu den primären Ursachen zählen Ektoparasiten, Atopie, Futtermittelallergien, Fremdkörper und Neoplasien. Diese primären Ursachen führen oft zu sekundären Infektionen, die einen chronischen Verlauf nehmen können. Häufig spielen Bakterien wie *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Pasteurella* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. sowie obligate Anaerobier und Hefen eine Rolle (ROSSER, 2004; KENT et al., 2010). Bei bereits bekannter Otitis externa vergehen bis zur Diagnose einer Otitis media oft viele Monate. Weitere Ursachen für eine Otitis media können Infektionen des Rachens durch die Eustachische Röhre sowie Infektionen nach hämatogener Streuung sein. Ein iatrogenes

Trauma im Zuge einer unsachgemäßen Ohrreinigung sowie Umfangsvermehrungen im Bereich des Mittelohrs können ebenfalls als Ursache eine Rolle spielen (LESCHNIK und BREITFUSS, 2014).

### **6.3 Otitis media et interna**

Greift der entzündliche Prozess durch das runde und ovale Fenster vom Mittelohr auf das Innenohr über, so spricht man von einer Otitis media et interna. Diese ist die häufigste Ursache für eine peripher-vestibuläre Erkrankung und geht mit Symptomen wie Kopfschiefhaltung und Ataxie einher (KENT et al., 2010). In seltenen Fällen kann die Entzündung auch in die Schädelhöhle vordringen, was zu einer Meningoenzephalitis führt. Beim Tier zeigen sich unter diesen Umständen Symptome einer zentral-vestibulären Erkrankung mit Defiziten in der Propriozeption und Krampfanfällen (LESCHNIK und BREITFUSS, 2014).

### **6.4 Idiopathisches Vestibularsyndrom**

Das kanine idiopathische Vestibularsyndrom wird in der Regel mit älteren Hunden assoziiert und häufig fälschlicherweise als Schlaganfall diagnostiziert. Üblich für diese Erkrankung ist ein akuter oder perakuter Beginn, dem Übelkeit und/oder Erbrechen vorausgehen können und eine bleibende Kopfschiefhaltung. Die genaue Ursache ist hierbei unbekannt.

Weiterhin gibt es das feline idiopathische Vestibularsyndrom, welches im Gegensatz zum kaninen idiopathischen Vestibularsyndrom keine Prädisposition für ältere Tiere aufzuweisen scheint. Die Symptomatik ist ähnlich und kann sowohl uni- als auch bilateral auftreten (LECOUTEUR und DIP, 2009).

### **6.5 Ototoxizität**

Ähnlich wie beim Menschen spielen auch beim Tier ototoxische Effekte bei uni- oder bilateralen vestibulären Erkrankungen eine Rolle. Anzeichen einer Ototoxizität können Hörverlust, vestibuläre Dysfunktion oder eine Kombination aus beidem sein. Obwohl diese Symptome meist schnell eintreten, kann es auch zu einem verzögerten Auftreten der Toxizität mit den dazugehörigen Anzeichen kommen (MERCHANT, 1994; KENT et al., 2010). Zu den Medikamenten mit ototoxischem Potential gehören Aminoglykosidantibiotika, wie Gentamycin, Erythromycin und Polymycin B (PICKRELL et al., 1993).

Des Weiteren kann eine Ohrensplüfung zur Behandlung einer Otitis einen ototoxischen Effekt auf das Tier haben. In der Folge kann es etwa aufgrund einer mechanischen Beschädigung oder einer zu aggressiven Splüfung zu einem Übertritt der Flüssigkeit in das Mittelohr kommen

oder bakterielle Toxine können in den vestibulären Bereich eindringen und so zu einem ototoxischen Effekt führen (SCHACHERN et al., 1987; KENT et al., 2010).

## **6.6 Bilaterale periphere Vestibulopathie**

Bei der bilateralen peripheren Vestibulopathie kommt es zu einem Verlust der Funktion beider Vestibularorgane. Zu den Symptomen beim Tier gehören eine beidseits ausgeprägte Gang- und Standataxie sowie eine Bewegung des Kopfes von einer Seite zur anderen (Head bobbing). Ein Nystagmus ist bei dieser Erkrankung in der Regel nicht vorhanden (LECOUTEUR und DIP, 2009). Des Weiteren führt eine bilaterale Vestibulopathie zu Symptomen wie Circling, Retropulsion und Opisthotonus (PAN et al., 2016). Zudem scheinen die betroffenen Tiere unter einer räumlichen Desorientierung zu leiden, was sich in einer gesteigerten Aktivität bzw. Hyperaktivität widerspiegeln kann (AVNI et al., 2009; STILES et al., 2012).

## **7. Vestibuläre Kompensation**

Die Voraussetzung für ein funktionierendes vestibuläres System ist ein Tonusgleichgewicht zwischen den im Hirnstamm lokalisierten vestibulären Kernen (STRUPP et al., 1998).

Kommt es zu einer Schädigung des vestibulären Systems, so resultiert dies in einem Tonusungleichgewicht, was sich in einer entsprechenden Schwindelsymptomatik widerspiegelt. Seit dem frühen 19. Jahrhundert gilt es jedoch als erwiesen, dass es auf zentraler Ebene von selbst zu einer Kompensation dieses Tonusungleichgewichts kommt. Somatosensorische und visuelle Inputs können hierbei unterstützend wirken und diesen Prozess beschleunigen (STRUPP et al., 1998; DEVEZE et al., 2014).

Dieses Phänomen der vestibulären Kompensation basiert auf einer Reorganisation auf zentraler Ebene, welche zu einer funktionellen Rehabilitation und Genesung führt und beruht im Wesentlichen auf drei Grundprinzipien: Adaptation, Substitution und Habituation (DEVEZE et al., 2014).

### **7.1 Vestibuläre Kompensation nach unilateraler vestibulärer Schädigung**

Das Grundprinzip der Adaptation besteht in einer Regulierung der neuronalen Aktivität (DEVEZE et al., 2014). Kommt es zu einem unilateralen peripheren vestibulären Schaden, so werden von dem entsprechenden Vestibularorgan keine Informationen mehr zu den vestibulären Kernen geleitet. Dennoch findet zwischen den vestibulären Kernen selbst weiterhin ein Informationsaustausch über kommissurale Verbindungen statt (HAMANN, 2009). Es kommt hierbei zu einer Wiederangleichung der Spontanentladungsrates und des Phasenverhaltens von Typ-I-Neuronen in den vestibulären Kerngebieten. Zudem geschieht ein Ausgleich des vestibulären Tonusungleichgewichts durch die Aktivierung von GABAergen modulierenden Verbindungen zwischen dem Vestibulozerebellum und den vestibulären Kernen (ZWERGAL und SCHNIEPP, 2010).

Dementsprechend pendelt sich das vorhandene Tonusungleichgewicht mit der Zeit wieder ein, jedoch auf einem niedrigeren Niveau als zuvor. Die Erholung des Tonusgleichgewichts spiegelt sich in einem Rückgang der Schwindelsymptomatik wieder (HAMANN, 2009). Im Zuge der Adaptation spielt außerdem der VOR eine bedeutende Rolle. Nach einem vestibulären Verlust wird die Stärke dieses Reflexes reduziert, was infolgedessen dazu führt, dass Objekte vom Auge als schwankend wahrgenommen werden. Die Adaptation hilft, die Stärke des VOR wieder zu steigern und so eine Stabilisierung des Sehvermögens herbeizuführen. Das zweite Grundprinzip der Substitution erfolgt durch verschiedene Mechanismen in den sensorischen,

verhaltensbezogenen und kognitiven Bereichen (DEVEZE et al., 2014). Da vestibuläre Funktionen multisensorisch bestimmt sind und somit die Integration von vestibulären, visuellen und somatosensorischen Informationen erfordern, spielt die sensorische Substitution eine wesentliche Rolle bei der vestibulären Kompensation (LACOUR et al., 2016). Anstelle von Substitution ist als Grundprinzip häufig auch von Restauration (engl. „restoration“) die Rede, womit die Wiederherstellung der verlorenen Funktion mit den ursprünglichen Strukturelementen gemeint ist. Dies bedeutet zum Beispiel, dass sich die peripheren Sinneshaarzellen regenerieren können und auch die peripheren vestibulären Synapsen scheinen diese Fähigkeit zur Regeneration zu besitzen (LACOUR und BERNARD-DEMANZE, 2015; LACOUR et al., 2016).

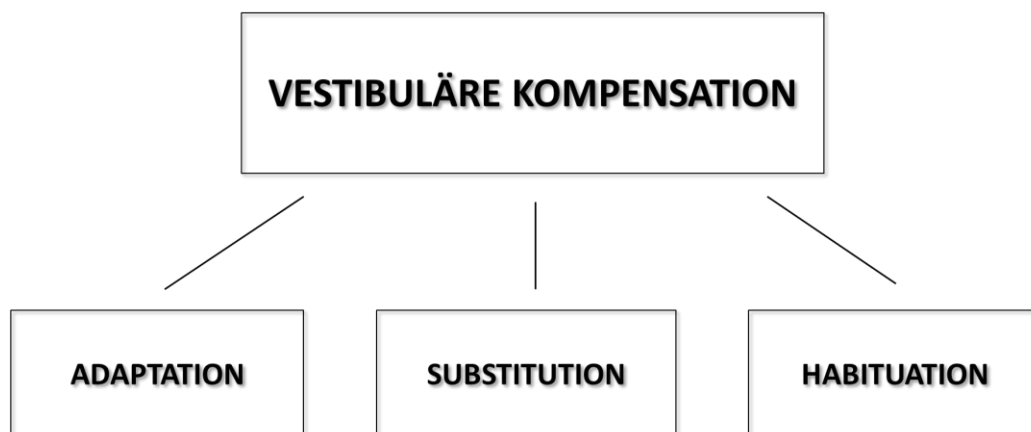
Das dritte Grundprinzip, die Habituation, impliziert für sich genommen im Grunde eine, durch die monotone Wiederholung desselben Reizes hervorgerufene, fortschreitende Verringerung der Reaktion auf diesen Reiz bis diese Reaktion schließlich vollständig verschwindet (LACOUR und BERNARD-DEMANZE, 2015). In der Therapie vestibulärer Erkrankungen bedeutet dies, dass der Patient gezielt spezifischen Positionen oder Bewegungen ausgesetzt wird, welche bei ihm in der Vergangenheit Schwindelsymptome ausgelöst haben. Auf diese Weise soll der Patient Stück für Stück einen permanenten Rückgang des Schwindels erfahren. Dieser Rückgang der Schwindelsymptomatik entsteht durch langhaltende strukturelle Veränderungen der sensorischen Zellen, die zu einer Reduktion von Synapsenverbindungen zwischen sensorischen Neuronen, Interneuronen und Motorneuronen führen (TEE und CHEE, 2005).

## **7.2 Vestibuläre Kompensation nach bilateraler vestibulärer Schädigung**

Bei der bilateralen Vestibulopathie findet lediglich eine inkomplette vestibuläre Kompensation statt. Da es hierbei zu einem beidseitigen Ausfall der Vestibularorgane kommt, fehlt eine gesunde Hälfte als Vorlage, wodurch sich das Gleichgewichtssystem nicht eigenständig kompensieren kann. Dennoch finden auch hier Kompensationsmechanismen statt, jedoch hauptsächlich auf der Ebene der sensorischen Substitution. Dies bedeutet, dass für die räumliche Orientierung und die nötige Balance beim Gehen und Stehen nach Möglichkeit auf visuelle und propriozeptive Informationen zurückgegriffen werden muss. Der VOR ist hingegen nach wie vor reduziert, sodass bei einer bilateralen Vestibulopathie nur eine unvollständige funktionelle Erholung erreicht werden kann (HAMANN, 2009).



Die Wiederherstellung des VOR für Patienten mit bilateralen vestibulären Defiziten, etwa mithilfe einer vestibulären Neuroprothese, scheint daher in naher Zukunft eine vielversprechende Lösung zu sein (LACOUR und BERNARD-DEMANZE, 2015).



**Abb. 2:** Die Grundprinzipien der vestibulären Kompensation: Adaption, Substitution und Habituation

## **8. Neuroplastizität**

Aufgrund der Fähigkeit einen Funktionsverlust durch zentralnervöse Adaptations- und Substitutionsmechanismen zumindest teilweise kompensieren zu können, stellt das vestibuläre System ein hervorragendes Beispiel für Neuroplastizität im adulten Gehirn dar. Es bietet damit die Chance, die Mechanismen und unterschiedlichen Dynamiken der Neuroplastizität im Gehirn genauer zu untersuchen und mehr darüber zu erfahren, wie unser Gehirn funktioniert (ZWERGAL und SCHNIEPP, 2010).

Der Begriff „Neuroplastizität“ wurde 1948 erstmals von dem Neurowissenschaftler Jerzy Konorski verwendet und kann als Fähigkeit des Gehirns definiert werden, seine Struktur und Funktion als Reaktion auf neue Situationen anzupassen (DEMARIN und MOROVIĆ, 2014).

Das menschliche Gehirn ist plastisch, was bedeutet, dass es nicht statisch, sondern dynamisch organisiert ist und seine Funktion und Struktur an veränderte Bedingungen anpassen kann (MÜLLBACHER, 2006). So werden funktionelle und strukturelle Veränderungen beispielsweise ausgelöst durch Lernprozesse als Reaktion auf veränderte Umweltbedingungen oder durch Reparaturmechanismen nach Schädigung (BOCK, 2014). Verschiedene Studien haben sich inzwischen mit der Plastizität des adulten Gehirns befasst und gezeigt, dass es sich nicht nur um einen Prozess handelt, der sich lediglich auf die frühe postnatale Phase beschränkt. Neuroplastizität spielt damit während unserer gesamten Lebenszeit eine bedeutende Rolle (SPOLIDORO et al., 2009; BOCK, 2014).

### **8.1 Strukturelle Neuroplastizität**

Die strukturelle Neuroplastizität im Gehirn kann auch als synaptische Plastizität angesehen werden (DEMARIN und MOROVIĆ, 2014). Die Synapsen stellen chemische oder elektrische Kontaktstellen zwischen Nervenzellen (Neuronen) dar, über die Informationen weitergeleitet werden. Das menschliche Gehirn zeichnet sich durch ein hohes Maß an Konnektivität aus und besteht aus etwa 100 Milliarden Neuronen, welche durch etwa 100 Billionen Synapsen miteinander in Verbindung stehen (BOCK, 2014; DEMARIN und MOROVIĆ, 2014). Zu den Veränderungen, die bei der synaptischen Plastizität eine Rolle spielen, gehört beispielsweise die Neubildung oder Eliminierung von Synapsen, die Vergrößerung oder Verkleinerung von Synapsen sowie die Verstärkung der Effektivität oder die Abschwächung der Aktivität von synaptischen Übertragungen. Des Weiteren ist die Neubildung von Nervenzellen (Neurogenese) sowie der Abbau bzw. Verlust von Nervenzellen (Apoptose) für die strukturelle Neuroplastizität von Bedeutung (BOCK, 2014).

## **8.2 Funktionelle Neuroplastizität**

Nach peripheren oder zentralen Schädigungen des Nervensystems findet eine strukturelle und funktionelle Reorganisation statt. Man spricht hierbei auch von postläsionaler Plastizität.

Durch fehlende Beanspruchung der durch die Schädigung betroffenen Areale und einen somit mangelnden neuronalen Input, kann es zu einer veränderten kortikalen Repräsentation im Gehirn kommen. Dies spiegelt sich wiederum in einer deutlichen Verschlechterung der Funktion wieder. Jedoch kann intensive Neurorehabilitation und gezieltes Training die kortikale Repräsentation wieder vergrößern und die Funktion somit verbessert werden (MÜLLBACHER, 2006).

## **9. Therapieansätze bei vestibulären Erkrankungen**

### **9.1 Pharmakotherapie**

Kurzfristige Hilfe kann durch sogenannte Antivertiginosa, also Arzneimittel gegen den Schwindel, geschaffen werden. Zu einer Dauerbehandlung des Schwindels sind sie jedoch ungeeignet, da sie den körpereigenen Kompensationsmechanismus des vestibulären Systems hemmen. Wirksame Mittel gegen eine auftretende Schwindelsymptomatik können beispielsweise Antihistaminika, wie Dimenhydrinat und Diphenhydramin sein. Da sie gleichzeitig auch einen antiemetischen Effekt aufweisen, können sie zusätzlich gegen Begleitsymptome wie Übelkeit und Erbrechen helfen. Zudem mildert ihr sedierender Effekt Angst und Unruhe. Nebenwirkungen können jedoch Magen-Darm-Beschwerden und Probleme beim Wasserlassen sein. Cinnarizin ist ein weiteres Antihistaminikum und weist nur einen sehr geringen sedativen Effekt auf. Allerdings ist es nicht mehr als Einzelsubstanz erhältlich und ist daher nur zusammen mit Dimenhydrinat zugelassen.

Ein zusätzliches Antivertiginosum stellt der Kalziumantagonist Flunarizin dar. Der sedierende Effekt ist bei diesem Präparat zwar höher als bei Cinnarizin, jedoch weitaus geringer als der anderer Antihistaminika. Nebenwirkungen können Gewichtszunahmen und Parkinson-ähnliche Symptome sein (SCHÄDLER, 2016). Eine weitere Möglichkeit ist die Behandlung mit Betahistin, ein Antihistaminikum, welches besonders bei Morbus Menière schon seit langem Anwendung findet und dessen Wirksamkeit in mehreren Studien bewiesen wurde (TIGHILET et al., 2018; JALALI et al., 2020; LIU et al., 2020).

Auch pflanzliche Präparate können bei vestibulären Defiziten helfen. So wurde bereits in verschiedenen präklinischen und klinischen Studien der positive Effekt des Extraktes EGb 761 vom Ginkgo-Baum (*Ginkgo biloba*) nachgewiesen (HAMANN, 2007; SOKOLOVA et al., 2014; LINDNER et al., 2019). Das Homöopathikum Vertigoheel® wird ebenfalls zur Behandlung von Schwindelsymptomen eingesetzt. Es besteht aus minimal dosierten Substanzen, wie beispielsweise *Anamirta cocculus* D4 (Köckelskörner, welche ein Krampfgift enthalten) und *Conium maculatum* D3 (gefleckter Schierling, verursacht Muskellähmungen) (SCHÄDLER, 2016). In einer Studie wurde eine nahezu vergleichbare Wirkung zu *Ginkgo biloba* nachgewiesen (ISSING et al., 2005).

## 9.2 Physiotherapie

Die Wichtigkeit der aktiven Bewegung bei der Kompensation peripher-vestibulärer Defizite ist bereits bekannt (WESTHOFEN, 2011). So kann mithilfe von Gang- und Gleichgewichtstraining die Adaptation an den Funktionsausfall eines oder beider Vestibularorgane durch visuelle und somatosensorische Substitution gezielt gefördert werden (BRANDT et al., 2013b).

Beim Menschen bestehen vestibuläre Trainingsprogramme beispielsweise aus Übungen zur Verbesserung der defizitären Blickstabilisierung sowie Balance- und Gehübungen, um die vestibulospinale Haltungsregulation und Zielmotorik zu stärken. Bei peripheren Schwindelerkrankungen ist es auf diese Weise möglich, selbst einen endgültigen Verlust der Funktion durch verbliebene gesunde Anteile größtenteils wieder auszugleichen (SCHÄDLER, 2016).

Auch bei Tieren scheint Bewegungstherapie einen positiven Effekt auf vestibuläre Störungen auszuüben. So wurde beispielsweise bei Ratten nachgewiesen, dass Wassergymnastik die vestibulo-motorische Funktion verbessern kann (YANG, 2009).

## **10. Tiermodell**

### **10.1 Bedeutung von translationalen Modellen für die Wissenschaft**

Von Herz-Kreislauf-Erkrankungen über Asthma, Epilepsie, Autoimmunerkrankungen oder Viruserkrankungen, wie SARS-CoV-2: Tiermodelle zur Erforschung pathogener Mechanismen und potentieller Therapien haben eine lange Geschichte und ihre Bedeutung für die Wissenschaft ist aktueller denn je. Durch die Komplexität der systembiologischen Zusammenhänge im Organismus reichen in-vitro Methoden häufig nicht aus. Daher spielen in-vivo Methoden nach wie vor eine wesentliche Rolle (WEKERLE et al., 1994; SMALL und BUCHAN, 2000; ZOSKY und SLY, 2007; ZARAGOZA et al., 2011; MUÑOZ-FONTELA et al., 2020).

### **10.2 Tiermodell der bilateralen chemischen Labyrinthektomie**

Da die Symptomatik einer bilateralen peripheren Vestibulopathie bei Mensch und Tier ähnlich ist, eignet sich das Tiermodell der bilateralen chemischen Labyrinthektomie, um die Auswirkungen einer vestibulären Störung zu untersuchen und die Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen (VIGNAUX et al., 2012). So zeigen sich sowohl beim Menschen als auch beim Tier infolge der bilateralen vestibulären Schädigung eine ausgeprägte Gang- und Standataxie sowie Defizite in der räumlichen Orientierung (STILES et al., 2012; BRANDT et al., 2013b).

Bei der chemischen Labyrinthektomie wird anders als bei einer klassischen Labyrinthektomie, das knöcherne Labyrinth der Vestibularorgane nicht entnommen, sondern stattdessen chemisch inaktiviert. Hierbei kommt Arsanilsäure zum Einsatz, welche für eine irreversible Schädigung der Haarzellen sorgt. Auf diese Weise können keine Informationen mehr von den Vestibularorganen an das Gehirn weitergeleitet werden, was in der typischen Schwindelsymptomatik einer peripher-vestibulären Erkrankung resultiert (VIGNAUX et al., 2012). Ratten zeigen nach einer bilateralen Labyrinthektomie Symptome einer bilateralen Vestibulopathie, wie Gang- und Standataxie, Hyperaktivität, Opisthotonus, Kopfschiefhaltung, Circling sowie eine fehlende Thigmotaxis (GODDARD et al., 2008; AVNI et al., 2009; PAN et al., 2016; BRANNER, 2020).

## **11. Positronen-Emissions-Tomographie**

### **11.1 Einleitung**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), welche vor etwa 50 Jahren zum ersten Mal klinisch angewendet wurde, ermöglicht es, Vorgänge im lebenden Organismus ohne Eingriff von außen verfolgen zu können (BAUSER und LEHMANN, 2012). Sie kombiniert hierbei eine hochauflösende Messung der Radioaktivität im gesamten menschlichen Körper mit spezifischen, gezielten radioaktiven Molekülen und hat sich als wichtiges Verfahren für die molekulare Bildgebung in der klinischen Anwendung sowie in der medizinischen, biologischen und pharmazeutischen Forschung etabliert (OSTERTAG, 1992; WÜRSCHIG et al., 2007; HOOKER und CARSON, 2019).

In der heutigen Zeit gibt es eine Vielzahl an verschiedenen radioaktiv markierten und niedrigdosierten Substanzen (Tracern) sowie Bildgebungsmodalitäten, welche es ermöglichen, präzise Diagnosen einer Vielzahl von Erkrankungen zu stellen. Dies betrifft besonders die Tumordiagnostik sowie Erkrankungen des zentralen Nervensystems und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (BAUSER und LEHMANN, 2012).

### **11.2 Physikalische Grundlagen**

#### **11.2.1 Positronen**

Für PET-Untersuchungen ist die Anwesenheit von Positronen notwendig. Im Jahr 1928 wurde die Existenz von Positronen, also positiv geladenen Elektronen, erstmals von dem theoretischen Physiker Dirak vorausgesagt. Vier Jahre später, im Jahr 1932, wurde diese Hypothese schließlich von dem Experimentalphysiker C.D. Anderson bewiesen. Er untersuchte kosmische Strahlung mit Hilfe einer Nebelkammer, welche sich in einem starken Magnetfeld befand. Bei seinen Versuchen entstanden sowohl positive als auch negative Teilchen, die die gleiche Ionisationsdichte aufwiesen, weshalb es ausgeschlossen war, dass es sich dabei um Protonen oder Elektronen handelte. Anderson konnte beweisen, dass die negativ geladenen Teilchen die Antimaterie der positiv geladenen Teilchen waren. Die neu entdeckten Elementarteilchen wurden schließlich Positronen genannt, da sie zwar die Masse von Elektronen besaßen, sich jedoch in einem starken Magnetfeld wie positiv geladene Teilchen verhielten (WAGNER JR, 1998; BAUSER und LEHMANN, 2012).

### **11.2.2 Radioaktivität**

Radioaktivität bezeichnet die spontane Umwandlung von Atomkernen von einem instabilen Zustand in einen stabilen Zustand. Hierbei geben sie Energie und Strahlung ab. Unter Strahlung versteht man einen Energie- und Massentransport, welcher nicht an ein Medium gebunden ist (KRIEGER, 2009). In Abhängigkeit von der Art des Zerfalls wird die Energie entweder in Form von Teilchen oder in Form von elektromagnetischer Strahlung abgegeben. Die Einheit der Radioaktivität ist hierbei Bequerel (Bq) (KAHL-SCHOLZ und VOCKELMANN, 2017). Man unterscheidet drei verschiedene Arten von radioaktiver Strahlung: die  $\alpha$ -Strahlung, die  $\beta$ -Strahlung und die  $\gamma$ -Strahlung. Bei der  $\alpha$ -Strahlung emittiert der Atomkern ein zweifach geladenes Helium-Ion. Unter der  $\beta$ -Strahlung versteht man hingegen die Emission eines schnellen Elektrons und unter der  $\gamma$ -Strahlung die Emission eines energiereichen Photons (HEINTZE, 2014). Das gemeinsame Merkmal dieser drei Strahlenarten ist, dass ihre Energie ausreichend ist, um Elektronen aus ihrer Position in der Hülle des Atoms zu schlagen und das Atom damit zu ionisieren, weshalb man sie auch als ionisierende Strahlung bezeichnet (SCHICHA und SCHOBER, 2013). Auslöser des radioaktiven Zerfalls ist ein Energieüberschuss des Nuklids, wobei die Bindungsenergie der Endprodukte bei allen radioaktiven Zerfallsprozessen stets geringer ist. Als Nuklid bezeichnet man einen Stoff, der aus gleichartigen Atomen besteht. So haben Nuklide desselben chemischen Elements immer die gleiche Protonenzahl. Sie können jedoch unterschiedliche Neutronenzahlen aufweisen, weshalb man sie dann als Isotope bezeichnet (KRIEGER, 2009; SCHICHA und SCHOBER, 2013). Während man Kernumwandlungsprozesse ohne vorherige Einwirkung auf den Atomkern als natürliche oder spontane Radioaktivität bezeichnet, spricht man von künstlicher oder induzierter Radioaktivität, wenn durch Kernreaktionen oder durch Kernspaltung auf den Atomkern eingewirkt wurde (KRIEGER, 2009).

### **11.2.3 Halbwertszeit**

Als Halbwertszeit wird die Zeit bezeichnet, in welcher die Hälfte eines radioaktiven Stoffes zerfallen ist (SCHMIERMUND, 2019). In Abhängigkeit von der radioaktiven Substanz kann die Halbwertszeit zwischen Sekundenbruchteilen und Milliarden von Jahren liegen (KAHL-SCHOLZ und VOCKELMANN, 2017).



#### **11.2.4 Positronen-emittierende Radioisotope**

Um radioaktive Tracer in einem lebenden Organismus anwenden zu können, müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein. So müssen die verabreichten Mengen der markierten Substanz so gering sein, dass die physiologischen Konzentrationen nicht beeinflusst werden. Diese Mengen liegen in der Regel im Bereich von nmol bis pmol. Zudem muss das Markierungsnuklid eine durchdringende Strahlung emittieren, um eine externe Messung der Verteilung der Radioaktivität im Organismus zu ermöglichen, was beispielsweise bei  $\gamma$ -Strahlung der Fall ist (OSTERTAG, 1992; BRANNER, 2020). Des Weiteren darf die radioaktive Markierung das biochemische Verhalten des Moleküls nicht verändern. Am geeignetsten dafür sind Radioisotope von Elementen, die Hauptbestandteile organischer Substanzen sind, wie Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Fluor. Für die genannten Voraussetzungen eignen sich letztendlich nur die Positronen-emittierenden Isotope als Markierungsnuklide. Da diese jedoch sehr kurzlebig sind, müssen vor Ort mit Hilfe eines Zyklotrons erzeugt werden (OSTERTAG, 1992).

#### **11.2.5 Synthese von Radiotracer im Zyklotron**

Da die Halbwertszeiten natürlich vorkommender Radioisotope oft viel zu lang sind, werden diese künstlich mit einem sogenannten Zyklotron hergestellt (DOSSEL, 2016). Das Zyklotron wurde 1930 von Ernest O. Lawrence entwickelt und wurde ursprünglich nur für die Grundlagenforschung in der Nuklearphysik verwendet. Später hat es sich jedoch in der Produktion von Protonen- und Neutronenstrahlen für die Strahlentherapie sowie in der Produktion von Radionukliden für die Nuklearmedizin etabliert (PODGORŠAK, 2006). Bei diesen Radionukliden handelt es sich häufig um Positronen-emittierende Radionuklide, mit deren Hilfe sich physiologische Prozesse des Körpers untersuchen lassen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten dieser Radionuklide, werden sie für die medizinische Bildgebung meist in unmittelbarer Nähe mithilfe eines Zyklotrons hergestellt (WIERTS et al., 2012). Dieses Zyklotron ist ein Teilchenbeschleuniger und sorgt, wie der Name es schon sagt, für eine Beschleunigung der Teilchen, wobei es sich um Atome oder Moleküle handelt. Im Zyklotron werden geladene Teilchen zwischen den zwei D-förmigen Polschuhen eines Dipolmagneten beschleunigt, die ein Magnetfeld erzeugen. Indem anschließend eine Wechselspannung an den Dipolmagneten angelegt wird, werden die geladenen Teilchen während der Überquerung des Spalts zwischen den Magneten beschleunigt und gewinnen bei jeder Spaltüberquerung an Geschwindigkeit, wobei sie zusätzlich ihren Bahnradius vergrößern. Schließlich können sie

über das Magnetfeld und einen Deflektor aus dem Gerät heraus und auf ein sogenanntes Target gelenkt werden, wo es zu einer Kernreaktion kommt (FREYTAG und OSTERHAGE, 2016). Unterschiedliche Radionuklide benötigen unterschiedliche Targets, welche ein Proton einfangen und im Gegenzug ein Neutron abgeben (PODGORŠAK, 2006; CHERRY et al., 2012).

Radionuklid	Target	Spezifische Aktivität	Halbwertszeit
Kohlenstoff-11	Stickstoff-14	$8.4 \times 10^8$	20.4 min
Stickstoff-13	Sauerstoff-16	$1.4 \times 10^9$	10 min
Sauerstoff-15	Stickstoff-15	$6.0 \times 10^9$	2.1 min
Fluor-18	Sauerstoff-18	$9.5 \times 10^7$	110 min

**Tab. 1:** Übersicht über die für die Radionuklide verwendeten Targets und ihre jeweilige Halbwertszeit. Tabelle adaptiert nach PODGORŠAK (2006)

### 11.2.6 Beta-Plus-Zerfall und Annihilation

Die während des Beta-Plus-Zerfalls entstehende Strahlung spielt vor allem bei PET-Untersuchungen eine Rolle. Ist ein Überschuss an Protonen im Atomkern vorhanden, wandelt sich ein Proton in ein Neutron um, wobei ein  $\beta^+$ -Teilchen (Positron) und ein Neutrino vom Kern emittiert werden. Während das Neutrino in eine vernachlässigbare Wechselwirkung mit der Materie tritt, hat das Positron als Antiteilchen lediglich eine kurze Lebensdauer und vereinigt sich innerhalb von Mikrosekunden mit einem freien Elektron in der Umgebung. Die Masse beider Teilchen wird daraufhin in zwei Photonen umgewandelt, die in einem Winkel von  $180^\circ$  und mit einer Energie von 511 keV (Kiloelektronenvolt) pro Quant auseinanderfliegen. Dieser Vorgang wird auch als Annihilation bezeichnet (KAHL-SCHOLZ und VOCKELMANN, 2017).

### 11.3 Aufbau und Funktion des Positronen-Emissions-Tomographen

Gleiches geschieht mit einem Radionuklid in einem menschlichen oder tierischen Körper. Nach dem Beta-Plus-Zerfall, legt das emittierte Positron bei abnehmender kinetischer Energie eine Strecke von ca. 1 – 2 mm zurück, bevor es nach vielen folgenlosen Kollisionen schließlich auf ein energetisch geeignetes Elektron trifft (BAUSER und LEHMANN, 2012). Die bei der Annihilation freiwerdende Energie wird in Form von hochenergetischer  $\gamma$ -Strahlung

abgestrahlt. Diese Strahlen werden im PET von Detektoren registriert, welche durch ihre Anordnung auf einer Ebene die Aufnahme eines Schnittbildes der Radioaktivitätsquelle ermöglichen. Durch die Überlagerung von hunderten solcher Querschnitte kann schließlich ein Bild des gesamten Körpers oder spezifisch von vorher festgelegten Abschnitten rekonstruiert werden (ZIMMERMANN, 2019). Da der Ort der Annihilation sehr nah an der Stelle der Positronenemission liegt, stellt dies eine Indikation für die genaue Position des Radionuklids im Körper dar (CHERRY und DAHLBOM, 2006).

Im PET sind viele kleine Detektionskristalle ringförmig hintereinander angeordnet, die beispielsweise aus Wismutgermanat (engl. „bismuth germanate“ = BGO) bestehen und über einen Sekundär-Elektronen-Vervielfacher (SEV) verstärkt werden (KAHL-SCHOLZ und VOCKELMANN, 2017). In der Regel werden zudem Szintillationsdetektoren mit einer möglichst großen Kernladung sowie hoher Dichte eingesetzt, um die Quanten, welche bei der Annihilation gebildet werden, zu erreichen (OSTERTAG, 1992). Diese Szintillatoren sind fest in das Messgerät eingebaut und haben die Eigenschaft, bei Anregung die dabei entstandene Energie in Form von Licht auszusenden (STÖCKER und SCHLUMBERGER, 2019).

Die bei der Annihilation entstehende Strahlung wird nur dann vom PET registriert, wenn sie im Bereich zwischen den beiden Gammadetektoren emittiert wird. Dies ist nur der Fall, wenn beide  $\gamma$ -Quanten gleichzeitig auf den Detektionskristall treffen. Dieses simultane Auftreffen der Strahlung in einem kurzen Zeitraum bezeichnet man auch als Koinzidenz bzw. den Zeitraum selbst als Koinzidenzintervall. Je schlanker hierbei die Detektoren sind, desto genauer lässt sich der Ort der stattgefundenen Annihilation eingrenzen. Mithilfe dieser Informationen können schließlich dreidimensionale Schnittbilder erzeugt werden (OSTERTAG, 1992; KAHL-SCHOLZ und VOCKELMANN, 2017). Da die Verschiedenheit der Gewebe auch für eine unterschiedliche Schwächung der durchdringenden Strahlung sorgt, ist hierbei stets eine Schwächungskorrektur notwendig, welche bei reinen PET-Systemen durch eine sog. Transmissionsmessung geschieht. Hierfür wird eine externe Strahlenquelle für eine weitere Aufnahme genutzt, wobei ein Topogramm entsteht, welches anschließend mit den Emissionsdaten der PET-Messung überlagert wird. Bei Hybrid-Geräten, welche mit einem Computertomographen (CT) oder einem Magnetresonanztomographen (MRT) gekoppelt sind, erfolgt diese Schwächungskorrektur durch den CT- bzw. MRT-Datensatz (BLUM et al., 2014; KAHL-SCHOLZ und VOCKELMANN, 2017).

Inzwischen existieren auch hochauflösende  $\mu$ PET-Scanner, welche speziell für das Scannen von kleinen Labortieren, wie Ratten und Mäusen, entwickelt wurden und Lutetium-Oxyorthosilikat-Kristalle (engl. „lutetium oxyorthosilicate“ = LSO) verwenden. Diese  $\mu$ PET-Systeme besitzen 64 solcher Kristalle, die so angeordnet sind, dass sie für eine hohe räumliche Auflösung von ca. 2 mm im Zentrum des Tomographen sorgen können (JACOBS et al., 2003).

#### **11.4 Kombination von PET mit Computertomographie**

Während PET-Messungen sowohl normale als auch abnormale Gewebefunktionen darstellen können, ist durch die Kombination von PET und CT zusätzlich eine genaue Lokalisierung von Organen und Läsionen möglich (BLODGETT et al., 2007). Zudem entfällt bei solchen Hybridgeräten die Transmissionszeit, da die entsprechenden PET-Aufnahmen hierbei mit den CT-Bildern übereinandergelegt werden, wodurch die Konturen leichter zugeordnet werden können. Reine PET-Systeme sind dadurch selten geworden (KAHL-SCHOLZ und VOCKELMANN, 2017). PET und CT sind hierbei als ein System fest ineinander integriert, agieren in Kern jedoch unabhängig voneinander (BEYER, 2004).

#### **11.5 Synthese und Verwendung von [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose**

Eines der wichtigsten Radionuklide für klinische Anwendungen ist [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose ([ $^{18}\text{F}$ ]-FDG). Es besitzt nicht nur eine gute Verfügbarkeit, sondern lässt sich auch in ein organisches Molekül einbringen, ohne dass dessen Eigenschaften wie Löslichkeit, Lipophilie und biologische Bindung stark verändert werden. Der Grund dafür ist, dass Wasserstoffatome oder Hydroxylgruppen formal gegen Fluor ersetzt werden können, ohne dass sich Größe und Polarität des biologischen Moleküls sehr stark ändern. Eine weitere positive Eigenschaft ist, dass die Halbwertszeit mit knapp 110 Minuten ausreichend ist, um mehrstufige Synthesen, einschließlich Reinigung des PET-Tracers, dessen Qualitätskontrolle sowie Applikation im Patienten innerhalb einiger Stunden im klinischen Routinebetrieb durchzuführen (BAUSER und LEHMANN, 2012). Eine der häufigsten Methoden, um [ $^{18}\text{F}$ ]-Atome in ein organisches Molekül einzubringen, sind die nukleophile aromatische und die bimolekulare nukleophile Substitution ( $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion). Hierbei wird ein [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoridanion verwendet, welches durch Protonenbeschuss von mit [ $^{18}\text{O}$ ]-angereichertem Wasser ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) im Zyklotron erzeugt wird. Die Reaktion führt zunächst zu wässriger [ $^{18}\text{F}$ ]-Flusssäure, welche in abgeschirmte Gefäße geleitet wird. Anschließend wird die wässrige [ $^{18}\text{F}$ ]-Flusssäure mit einer Base neutralisiert und durch azeotrope Destillation entwässert. Eine direkte Markierung organischer Moleküle mit

[<sup>18</sup>F] ist am effektivsten, da auf diese Weise Zeit gespart wird und somit eine hohe radiochemische Ausbeute möglich ist. Die Radiomarkierung organischer Moleküle ist hierbei abhängig von deren Komplexität. Eine direkte Radiofluorierung gelingt sowohl nukleophil mit [<sup>18</sup>F]-Fluorid als auch elektrophil mit [<sup>18</sup>F]-Fluorgas. Bei einer indirekten mehrstufigen Radiofluorierung wird hingegen ein niedermolekularer radiofluorierter Synthesebaustein (z.B. Fluorethylbromid) mit dem eigentlichen biologisch relevanten Molekül (z.B. einem Peptid) verknüpft wird. Hierbei wird eine mit [<sup>18</sup>F] markierte prosthetische Gruppe mit dem Biomolekül bzw. dem PET-Tracer verknüpft (BAUSER und LEHMANN, 2012). Für die bildgebende Darstellung zerebraler metabolischer Aktivitäten im PET wird [<sup>18</sup>F] an Fluorodesoxyglukose (FDG) gebunden. Bei FDG handelt es sich um ein Glukose-Analogon, welches über die gleichen Wege in die Zelle gelangt wie Glukose, beispielsweise über die Glukosetransporter Glut 1 und Glut 4. Anschließend wird es wie Glukose mittels Hexokinase phosphoryliert. Allerdings wird FDG-6-Phosphat anschließend nicht weiter metabolisiert und verbleibt dadurch in der Zelle. Da besonders aktive Zellen oder auch tumorös veränderte Zellen viel Energie und damit Glukose verbrauchen, kommt es dementsprechend dort zu einer FDG-Akkumulation bzw. Anreicherung (SCHALLER, 2003).

### **11.6 Synthese und Verwendung von [<sup>18</sup>F]UCB-H**

[<sup>18</sup>F]UCB-H ist im Vergleich zu [<sup>18</sup>F]FDG ein relativ neuer Radiotracer, der von dem Unternehmen UCB Pharma entwickelt wurde und an ein synaptisches Vesikelprotein bindet. Wie [<sup>18</sup>F]FDG ist auch [<sup>18</sup>F]UCB-H mit dem Radionuklid Fluor-18 markiert. Synaptische Vesikel sind entscheidend für die Neurotransmission und wiederum auf synaptische Vesikelproteine für eine effiziente Funktion angewiesen. Bisher wurden drei Hauptisoformen von SV2 identifiziert: SV2A, SV2B und SV2C. Es wurde dabei gezeigt, dass SV2A entscheidend für die ordnungsgemäße Funktion des Nervensystems ist und zudem am Vesikeltransport und der Kalziumregulierung bei der Neurotransmission beteiligt ist (WARNOCK et al., 2014).

[<sup>18</sup>F]UCB-H bindet an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A), welches die Exozytose, also die Freisetzung, synaptischer Vesikel unterstützt und so zur Neurotransmitterfreisetzung beiträgt (SURGES et al., 2012). Auf diese Weise stellt es einen potentiellen Marker für die Synapsendichte dar. Ist die Synapsendichte sehr hoch oder sehr niedrig, so reichert sich entsprechend viel oder wenig des Radiotracers [<sup>18</sup>F]UCB-H an SVA2 an (NABULSI et al., 2016).

## 12. Arbeitshypothesen

In dieser Dual-Tracer-Studie wurden serielle [<sup>18</sup>F]UCB-H- und [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT-Messungen von Baseline (vor OP) bis 9 Wochen nach der bilateralen Labyrinthektomie (BL) bei der Ratte durchgeführt, um postläsionale Veränderungen der Synapsendichte und des Glukosestoffwechsels und ihren Effekt auf die adaptive Neuroplastizität vergleichen zu können. In diesem Modell wurde die Anreicherung von [<sup>18</sup>F]FDG als Äquivalent für funktionelle Plastizitätsmechanismen (z. B. Veränderung der neuronalen Aktivität) interpretiert, während der [<sup>18</sup>F]UCB-H-Uptake als Biomarker für strukturelle Umbauten (z. B. Synapsenverlust oder Synapsenneubildung) angenommen wurde.

Weiterhin wurde der Einfluss von Bewegungstraining im Laufrad auf die Neuroplastizität sowie die Kompensation der bilateralen Symptomatik untersucht. Um die Ergebnisse der PET/CT-Untersuchungen validieren zu können, fanden korrespondierend dazu Verhaltenstestungen im Open field statt, welche zusätzliche Informationen über das Lokomotions- und Orientierungsverhalten der Tiere liefern sollten.

Dabei wurden folgenden Hypothesen aufgestellt:

1. Dynamische Veränderungen von Struktur und Funktion treten auf mehreren Gehirnebenen in Erscheinung, mit einem Schwerpunkt auf vestibuläre Netzwerke sowie kortikale und subkortikale sensomotorische Netzwerke, die an der sensorischen Substitution und der lokomotorischen Anpassung beteiligt sind.
2. Es bestehen gewisse Struktur-Funktions-Kopplungsmuster über verschiedene neuronale Netzwerke hinweg, die möglicherweise unterschiedliche Arten von läsionsinduzierter Plastizität darstellen (d.h. Funktionsverlust/-gewinn).
3. Bewegungstraining kann den Prozess der adaptiven Plastizität verstärken und trägt zur Verbesserung von Verhaltensdefiziten infolge einer bilateralen peripheren vestibulären Schädigung bei.

### III. MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsprojektes „Structural and functional central vestibular plasticity: from understanding of mechanisms to therapeutic targets“ (SRGII-1) erstellt. Die wissenschaftliche Bearbeitung erfolgte in Kooperation mit dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) und der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München. Alle durchgeführten Experimente wurden im Tierversuch mit dem Aktenzeichen ROB-55.2-2532.Vet\_02-20-191 durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

#### 1. Material

##### 1.1 Chemikalien

Aqua ad injectabilia	Braun, Melsungen
Bupivacainhydrochlorid, Carbostesin® 0,25 %	Sigma-Aldrich, Steinheim
Bupivacainhydrochlorid Monohydrat	Sigma-Aldrich, München
Dexpanthenol, Bepanthen® 5 %, Augensalbe	Bayer-Vital, Leverkusen
Isofluran, Isofluran CP®	CP-Pharma, Burgdorf
Marbofloxacin, Marbocyl®	Vétoquinol, Ravensburg
Meloxicam, Metacam®	Boehringer Ingelheim, Ingelheim
Metamizol, Vetalgin®	MSD Tiergesundheit, Schwabenheim
Natriumchlorid, NaCl ≥ 99,5 %	Roth, Karlsruhe
Natriumchloridlösung, NaCl 0,9 %	Fresenius Kabi, Bad Homburg
Natriumhydrogen-4-aminophenylarsonat, Atoxyl	TCI Europe n.v., Zwijndrecht
D-Saccharose	Roth, Karlsruhe
Xylazinhydrochlorid 20 mg/ml, Injektionslösung	MEDISTAR, Ascheberg

## 1.2 Geräte

μPET-PET/CT	nanoScan® Mediso, Budapest, Ungarn
Dosimeter-Ring	AWST, Helmholtz Zentrum München
Körper-(OSL-)Dosimeter	AWST, Helmholtz Zentrum München
Nahtmaterial, Ethicon 0,5 metric	Henry Schein Vet, Stuttgart
Narkosegerät, Isofluran	Vet. Med. Vapor Drägerwerk, Lübeck
Open field	Laborwerkstatt, Großhadern
Präzisionswaage, Typ 440-49N	Kern, Balingen
RFID Chip Lesegerät	UNO 10, UNO BV, Niederlande
RFID-Mikrochips	IntelliBio®, Frankreich
RFID-Mikrochips, Maus	UNO PICO ID ISO Transponder, Niederlande
Laufräder	IntelliBio®, Frankreich

## 1.3 Programme

ActiviWheel	IntelliBio®, Frankreich
EthoVision XT Version 16	Noldus Information Technology, Wageningen, Niederlande
IBM SPSS Statistics 25 Version 25	IBM Corporation, USA
InterviewFusion, Mediso	Medical Imaging Solutions, Budapest, Ungarn
Nucline NanoScan, 3.04.012.000	Mediso, Medical Imaging Solutions Budapest, Ungarn
PMOD Version 3.903	PMOD Technologies LLC, Zürich, Schweiz
SPM Version 8	Wellcome Trust Centre for NeuroImaging, Institute of Neurology, University College London, Großbritannien

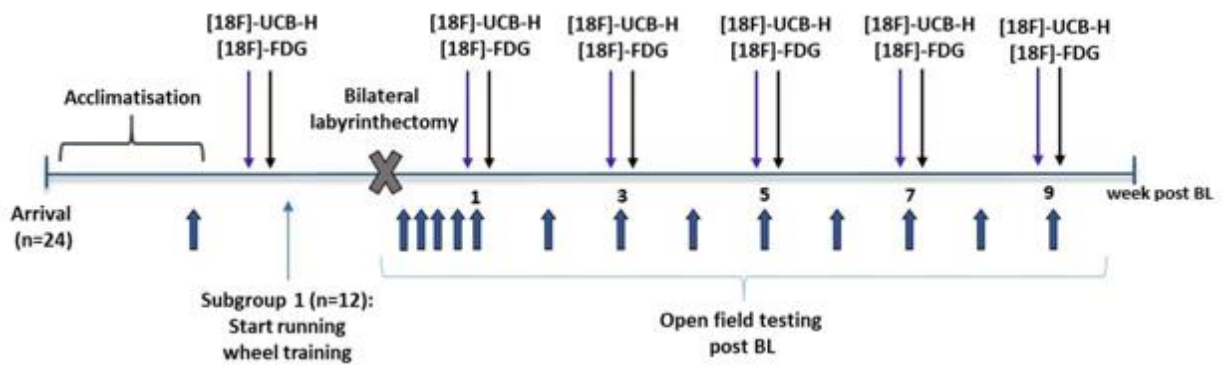


## 2. Versuchsdesign

Das Experiment wurde als longitudinale duale [<sup>18</sup>F]UCB-H/[<sup>18</sup>F]FDG-Tracer-Studie mit insgesamt 24 Ratten durchgeführt. Eine Subgruppe von 12 Tieren wurde hierbei in Käfigen mit integriertem Laufrad (Trainingsgruppe) gehalten, während eine weitere Subgruppe von 12 Tieren in IVC-Käfigen gehalten wurde (Kontrollgruppe) (Abb. 3). Alle Ratten wurden nach einer Eingewöhnungszeit einer chemischen bilateralen Labyrinthektomie (BL) durch Injektion von Bupivacain und p-Arsanilsäure unterzogen. Sequentielle PET/CT-Bildgebung des Gehirns mit [<sup>18</sup>F]UCB-H und [<sup>18</sup>F]FDG wurde vor OP (Baseline) und 1, 3, 5, 7 und 9 Wochen post BL durchgeführt (24 - 48h Intervall zwischen den Messungen). Alle Tiere wurden einem Verhaltenstest durch instrumentelle Analyse der Fortbewegung und räumlichen Orientierung im Open field zum Baselinezeitpunkt und 1, 2, 3, 5 Tage sowie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 9 Wochen post BL unterzogen (Abb. 4).

Baseline (N = 24)	PET (18F-UCB-H) N = 12			PET (18F-FDG) N = 12		
Surgery (N=23)	Locomotion			No Locomotion		
	UCB-H-PET	FDG-PET	Behavior	UCB-H-PET	FDG-PET	Behavior
D1	-	-	12	-	-	11
D2	-	-	12	-	-	11
D3	-	-	12	-	-	11
D5	-	-	12	-	-	11
D8	12	-	12	11	-	11
D10	-	12	-	-	11	-
D15	-	-	12	-	-	11
D22	12	-	12	11	-	11
D24	-	12	-	-	11	-
D29	-	-	12	-	-	11
D36	12	-	12	11	-	11
D38	-	12	-	-	11	-
D43	-	-	12	-	-	12
D50	12	-	12	10	-	11
D52	-	12	-	-	10	-
D57	-	-	10	-	-	10
D64	12	-	10	10	-	10
D66	-	12	-	-	10	-

**Abb. 3:** Auflistung der Tierzahlen pro PET/CT-Messung und Verhaltenstestung. D = Tag, Locomotion = Trainingsgruppe; No Locomotion = Kontrollgruppe



**Abb. 4:** Zeitstrahl mit allen Zeitpunkten der Verhaltenstestung sowie den PET/CT-Messungen vor und nach OP. Subgroup 1 = Trainingsgruppe

## 2.1 Versuchstiere und Haltung

Für die Studie wurden männliche Ratten der Gattung Sprague Dawley verwendet, da Initialstudien zur vestibulären Kompensation einerseits an diesem Rattenmodell standardisiert durchgeführt wurden und andererseits Ratten die geeignete Größe für dieses Untersuchungsmodell haben. Es wurden männliche Tiere verwendet, da bei weiblichen Tieren davon ausgegangen wird, dass es zyklusbedingt zu Abweichungen im Lokomotions- und Explorationsverhalten kommen kann. Die Tiere wurden jungadult im Alter von 8 - 9 Wochen und mit einem Gewicht von 300 – 400 g aus einer spezifisch pathogen-freien Zucht geliefert (Charles River GmbH, Sulzfeld) und gingen im Alter von 10 – 11 Wochen, nach einer mindestens einwöchigen Eingewöhnungszeit, in den Versuch.

Für den Versuch wurden die Tiere in zwei Gruppen gehalten. Eine Gruppe wurde in Individually Ventilated Cage (IVC)-Systemen des Typs GR 1800 Doppel Decker der Firma Tecniplast® mit jeweils zwei Tieren pro Käfig gehalten. Diese Käfige besitzen zwei Ebenen und weisen insgesamt eine Fläche von 1800 cm<sup>2</sup> auf. Die andere Gruppe wurde, ebenfalls mit zwei Tieren pro Käfig, in Käfigsystemen der Firma IntelliBio® gehalten. Diese besitzen eine Gesamtfläche von 1500 cm<sup>2</sup> und ein fest installiertes Laufrad mit einem Durchmesser von 330 mm. Als Enrichment wurden sowohl die Doppeldeckerkäfige als auch die Käfigsysteme mit integriertem Laufrad mit einem roten Plastikhaus als Rückzugsmöglichkeit ausgestattet. Zudem wurde den Tieren Nagehölzer (Espe, Ssniff, 100 x 20 x 20 mm), sowie Pappmaché-Häuser (Plexx, „rat corner house“, 10 x 10 x 7 cm) zur Verfügung gestellt. Über Nippeltränken stand den Tieren jederzeit Trinkwasser zur freien Verfügung. Es bestand ein Lichtregime von

einem 12h-Tagrhythmus und 12h-Nachtrhythmus bei einer Lichtstärke von 60 Lux. Die Luftfeuchtigkeit von 55 +/-10 % rH wurde mittels Luftbefeuchter erhalten. Die Haltungstemperatur von 22 +/-2 °C sowie die relative Luftfeuchte wurden dabei täglich kontrolliert und aufgezeichnet. Einmal wöchentlich wurden die Ratten in gereinigte und desinfizierte Käfige umgesetzt. Um einen ausreichenden Hygienestatus der Tiere zu gewährleisten, wurde zudem ein Monitoring mithilfe von Sentinels durchgeführt. Diese erhielten Einstreu der anderen Tiere aus verschiedenen Käfigen nach dem sog. „dirty-bedding“-Verfahren und waren somit dem gleichen Mikroklima ausgesetzt. In einem dreimonatigen Rhythmus erfolgte eine Untersuchung dieser Tiere nach FELASA-Richtlinien in einem unabhängigen Institut. Der Allgemeinzustand der Tiere sowie das Körpergewicht, das Verhalten und etwaige modellbedingte Symptome wurden über die gesamte Versuchsdauer hinweg täglich evaluiert und aufgezeichnet.

## **2.2 Operativer Eingriff**

### **2.2.1 Anästhesie und Analgesie**

Für die Durchführung der chemischen Labyrinthektomie und der  $\mu$ PET/CT -Untersuchungen, wurden die Tiere mit Isofluran narkotisiert. Hierfür wurden sie zur Einleitung der Narkose in einen roten Akryl-Kontainer (28 x 14 x 15 cm) verbracht, der mit 2 % Isofluran/Sauerstoffgemisch geflutet wurde.

Die Narkose wurde für den weiteren Untersuchungsablauf mit einer Nasenmaske in der Konzentration von 1,8 - 2,5 % Isofluran/ Sauerstoffgemisch in 1 - 2 l/min O<sub>2</sub> aufrechterhalten. Während der Narkose wurde der Zustand (Atemfrequenz, Atemtiefe, Temperatur, Hautkolorit, Herzspitzenstoß) der Tiere regelmäßig kontrolliert und die Augen wurden durch topische Anwendung einer Augensalbe (Bepanthen®) vor dem Austrocknen geschützt. Der Erhalt der physiologischen Körpertemperatur wurde durch Lagerung der narkotisierten Tiere auf Wärmematten gewährleistet und während der OP in regelmäßigen Abständen durch eine Sonde kontrolliert.

Die perioperative Analgesie wurde durch die präemptive subkutane Gabe (s.c.) von Meloxicam (1 mg/kg) 30 min vor dem Eingriff sichergestellt. Die Kontrolle der Vitalparameter, der Erhalt der Körpertemperatur sowie der Schutz der Kornea erfolgten wie bereits beschrieben. Nach Einleitung der Isoflurannarkose und Vorbereitung des Operationsfeldes wurde 0,5 %ige Bupivacainlösung (Carbostesin®, 500  $\mu$ l) s.c. ca. 1 cm dorsomedial der Ohrmuschel appliziert,

um eine Lokalanästhesie an der Inzisionsstelle zu bewirken. Die analgetische Versorgung der Tiere wurde postoperativ weitere 3 Tage durch Meloxicam-Applikation (1 mg/kg s.c.) zweimal täglich (GV-SOLAS, 2020) fortgesetzt.

### **2.2.2 Bilaterale chemische Labyrinthektomie**

Durch eine irreversible Deafferentierung der Haarzellen kann bei einer bilateralen chemischen Labyrinthektomie ein Ausfall beider Vestibularorgane herbeigeführt werden, was mit der Symptomatik einer akuten bilateralen Vestibulopathie übereinstimmt.

Die chemische Labyrinthektomie wurde mittels Isoflurannarkose durchgeführt und die perioperative Analgesie wurde durch präemptive Gabe von Meloxicam (1 mg/kg s.c.) 30 Minuten vor dem Eingriff sichergestellt. Weiterhin wurde überprüft, ob das chirurgische Toleranzstadium erreicht wurde, indem Lidschluss- und Zwischenzehenreflex getestet wurden. Nach Einleitung der Narkose mit 2 % Isofluran in O<sub>2</sub> (1 - 2 l/min) über eine Nasenmaske, erfolgte eine Lokalanästhesie mit 0,5 % Bupivacain-Lösung (500 µl) s.c. etwa 1 cm dorsomedial des Ohrgrundes. Zur Stabilisierung des Kreislaufs während der Operation wurde beidseits 2,5 ml Kochsalzlösung in die Kniefalte appliziert. Als Infektionsprophylaxe wurde Marbofloxacin in einer Dosierung von 2 mg/kg s.c. verabreicht. Mit einer paramedianen Inzision wurde das Operationsfeld geöffnet, wodurch der äußere Gehörgang freigelegt wurde (Abb. 5). Nach Eröffnung des äußeren Gehörgangs wurde das Trommelfell mit einer Pinzette kaudal zum Hammerschaft perforiert. Anschließend wurde eine 20 %ige Bupivacain-Lösung (150 µl) in die Paukenhöhle injiziert. Die Substanz wurde dann wiederholt appliziert und wieder aspiriert, um ein Versacken in die Eustachische Röhre zu vermeiden. Das gleiche Verfahren wurde mit 10 % Arsanilsäure (150 µl) wiederholt, welche eine irreversible ototoxische Schädigung an den primären Sinneszellen des Innenohrs hervorruft. Nach der vollständigen Entfernung der Flüssigkeit, erfolgte der Wundverschluss durch eine Hautnaht mit Einzelheften (Ethicon, 5-0, monofil). Die chemische Labyrinthektomie wurde auf beiden Seiten durchgeführt, beginnend auf der linken Seite. Die schmerzstillende und antibiotische Versorgung wurde postoperativ für weitere 3 Tage, durch Gabe von Meloxicam (2 mg/kg) s.c., zweimal täglich und die Gabe von Marbofloxacin (2 mg/kg) s.c., einmal täglich, fortgesetzt.



**Abb. 5:** OP-Feld nach Eröffnung des äußeren Gehörgangs und Perforation des Trommelfells

### **2.3 Abbruchkriterien**

Beim Auftreten folgender Symptome wurde der Versuch aus tierschutzrelevanten Gründen abgebrochen (LINDNER et al., 2019):

1. Bei einer Reduktion des Körpergewichts um mehr als 15 % nach bilateraler Labyrinthektomie.
2. Bei einem stark beeinträchtigten Allgemeinzustand mit Symptomen wie Dyspnoe, hochgradige Diarrhoe, Hypothermie, Kyphose, Parese von Rumpfmuskulatur und/ oder Extremitäten oder Stridor.
3. Bei Selbstisolation, Apathie, einer ausgeprägten Hyperkinetik bzw. Verhaltensstereotypien und/oder Automutilation.
4. Bei Folgeschäden des chirurgischen Eingriffs, wie Hornhauttrübung, Cornea-Ulcus (bedingt durch eine unbeabsichtigte Läsion des N. facialis intra operationem).
5. Bei einem Ausbleiben der erwarteten, induzierten Schwindelsymptomatik durch Gefäßperforation mit daraus resultierenden Hämorrhagien vom Cavum tympani ausgehend, welche zu einer Effektblockade von Bupivacain und Atoxyl auf die Haarzellen führen können.

## **2.4 Euthanasie**

Nach Beendigung des Versuches wurden die Tiere mittels Xylazin-Überdosis (60 mg/kg, i.v.) euthanasiert. Zusätzlich wurde nach dem Aussetzen von Atmung und Herzschlag eine zervikale Dislokation durchgeführt.

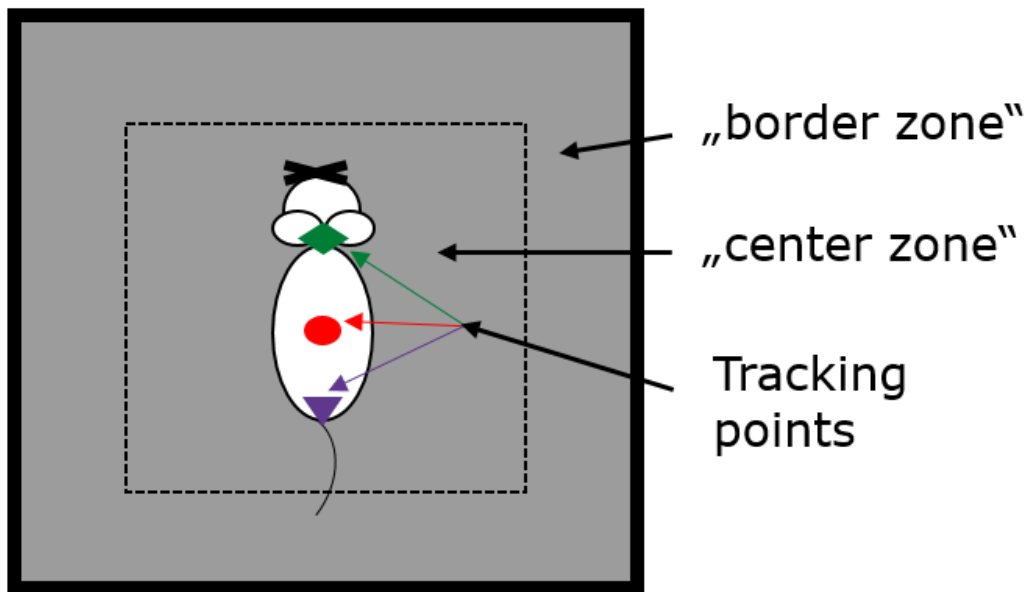
## **2.5 Verhaltensanalysen**

### **2.5.1 Open field**

Beim Open field-Test handelt es sich um einen etablierten Verhaltenstest (Walsh & Cummins, 1976), mit welchem das Lokomotions- und Explorationsverhalten von Versuchstieren evaluiert werden kann. Analog zur Versuchsreihe von LINDNER et al. (2019) wurde für diese Studie ein schwarz ausgekleidetes Open field (70cm x 70 cm x 36 cm) genutzt, in dessen Zentrum die Tiere für jeden Versuch einzeln und immer von derselben Seite eingesetzt wurden. Über die Dauer von zehn Minuten konnten sich die Tiere daraufhin frei innerhalb der Vorrichtung bewegen und wurden dabei von einem computerbasierten Video-Tracking-System (EthoVision XT16) gefilmt und analysiert. Hierbei wurden die folgenden Körperpunkte herangezogen: Schwanzwurzel (tailbase), Körperachsenmitte (center-point) und Nasenspitze (nose-point). Zudem wurde die Arena für die Analyse in zwei Bereiche aufgeteilt: den Randbereich („border zone“) und das Zentrum der Arena („center zone“) (Abb. 6, 7).

Ziel war es, den longitudinalen Verlauf der vestibulären Kompensation zu analysieren. Hierfür wurden die folgenden Parameter ausgewählt und analysiert:

- Lokomotionsgeschwindigkeit = Mittelwert der Geschwindigkeit (cm/s)
- Anzahl der Wechsel zwischen dem Zentrum („center zone“) und dem Randbereich des Open fields („border zone“) = Totale Anzahl der Wechsel zwischen border zone und center zone über die Dauer von 10 Minuten
- Anzahl der Drehungen um die eigene Körperachse („body rotations“) = Totale Anzahl der body rotations über die Dauer von 10 Minuten



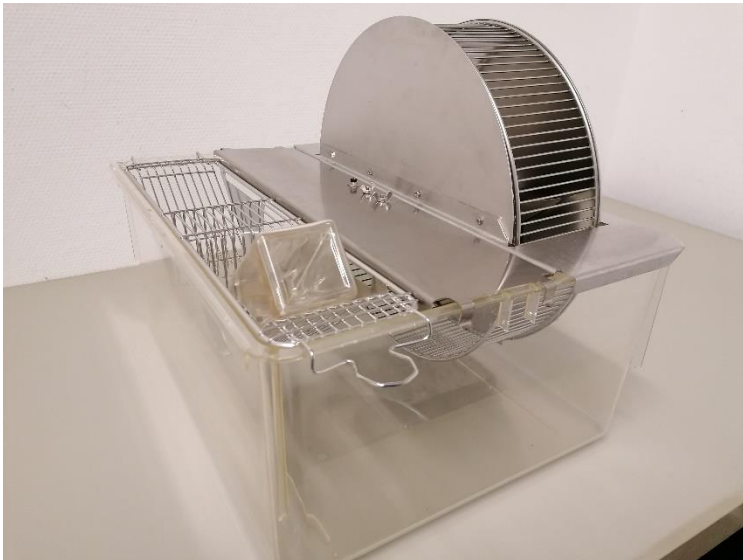
**Abb. 6:** Skizzierte Darstellung des Open fields, unterteilt in Randbereich und Zentrum („border zone“ und „center zone“). Dargestellt sind zudem die jeweiligen Trackingpoints (von oben): „nose-point“, „center-point“ und „tailbase“.



**Abb. 7:** Open field

## 2.6 Bewegungstraining in Laufrädern

Für das Experiment wurde die Trainingsgruppe in Käfigsystemen der Firma IntelliBio® gehalten. Diese besitzen eine Gesamtfläche von 1500 cm<sup>2</sup> und ein fest installiertes Laufrad mit einem Durchmesser von 330 mm, auf welches die Tiere rund um die Uhr Zugriff besaßen (Abb. 8). In den Käfigsystemen wurden die Ratten autonom durch Tieridentifikation mittels RFID-Mikrochip erkannt, wodurch individuelle Informationen u.a. über die zurückgelegte Distanz, Geschwindigkeit und Dauer der Bewegungsphasen gewonnen werden konnten.



**Abb. 8:** Käfigsystem der Firma IntelliBio® mit fest integriertem Laufrad

## 2.7 PET/CT

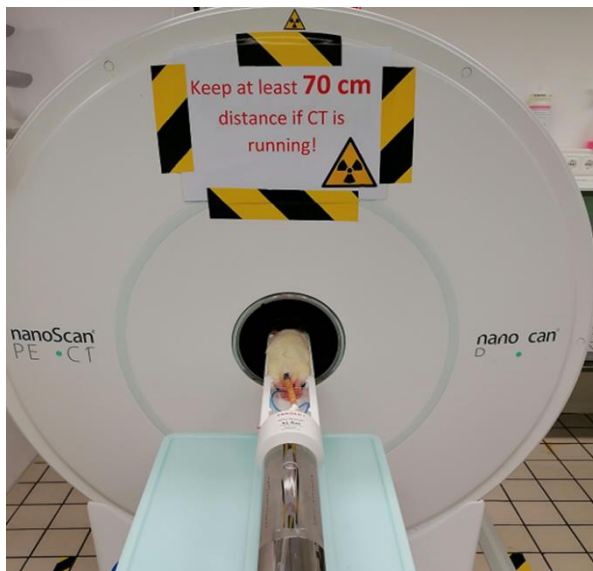
Im Rahmen dieser Studie kamen zur Untersuchung der strukturellen und funktionellen Plastizität folgende Radiotracer zum Einsatz:

- [<sup>18</sup>F]UCB-H: ein Tracer, der an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) bindet. Hierbei handelt es sich um ein im Gehirn ubiquitär vorkommendes Vesikelprotein, welches an der Reizweiterleitung beteiligt ist.
- [<sup>18</sup>F]FDG: ein radioaktiv markiertes Glukose-Analogon, welches wie Glukose über GLUT1- und GLUT4-Transporter in die Zelle aufgenommen wird.

Die Synthese von [<sup>18</sup>F]UCB-H erfolgte in der abteilungseigenen Radiopharmazie mittels Kassetten der Firma TRASIS. [<sup>18</sup>F]FDG wurde von Novartis mit Kassetten der Firma Rotem hergestellt.



Nach einer Einleitung der Isofluran-Narkose in einer Acrylbox, wurden die Ratten auf eine Wärmematte verbracht und die Narkose wurde dort über eine Maske mit 2 % Isofluran in O<sub>2</sub> (1 - 2 l/min) aufrechterhalten. Zur Applikation der Tracer wurde anschließend die laterale Schwanzvene katheterisiert (24 Gauge) und ein Bolus mit 40 MBq des Tracers injiziert (in 0,5 ml Kochsalzlösung). Die Tiere wurden im  $\mu$ PET/CT positioniert und mit einem Heizkissen warmgehalten (Abb. 9). Zusätzlich wurde die Position des Kopfes während des Scans mit einem Kopfhalter fixiert. Zur individuellen Schwächungskorrektur wurde für jede Messung ein CT (9 min Dauer) durchgeführt. Während die [<sup>18</sup>F]UCB-H-PET-Messungen direkt nach der Injektion begannen, basierte die Datenverarbeitung auf einem 30-Minuten-Zeitrahmen ab 30 Minuten nach der Injektion des Tracers (p.i.). Die [<sup>18</sup>F]-FDG-Scans wurden von 30 - 60 min p.i. gemessen und die Daten wurden für diesen 30-minütigen Zeitrahmen analysiert.



**Abb. 9:** PET-Messung

### 2.7.1 Rekonstruktion der Daten

Das PET-Rekonstruktionsverfahren war ein Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM-3D)-Algorithmus mit Zerfallskorrektur, Streuungskorrektur, Abschwächungskorrektur, Totzeitkorrektur und Empfindlichkeitsnormierung. Zur Schwächungskorrektur wurde eine CT-Aufnahme verwendet. Die resultierenden Bilder bestanden aus 212 x 212 x 235 Voxeln mit einer Größe von 0,4 x 0,4 x 0,4 mm<sup>3</sup>. Die Aktivitätsverteilungen wurden im Fall von [<sup>18</sup>F]UCB-H als Äquivalent für die zerebrale synaptische Dichte und im Fall von [<sup>18</sup>F]FDG als Äquivalent

für den zerebralen Glukoseverbrauch und somit für die neuronale Aktivität verwendet. Die Aufnahmen wurden mit der medizinischen Bildanalysesoftware PMOD (PMOD Technologies LLC, RRID: SCR\_016547, v4.004) auf den PX-Rattenatlas (W. Schiffer) übertragen. Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde eine Normalisierung auf die mittlere Aktivität des gesamten Gehirns nach Anwendung eines 0,4 mm isotropen Gauß-Filters durchgeführt. Anschließend wurden die Bilder mit dem Px Rat (W. Schiffer) Atlas in Hirnregionen segmentiert und die mittleren normalisierten Aktivitätswerte für jede Hirnregion extrahiert. Darüber hinaus wurden Regionen von Interesse (ROI) für den linken und rechten vestibulären Kern definiert. Mittlere normalisierte Aktivitätswerte wurden für den linken und rechten vestibulären Kern bestimmt und in die weitere Analyse einbezogen.

### **3. Datenanalyse**

Die statistische Analyse wurde mit der Software IBM SPSS 25 und Microsoft Excel durchgeführt. Statistische Unterschiede von Verhaltensparametern wurden durch eine einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholungen und post-hoc gepaarten t-Tests mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen bestimmt (Baseline, 1, 2, 3 und 5 Tage sowie 1, 3, 5, 7, 9 Wochen post BL). Hierbei wurden p-Werte von  $< 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

Die mittleren normalisierten Aktivitätswerte des gesamten Gehirns wurden separat für [ $^{18}\text{F}$ ]UCB-H und [ $^{18}\text{F}$ ]FDG pro segmentierter ROI durch eine einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholungen und post-hoc gepaarten t-Tests mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen verglichen (Baseline, 1, 3, 5, 7, 9 Wochen post BL), um Regionen mit signifikanten Änderungen der synaptischen Dichte oder rCGM post BL abzugrenzen. Zusätzlich wurde eine voxelweise Analyse basierend auf t-Tests in der SPM 8-Software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Großbritannien) zwischen den Messungen (Baseline und 1, 3, 5, 7, 9 Wochen nach BL) zur Visualisierung durchgeführt. Für die PET-Daten wurden p-Werte  $< 0,005$  als signifikant betrachtet.

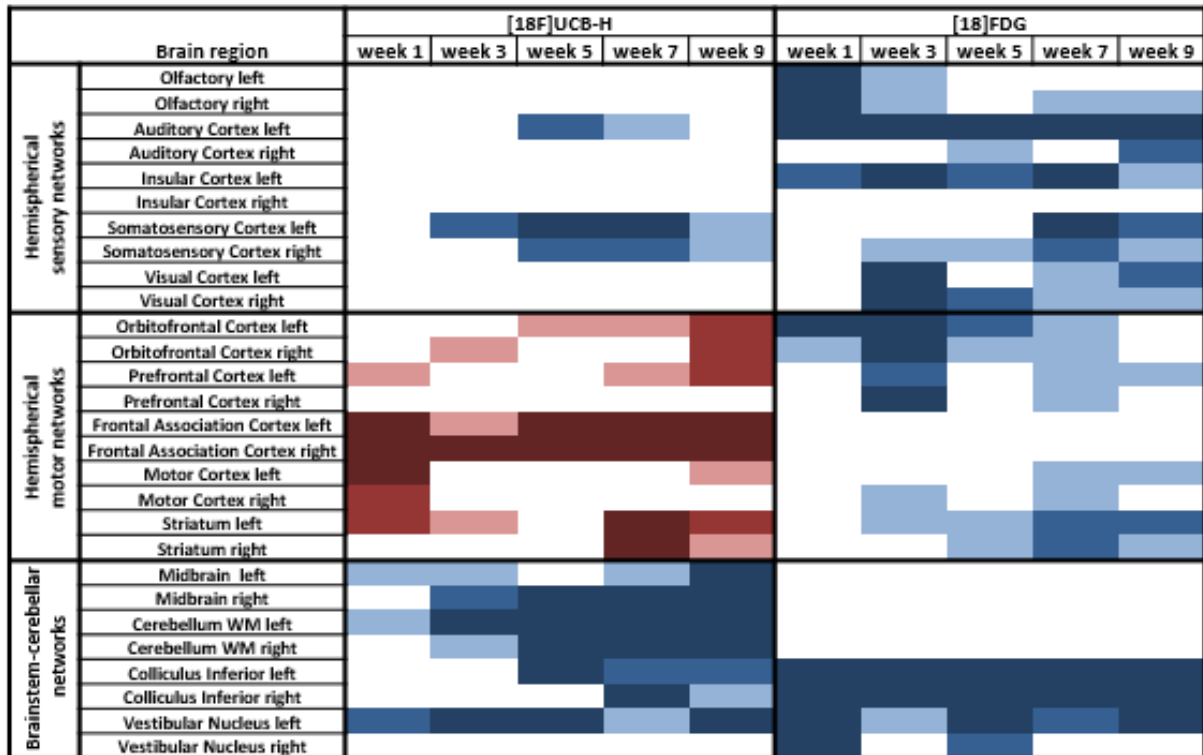
#### **IV. ERGEBNISSE**

##### **1. Statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivität in segmentierten Hirnregionen**

Durchschnittliche normalisierte Aktivitätswerte pro segmentierter Hirnregion 1, 3, 5, 7 und 9 Wochen post BL wurden bei allen Ratten getrennt für [<sup>18</sup>F]UCB-H und [<sup>18</sup>F]FDG mit dem Ausgangswert (Baseline) vor BL verglichen, um räumliche und zeitliche Muster der Synapsendichte und des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus (rCGM) abzugrenzen.

Im Allgemeinen nahm die synaptische Dichte in 16,7 % der Hirnregionen signifikant ab und in 15 % aller Gehirnregionen signifikant zu, während eine signifikante rCGM-Abnahme in 33,3 % und eine rCGM-Erhöhung in keiner Gehirnregion post BL gefunden wurde. In Bezug auf die anatomische Verteilung zeigten serielle [<sup>18</sup>F]UCB-H-Messungen ein Hauptcluster mit einer allgemeinen Abnahme der synaptischen Dichte in den Hirnstamm-Kleinhirn-Netzwerken (z. B. vestibuläre Kerne, weiße Substanz des Kleinhirns, Colliculus inferior, Mittelhirn).

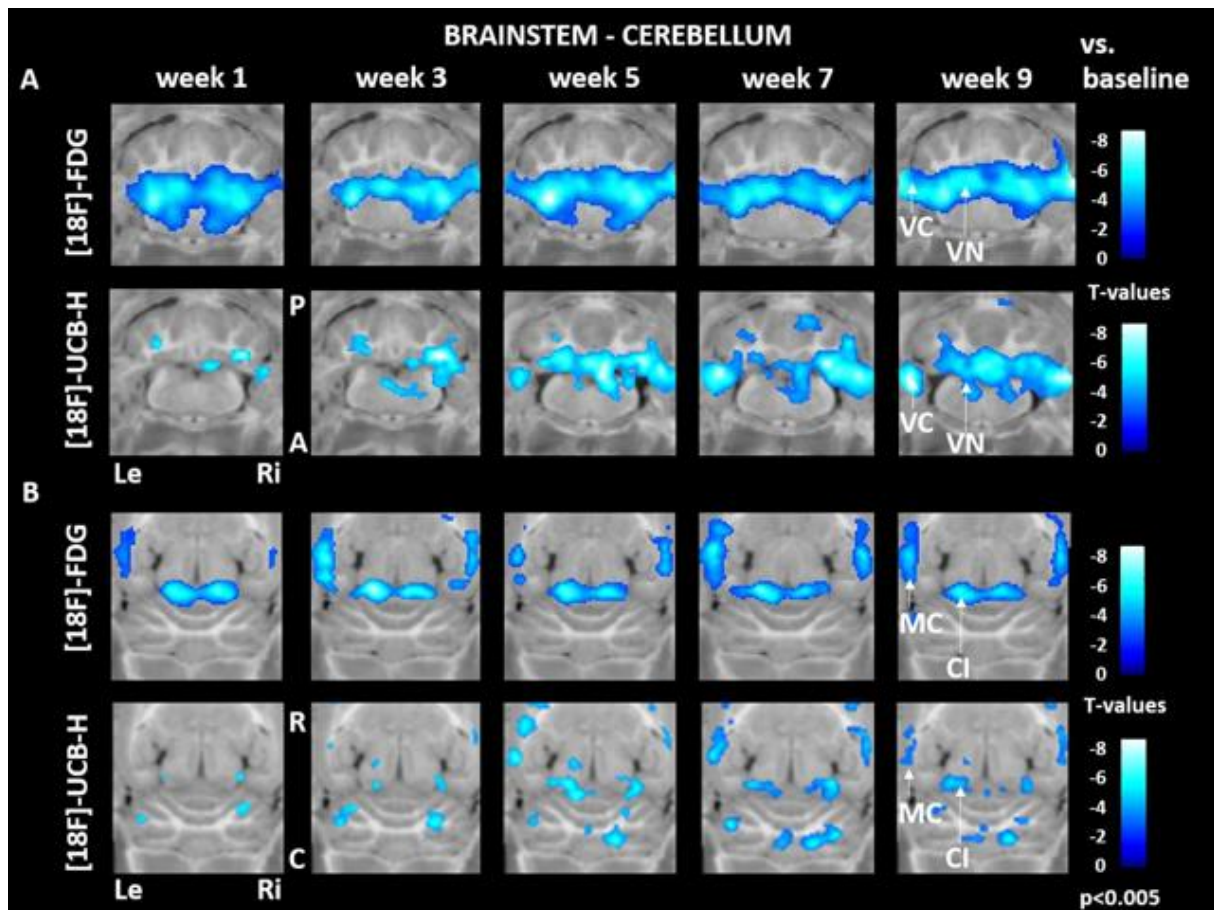
Hirnregionen mit synaptischer Zunahme gruppieren sich im orbitofrontalen, präfrontalen und frontalen Assoziationskortex (mittlerer Beginn 1 - 5 Wochen post BL) sowie im Striatum (7 und 9 Wochen post BL). Sensorische kortikale Bereiche zeigten ein vielfältiges Muster mit einem verringerten Uptake im auditiven und somatosensorischen Kortex nach Woche 3 post BL, während der visuelle Kortex zu keinem Zeitpunkt eine Veränderung zeigte. Räumliche Muster der [<sup>18</sup>F]FDG-Anreicherung zeigten Cluster von früh einsetzender rCGM-Abnahme im Hirnstamm (vestibuläre Kerne und Colliculus inferior) sowie im orbitofrontalen, olfaktorischen, auditiven und insulären Kortex ab Woche 1 post BL. Eine späte rCGM-Abnahme zeigte sich in anderen sensorischen kortikalen Regionen (einschließlich des visuellen und somatosensorischen Kortex ab Woche 3 post BL) sowie im motorischen Kortex und Striatum (ab 3 Wochen post BL) (Abb. 10).



**Abb. 10:** Übersicht über die Veränderungen der synaptischen Dichte gemessen mittels  $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H-PET}$  (linke Seite) und des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels (rCGM) gemessen mittels  $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$  (rechte Seite) in 28 ausgewählten Hirnregionen, von denen bekannt ist, dass sie an der vestibulären und sensomotorischen Verarbeitung beteiligt sind. Mittlere normalisierte Aktivitätswerte pro segmentierter Hirnregion 1, 3, 5, 7 und 9 Wochen post BL wurden durch t-Tests statistisch mit dem Ausgangswert verglichen. Signifikante Erhöhungen der synaptischen Dichte oder rCGM sind in roten Skalen (hellrot:  $p < 0,05$ , rot:  $p < 0,005$ , dunkelrot:  $p < 0,001$ ), Abnahmen in blauen Skalen (hellblau:  $p < 0,05$ , blau:  $p < 0,005$ , dunkelblau:  $p < 0,001$ ) dargestellt. Der Vergleich von  $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H-}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{FDG-}$  Mustern zeigt eine komplexe Struktur-Funktions-Beziehung über verschiedene Hirnnetzwerke hinweg.

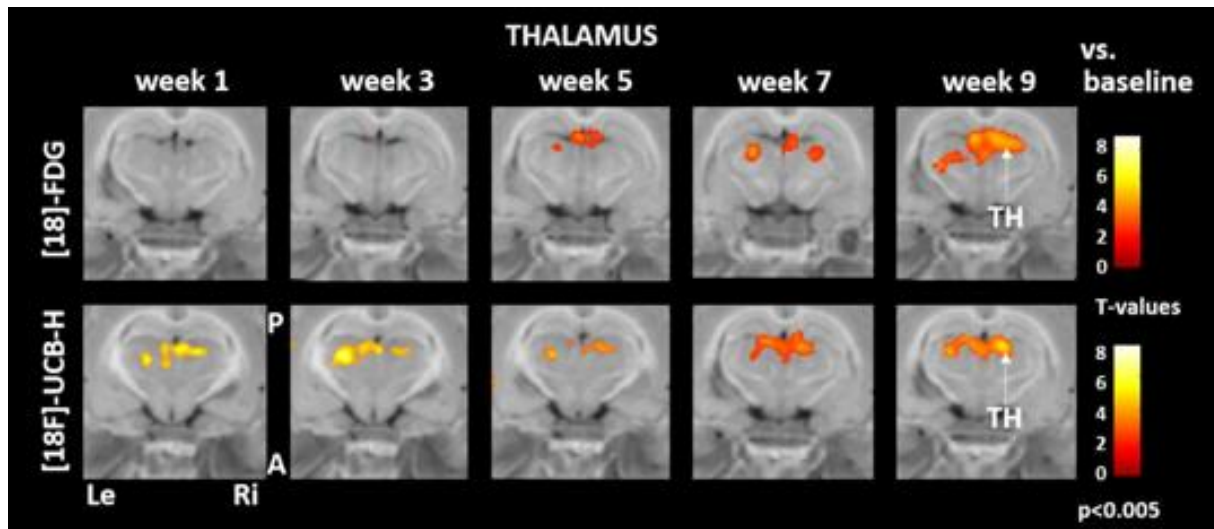
## 2. Statistische voxelweise Analyse über das gesamte Gehirn

Eine deutliche Abnahme des rCGM (im Vergleich zum Ausgangswert) begann in den vestibulären Kernen und dem angrenzenden Vestibulozerebellum in Woche 1 und hielt bis Woche 9 post BL an. Im Vergleich dazu wurde ein Verlust der synaptischen Dichte mit einer zeitlichen Verzögerung, beginnend mit 3 Wochen und fortschreitend bis 9 Wochen post BL, beobachtet (Abb. 11). Ähnliche Dynamiken wurden im Colliculus inferior gefunden, der einen reduzierten  $[^{18}\text{F}]\text{FDG-Uptake}$  von Woche 1 - 9 post BL zeigte, während der  $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H-Uptake}$  ab Woche 3 post BL progressiv abnahm. Parietale multisensorische Kortextbereiche zeigten eine frühe rCGM-Abnahme (Woche 1) und einen verzögerten Verlust der synaptischen Dichte (Woche 3).



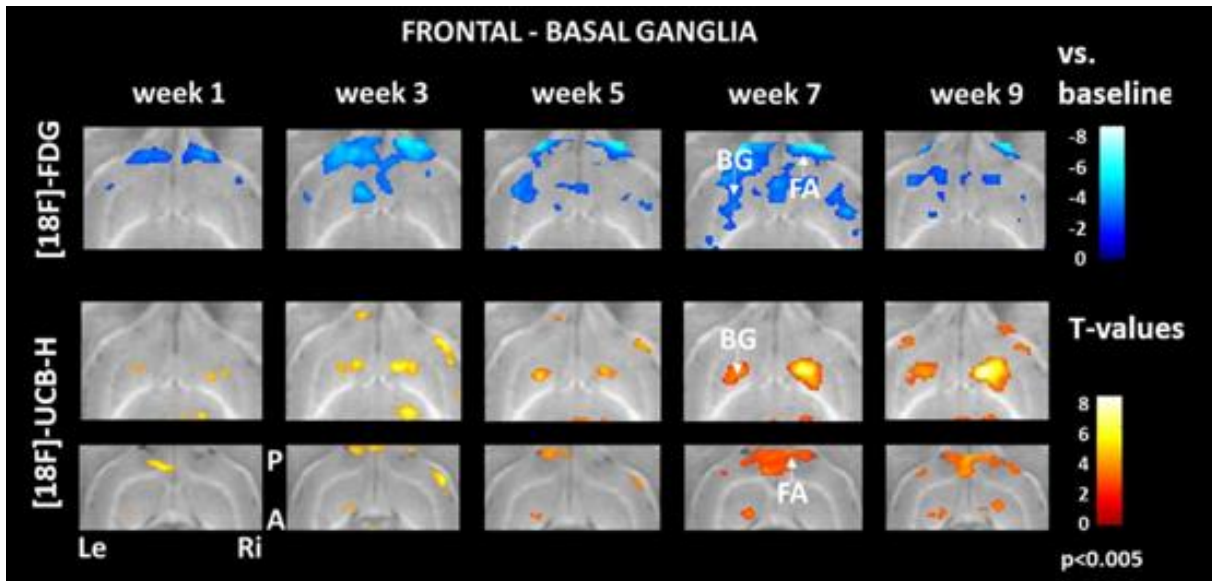
**Abb. 11:** Vergleich des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels und der synaptischen Dichte in Hirnstamm, Kleinhirn und multisensorischem Kortex. Auf eine frühe Abnahme des  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Uptake folgt ein verminderter  $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ -Uptake in den vestibulären Kernen, dem angrenzenden vestibulären Kleinhirn, dem Colliculus inferior und dem multisensorischen Kortex. C: kaudal, R: rostral, Le: links, Ri: rechts, CI: Colliculus inferior, MC: multisensorischer Kortex, VC: vestibuläres Kleinhirn, VN: vestibulärer Kern. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert sind als t-Werte auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,005$  dargestellt.

Die Synapsendichte im posterolateralen Thalamus nahm von Woche 1 bis Woche 9 post BL progressiv zu. Der [<sup>18</sup>F]FDG-Uptake stieg ab Woche 5 post BL mit einer zeitlichen Verzögerung an und nahm bis Woche 9 post BL weiter zu (Abb. 12).



**Abb. 12:** Vergleich des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels und der synaptischen Dichte im Thalamus. Dem frühen Anstieg der synaptischen Dichte im posterolateralen Thalamus folgte ein signifikant höherer Uptake von [<sup>18</sup>F]FDG in den Wochen 5 bis 9 post BL. A: anterior, P: posterior, Le: links, Ri: rechts, TH: Thalamus. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert sind als t-Werte auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,005$  dargestellt.

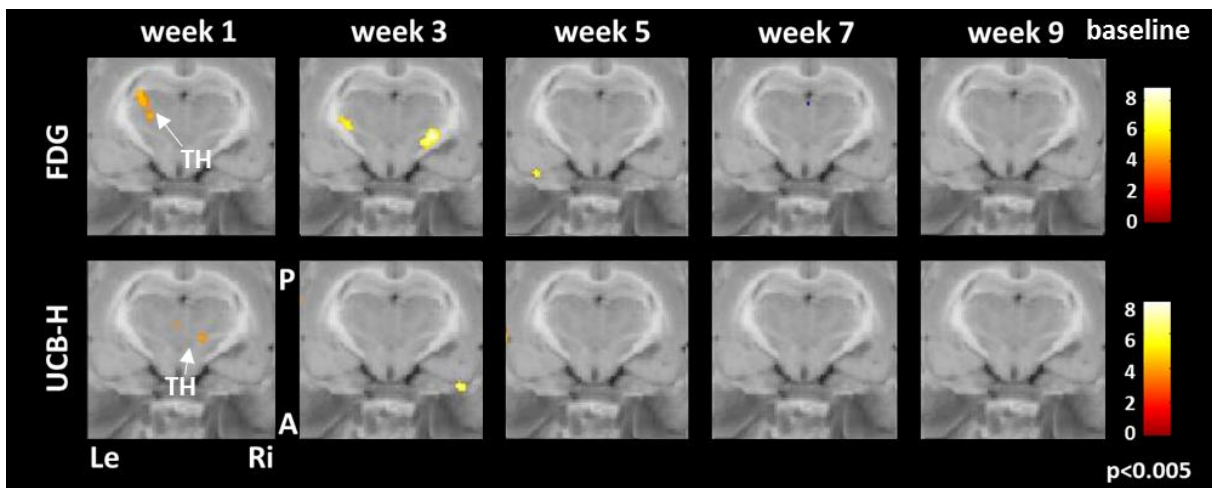
In den Schleifen des frontalen Kortex und der Basalganglien zeigte die voxelbasierte Analyse ein umgekehrtes Muster des [<sup>18</sup>F]FDG-Uptakes und des [<sup>18</sup>F]UCB-H-Uptakes. Während der rCGM im frontalen Assoziationskortex ab Woche 1 post BL reduziert war, nahm die synaptische Dichte nach Woche 3 post BL zu. Parallel dazu nahm der rCGM im Striatum der Basalganglien nach Woche 3 post BL ab, während die synaptische Dichte in dieser Hirnregion bilateral zunahm (Abb. 13).



**Abb. 13:** Vergleich des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels und der synaptischen Dichte in den Frontal-Basalganglien-Netzwerken. Eine verringerter  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Uptake im frontalen Assoziationskortex und Striatum ging mit einer Zunahme der  $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ -Bindung einher. A: anterior, P: posterior, Le: links, Ri: rechts, BG: Basalganglien, FA: frontaler Assoziationskortex. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert sind als t-Werte auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,005$  dargestellt.

### 3. Statistische voxelweise Analyse von Trainingsgruppe und Kontrollgruppe

Im Thalamus zeigte die voxelbasierte Analyse einen signifikant höheren Uptake von  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$  in der Trainingsgruppe. Die Synapsendichte nahm in Woche 1 und rCGM in Woche 1 und Woche 3 post BL zu (Abb. 14).



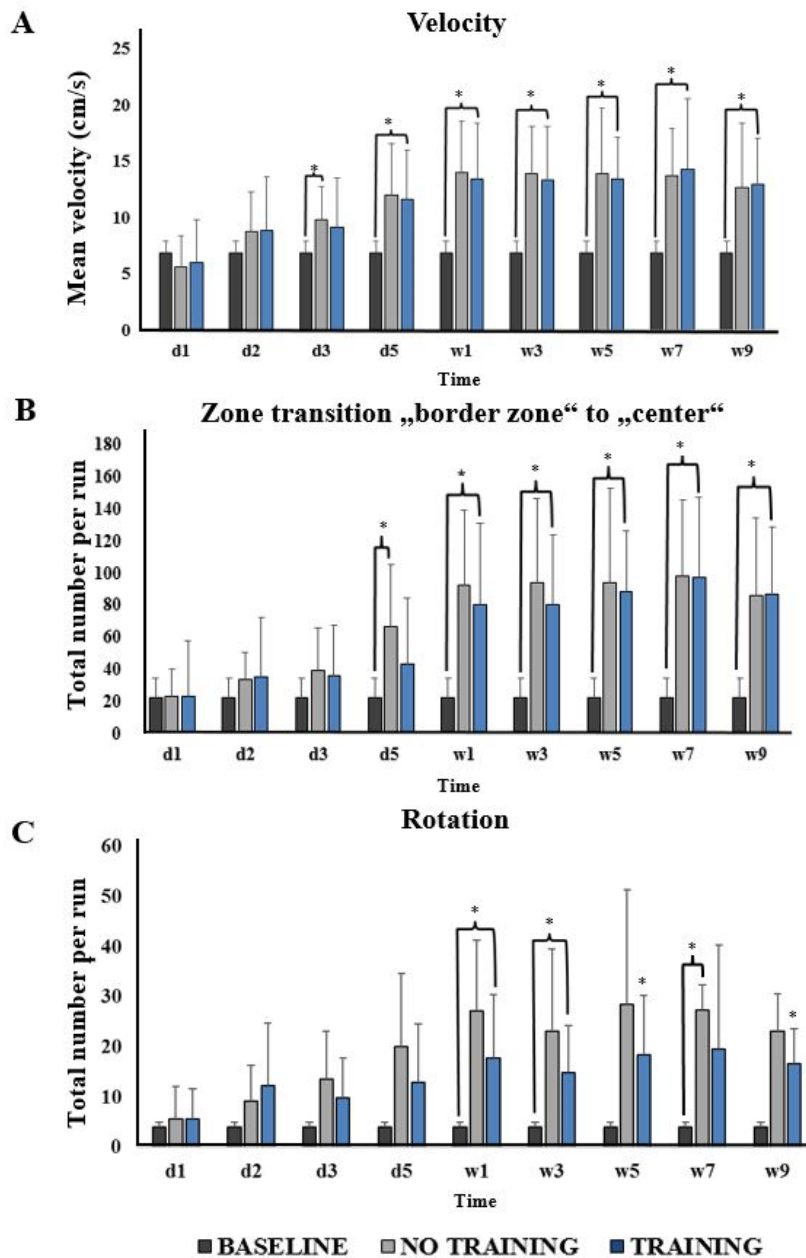
**Abb. 14:** Vergleich des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels und der synaptischen Dichte im Thalamus in der Trainings- und Kontrollgruppe. Ein erhöhter  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Uptake im Thalamus wurde von einer Zunahme des  $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ -Uptake in der Trainingsgruppe begleitet. A: anterior, P: posterior, Le: links, Ri: rechts, TH: Thalamus. Veränderungen zwischen den Gruppen sind als t-Werte auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,005$  dargestellt.



#### **4. Verhaltenstestung**

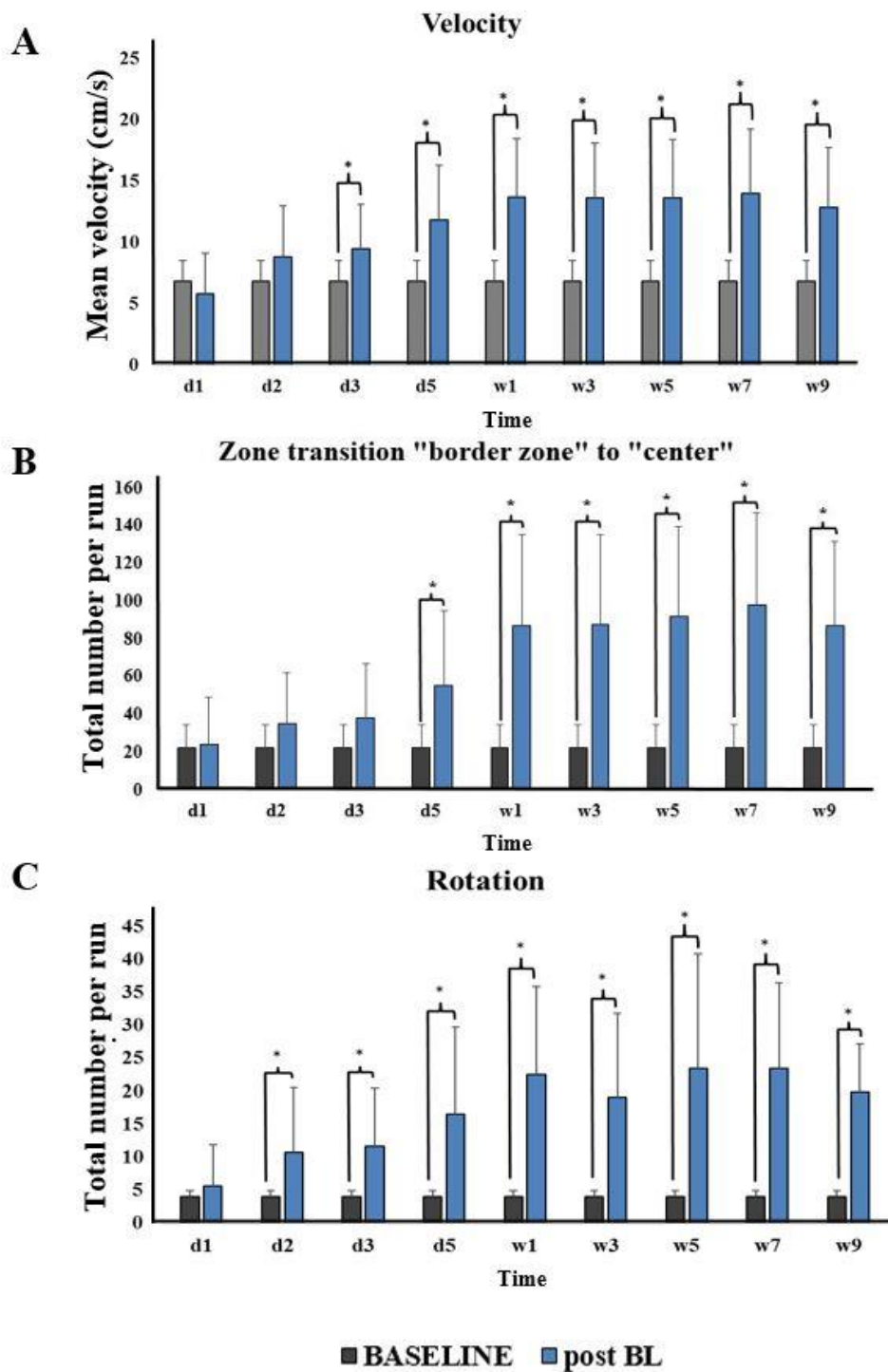
Alle Ratten zeigten charakteristische Anzeichen einer bilateralen vestibulären Deafferentierung, wie Haltungsungleichgewicht, Gangataxie, Kopfinstabilität („Head bobbing“) und Opisthotonus. Bei der klinischen Bewertung erschien das posturale Ungleichgewicht und die Gangataxie nach Tag 5 post BL weniger ausgeprägt und das Head bobbing sistierte bis zum Tag 5 post BL vollständig. Phasen mit Opisthotonus hielten im Verlauf der Studie an, wurden aber mit der Zeit seltener beobachtet. Die Analyse der Fortbewegung im Open field zeigte, dass die Geschwindigkeit nach Tag 2 post BL im Vergleich zum Ausgangswert signifikant und progressiv zunahm (siehe Abb. 16).

Die Analyse der beiden Subgruppen (Trainingsgruppe und Kontrollgruppe) zeigte einen signifikanten Anstieg der Bewegungsgeschwindigkeit nach Tag 5 post BL im Vergleich zum Ausgangswert in beiden Gruppen, jedoch keine relevanten Unterschiede zueinander post BL (Abb. 15A). Die Anzahl der Zonenübergänge zwischen dem Randbereich und dem Zentrum des Open fields nahm nach Woche 1 post BL im Vergleich zum Ausgangswert signifikant zu, aber in beiden Untergruppen in gleichem Maße (Abb. 15B). Das Circling steigerte sich in der Kontrollgruppe bis Woche 5 post BL und nahm danach langsam ab. In der Trainingsgruppe nahm das Circling bis Woche 7 post BL zu. Hierbei zeigten die Ratten in den Wochen 1 und 3 post BL in der Kontrollgruppe deutlich mehr Circling als in der Trainingsgruppe (Woche 1: Kontrollgruppe:  $27,3 \pm 14$ , Trainingsgruppe:  $17,8 \pm 12,7$ ; Woche 3: Kontrollgruppe:  $27,7 \pm 16,3$ , Trainingsgruppe:  $18,4 \pm 9,3$ ) (Abb. 15C).



**Abb. 15:** Verhaltensparameter im Open field in Subgruppen untergliedert.

A) Bewegungsgeschwindigkeit für Kontrollgruppe und Trainingsgruppe von Baseline bis 9 Wochen post BL. B) Gesamtzahl der Zonenübergänge vom Randbereich zum Zentrum für die Kontrollgruppe und die Trainingsgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten post BL im Vergleich zur Baseline. C) Gesamtzahl der Rotationen als Maß für das Circling pro Lauf für Kontroll- und Trainingsgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten post BL. Die Werte sind als Mittelwert + Standardabweichung dargestellt; \*signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ). d: Tag, w: Woche.



**Abb. 16:** Verhaltensparameter für die gesamte Gruppe im Open field. A) Bewegungsgeschwindigkeit von Baseline bis 9 Wochen nach BL. B) Gesamtzahl der Zonenübergänge vom Randbereich zum Zentrum zu verschiedenen Zeitpunkten nach BL im Vergleich zu Baseline. C) Gesamtzahl der Rotationen als Maß für Circling-Verhalten zu verschiedenen Zeitpunkten nach BL. Die Werte sind als Mittelwert + Standardabweichung dargestellt; \* signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ). BL: bilaterale Labyrinthektomie, d: Tag, w: Woche.

## V. DISKUSSION

### 1. [<sup>18</sup>F]UCB-H/ [<sup>18</sup>F]FDG Dual-Tracer-PET-Bildgebung – eine neuartige Methode zur Untersuchung der Neuroplastizität

Fortschritte bei nicht-invasiven Messungen (wie MRT, PET, oder Elektroenzephalographie (EEG)) haben massiv zu unserem Verständnis der adaptiven Gehirnplastizität in vivo nach neuronalen Läsionen beigetragen. Während MRT eine hervorragende räumliche Auflösung bietet, weist EEG eine wesentlich bessere zeitliche Auflösung auf. MR-Techniken können Informationen über die Beziehung zwischen strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz (voxelbasierte Morphometrie, Diffusionstensorbildgebung) und der funktionellen Aktivität von Gehirnetzwerken während der Verhaltenswiederherstellung nach einer neuronalen Läsion liefern (DE LUCA et al., 2006; JOHANSEN-BERG, 2007; SMITH et al., 2007; CICCARELLI et al., 2008; SCHOLZ et al., 2009; WRIGLEY et al., 2009). Jedoch sind die zellulären Mechanismen, welche adaptiven strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz zugrunde liegen, noch nicht vollständig verstanden (SHARMA et al., 2013). Die molekulare Bildgebung kann in dieser Hinsicht komplementär sein, insbesondere da neue Tracer für das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A), wie [<sup>11</sup>C]UCB-J oder [<sup>18</sup>F]UCB-H, verfügbar sind, um die synaptische Dichte als Äquivalent für die axonale Struktur zu quantifizieren und mit „klassischen“ Markern neuronaler Aktivierung wie [<sup>18</sup>F]FDG zu vergleichen (WARNOCK et al., 2014; ESTRADA et al., 2016; NABULSI et al., 2016). Kürzlich wurde gezeigt, dass das [<sup>11</sup>C]UCB-J-Signal durch kurzfristige Veränderungen der neuronalen Aktivität nicht beeinflusst wird (SMART et al., 2021; VAN AALST et al., 2021). Andererseits wurde die kurzfristige Dynamik der [<sup>18</sup>F]UCB-H-Bindung in einem Temporallappen-Epilepsie-Modell in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium dargestellt (SERRANO et al., 2020). In einem Mausmodell der Alzheimer-Krankheit konnten therapeutische Effekte eines Medikaments durch [<sup>18</sup>F]UCB-H-PET-Bildgebung visualisiert und quantifiziert werden (TOYONAGA et al., 2019). Klinische Studien bei Patienten mit Epilepsie- oder Demenzsyndromen haben gezeigt, dass SV2A-Tracer zuverlässig einen Verlust der synaptischen Dichte erkennen können, welcher mit neuronalen Schäden einhergeht (FINNEMA et al., 2020; CHEN et al., 2021). Nach aktueller Kenntnis wurde jedoch ein dualer Tracer-Ansatz mit seriellen [<sup>18</sup>F]UCB-H/[<sup>18</sup>F]FDG-Messungen bisher noch nicht angewendet, um die Zeitdynamik und die räumliche Verteilung der durch akute Läsionen induzierten Neuroplastizität im vestibulären System zu untersuchen. In dieser Studie wurde versucht,

Veränderungen der synaptischen Dichte und des regionalen Glukoseverbrauchs longitudinal in einem etablierten sensorischen Deprivationsmodell bei der Ratte darzustellen.

Da die Subgruppen mit und ohne Training für die meisten Verhaltensparameter vergleichbar waren und einem einheitlichen Protokoll unterzogen wurden, wurden diese Subgruppen für eine Erhöhung der statistischen Robustheit zusammengefasst. Dynamische Veränderungen der synaptischen Dichte konnten hierbei über sechs aufeinanderfolgende Bildgebungszeitpunkte innerhalb von 10 Wochen nachgewiesen werden. Diese traten in biologisch plausiblen Netzwerken in Hirnstamm, Zerebellum, Thalamus, multisensorischem Kortex und motorischen Basalganglienkreisen auf. Bemerkenswert ist dabei, dass rCGM-Veränderungen in ähnlichen Regionen gefunden wurden, jedoch mit unterschiedlichen Zeitskalen. Der direkte Vergleich von Zeitverläufen und räumlicher Verteilung von [<sup>18</sup>F]UCB-H- und [<sup>18</sup>F]FDG-Signalen kann möglicherweise Rückschlüsse auf den Plastizitätsmodus („Form folgt Funktion“ oder „Funktion folgt Form“) zulassen.

## **2. Unterschiedliche Formen der strukturellen und funktionellen Plastizität nach bilateraler peripher-vestibulärer Schädigung**

Die aktuelle Studie zeigt drei Hauptmodi der Struktur-Funktions-Kopplung nach vestibulärer Schädigung, die in verschiedenen neuronalen Netzen auftraten:

i) In Hirnstamm-Zerebellum-Netzwerken erfolgte eine früh einsetzende Abnahme des rCGM post BL. Eine Reduzierung der synaptische Dichte folgte 3 Wochen später in denselben Hirnregionen (Abb. 11). Post BL ist ein rascher Abfall der neuronalen Aktivität im Nucleus cochlearis und den vestibulären Kernen zu erwarten, da diese Kerne primäre Afferenzen aus dem Innenohr erhalten und folglich am stärksten vom Verlust des Signaleingangs betroffen sind (RIS und GODAUX, 1998). Bemerkenswert ist, dass der rCGM auch in sekundären Knotenpunkten der vestibulären und auditiven Verarbeitung (z.B. Vestibulozerebellum und Colliculus inferior) unmittelbar post BL abnahm. Die Schädigung des Innenohres führte zu einem verzögerten Verlust der synaptischen Dichte in den gleichen Regionen (vestibuläre Kerne, Vestibulozerebellum, Colliculus inferior) mit einer langsamen Zunahme bis 9 Wochen post BL. Diese Beobachtung kann als anhaltende strukturelle Degeneration in Hirnstamm-Zerebellum-Netzwerken nach irreversiblen Verlust der bilateralen vestibulären Funktion interpretiert werden. Die Daten dieser Studie scheinen zum Teil im Gegensatz zu einer früheren Studie zu stehen, die einen Verlust der Synapsendichte von etwa 35 % im Nucleus vestibularis medialis eine Woche nach unilateraler vestibulärer Neurektomie bei der Katze

zeigte, gefolgt von einer Zunahme der Synapsendichte ab 3 Wochen bis 5 Monaten nach der Läsion (RAYMOND et al., 1991). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich Verhaltensdefizite nach einer unilateralen vestibulären Läsion durch die zentrale vestibuläre Kompensation schnell und vollständig erholen können, während eine bilaterale vestibuläre Läsion persistierende Symptome induziert und nicht vollständig kompensiert werden kann. Es ist anzunehmen, dass die intakten kontralateralen vestibulären Inputs zur Kompensation bei unilateralen vestibulären Läsionen beitragen.

ii) Im Thalamus begann die synaptische Dichte ab Woche 1 post BL bilateral zuzunehmen. 2 Wochen später folgte dort eine rCGM-Erhöhung (Abb. 12). Der Thalamus ist ein bekannter Knotenpunkt für die Integration multisensorischer Inputs aus dem vestibulären, visuellen und somatosensorischen System sowie der vestibulär-motorischen Interaktion (WIJESINGHE et al., 2015). Verschiedene thalamische Unterkerne mit einer funktionellen Rolle bei der multisensorischen Verarbeitung (ventroposteriore Kerne), motorische Kontrolle (ventrolaterale Kerne) sowie Bewegungsrichtung und räumliche Orientierung (anteriore Kerne) erhalten aufsteigende vestibuläre Informationen direkt von den vestibulären Kernen oder von den Kernen des Vestibulozerebellums (DEECKE et al., 1977; TAUBE, 2007; ZWERGAL et al., 2009; STILES und SMITH, 2015). Veränderungen der synaptischen Dichte und des Glukosestoffwechsels im hinteren und seitlichen Teil des Thalamus, die im Rahmen dieser Studie gefunden wurden, stellen wahrscheinlich einen Prozess der adaptiven Plastizität dar, der zur multisensorischen Substitution und Rekalibrierung beiträgt. Dementsprechend haben humane Neuroimaging-Studien bereits Veränderungen in kortikalen und subkortikalen multisensorischen Netzwerken bei Patienten mit chronischer bilateraler Vestibulopathie dokumentiert, die auf eine verstärkte visuelle Substitution hinwiesen (DIETERICH et al., 2007; GÖTTLICH et al., 2014). Aus neurowissenschaftlicher Sicht ist es interessant, dass die synaptische Dichte im Thalamus vor dem rCGM zunahm. Es scheint, dass während der adaptiven Neuroplastizität zunächst neue synaptische Verbindungen aufgebaut werden, die wiederum zu einem Funktionsgewinn und einer Steigerung der neuronalen Aktivität führen. Dieses Beispiel zeigt, dass Funktionen, ähnlich den Prozessen im sich entwickelnden Gehirn in der Kindheit, der Struktur folgen können. Es stellt sich die Frage, ob das Gehirn diese Entwicklungsstrategien bei einer neuronalen Läsion reaktiviert. Interessanterweise verschlechterte sich in dieser Studie das dynamische Gleichgewicht, welches anhand der

Anzahl der Rotationen als Maß für Circling abgeschätzt werden kann, bis Woche 3 post BL und stabilisierte sich danach. Dies kann als Verhaltenskorrelat der vom Thalamus getriebenen adaptiven Plastizität interpretiert werden.

iii) In den Schleifen des frontalen Kortex und der Basalganglien wurde eine Zunahme der synaptischen Dichte, die mit einer relativen rCGM-Abnahme einherging, beobachtet. Dies zeigte sich am deutlichsten nach 3 Wochen post BL (Abb. 13). Frontal-Basalganglien-Netzwerke sind entscheidend an der supraspinalen Bewegungssteuerung beteiligt (KRAVITZ et al., 2010; LA FOUGERE et al., 2010). Ein etabliertes Konzept der Basalganglien-Bewegungskontrolle besagt, dass ein direkter Weg über mittelgroße stachelige Neuronen (dMSNs) des Striatums, welche den Dopamin-D1-Rezeptor exprimieren, Bewegungen erleichtert. Ein indirekter Weg, der durch iMSNs markiert ist, welche Dopamin-D2- und Adenosin-2a-Rezeptoren exprimieren, inhibiert hingegen (unerwünschte) Bewegungen (ALBIN et al., 1989; DELONG, 1990; KREITZER und MALENKA, 2008). Das gleiche Modell scheint für die Bewegungssteuerung zu gelten. Die Aktivierung von dMSNs fördert Bewegung, während die Aktivierung von iMSNs die Fortbewegung durch nachgeschaltete Kontrolle der mesenzephalen Bewegungsregion (MLR) unterdrückt (KRAVITZ et al., 2010; ROSEBERRY et al., 2016). Dass Verbindungen zwischen dem vestibulären System und den Basalganglien bestehen ist bekannt (STILES und SMITH, 2015). Neuronale Projektionen vom medialen vestibulären Kern über den parafaszikulären Thalamuskern zum dorsolateralen Putamen wurden bei der Ratte bereits dokumentiert (LAI et al., 2000). In einer anderen Studie wurden neurochemische Veränderungen im Striatum durch vestibuläre Stimulation induziert (STILES et al., 2018). Darüber hinaus können vestibuläre Signale direkt auf das Bewegungszentrum im Mittelhirn projizieren und dadurch das Bewegungsmuster modulieren (HOROWITZ et al., 2005; ARAVAMUTHAN und ANGELAKI, 2012). Es ist ein auffallendes und pathognomonisches Verhaltensmerkmal der bilateralen Vestibulopathie bei Ratten, dass die Tiere eine anhaltende Hyperaktivität bzw. Hyperlokomotion entwickeln (GODDARD et al., 2008; AITKEN et al., 2017). Verhaltensdaten in diesem Rattenmodell ähnelten genau dem beschriebenen Phänomen (Abb. 15, 16).

Es wird vermutet, dass der Verlust des vestibulären Inputs in das Striatum das Gleichgewicht von dMSNs und iMSNs zugunsten des direkten Weges beeinträchtigen kann, wodurch die Fortbewegung aktiviert wird (STILES und SMITH, 2015). Aus theoretischer Sicht könnte eine

Hyperlokomotion nach bilateraler Vestibulopathie auf eine Hochregulierung von dMSNs oder eine Herunterregulierung von iMSNs schließen lassen. Veränderungen der D2-Rezeptor-Expression im Striatum wurden post BL bei der Ratte nicht festgestellt (STILES et al., 2012). Patienten mit chronischer bilateraler Vestibulopathie wiesen jedoch bilateral eine reduzierte D2/D3-Rezeptor-Verfügbarkeit im Striatum auf (JANSEN et al., 2014).

Wie sind nun also die Ergebnisse der dieser Studie in diesem Zusammenhang zu interpretieren? Auffallend ist, dass die Bereiche des frontalen Kortex und der Basalganglien während des gesamten Experiments einen relativ reduzierten rCGM zeigten. Es scheint angesichts der Hyperlokomotion wahrscheinlich, dass ein fehlender vestibulärer Input die lokomotorische Kontrolle vom frontalen Kortex über den indirekten Basalganglienweg reduziert und den direkten Basalganglienweg aktiviert. Die signifikante Zunahme der synaptischen Dichte im frontalen Assoziationskortex und Striatum könnte entweder als adaptive Reaktion auf dieses funktionelle Ungleichgewicht des direkten und indirekten Wegs oder als sekundärer maladaptiver Effekt aufgrund des hoch aktiven direkten Wegs gesehen werden. Da die Hyperlokomotion bestehen bleibt, scheint die synaptische Plastizität in den Basalganglien jedoch nicht ausreichend zu sein, um diese Verhaltensfehlregulation zu kompensieren.

### **3. Einfluss des Bewegungstrainings auf die adaptive Gehirnplastizität nach bilateraler vestibulärer Schädigung**

Multimodales körperliches Training ist die tragende Säule der Therapie bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie (HALL et al., 2016; SULWAY und WHITNEY, 2019). Die angewandten Prinzipien basieren auf neurophysiologischen Überlegungen und sind auf ein Training des VOR (Gewöhnungstraining), das Zusammenspiel multisensorischer Quellen zur Haltungskontrolle (sensorisches Perturbationstraining) und ein Training des dynamischen Gleichgewichts (Lokomotionstraining) zugeschnitten (WHITNEY und SPARTO, 2011; MELDRUM und JAHN, 2019). Während die Wirksamkeit dieser Übungen stark evidenzbasiert ist, wurde ihre Wirkungsweise auf die Gehirnfunktion und -struktur bisher völlig vernachlässigt (HILLIER und MCDONNELL, 2007). Die kortikale Reorganisation durch motorisches Training ist bei Schlaganfallpatienten gut dokumentiert (LUFT et al., 2004). Hieraus geht hervor, dass neue Trainingsmethoden auf Basis neurowissenschaftlicher Grundprinzipien, wie beispielsweise der motorischen Imagination, zum Therapieerfolg beitragen können (SHARMA et al., 2006; PAGE et al., 2009).



In dieser Studie wurde mit einem vergleichsweise einfachen Trainingsprogramm begonnen, das auf dem freiwilligen Einsatz von fest installierten Laufrädern basiert, um zu verstehen, wie diese Intervention das Verhalten, die Gehirnstruktur und die Funktion nach bilateraler vestibulärer Schädigung bei der Ratte beeinflussen kann. Motiviert wurde diese Auswahl durch die Tatsache, dass aktive Fortbewegung das multisensorische Feedback stimuliert und die motorische Kontrolle schult. Darüber hinaus wurde ein positiver Effekt des freiwilligen Laufradtrainings in verschiedenen neurologischen Krankheitsmodellen gezeigt (WANG et al., 2015; SATO et al., 2020). In dieser Studie wurde ein Effekt des Laufradtrainings auf das dynamische Gleichgewicht, gemessen an der Anzahl der Rotationen (Circling), mit einem Peak 1-5 Wochen post BL gefunden. Andere Marker des Bewegungsverhaltens wie Geschwindigkeit oder Bewegungsdauer blieben jedoch unverändert (Abb. 15, 16).

Dementsprechend wurden im Thalamus vorübergehende und subtile Veränderungen der synaptischen Dichte und des regionalen Glukosestoffwechsels gefunden (Abb. 14). Angesichts der Rolle des Thalamus für die multisensorische Anpassung und Haltungskontrolle ist es einleuchtend, dass die therapeutische Wirkung des Laufradtrainings durch diese Hirnregion vermittelt wurde. Veränderungen des  $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}/[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Uptakes in Hirnstamm-Zerebellum-Netzwerken und Frontal-Basalganglien-Schleifen wurden durch das Training post BL nicht beeinflusst. Der Nachweis eines Trainingseffekts auf die adaptive Plastizität und Gleichgewichtskontrolle bei BL ist vielversprechend, da dieser erste Hinweis auf ein potentiell neurobiologisches Korrelat der vestibulären Rehabilitation liefert. Die in dieser Studie dokumentierten eher leichten und vorübergehenden Effekte zeigen jedoch, dass ein stereotypes Training wie die Laufradbewegung wahrscheinlich nicht ausreicht, um dauerhafte und funktionsrelevante Effekte auf das Gleichgewicht und die Bewegungssteuerung im dreidimensionalen Raum zu induzieren. Zukünftige Studien könnten die Wirkung ausgefeilterer Trainingsprotokolle (z. B. visuelle Hinweise, Vibrationsfeedback, komplexere und variierende Bewegungen) sowohl auf die adaptive Gehirnplastizität als auch auf die Verhaltenserholung in vestibulären Tiermodellen genauer untersuchen (ZENNOU-AZOGUI et al., 1996; NECDET ARDIÇ et al., 2021).

## **VI. ZUSAMMENFASSUNG**

Zusammenfassend zeigt diese Studie das Potenzial einer [<sup>18</sup>F]UCB-H/[<sup>18</sup>F]FDG-Dual-Tracer-Anwendung, um strukturelle und funktionelle Plastizitätsmechanismen nach einer neuronalen Schädigung und therapeutische Effekte auf diese Mechanismen zu untersuchen. Eine Plastizität vom Typ „Form folgt Funktion“ wurde im Hirnstamm sowie in zerebellären Netzwerken gefunden, die dem Verlust des vestibulären Inputs am stärksten ausgesetzt waren. Eine Plastizität vom Typ „Funktion folgt Form“ trat hingegen in den Thalamuskernen auf, welche der multisensorischen Verarbeitung und Motorik gewidmet sind. Das Bewegungstraining hatte dabei einen leichten Einfluss auf das dynamische Gleichgewicht post BL, was mit Veränderungen der synaptischen Dichte und des Glukosestoffwechsels im Thalamus einherging.

Die läsionsinduzierte Plastizität stellt demnach keinen einheitlichen Prozess dar, sondern beinhaltet komplexe Struktur-Funktions-Beziehungen auf verschiedenen Gehirnebenen mit unterschiedlichen zeitlichen Verläufen. Ein verbessertes Verständnis dieser Prozesse könnte helfen, therapeutische Interventionen auf das optimale Zeitfenster zuzuschneiden und spezifische Netzwerke durch therapeutische Strategien zu verschiedenen Zeitpunkten anzusprechen.

## VII. SUMMARY

In conclusion, this study demonstrates the potential of a [<sup>18</sup>F]UCB-H/[<sup>18</sup>F]FDG dual tracer application to investigate structural and functional mechanisms of plasticity after neuronal damage and therapeutic effects on these mechanisms. A “form follows function” type of plasticity was found in the brainstem as well as cerebellar networks, which were most exposed to the loss of vestibular input.

In contrast, a “function follows form” type of plasticity was found in the thalamic nuclei, which are dedicated to multisensory processing and motor function. The locomotor training had a slight impact on the dynamic balance post BL, which was accompanied by changes in synaptic density and glucose metabolism in the thalamus.

Therefore, the lesion-induced plasticity is not a uniform process, but includes complex structure-function connections in various networks of the brain within different time scales. An improved understanding of these processes could help tailor therapeutic interventions to the optimal time window and target specific networks through therapeutic strategies at different time points.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Aitken P, Zheng Y, Smith PF. Ethovision™ analysis of open field behaviour in rats following bilateral vestibular loss. *Journal of Vestibular Research* 2017; 27: 89-101.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences* 1989; 12: 366-75.
- Alesch F, Kaiser I (2010) *Tiefe Hirnstimulation*. Springer
- Aravamuthan BR, Angelaki DE. Vestibular responses in the macaque pedunculo-pontine nucleus and central mesencephalic reticular formation. *Neuroscience* 2012; 223: 183-99.
- Avni R, Elkan T, Dror AA, Shefer S, Eilam D, Avraham KB, Mintz M. Mice with vestibular deficiency display hyperactivity, disorientation, and signs of anxiety. *Behavioural brain research* 2009; 202: 210-7.
- Bauser M, Lehmann L. *Positronen-Emissions-Tomographie: Biochemie im Bild. Chemie in unserer Zeit* 2012; 46: 80-99.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2018) *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. Springer-Verlag
- Beraneck M, Lambert FM. Impaired perception of gravity leads to altered head direction signals: what can we learn from vestibular-deficient mice? *Journal of neurophysiology* 2009; 102: 12-4.
- Beyer T (2004) *Vom Konzept und Aufbau eines PET Tomographen zur Notwendigkeit eines kombinierten PET/CT. RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. WS\_419\_2*
- Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007; 242: 360-85.
- Blum U, Hartmann T, Offenhäusser I. *Nuklearmedizin*. In: *Fachwissen MTRA*: Springer 2014: 281-312.
- Bock J. *Neuronale Plastizität. Selbstmanagement—Ressourcenorientiert: Grundlagen und Trainingsmanual für die Arbeit mit dem Zürcher Ressourcen Modell (ZRM)* 2014: 66-83.
- Brandt T, Dieterich M, Strupp M (2004) *Vertigo: Leitsymptom Schwindel*. Springer
- Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Schwindel: Ein häufiges Leitsymptom und multisensorisches Syndrom. In: *Vertigo—Leitsymptom Schwindel*: Springer 2013a: 1-35.
- Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Periphere vestibuläre Schwindelformen. In: *Vertigo—Leitsymptom Schwindel*: Springer 2013b: 37-78.
- Branner CE. *Cerebrale Zellproliferation und Mikrogliaaktivierung nach bilateraler Innenohrschädigung*. Diss. med. vet. 2020. Imu.
- Casale J, Browne T, Murray I, Gupta G. *Physiology, vestibular system*. StatPearls [Internet] 2020;
- Chen M-K, Mecca AP, Naganawa M, Gallezot J-D, Toyonaga T, Mondal J, Finnema SJ, Lin S-f, O'Dell RS, McDonald JW. Comparison of [11C] UCB-J and [18F] FDG PET in Alzheimer's disease: A tracer kinetic modeling study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2021: 0271678X211004312.
- Cherry SR, Dahlbom M (2006) *PET: physics, instrumentation, and scanners*. PET. 1-117
- Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME (2012) *Physics in nuclear medicine e-Book*. Elsevier Health Sciences

- Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *The Lancet Neurology* 2008; 7: 715-27.
- Claassen H. 9. Das Ohr. In: *Kompaktwissen Kopf-und Halsanatomie: De Gruyter* 2018: 151-62.
- Clarke A, Scherer H. *Das Gleichgewichtssystem und die räumliche Orientierung. Mensch-Leben-Schwerkraft-Kosmos. Verlag Günther Heimbach, Korntal-Münchingen* 2001: 254-68.
- Clarke A. Das vestibuläre System—eine Kurzbeschreibung. In: *Schwindel: Springer* 2007: 9-22.
- Clarke AH. Zur Funktionsprüfung der Otolithenorgane. In: *Der Gleichgewichtssinn: Springer* 2008: 3-15.
- Cong L. Psychosomatische Vorgänge. In: *Chinesische psychosomatische Medizin: Springer* 2015: 27-57.
- Cortese A, Tozza S, Yau WY, Rossi S, Beecroft SJ, Jaunmuktane Z, Dyer Z, Ravenscroft G, Lamont PJ, Mossman S. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain* 2020; 143: 480-90.
- Davis A, Moorjani P. The epidemiology of hearing and balance disorders. *Textbook of audiological medicine* 2003; 2003: 89-99.
- de Lahunta A, Glass E. Vestibular system: special proprioception. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology* 2009: 319.
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 2006; 29: 1359-67.
- Deecke L, Schwarz D, Fredrickson J. Vestibular responses in the rhesus monkey ventroposterior thalamus. II. Vestibulo-proprioceptive convergence at thalamic neurons. *Experimental brain research* 1977; 30: 219-32.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences* 1990; 13: 281-5.
- Demarin V, MOROVIĆ S. Neuroplasticity. *Periodicum biologorum* 2014; 116: 209-11.
- Deveze A, Bernard-Demanze L, Xavier F, Lavieille J-P, Elziere M. Vestibular compensation and vestibular rehabilitation. Current concepts and new trends. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2014; 44: 49-57.
- Dieterich M, Bauermann T, Best C, Stoeter P, Schlindwein P. Evidence for cortical visual substitution of chronic bilateral vestibular failure (an fMRI study). *Brain* 2007; 130: 2108-16.
- Dossel O (2016) *Bildgebende Verfahren in der Medizin: von der Technik zur medizinischen Anwendung. Morgan Kaufmann*
- Ernst A, Basta D (2014) *Vertigo-Neue Horizonte in Diagnostik und Therapie: 9. Hennig Symposium. Springer-Verlag*
- Estrada S, Lubberink M, Thibblin A, Sprycha M, Buchanan T, Mestdagh N, Kenda B, Mercier J, Provins L, Gillard M. [11C] UCB-A, a novel PET tracer for synaptic vesicle protein 2 A. *Nuclear medicine and biology* 2016; 43: 325-32.
- Eugène D, Deforges S, Vibert N, Vidal PP. Vestibular critical period, maturation of central vestibular neurons, and locomotor control. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1164: 180-7.
- Finnema SJ, Toyonaga T, Detyniecki K, Chen MK, Dias M, Wang Q, Lin SF, Naganawa M, Gallezot JD, Lu Y. Reduced synaptic vesicle protein 2A binding in temporal lobe

- epilepsy: A [11C] UCB-J positron emission tomography study. *Epilepsia* 2020; 61: 2183-93.
- Freytag C, Osterhage WW. Teilchenbeschleuniger. In: *Wie man Elementarteilchen entdeckt*: Springer 2016: 129-49.
- Garosi L. Vestibular disease in dogs and cats. In *Practice* 2007; 29: 151-7.
- Goddard M, Zheng Y, Darlington CL, Smith PF. Locomotor and exploratory behavior in the rat following bilateral vestibular deafferentation. *Behavioral neuroscience* 2008; 122: 448.
- Göttlich M, Jandl NM, Wojak JF, Sprenger A, von der Gablentz J, Münte TF, Krämer UM, Helmchen C. Altered resting-state functional connectivity in patients with chronic bilateral vestibular failure. *NeuroImage: Clinical* 2014; 4: 488-99.
- Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural plasticity* 2003; 10: 107-20.
- Haber S, Mcfarland NR. The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *The Neuroscientist* 2001; 7: 315-24.
- Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, Cass SP, Clendaniel RA, Fife TD, Furman JM, Getchius TS, Goebel JA, Shepard NT. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an evidence-based clinical practice guideline: from the American Physical Therapy Association Neurology Section. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 2016; 40: 124.
- Hamann K-F. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. *Hno* 2007; 55: 258-63.
- Hamann K-F. Vestibuläre compensation. *Hno* 2009; 57: 487-502.
- Heintze J. Radioaktivität. In: *Lehrbuch zur Experimentalphysik Band 1: Mechanik*: Springer 2014: 197-209.
- Herrero M-T, Barcia C, Navarro J. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System* 2002; 18: 386-404.
- Hillier SL, McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane database of systematic reviews* 2007;
- Hooker JM, Carson RE. Human positron emission tomography neuroimaging. *Annual review of biomedical engineering* 2019; 21: 551-81.
- Horowitz SS, Blanchard J, Morin LP. Medial vestibular connections with the hypocretin (orexin) system. *Journal of Comparative Neurology* 2005; 487: 127-46.
- Huggenberger S, Moser N, Schröder H, Cozzi B, Granato A, Merighi A. Großhirnrinde (Cortex cerebri). In: *Neuroanatomie des Menschen*: Springer 2019a: 105-18.
- Huggenberger S, Moser N, Schröder H, Cozzi B, Granato A, Merighi A. Thalamus und Epithalamus. In: *Neuroanatomie des Menschen*: Springer 2019b: 93-8.
- Huggenberger S, Moser N, Schröder H, Cozzi B, Granato A, Merighi A. Cerebellum (Kleinhirn). In: *Neuroanatomie des Menschen*: Springer 2019c: 73-84.
- Huggenberger S, Moser N, Schröder H, Cozzi B, Granato A, Merighi A. Basalganglien. In: *Neuroanatomie des Menschen*: Springer 2019d: 99-104.
- Huppert D, Brandt T. Dizziness and vertigo syndromes viewed with a historical eye. *Journal of neurology* 2018; 265: 127-33.
- Iordanova R, Reddivari AKR. Neuroanatomy, medulla oblongata. *StatPearls [Internet]* 2020;
- Issing W, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Vertigoheel® versus ginkgo biloba in the treatment of vertigo in an elderly population: a double-blinded, randomized, controlled clinical trial. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2005; 11: 155-60.

- Jacobs AH, Li H, Winkeler A, Hilker R, Knoess C, Rueger A, Galldiks N, Schaller B, Sobesky J, Kracht L. PET-based molecular imaging in neuroscience. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003; 30: 1051-65.
- Jalali MM, Gerami H, Saberi A, Razaghi S. The Impact of Betahistine versus Dimenhydrinate in the Resolution of Residual Dizziness in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 2020; 129: 434-40.
- Jansen NL, Feuerecker R, Becker-Bense S, Zwergal A, Wulff M, Xiong G, Wängler B, Cumming P, Bartenstein P, Dieterich M. Assessment of cerebral dopamine D<sub>2/3</sub>-receptors in patients with bilateral vestibular failure. *Journal of Vestibular Research* 2014; 24: 403-13.
- Jerono LAM. Test-Retest-Reliabilität von vibrationsausgelösten okulär vestibulär evozierten myogenen Potentialen (oVEMPs) unter der Ausnutzung von single sweeps. 2020;
- Johansen-Berg H. Structural plasticity: rewiring the brain. *Current Biology* 2007; 17: R141-R4.
- Jones DG. Human anatomy: A review of the science, ethics and culture of a discipline in transition. *Human Anatomy-Reviews and Medical Advances* 2017;
- Kahl-Scholz M, Vockelmann C. Physikalische Grundlagen. In: *Basiswissen Radiologie*: Springer 2017: 3-14.
- Käsmann-Kellner B. Nystagmus. *Der Ophthalmologe* 2016; 113: 253-74.
- Kent M, Platt SR, Schatzberg SJ. The neurology of balance: function and dysfunction of the vestibular system in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 2010; 185: 247-58.
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, Kreitzer AC. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 2010; 466: 622-6.
- Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 2008; 60: 543-54.
- Krieger H. Radioaktivität. In: *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*: Springer 2009: 90-157.
- La Fougere C, Zwergal A, Rominger A, Förster S, Fesl G, Dieterich M, Brandt T, Strupp M, Bartenstein P, Jahn K. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage* 2010; 50: 1589-98.
- Lacour M, Bernard-Demanze L. Interaction between vestibular compensation mechanisms and vestibular rehabilitation therapy: 10 recommendations for optimal functional recovery. *Frontiers in neurology* 2015; 5: 285.
- Lacour M, Helmchen C, Vidal PP. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend. *J Neurol* 2016; 263 Suppl 1: S54-64.
- Lai H, Tsumori T, Shiroyama T, Yokota S, Nakano K, Yasui Y. Morphological evidence for a vestibulo-thalamo-striatal pathway via the parafascicular nucleus in the rat. *Brain research* 2000; 872: 208-14.
- LeCouteur RA, Dip E. Vestibular disorders of dogs and cats. 2009;
- Lencer R, Sprenger A, Trillenber P. Smooth eye movements in humans: smooth pursuit, optokinetic nystagmus and vestibular ocular reflex. In: *Eye Movement Research*: Springer 2019: 117-63.
- Leschnik M, Breitfuss K. Diseases of the middle and inner ear in small animals. *Kleintierpraxis* 2014; 59: 85-99.
- Lindner M, Gosewisch A, Eilles E, Branner C, Krämer A, Oos R, Wolf E, Ziegler S, Bartenstein P, Brandt T. Ginkgo biloba extract EGb 761 improves vestibular compensation and

- modulates cerebral vestibular networks in the rat. *Frontiers in Neurology* 2019; 10: 147.
- Liu J, Liu J, Chen X, Liu Y. The benefits of betahistine or vestibular rehabilitation (Tetrax biofeedback) on the quality of life and fall risk in patients with Ménière's disease. *The Journal of Laryngology & Otology* 2020; 134: 1073-6.
- Luft AR, McCombe-Waller S, Whitall J, Forrester LW, Macko R, Sorkin JD, Schulz JB, Goldberg AP, Hanley DF. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292: 1853-61.
- Marek S, Siegel JS, Gordon EM, Raut RV, Gratton C, Newbold DJ, Ortega M, Laumann TO, Adeyemo B, Miller DB. Spatial and temporal organization of the individual human cerebellum. *Neuron* 2018; 100: 977-93. e7.
- McGarvie LA, MacDougall HG, Curthoys IS, Halmagyi GM. Spontaneous recovery of the vestibulo-ocular reflex after vestibular neuritis; long-term monitoring with the video head impulse test in a single patient. *Frontiers in neurology* 2020; 11: 732.
- Meldrum D, Jahn K. Gaze stabilisation exercises in vestibular rehabilitation: review of the evidence and recent clinical advances. *Journal of Neurology* 2019; 266: 11-8.
- Mennink LM, van Dijk JMC, van Dijk P. The cerebellar (para) flocculus: A review on its auditory function and a possible role in tinnitus. *Hearing Research* 2020: 108081.
- Merchant SR. Ototoxicity. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1994; 24: 971-80.
- Miall RC. Cerebellum: Anatomy and function. In: *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical*: Springer 2013: 1149-67.
- Michel O (2011) *Neue Klassifikation der vestibulären Symptome*. Springer
- Moser T, Zenner H-P. Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindung des Menschen. In: *Physiologie des Menschen*: Springer 2019: 712-20.
- Müllbacher W. Neuroplastizität. In: *Klinische Neuropsychologie*: Springer 2006: 513-27.
- Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SG, Gsell P-S, Riveros-Balta AX, Albrecht RA, Andersen H, Baric RS, Carroll MW, Cavaleri M. Animal models for COVID-19. *Nature* 2020; 586: 509-15.
- Nabulsi NB, Mercier J, Holden D, Carré S, Najafzadeh S, Vandergeten M-C, Lin S-f, Deo A, Price N, Wood M. Synthesis and preclinical evaluation of <sup>11</sup>C-UCB-J as a PET tracer for imaging the synaptic vesicle glycoprotein 2A in the brain. *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 57: 777-84.
- Necdet Ardiç F, Alkan H, Tümkaya F, Ardiç F. Effectiveness of whole-body vibration or biofeedback postural training as an add-on to vestibular exercises rehabilitation therapy in chronic unilateral vestibular weakness: A randomized controlled study. *Journal of Vestibular Research* 2021: 1-10.
- Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Current opinion in neurology* 2007; 20: 40-6.
- Ostertag H. Positronen-Emissions-Tomographie (PET): Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo-Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. *Physikalische Blätter* 1992; 48: 77-83.
- Pabst F, Machetanz J, Gerk U, Simonis G, Schellong S. Erkrankungen des peripher-vestibulären Systems. *Der Internist* 2015; 56: 36-40.
- Page SJ, Szaflarski JP, Eliassen JC, Pan H, Cramer SC. Cortical plasticity following motor skill learning during mental practice in stroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 2009; 23: 382-8.



- Pan L, Qi R, Wang J, Zhou W, Liu J, Cai Y. Evidence for a role of orexin/hypocretin system in vestibular lesion-induced locomotor abnormalities in rats. *Frontiers in neuroscience* 2016; 10: 355.
- Pickrell J, Oehme F, Cash W (1993) Ototoxicity in dogs and cats. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*. 42-9
- Podgoršak EB (2006) *Radiation physics for medical physicists*. Springer
- Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro-oncology* 2006; 8: 1-11.
- Raymond J, Ez-Zaher L, Demêmes D, Lacour M. Quantification of synaptic density changes in the medial vestibular nucleus of the cat following vestibular neurectomy. *Restorative neurology and neuroscience* 1991; 3: 197-203.
- Reiss, Reiss. Ototoxizität von Aminoglykosidantibiotika. *Praxis* 2003; 92: 127-33.
- Reiß M, Reiß G, Plontke SK, Leuwer R, Waldfahrer F. Ohr–Anatomie und physiologische Grundlagen. In: *Facharztwissen HNO-Heilkunde*: Springer 2021: 243-66.
- Ris L, Godaux E. Neuronal activity in the vestibular nuclei after contralateral or bilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. *Journal of neurophysiology* 1998; 80: 2352-67.
- Roseberry TK, Lee AM, Lalive AL, Wilbrecht L, Bonci A, Kreitzer AC. Cell-type-specific control of brainstem locomotor circuits by basal ganglia. *Cell* 2016; 164: 526-37.
- Rosser EJ. Causes of otitis externa. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2004; 34: 459-68.
- Sato C, Tanji K, Shimoyama S, Chiba M, Mikami M, Koeda S, Sumigawa K, Akahira K, Yamada J. Effects of voluntary and forced exercises on motor function recovery in intracerebral hemorrhage rats. *Neuroreport* 2020; 31: 189-96.
- Schaaf H, Hesse G, Hansen H-C (2019) *Elsevier Essentials Schwindel: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen*. Elsevier Health Sciences
- Schachern PA, Paparella MM, Goycoolea MV, Duvall AJ, Choo Y-B. The permeability of the round window membrane during otitis media. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 1987; 113: 625-9.
- Schädler S (2016) *Gleichgewicht und Schwindel: Grundlagen Untersuchung Therapie*. Elsevier Health Sciences
- Schaller B (2003) *Positronenemissions-Tomographie zur Darstellung der Pathophysiologie bei Erkrankungen des zentralen Nervensystemes*. *Swiss Medical Forum*. 545-8
- Schicha H, Schober O (2013) *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung; mit 66 Tabellen*. Schattauer Verlag
- Schmäl F. Klinik der vestibulären Gleichgewichtsstörungen. In: *Klinik der menschlichen Sinne*: Springer 2008: 127-31.
- Schmäl F. Diagnostik und Therapie peripher-vestibulärer Erkrankungen. In: *Vertigo-Neue Horizonte in Diagnostik und Therapie*: Springer 2014: 97-103.
- Schmidt RF. Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindung des Menschen. In: *Physiologie kompakt*: Springer 2001: 111-4.
- Schmiermund T. Maßeinheiten der Strahlung radioaktiver Stoffe. In: *Das Chemiewissen für die Feuerwehr*: Springer 2019: 353-63.
- Scholtz A-W, Glueckert R, Schrott-Fischer A. Wirkung von Transmittern im vestibulären System. In: *Der Gleichgewichtssinn*: Springer 2008: 169-81.
- Scholz J, Klein MC, Behrens TE, Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture. *Nature neuroscience* 2009; 12: 1370-1.

- Schumann S, Roesler MK, Schmeißer MJ. Klinische Anatomie des Parietal-und Okzipitallappens. *Zeitschrift für Epileptologie* 2021; 34: 5-10.
- Sciacca S, Lynch J, Davagnanam I, Barker R. Midbrain, pons, and medulla: Anatomy and syndromes. *Radiographics* 2019; 39: 1110-25.
- Selimoglu E. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Current pharmaceutical design* 2007; 13: 119-26.
- Serrano ME, Bahri MA, Becker G, Seret A, Germonpré C, Lemaire C, Giacomelli F, Mievis F, Luxen A, Salmon E. Exploring with [18F] UCB-H the in vivo Variations in SV2A Expression through the Kainic Acid Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Molecular imaging and biology* 2020; 22: 1197.
- Shahade A, De Jesus O. Opisthotonus. *StatPearls [Internet]* 2020;
- Sharma N, Pomeroy VM, Baron J-C. Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke* 2006; 37: 1941-52.
- Sharma N, Classen J, Cohen LG. Neural plasticity and its contribution to functional recovery. *Handbook of clinical neurology* 2013; 110: 3-12.
- Sherman SM. Thalamus. *Scholarpedia* 2006; 1: 1583.
- Siegert R, Klingmann C, Schwager K, Plontke SK, Kummer P, Waldfahrer F, Reiß M, Reiß G, Schick B, Iro H. Erkrankungen des Innenohrs und des Labyrinths einschließlich Laterobasis. In: *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Springer* 2021: 367-419.
- Small DL, Buchan AM. Animal models. *British medical bulletin* 2000; 56: 307-17.
- Smart K, Liu H, Matuskey D, Chen M-K, Torres K, Nabulsi N, Labaree D, Ropchan J, Hillmer AT, Huang Y. Binding of the synaptic vesicle radiotracer [11C] UCB-J is unchanged during functional brain activation using a visual stimulation task. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2021; 41: 1067-79.
- Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA, Markesbery WR. Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiology of aging* 2007; 28: 1075-87.
- Sokolova L, Hoerr R, Mishchenko T. Treatment of vertigo: a randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 and betahistine. *International journal of otolaryngology* 2014; 2014
- Spolidoro M, Sale A, Berardi N, Maffei L. Plasticity in the adult brain: lessons from the visual system. *Experimental brain research* 2009; 192: 335-41.
- Stiles L, Zheng Y, Darlington CL, Smith PF. The D2 dopamine receptor and locomotor hyperactivity following bilateral vestibular deafferentation in the rat. *Behavioural brain research* 2012; 227: 150-8.
- Stiles L, Smith PF. The vestibular–basal ganglia connection: Balancing motor control. *Brain research* 2015; 1597: 180-8.
- Stiles L, Zheng Y, Smith PF. The effects of electrical stimulation of the peripheral vestibular system on neurochemical release in the rat striatum. *PloS one* 2018; 13: e0205869.
- Stöcker W, Schlumberger W. Szintillator. In: *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Springer* 2019: 2251-2.
- Strenger T, Zenk J. Vorbereitung zur Facharztprüfung HNO. *Hno* 2020; 68: 283-90.
- Strupp M, Arbusow V, Dieterich M, Sautier W, Brandt T. Perceptual and oculomotor effects of neck muscle vibration in vestibular neuritis. Ipsilateral somatosensory substitution of vestibular function. *Brain: a journal of neurology* 1998; 121: 677-85.
- Strupp M, Brandt T. Leitsymptom Schwindel: Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2008; 105: 173-80.

- Strupp M, Brandt T. Peripheral vestibular disorders. *Current opinion in neurology* 2013; 26: 81-9.
- Strupp M, Kim J-S, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, Della Santina CC, Kingma H. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research* 2017; 27: 177-89.
- Strupp M, Długaiczek J, Ertl-Wagner BB, Rujescu D, Westhofen M, Dieterich M. Vestibular disorders: diagnosis, new classification and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2020; 117: 300.
- Sulway S, Whitney SL. Advances in vestibular rehabilitation. *Vestibular Disorders* 2019; 82: 164-9.
- Surges R, Schoch S, Elger C. Synaptisches Vesikelprotein 2A. *Zeitschrift für Epileptologie* 2012; 25: 215-21.
- Tanabe HC, Kubo D, Hasegawa K, Kochiyama T, Kondo O. Cerebellum: anatomy, physiology, function, and evolution. In: *Digital Endocasts: Springer* 2018: 275-89.
- Tascioglu AB. Brief review of vestibular system anatomy and its higher order projections. *Neuroanatomy* 2005; 4: 24-7.
- Taube JS. The head direction signal: origins and sensory-motor integration. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30: 181-207.
- Tee L, Chee N. Vestibular rehabilitation therapy for the dizzy patient. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 289-94.
- Tighilet B, Léonard J, Watabe I, Bernard-Demanze L, Lacour M. Betahistine treatment in a cat model of vestibular pathology: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Frontiers in Neurology* 2018; 9: 431.
- Toyonaga T, Smith LM, Finnema SJ, Gallezot J-D, Naganawa M, Bini J, Mulnix T, Cai Z, Ropchan J, Huang Y. In vivo synaptic density imaging with <sup>11</sup>C-UCB-J detects treatment effects of saracatinib in a mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Nuclear Medicine* 2019; 60: 1780-6.
- Treede R-D, Baumgärtner U. Das somatosensorische System. In: *Physiologie des Menschen: Springer* 2019: 644-65.
- Uemura EE (2015) *Fundamentals of canine neuroanatomy and neurophysiology*. John Wiley & Sons
- van Aalst J, Ceccarini J, Sunaert S, Dupont P, Koole M, Van Laere K. In vivo synaptic density relates to glucose metabolism at rest in healthy subjects, but is strongly modulated by regional differences. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2021: 0271678X20981502.
- Vignaux G, Chabbert C, Gaboyard-Niay S, Travo C, Machado M, Denise P, Comoz F, Hitier M, Landemore G, Philoxène B. Evaluation of the chemical model of vestibular lesions induced by arsanilate in rats. *Toxicology and applied pharmacology* 2012; 258: 61-71.
- Wagner Jr HN (1998) A brief history of positron emission tomography (PET). *Seminars in nuclear medicine*. 213-20
- Walther L, Hörmann K, Bloching M, Blödown A. Rezeptorfunktion der Bogengänge. *Hno* 2012; 60: 75-88.
- Walther LE, Hülse R, Lauer K, Wenzel A. Aktuelle Aspekte zur Ototoxizität. *Hno* 2015; 63: 315-26.
- Wang Z, Guo Y, Myers KG, Heintz R, Peng Y-H, Maarek J-MI, Holschneider DP. Exercise alters resting-state functional connectivity of motor circuits in parkinsonian rats. *Neurobiology of aging* 2015; 36: 536-44.

- Warnock GI, Aerts J, Bahri MA, Bretin F, Lemaire C, Giacomelli F, Mievis F, Mestdagh N, Buchanan T, Valade A. Evaluation of <sup>18</sup>F-UCB-H as a novel PET tracer for synaptic vesicle protein 2A in the brain. *Journal of Nuclear Medicine* 2014; 55: 1336-41.
- Wekerle H, Kojima K, Lannes-Vieira J, Lassmann H, Linington C. Animal models. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1994; 36: S47-S53.
- Westhofen M. Konzept der Klassifizierung und Therapie rezidivierender Labyrinthkrankungen. In: *Vertigo—Kontroverses und Bewährtes*: Springer 2011: 65-77.
- Whitney SL, Sparto PJ. Principles of vestibular physical therapy rehabilitation. *NeuroRehabilitation* 2011; 29: 157-66.
- Wierst R, Dierckx RA, Paans AM. The Cyclotron Production of Short-Lived Positron Emitting Radionuclides. In: *Trends On The Role Of Pet In Drug Development*: World Scientific 2012: 383-416.
- Wiest G. The origins of vestibular science. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015; 1343: 1-9.
- Wijesinghe R, Protti DA, Camp AJ. Vestibular Interactions in the Thalamus. *Front Neural Circuits* 2015; 9: 79.
- Wrigley PJ, Gustin SM, Macey PM, Nash PG, Gandevia SC, Macefield VG, Siddall P, Henderson LA. Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. *Cerebral Cortex* 2009; 19: 224-32.
- Würschig T, Kluge T, Heidel K, Sobiella M, Enghardt W. Ein Positronen-Emissions-Tomograph für die Ausbildung. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 2007; 17: 212-7.
- Yang S-H. Effects of Aquatic Exercise on Vestibulo-motor and Expression of GAP-43 in Diffuse brain Injury Rats. *The Journal of the Korea Contents Association* 2009; 9: 656-64.
- Zaragoza C, Gomez-Guerrero C, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio L, Lavin B, Mallavia B, Tarin C, Mas S, Ortiz A, Egido J. Animal models of cardiovascular diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011; 2011
- Zennou-Azogui Y, Xerri C, Leonard J, Tighilet B. Vestibular compensation: role of visual motion cues in the recovery of posturo-kinetic functions in the cat. *Behavioural brain research* 1996; 74: 65-77.
- Zimmermann R (2019) *Nuclear medicine: radioactivity for diagnosis and therapy*. EDP sciences
- Zingler V, Jahn K, Huppert D, Brandt T, Strupp M. Bilaterale Vestibulopathie. *Nervenheilkunde* 2009; 28: 13-7.
- Zosky G, Sly P. Animal models of asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2007; 37: 973-88.
- Zwergal A, Strupp M, Brandt T, Buttner-Ennever J. Parallel ascending vestibular pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1164: 51-9.
- Zwergal A, Schniepp R. Vestibuläre Kompensation. *Nervenheilkunde* 2010; 29: 648-53.

## **IX. DANKSAGUNG**

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. Andreas Zwergal, bedanken. Er hat mir stets unterstützend zur Seite gestanden und in mir nicht nur die Begeisterung für Neurootologie geweckt, sondern auch für die wissenschaftliche Arbeit über die Dissertation hinaus.

Ein besonderer Dank gilt zudem meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hermann Ammer, für die freundlichen Gespräche und die Betreuung der Dissertation sowie die Vertretung an der Tiermedizinischen Fakultät der Universität München.

Dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum danke ich für die finanzielle Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie.

Ein großer Dank geht an Frau Dr. Magdalena Lindner für die theoretische und praktische Einarbeitung und die Unterstützung bei meinen Experimenten. Neben dem fachlichen Austausch erinnere ich mich gerne an unsere Gespräche bei einer Tasse Tee und gemeinsame Abende zusammen mit Kollegen. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. Maximilian Grosch für die große Hilfe bei der Auswertung der PET-Daten, die geduldige Beantwortung von Fragen und seine stets positive und optimistische Herangehensweise.

Ich bedanke mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein für die Bereitstellung meines Arbeitsplatzes in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin.

Ein herzlicher Dank geht auch an Frau Prof. Dr. Sybille Ziegler für die stets wertvollen Anregungen, den interdisziplinären Austausch sowie das Korrekturlesen.

Zudem möchte ich mich herzlich bei dem Team der Radiochemie bedanken, ohne die die PET/CT-Messungen nicht hätten stattfinden können.

Ich danke außerdem Herrn PD Dr. Matthias Brendel, der sich stets die Zeit genommen hat, Fragen zu klären und wichtigen Input zu liefern.

Bei Frau Dr. Barbara von Ungern-Sternberg bedanke ich mich für die gute Organisation und Hilfe bei der Betreuung der Versuchstiere sowie die Beratung bei Tierversuchsanträgen. Ein großer Dank geht auch an Frau Rosel Oos für den unermüdlichen Einsatz bei den vielen PET/CT-Messungen, der stetigen Bemühung an ausreichend Radiotracer zu gelangen und die

Hilfe bei der Betreuung der Versuchstiere. Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Giovanna Palumbo für ihr Know-how bei technischen Problemen und der Unterstützung bei meinen Messungen.

Ein weiterer Dank geht an Maria Meindl dafür, dass sie stets ein offenes Ohr für mich hatte, für die Unterstützung bei dieser Doktorarbeit und die gegenseitige Motivation während unserer Projekte. Ebenfalls bedanke ich mich bei Karin Wind und Lea Kunze für den wissenschaftlichen Austausch und die gegenseitige Hilfe.

Ein ganz großer Dank geht außerdem an Joseph Banks, der mir stets den Rücken gestärkt und an mich geglaubt hat.

Zu guter Letzt geht ein besonderer Dank an meine Mutter, Ingrid Antons, für die Liebe und bedingungslose Unterstützung bei allem, was ich mir in den Kopf gesetzt hatte - auch wenn es bedeutete, für Studium und Doktorarbeit an das andere Ende des Landes ziehen zu müssen. Ich bedanke mich außerdem bei meiner Oma, Dorothea Antons, die den Beginn dieses Promotionsvorhabens noch miterleben konnte und mit der ich diesen Moment gerne geteilt hätte.

Euch beiden ist diese Arbeit gewidmet.