

---

**Funktionelle Reorganisation  
der vestibulo-okulären Reflexe  
nach einer peripheren vestibulären Läsion:  
eine tierexperimentelle Studie am Frosch**

---

**Dr. rer. nat. Martin Gregor Rohregger**



**Aus dem Physiologischen Institut  
der Ludwig–Maximilians–Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Ulrich Pohl**

---

**Funktionelle Reorganisation  
der vestibulo-okulären Reflexe  
nach einer peripheren vestibulären Läsion:  
eine tierexperimentelle Studie am Frosch**

---

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

**vorgelegt von  
Dr. rer. nat. Martin Gregor Rohregger**

**aus  
Bozen (Italien)**

**2005**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. N. Dieringer**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Büttner**

**Mitberichtersteller: Prof. Dr. A. Berghaus  
Prof. Dr. H. Künzle**

**Mitbetreuung durch  
promovierten Mitarbeiter —**

**Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt**

**Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2005**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>9</b>
2.1	Versuchstiere und deren Präparation . . . . .	9
2.1.1	Läsion des Ramus anterior des VIIIten Hirnnerven . . . . .	9
2.1.2	Vorbereitung für den Versuch . . . . .	9
2.2	Versuchsaufbau . . . . .	11
2.3	Koordinatensysteme und Winkelkonventionen . . . . .	12
2.4	Stimulation . . . . .	14
2.4.1	Horizontale, vertikale und rampenförmige Translation . . . . .	14
2.4.2	Sinusförmige Rotation - Kanalebenen und Nullpunkte . . . . .	15
2.4.3	Lineare und anguläre Beschleunigungsimpulse . . . . .	16
2.5	Datenaufnahme und -verarbeitung . . . . .	17
2.6	Allgemeine Auswertung der Messdaten . . . . .	18
2.6.1	Bestimmung der Latenzzeit nach Beschleunigungsimpulsen . . . . .	18
2.6.2	Auswertung einer Einzelmessung . . . . .	19
2.6.3	Auswertung einer Experimentserie . . . . .	20
2.7	Spezielle Auswertung der Messdaten . . . . .	20
2.7.1	Kriterium für die Einteilung der chronisch lädierten Tiere . . . . .	20
2.7.2	Nullpunkttechnik . . . . .	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1	Unterscheidung zwischen einer peripheren Reinnervierung und einer zentralen Reorganisation als Ursache für das Auftreten von bestimmten Abduzensantworten . . . . .	26
3.1.1	Sensitivität der Abduzensantworten auf lineare Beschleunigung . . . . .	27
3.1.2	Latenzzeiten der Antworten auf lineare Beschleunigungsimpulse . . . . .	31
3.1.3	Sensitivität der Abduzensantworten und Antwortlatenzen bei angulärer Beschleunigung . . . . .	33
3.1.4	Latenzzeiten der Antworten auf anguläre Beschleunigungsimpulse . . . . .	35

3.1.5	Auftreten der Abduzensantworten aufgrund peripherer Regeneration oder zentraler Reorganisation? . . . . .	35
3.2	Räumliche Organisation der Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven nach einer zentralen Reorganisation . . . . .	36
3.2.1	Räumliche Orientierung der Antworten bei linearer Beschleunigung .	36
3.2.2	Räumliche Orientierung der Antworten bei angulärer Beschleunigung	41
3.3	Räumliche Organisation der Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven nach einer peripheren Reinnervierung . . . . .	46
3.3.1	Räumliche Orientierung der Antworten bei linearer Beschleunigung .	46
3.3.2	Räumliche Orientierung der Antworten bei angulärer Beschleunigung	46
3.4	Räumliche Organisation der Antworten im ipsiläsionalen Abduzensnerven bei chronischen Ra-Fröschen . . . . .	49
3.4.1	Räumliche Orientierung der Antworten bei linearer Beschleunigung .	49
3.4.2	Räumliche Orientierung der Antworten bei angulärer Beschleunigung	49
3.5	Ursprung der makulären Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven bei chronischen Ra-Fröschen . . . . .	51
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>57</b>
4.1	Regeneration des VIIIten Hirnnerven nach einer Läsion . . . . .	58
4.2	Reorganisation des vestibulo-okulären Reflexes nach einer vestibulären Läsion	60
4.3	Postläsionale Veränderungen bei anderen Tiergattungen und in anderen Sinnessystemen . . . . .	64
4.4	Therapeutische Ansätze unter Berücksichtigung kortikaler Reorganisation . .	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>A</b>	<b>Anhang: Bestimmung der Latenzzeit</b>	<b>71</b>
<b>B</b>	<b>Anhang: Berechnung der Bestantwortrichtung</b>	<b>73</b>
B.1	Theoretische Grundlagen . . . . .	73
B.2	Die MAD im kopffesten Koordinatensystem . . . . .	74
B.3	Transformation: Kopffeste Koordinaten und Bogengangskoodinaten . . . . .	75
<b>C</b>	<b>Anhang: Positionierung des Tieres</b>	<b>77</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>87</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>89</b>
	<b>Publikationen</b>	<b>91</b>

# Abbildungsverzeichnis

1	Schematische Darstellung des drei-neuronalen Reflexbogens beim linearen und angulären vestibulo-okulären Reflex (IVOR und aVOR) . . . . .	2
2	Blick auf den VIIIten Hirnnerven des Frosches nach Eröffnung des membranösen Labyrinths und dessen schematische Darstellung . . . . .	10
3	Zweiachsiges Gestell und Drehplatte zur Positionierung des Tieres und zur angulären Stimulation . . . . .	11
4	Schlitten zur Linearbeschleunigung des Frosches . . . . .	12
5	Koordinatensysteme des Frosches und Winkelkonventionen bei linearer Beschleunigung . . . . .	13
6	Winkelkonventionen bei Rotationsexperimenten um eine erdvertikale Achse	15
7	Multiple Aktionspotentiale in einem Augenmuskelnerven während sinusförmiger linearer Horizontalbeschleunigung von 0,5 Hz . . . . .	17
8	Bestimmung der Latenzzeit bei einem linearen Beschleunigungsimpuls . . . . .	19
9	Abduzensantworten wurden bei einem intakten und einem chronisch lädierten Ra-Frosch während horizontaler sinusförmiger linearer Beschleunigung unterschiedlicher Reizstärke aufgezeichnet . . . . .	28
10	Vergleich der Empfindlichkeit von Abduzensantworten bei intakten und chronisch lädierten Ra-Fröschen während horizontaler sinusförmiger linearer Stimulation unterschiedlicher Reizstärke . . . . .	30
11	Vergleich der Abduzensantworten auf horizontale sinusförmige lineare Beschleunigung vor und unmittelbar nach Labyrinthektomie auf der ipsilateralen Seite . . . . .	32
12	Vergleich der Empfindlichkeit von Abduzensantworten bei intakten und chronisch lädierten Ra-Fröschen während horizontaler sinusförmiger angulärer Stimulation unterschiedlicher Reizstärke . . . . .	34
13	Größe und Phasenlage der Abduzensantworten als Funktion der statischen Kopfposition während horizontaler linearer sinusförmiger Oszillation bei einem Kontrolltier und bei einem chronischen Ra-Frosch ohne utrikuläre Reinnervierung . . . . .	37

14	Abduzensantworten als in Abhängigkeit der statischen Kopfposition während linearer sinusförmiger Oszillation entlang einer schiefen Ebene bei einem Kontrolltier und bei einem chronischen Ra-Frosch ohne utrikuläre Reinnervierung . . . . .	39
15	Vektororientierung der Beschleunigungsrichtungen, entlang derer durch eine lineare Beschleunigung maximale Antworten ausgelöst werden konnten	40
16	Größe und Phasenlage der Abduzensantworten als Funktion der statischen Kopfposition während erdhorizontaler angulärer sinusförmiger Oszillation bei Kontrolltieren und bei einem chronischen Ra-Frosch ohne utrikuläre Reinnervierung . . . . .	42
17	Vektororientierung der errechneten Beschleunigungsachsen, entlang derer durch eine Rotation maximale Antworten im abgeleiteten Abduzensnerven ausgelöst werden konnten . . . . .	44
18	Vektororientierung der Beschleunigungsrichtungen, entlang derer durch eine lineare Beschleunigung maximale Antworten ausgelöst werden konnten	47
19	Vektororientierung der errechneten Beschleunigungsachsen, entlang derer durch eine Rotation maximale Antworten im abgeleiteten Abduzensnerven ausgelöst werden konnten . . . . .	48
20	Vektororientierung der Beschleunigungsrichtungen, entlang derer durch eine lineare Beschleunigung maximale Antworten ausgelöst werden konnten	50
21	Vektororientierung der errechneten Beschleunigungsachsen, entlang derer durch eine Rotation maximale Antworten ausgelöst werden konnten . . . . .	50
22	Ursprung der afferenten vestibulären Signale, die bei intakten Tieren den gegenüber liegenden Abduzensnerven bzw. bei chronischen Ra-Fröschen ohne utrikuläre Reinnervierung den kontraläsionalen Abduzensnerven aktivierten . . . . .	52
23	Vergleich der Antworten im linken Abduzensnerven während linearer Beschleunigung vor und unmittelbar nach Durchtrennung des rechten N. VIII bei einem Tier, bei dem 2 Monate zuvor der rechte Ramus anterior durchtrennt worden war . . . . .	54
24	Bestimmung der Latenzzeit bei einem linearen stufenförmigen Reiz . . . . .	72

# Tabellenverzeichnis

1	Mittlere Sensitivitäten und Antwortlatenzen der Abduzensantworten bei <i>linearer</i> Beschleunigung (Mittelwert $\pm$ SD). . . . .	31
2	Mittlere Sensitivitäten und Antwortlatenzen der Abduzensantworten bei <i>angulärer</i> Beschleunigung (Mittelwert $\pm$ SD). . . . .	35
3	Vektororientierungen der Richtung der linearen Beschleunigung, die maximale Antworten im linken Abduzensnerven bei intakten Tieren und chronischen Ra-Fröschen auslöste, bezogen auf die Körperlängsachse und auf die Ebene der horizontalen Bogengänge. . . . .	55
4	Vektororientierungen der Achse der angulären Beschleunigung, die maximale Antworten im linken bzw. rechten Abduzensnerven bei intakten Tieren und chronischen Ra-Fröschen auslöste, bezogen auf das körperfeste und auf das Bogengangskordinatensystem. LA-RP, RA-LP bzw. RH-LH kennzeichnen die Ebenen, die vom linken anterior vertikalen und rechten posterior vertikalen, vom rechten anterior vertikalen und linken posterior vertikalen bzw. vom rechten und linken horizontalen Bogengang gebildet werden. . . . .	56



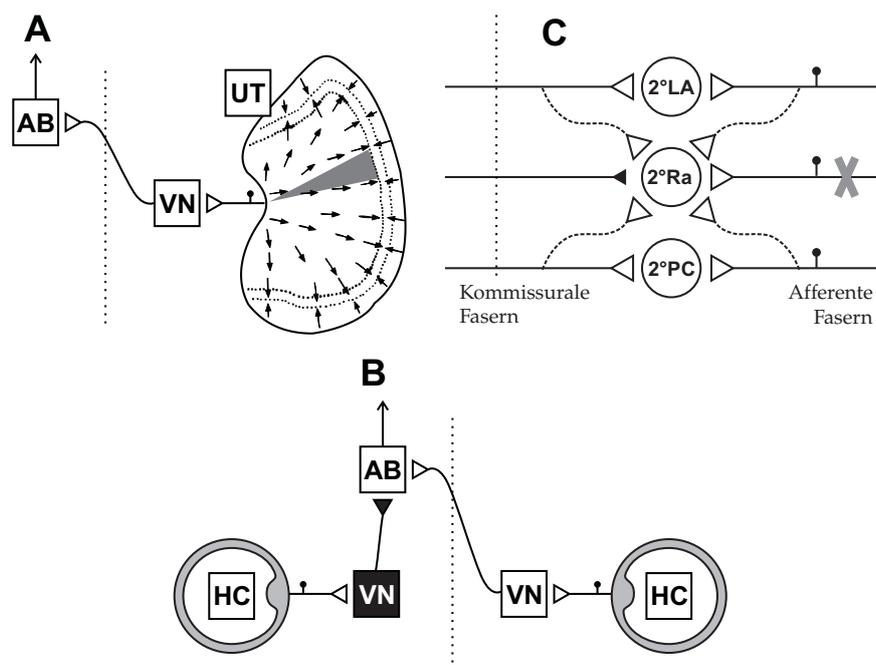
# 1 Einleitung

Die Sinnesorgane des Labyrinths registrieren die Lage und die Beschleunigungen des Kopfes. Die drei Bogengänge (horizontaler, vertikaler anteriorer und vertikaler posteriorer Bogengang) detektieren Drehbeschleunigungen, während Utrikel und Sakkulus die Kopfposition und Linearbeschleunigungen registrieren. Afferente Signale dieser Organe projizieren über den VIIIten Hirnnerven auf Neurone der vestibulären Kerne des Hirnstammes. Ein Teil dieser Kernneurone projiziert direkt auf kontralaterale Motoneurone von Augenmuskeln und bildet so einen drei-neuronalen Reflexbogen (Szentágothai, 1950) als Basis für den linearen vestibulo-okulären (IVOR, Abb. 1 A) bzw. für den angulären vestibulo-okulären Reflex (aVOR, Abb. 1 B). Diese Reflexe sorgen für kompensatorische Augenbewegungen bei passiven Kopfbewegungen, um das retinale Abbild der Umwelt möglichst stabil zu halten. Neben den vestibulo-okulären Verbindungen gibt es eine Reihe weiterer Verschaltungen der vestibulären Signale (vgl. hierzu Leigh und Brandt, 1993): Vestibulo-spinale Bahnen sind zentrale Leitungsbahnen bei posturalen Reflexen (Brandt und Dieterich, 1993; Norre, 1990). Cortikale Verbindungen ermöglichen u. a. eine räumliche Wahrnehmung und die bewusste Verarbeitung von vestibulären Signalen (Brandt und Dieterich, 1994, 1999). Selbst das vegetative Nervensystem wird von vestibulären Signalen maßgeblich beeinflusst (Dieterich, 2004).

Eine einseitige irreversible Läsion in diesem Sinnessystem, wie sie typischerweise bei einem traumatischen Abriss des VIIIten Hirnnerven oder nach einer operativen Entfernung eines Schwannoms des N. vestibularis auftritt, führt zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des Wohlbefindens. Es treten Übelkeit, Erbrechen, Drehschwindel mit Oszillopsien, Spontannystagmen, Fallneigung und posturale Fehlhaltungen auf (Brandt, 1999). Nach einigen Tagen bessern sich die Symptome merklich, ohne dass die peripher-vestibuläre Funktion wiederhergestellt ist (Brookes et al., 1994). Selbst im Falle einer vestibulären Neuritis, bei der eine Wiederherstellung der peripheren vestibulären Funktion prinzipiell möglich ist, ist die periphere Erholung oft nur unvollständig (Bergeniuss und Perols, 1999).

Für die Besserung der Beschwerden sind mehrere Mechanismen verantwortlich. Zum einen

## 1 Einleitung



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des drei-neuronalen Reflexbogens beim linearen und angulären vestibulo-okulären Reflex (IVOR und aVOR). **A:** Die Signale von Haarzellen aus dem grau hinterlegten Bereich des rechten Utrikels (UT) projizieren über vestibuläre Kernneurone (VN) auf Motoneurone des linken Abduzensnervens (AB). Die Darstellung des Utrikels und die Orientierung der Haarzellen wurde von Baird und Schuff (1994) übernommen. **B:** Erregende Signale aus dem rechten horizontalen Bogengang (HC) projizieren über vestibuläre Kernneurone (VN) auf Motoneurone des linken Abduzensnervens (AB). Gleichzeitig gibt es eine hemmende Verbindung des linken horizontalen Bogengangs auf Motoneurone des linken Abduzensnervens (*push-pull*-artigen Organisation des aVOR). Kommissurale Verbindungen zwischen den beiden vestibulären Kernen sind der Übersichtlichkeit halber nicht eingezeichnet. **C:** Zwei Monate nach dieser selektiven Läsion des Ramus Anterior des N. VIII (Ra-Nervenast) breiten sich die Signale von aktiven vestibulären Afferenzen (LA: Lagena, entspricht dem Sakkulus bei Säugern und PC: posterior vertikaler Bogengang) auf jene Neurone (2°Ra) aus, die keinen aktiven afferenten Eingang mehr besessen haben (gestrichelte Linien). Die Mittellinie ist jeweils als gepunktete Linie dargestellt.

besteht die Möglichkeit, die fehlende vestibuläre Funktion durch stärkere Gewichtung anderer Sinnessysteme, wie z. B. das optische oder das propriozeptive System, zu ersetzen (Strupp et al., 1998a, 2001). Zum anderen findet eine zentrale Reorganisation nach einer Läsion statt: Schon Bechterew (1883) erkannte, dass diese Erholung als Reaktion auf eine vestibuläre Dysbalance auf einer zentralen Änderung beruht, bei der das noch intakt verbliebene Gleichgewichtsorgan eine wichtige Rolle spielt.

Die genauen Mechanismen oder Prinzipien, denen eine Reorganisation nach einer Läsion zu Grunde liegt, sind nur ansatzweise verstanden. In Tierversuchen wurden bislang bei verschiedenen Vertebraten zwei verschiedene Reaktionen auf zellulärer Ebene im Anschluss an eine operative Durchtrennung des VIIIten Hirnnerven festgestellt:

Einerseits wurden nach einer vestibulären Läsion bei sekundären vestibulären Kernneuronen (im Folgenden 2° VN genannt) Änderungen von intrinsischen Membraneigenschaften gefunden (Cameron und Dutia, 1997; Vibert et al., 1999a,b; Beraneck et al., 2003, 2004). Durch derartige Mechanismen können 2° VN beispielsweise ihre Empfindlichkeit für verbleibende Eingänge steigern. Andererseits wurden Änderungen in den Netzwerkeigenschaften, insbesondere der synaptischen Verschaltungen von 2° VN auf der Seite der Läsion gefunden (Dieringer und Precht, 1977, 1979; Goto et al., 2000, 2001, 2002).

In oben zitierten Studien sind verschiedene Vertebratenspezies untersucht worden. Ein Vergleich des Studien untereinander ist deshalb gerechtfertigt, weil der VOR ein phylogenetisch alter Reflex ist, der bei vielen Vertebraten eine ähnliche Organisation aufweist. Mehrere Studien konnten bislang belegen, dass sich der Reflex zwar in seinen Details zwischen den verschiedenen Spezies unterscheidet, dass jedoch grundlegende Prinzipien wie die räumliche Abstimmung (Ezure und Graf, 1984a,b; Simpson und Graf, 1981) und die Verschaltung in vestibulären Kernen (Kasahara und Uchino, 1974; Straka et al., 1997; Wilson und Felpel, 1972) sowie die Netzwerkorganisation (Ezure und Graf, 1984a,b; Pantle und Dieringer, 1998; Rohregger und Dieringer, 2002) gleich bleiben.

Ein geeignetes Modell, um Änderungen nach einer peripheren Läsion im vestibulären System zu untersuchen, bietet der vestibulo-okuläre Reflex des Frosches, da eine Reihe von technischen Vorteilen die Untersuchungen an diesem Modell besonders begünstigen:

- Das Gehirn des Frosches lässt sich gut isolieren. Dieses Präparat bleibt *in-vitro* über Tage hinweg funktionstüchtig und ermöglicht dadurch elektrophysiologische und pharmakologische Studien (vgl. beispielsweise Straka und Dieringer, 1993; Straka et al., 1994).
- Die vestibulären Organe beim Frosch sind operativ gut zugänglich, da sie sich in einer Knochenblase befinden. Dadurch können gezielt selektive Läsionen der vestibulären Endorgane gesetzt werden (vgl. Goto et al., 2000, 2001, 2002).
- Bei *in-vivo* Experimenten zur Untersuchung der VOR lässt sich ein Augenmuskelnerv stabil an einer Metallelektrode fixieren, sodass Ableitungen von mehreren Axonen über mehrere Stunden hinweg möglich sind (vgl. Wadan und Dieringer, 1994; Pantle et al., 1995; Pantle und Dieringer, 1998; Rohregger und Dieringer, 2002), selbst dann, wenn das Tier unterschiedlichen Rotations- und Translationsbeschleunigungen ausgesetzt ist.

## 1 Einleitung

Neben diesen technischen Vorteilen ist die Organisation des VOR des Frosches bei intakten Tieren bereits sehr gut untersucht: Zum einen sind die räumlichen Richtungen der Bestantworten des IVOR und des aVOR bei gesunden Kontrolltieren für verschiedene Augenmuskelnerven bekannt (Rohregger und Dieringer, 2002). Bei intakten Tieren sind diese beiden Reflexe räumlich derart aufeinander abgestimmt, dass sie sich bestmöglich unterstützen (Rohregger und Dieringer, 2002). Zum anderen sind die mono- und disynaptischen Konvergenzmuster von afferenten und kommissuralen Signalen aus den Bogengangs- und Makulaorganen auf zentrale vestibuläre Neurone bei diesem Modell sehr genau bekannt (Straka et al., 1997, 2002; Straka und Dieringer, 2000, 2004). Diese Informationen liefern somit eine solide Grundlage, um Vergleiche zwischen den Daten intakter Frösche und denen von chronisch lädierten Fröschen zu machen.

Diese Kenntnisse der genauen Konvergenzmuster ermöglichten Experimente, bei denen ein möglicher Wettbewerb zwischen den Terminalen von intakten und axotomierten afferenten Fasern um synaptische Kontakte zu 2° VN studiert wurde. Anstelle der Durchtrennung des gesamten N. VIII wurde nur der Ramus anterior (im Folgenden Ra-Nerv genannt) lädiert. Bei einer peripheren Läsion dieses Nervenastes überleben alle zentralen Projektionen der afferenten vestibulären Fasern. Aber nur ein Teil der afferenten vestibulären Fasern – diejenigen im Ramus posterior – bleiben elektrisch aktiv, während die Fasern im Ra-Nerven elektrisch inaktiv werden. Im Detail sind es die Afferenzen des anterioren vertikalen und des horizontalen Bogengangs sowie des Utrikels, die inaktiviert werden. Zwei Monate nach dieser selektiven Läsion des Ra-Nervenastes wurde festgestellt, dass sich die Signale von aktiven vestibulären Afferenzen auf jene Neurone ausbreiteten, die keinen aktiven afferenten Eingang mehr besessen haben (siehe Abb. 1 C; im Folgenden werden diese Neurone 2° Ra-Neurone genannt). Gleichzeitig wurde aber auch festgestellt, dass die Terminale von inaktiven afferenten Fasern nicht verdrängt wurden, sondern aufrechterhalten bleiben. Zusätzlich wurde noch eine Ausbreitung von erregenden kommissuralen vestibulären Fasern festgestellt, wie sie in Abb. 1 C dargestellt ist (Goto et al., 2000, 2001, 2002).

Die Veränderungen bei chronischen Ra-Fröschen (d. h. ca. 2 Monate nach einer Ra-Nervdurchtrennung) können für die 2° Ra-Neurone als vorteilhaft angesehen werden: Einerseits dienen sie dazu, die Ruheentladungsrate in disfazilitierten 2° Ra-Neuronen wiederherzustellen, andererseits reduzieren sie die bilaterale Asymmetrie in der spontanen Entladungsrates der vestibulären Neurone und drittens erlauben sie eine höhere Modulationsbreite für verbleibende Eingänge. Die zusätzlichen vestibulären Eingänge auf disfazilitierte 2° Ra-Neurone verändern aber auch deren räumliche Antworteigenschaften. Diese Konsequenz ist von erheblicher funktioneller Bedeutung: Wenn die synaptische Stärke der zusätzlichen

Eingänge stark genug ist und die Projektionsmuster der Axone der 2° Ra-Neurone gleich bleiben, sollten sich vestibulo-okuläre Reflexe mit einem inadäquaten räumlichen Verhalten und eine ungenügende Konjugation der beiden Augen entwickeln.

Der Veränderungen beim IVOR sind dabei von besonderer Bedeutung. Bei Linearbeschleunigungen werden die Antworten im Abduzensnerven von einem sektorförmigen Bereich des kontralateralen Utrikels erzeugt (Wadan und Dieringer, 1994, Abb. 1 A). Dieser Teil des vestibulo-okulären Reflexes ist – verglichen mit dem aVOR – einfacher organisiert, da nur die gekreuzte erregende Komponente von funktioneller Bedeutung ist. Eine ungekreuzte Hemmung wie sie beim aVOR vorkommt existiert nicht. Der IVOR weist somit keine *push-pull*-artigen Organisation auf (Rohregger und Dieringer, 2002). Als Konsequenz konnte beobachtet werden, dass akut nach einer einseitigen Labyrinthektomie die Motoneurone der Gegenseite nicht mehr auf Linearbeschleunigungen reagierten (Rohregger und Dieringer, 2002). Sollte sich der Reflex wieder erholen, kann davon ausgegangen werden, dass die Signale vom verbleibenden intakten Utrikel stammen und über kommissurale Verbindungen auf 2° Ra-Neurone vermittelt werden (Abb. 1 C). Die Polarisation der Haarzellen auf der utrikulären Makula erstreckt sich über 360° (vgl. die Darstellung des Utrikels in Abb. 1 A). Die Richtung der Bestantwort bei einem reorganisierten Reflex kann folglich in jede beliebige Richtung der horizontalen Ebene zeigen. Vertikale Beschleunigungen modulieren bei gesunden Kontrolltieren die Aktivität im Abduzensnerven nicht (Rohregger und Dieringer, 2002). Ein möglicher Beitrag der Lagena, dem vertikal orientierten Otolithenorgan des Frosches, das funktionell dem Sakkulus bei Säugern äquivalent ist (siehe Caston et al., 1977; Straka et al., 2002), konnte ausgeschlossen werden. Da der Nervenast der Lagena durch die Ra-Läsion jedoch intakt blieb, ist eine Expansion dieser Nervenfasern auf disfasilierte 2° Ra-Neurone denkbar, sodass ein Beitrag der Lagena zum IVOR entstehen könnte (Abb. 1 C).

Im Gegensatz zum IVOR ist der aVOR komplexer organisiert. Der Reflex weist eine *push-pull*-Organisation auf: Neben der gekreuzten erregenden Komponente existiert auch eine ungekreuzte hemmende Komponente (Pantle und Dieringer, 1998; Rohregger und Dieringer, 2002, Abb. 1 B). Zusätzlich bekommt der Abduzensnerv in einem geringeren Anteil Eingänge vom gegenüberliegenden anterioren vertikalen Bogengang (Pantle und Dieringer, 1998). Akut nach einer Läsion des Ra-Nerven ist der aVOR anders als der IVOR noch zum Teil erhalten. Durch die ungekreuzte Hemmung besteht weiterhin eine Modulation der Aktivität im Abduzensnerven (Rohregger und Dieringer, 2002). Der Reflex ist somit bei einem akut lädierten Tier zwar deutlich eingeschränkt, aber in seiner räumlichen Charakteristik wegen der noch bestehenden ungekreuzten Hemmung teilweise erhalten. Es

## 1 Einleitung

stellt sich nun die Frage, wie sich dieser Sachverhalt auf den Reorganisationsprozess auswirkt. Denkbar wäre, dass die noch bestehende ungekreuzte Hemmung stärker gewichtet wird. Eine Erregung im Abduzensnerven bei einer rotatorischen Kopfbewegung könnte dann dadurch zustande kommen, dass bei einer Kopfdrehung zur Seite der Läsion hin das Wegfallen der Hemmung zu einer Aktivierung im Abduzensnerven führt. In diesem Falle bliebe die räumliche Charakteristik des aVOR weitgehend erhalten: Der Abduzensnerv wäre durch Rotationen in der Ebene der horizontalen Bogengänge aktivierbar. Ebenso könnten aber Signale aus noch intakt bleibenden Bogengangsnerven – wie die des posterioren vertikalen Bogengangs oder der gegenüber liegenden Bogengänge – auf disfazilitierte 2° Ra-Neurone expandieren (Abb. 1 C), sodass räumlich inadäquate Antworten im Abduzensnerven entstehen könnten.

Bei einer unilateralen Labyrinthektomie (UL) werden alle Endorgane entfernt; bei einer Läsion des Ramus anterior verbleiben die Endorgane hingegen *in situ*. Im Gegensatz zu einer UL kann hierbei eine Reinnervierung der vestibulären Endorgane durch nachwachsende Nervenfasern stattfinden und muss auch erwartet werden (Goto et al., 2002). Diese Tatsache kann ausgenutzt werden, um eine Reversibilität der postläsionalen synaptischen Organisation zu testen: dazu werden die Richtungen der Bestantworten des Abduzensnerven von chronischen Ra-Fröschen mit und ohne funktionelle Reinnervierung der utrikulären Makula verglichen.

Vor diesem Hintergrund konnten eine Reihe von Veränderungen in der Organisation des IVOR und des aVOR zwei Monate nach einer einseitigen Ra-Nervenläsion erwartet werden. Die Erwartungen und die ihnen zugrunde liegenden Hypothesen wurden z. T. in dieser Studie überprüft und werden abschließend zusammenfassend aufgeführt:

1. Wenn eine funktionelle Erholung der Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven bei horizontaler Linearbeschleunigung auftritt, resultiert diese entweder aus einer peripheren Reinnervierung des Utrikels auf der lädierten Seite (Regeneration des durchtrennten Nervenastes) oder aus einer Ausbreitung von utrikulären Signalen der intakten Seite über kommissurale Fasern auf 2° VN der lädierten Seite (Reorganisation kommissuraler Eingänge).
2. Eine Unterscheidung zwischen einer funktionellen Erholung aufgrund einer Nervenregeneration oder aufgrund einer zentralen Reorganisation sollte anhand von Unterschieden in der Sensitivität und in der Latenzzeit der vestibulär ausgelösten Abduzensantworten möglich sein.

3. Im Falle einer zentralen Reorganisation sollte die räumliche Richtung der Bestandworten im ipsiläsionalen Abduzensnerven unverändert bleiben. Im kontraläsionalen Abduzensnerven kann eine vertikale Antwortkomponente auftreten, die beim IVOR bei intakten Tieren fehlt und beim aVOR in einer anderen Raumebene liegt.
4. Im Falle einer Regeneration der lädierten Nervenfasern wird erwartet, dass sich die Änderungen, die durch eine zentrale Reorganisation hervorgerufen werden, zurückbilden und somit reversibel sind.
5. Unerwünschte Konsequenzen einer Reorganisation sind zu erwarten, falls die zentrale Reorganisation nach einer Nervenläsion einen Reparaturversuch darstellt, bei dem eher das Überleben von Einzelzellen und weniger die funktionellen Konsequenzen für die Netzwerkeigenschaften im Vordergrund stehen.

Teile dieser Arbeit sind bereits in Form von Kongressbeiträgen und Artikeln in Fachzeitschriften veröffentlicht worden (Rohregger und Dieringer, 2003a,b).



## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Versuchstiere und deren Präparation**

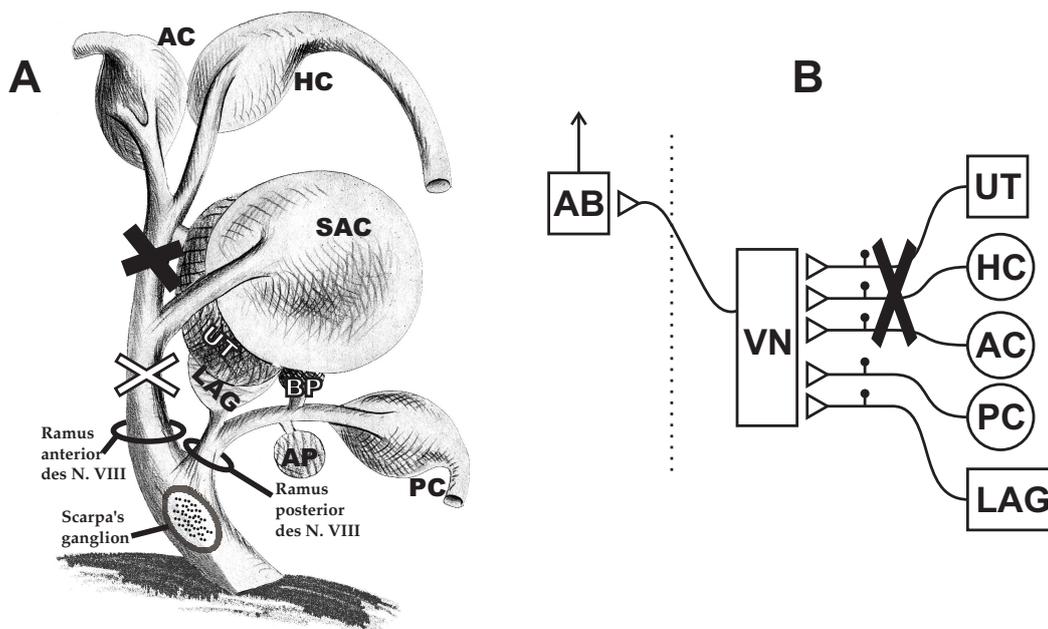
Die Durchführung der Experimente erfolgte an 44 Grasfröschen (*Rana temporaria*). Operationen wurden unter Vollnarkose (0,1% MS-222, 3-Aminobenzoessäureäthylester in Leitungswasser gelöst) durchgeführt.

#### **2.1.1 Läsion des Ramus anterior des VIIIten Hirnnerven**

Bei einer Gruppe von Tieren wurde das membranöse Labyrinth über einen ventralen Zugang eröffnet. Unter Sichtkontrolle wurde der Ramus anterior (Ra) des VIIIten Hirnnerven abgetrennt. Bei einem Teil der Frösche erfolgte die Durchtrennung distal vom Eintritt des Sakkulus-Nervenastes, bei einem weiteren Teil der Frösche unmittelbar proximal des Eintrittspunktes (siehe Abb. 2). Ca. 4–5 Wochen nach der ersten Operation wurde bei einem Teil der Frösche das Labyrinth wieder eröffnet und es erfolgte eine zweite Läsion an der selben Stelle, um eventuelle regenerierte Nervenfasern zu durchtrennen. Die chronisch lädierten Tiere werden im Folgenden Ra-Frösche genannt. Ca. 10–11 Wochen nach der ersten Läsion wurden die Frösche für die Experimente vorbereitet.

#### **2.1.2 Vorbereitung für den Versuch**

Die Versuche wurden sowohl an intakten Fröschen als auch an Ra-Fröschen durchgeführt. Ein bis zwei Tage vor dem Versuch wurde das Vorderhirn und Teile des Dienzephalons mittels Elektrokoagulation vom Rest des Hirns abgetrennt. Hierzu wurde eine Öffnung in den Gaumenknochen (*Os palatinum*) gebohrt. Durch dieses Loch wurden die Spitzen einer Pinzette zur Elektrokoagulation eingeführt. Danach wurde das *Os palatinum* über den Abduzensnerven eröffnet sowie zwei Bohrlöcher für Knochenschrauben angelegt.



**Abbildung 2:** Blick auf den VIIIten Hirnnerven des Frosches nach Eröffnung des membranösen Labyrinths und dessen schematische Darstellung. **A:** Durch die Läsion (schwarzes Kreuz) des Ramus anterior wurden die Eingänge des horizontalen, des vertikalen anterioren Bogenganges und des Utrikels ausgeschaltet. Im Falle einer Läsion proximal des Eingangs des Sakkulus-Nervenastes (weißes Kreuz) wurde die Regeneration von Nervenfasern verzögert. PC, AC und HC für posteriorer, anteriorer und horizontaler Kanal; UT, SAC, LAG für Utrikel, Sakkulus und Lagena; AP und BP für papilla amphibiorum und papilla basilaris. **B:** Schematische Darstellung der vestibulären Organe, deren Projektion auf den ipsilateralen vestibulären Kern und dessen Projektion über die Mittellinie auf Abduzensmotoneurone (AB). Das schwarze Kreuz kennzeichnet die Läsion.

Am Versuchstag wurde das dezerebrierte Tier durch eine intralymphatische Injektion von ca. 0,03 mg Tubocurarine immobilisiert. In den verschiedenen Experimenten wurden Aktionspotentiale von multiplen Axonen (üblicherweise 5–10) des Abduzensnerven gleichzeitig abgeleitet (siehe Abb. 7 B). Dazu wurden der Nerv möglichst distal abgetrennt und um das entisolierete Ende eines Elektrodendrahtes (Teflon-isolierter Stahl, 36  $\mu\text{m}$   $\varnothing$ ) gewickelt. Das Ende des Nervenstranges ließ man an den Draht leicht antrocknen. Die Kontaktstelle zwischen Nerv und Draht wurde in eine Vaseline-Silikon-Mischung eingebettet, um einem Kurzschluss über Körperflüssigkeit vorzubeugen und um den Draht gegen die Umgebung zu isolieren. Sowohl die Messelektrode als auch die Referenzelektrode wurden mit Zahnzement an zwei sich im Gaumenknochen befindlichen Knochenschrauben fixiert. Auf diese Weise wurde eine Stabilisierung der Elektroden erreicht, die über die gesamte Dauer des Versuches von mehreren Stunden und wegen der vielen Lageänderungen des Tieres (über 360°) notwendig war. Am Ende des Versuches wurde das Tier mit einer Überdosis MS-222 eingeschläfert.

Die Operationen wurden von Prof. Dr. N. Dieringer durchgeführt. Für diese Versuche lag

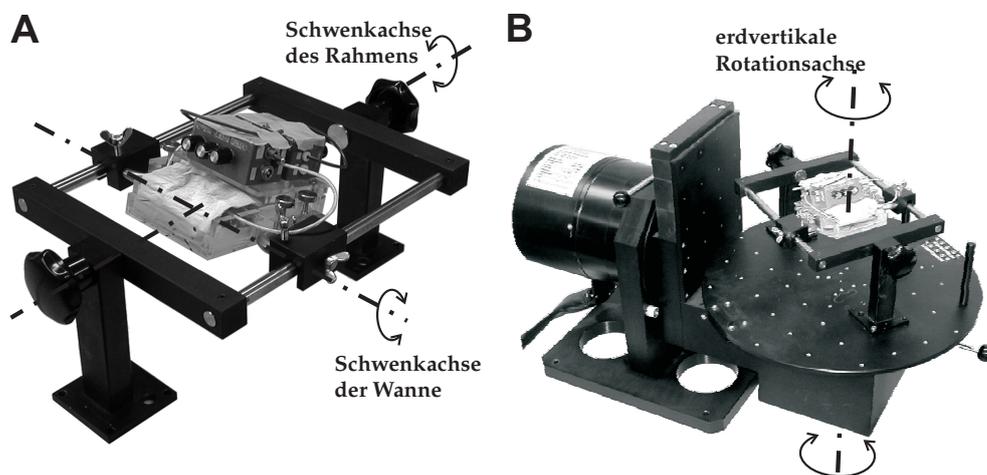
eine Genehmigung der Regierung von Oberbayern mit der Nr. 211-2531-98/99 vor.

## 2.2 Versuchsaufbau

Der Frosch wurde in eine Plastikwanne gelegt, sodass seine Maxilla parallel zum Boden der Wanne verlief. Um ein Austrocknen zu verhindern und eine visuelle Reizung auszuschließen, wurde das Tier in feuchte Tücher gewickelt. Die Wanne war in einem Gestell befestigt (Abb. 3 A). Drehungen um die Schwenkachse der Wanne bzw. des Rahmens erlaubten, den Frosch getrennt um zwei Achsen (Nick- und Rollachse) zu drehen.

Für Translationsexperimente wurde das zweiachsige Gestell auf die drehbare Plattform eines Schlittens zur linearen Beschleunigung (TÖNNIES, siehe Abb. 4) montiert. Der Kopf des Tieres wurde in eine Position gebracht, in der die Maxilla um  $15^\circ$  nach oben zeigte. Diese sog. Standardposition brachte die horizontalen Bogengänge parallel zur Erdhorizontalen (Blanks und Precht, 1976). Eine entsprechende Standardposition des Frosches wurde auch in früheren Versuchen (Wadan und Dieringer, 1994; Pantle et al., 1995) gewählt, sodass die jeweiligen Ergebnisse vergleichbar sind. Die Platte mit dem Gestell wurde vor jeder Linearbeschleunigung um  $10^\circ$ – $15^\circ$  gedreht (Abb. 4, siehe Kapitel 2.4 Stimulation).

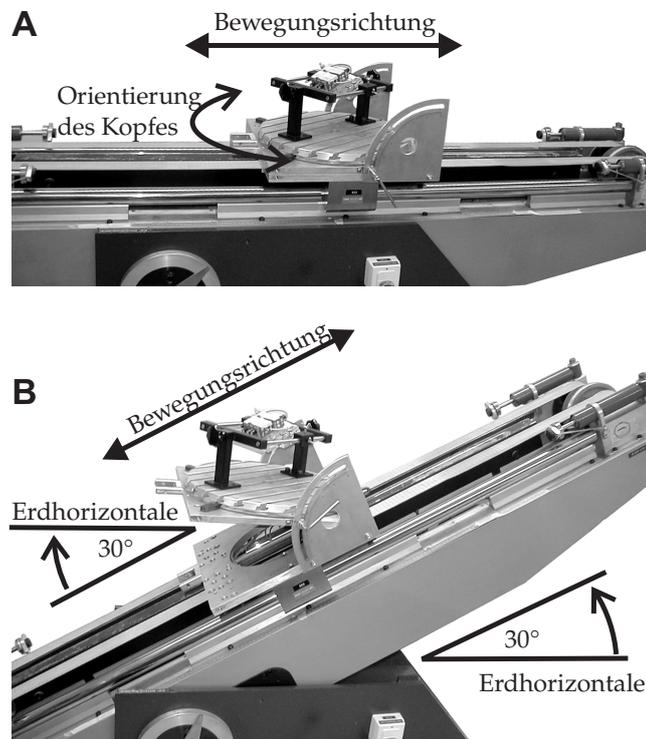
Für Rotationsexperimente wurde das Gestell auf eine zweiachsige Drehplatte (ACUTRONIC) zur Drehbeschleunigung montiert (Abb. 3 B). Die Kopfposition war diesmal mit der



**Abbildung 3:** Zweiachsiges Gestell und Drehplatte zur Positionierung des Tieres und zur angularen Stimulation. **A:** Zweiachsiges Gestell mit der Wanne, in der sich der Frosch befindet. Durch Kippung der Wanne um die beiden Schwenkachsen konnte der Kopf des Tieres in unterschiedlichen Stellungen positioniert werden. **B:** Das Gestell konnte auf einen Doppeldrehteller befestigt werden. Die angularen Stimulation erfolgte um die eingezeichnete erdvertikale Achse. Abbildung modifiziert nach Rohregger (2001).

## 2 Material und Methoden

Maxilla um  $20^\circ$  nach oben ausgerichtet. Damit wurde eine Übereinstimmung zur Referenzposition von Pantle und Dieringer (1998) erzielt und die Bogengangskordinaten von Blanks und Precht (1976) konnten direkt zur Auswertung übernommen werden.



**Abbildung 4:** Schlitten zur Linearbeschleunigung des Frosches. **A:** Das Gestell wurde auf Schlitten montiert. Dadurch konnte das Tier linearen Beschleunigungen ausgesetzt werden. Die Orientierung des Kopfes bezüglich zur Beschleunigung wurde durch Drehen des Gestells verändert (gekrümmter Doppelpfeil). **B:** Der Steigungswinkel der Beschleunigung konnte von  $0^\circ$  bis  $90^\circ$  stufenlos eingestellt werden. Die Kippwinkel des Gestells wurde nachjustiert, sodass der Kopf erdhorizontale ausgerichtet blieb. Abbildung modifiziert nach Rohregger und Dieringer (2002).

## 2.3 Koordinatensysteme und Winkelkonventionen

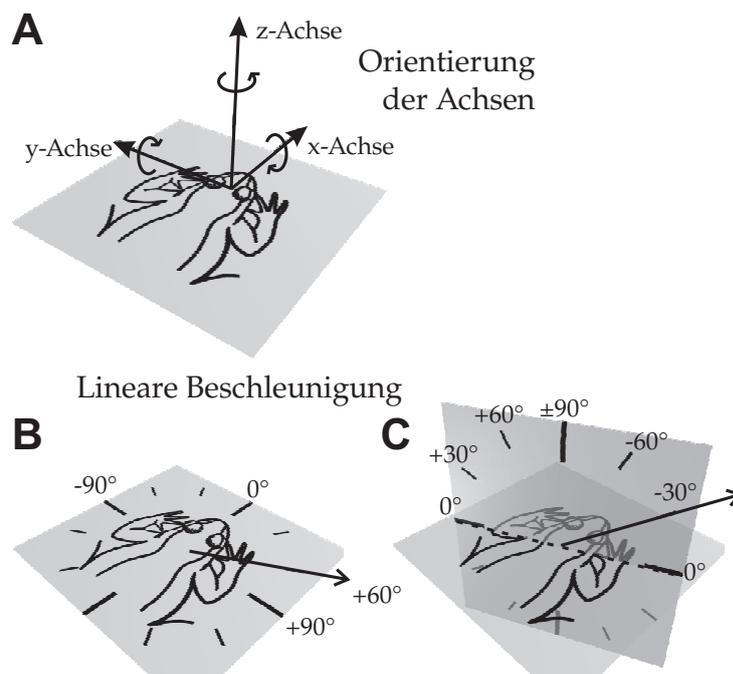
Das in dieser Studie verwendete Koordinatensystem entsprach dem kopffesten Koordinatensystem von Blanks und Precht (1976). Wenn sich das Tier in Standardposition befand (Maxilla zeigt um  $20^\circ$  nach oben), war das Koordinatensystem wie folgt definiert:

Die x-Achse (Rollachse) lag in der Sagittalebene erdhorizontale, und die positive Richtung zeigte nach vorne. Die y-Achse (Nickachse) entsprach der intraauralen Achse, die positive Richtung zeigte nach links. Die z-Achse (Gierachse) entsprach der Erdvertikalen, die positive Richtung zeigte nach oben (Abb. 5). Dadurch war ein Koordinatensystem definiert, das der Rechten-Hand-Regel entsprach.

Bei den verschiedenen Experimenten wurde das Tier um die verschiedenen Achsen repositioniert. Dabei wurden die Gier-, Roll- bzw. Nickwinkel positiv (negativ) gewertet, wenn man das Tier im Drehsinn (gegen den Drehsinn) der jeweiligen Achse nach der Rechtsschraubregel drehen musste, um es in die jeweilige Position zu bringen (Abb. 5 A,B).

Beim Stimulusprotokoll, bei dem der Frosch entlang einer schiefen Rampe beschleunigt wurde, wurde der Klarheit halber eine andere Winkelkonvention verwendet (Abb. 5 C). Die beiden extremen Beschleunigungsrichtungen, die horizontale Beschleunigung bzw. die erdvertikale Beschleunigung wurden durch einen Winkel von  $0^\circ$  bzw.  $\pm 90^\circ$  gekennzeichnet. Beschleunigungen entlang der schiefen Ebene wurde mit positiven (negativen) Winkeln versehen, wenn der Frosch bei einer Bewegung zur Seite des abgeleiteten Nerven hin gleichzeitig nach oben (nach unten) gefahren wurde (Abb. 5 C).

Bei den meisten Tieren wurde der linke Abduzensnerv untersucht. In einigen Experimenten wurde der rechte Nerv untersucht, beispielsweise der ipsiläsionale Nerv bei chronischen Ra-Fröschen. In diesem Fall wurden die Ergebnisse derart gespiegelt, sodass sie mit den



**Abbildung 5:** Koordinatensysteme des Frosches und Winkelkonventionen bei linearer Beschleunigung. **A:** Die Pfeile der Achsen zeigen jeweils in die positive Richtung. Die mit „+“ gekennzeichneten Pfeile geben jeweils die positiven Drehrichtungen nach der Rechtsschraubregel an. **B:** Horizontale Linearbeschleunigungen wurden entlang verschiedener Achsen ausgeführt. Im Bild ist beispielsweise eine schräge Linearbeschleunigung von  $+60^\circ$  eingezeichnet. **C:** Die Steigung einer rampenförmigen Linearbeschleunigung konnte von  $0^\circ$  (horizontal) bis  $\pm 90^\circ$  (vertikal) eingestellt werden. Beschleunigungen nach rechts oben wurden negativ gewertet (z. B.  $-30^\circ$ ). Abbildung modifiziert nach Rohregger (2001).

Ergebnissen der linken Nerven vergleichbar waren.

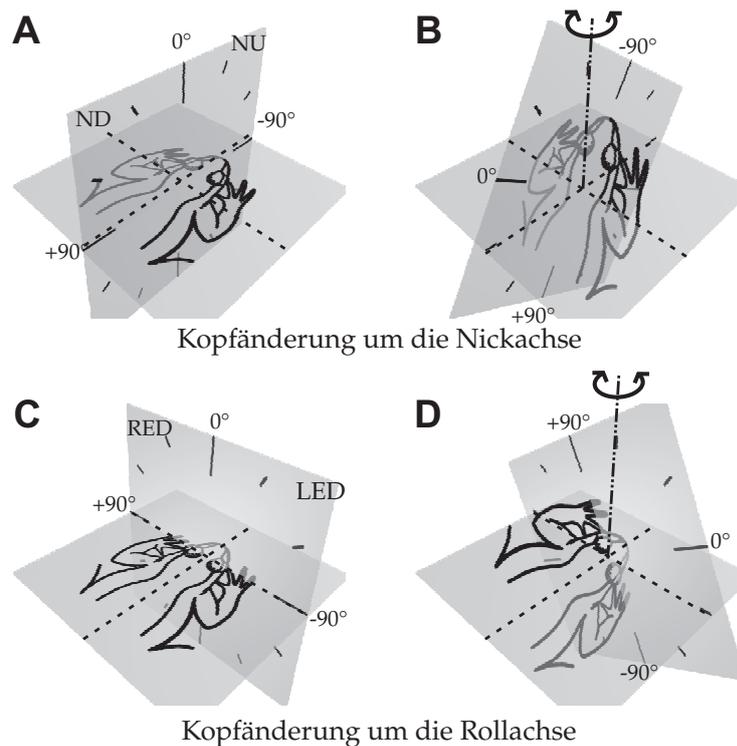
### 2.4 Stimulation

#### 2.4.1 Horizontale, vertikale und rampenförmige Translation

Bei diesen Experimenten wurde der Frosch sinusförmig linear beschleunigt. Zu Beginn einer Experimentserie wurde der Frosch in der erdhorizontalen Richtung mit unterschiedlichen Stimulusintensitäten beschleunigt. Die Frequenz betrug 0,33 Hz bzw. 0,5 Hz mit Amplituden von 0,4 cm bis 28 cm. Dies entsprach maximalen Beschleunigungen von 0,2% g bis 27,0% g (Die Angabe der Beschleunigung erfolgt dabei in Prozent der Erdbeschleunigung  $g = 9,81 \text{ m/sec}^2$ ). In diesem Stimulusbereich trat meist eine Sättigung der Antwortgröße auf. Für die folgenden Experimente wurde die Stimulusintensität gewählt, die maximale noch ungesättigte Antworten erzeugte. Üblicherweise betrug die maximale Beschleunigung bei diesen Experimenten ca. 6% g für intakte Tiere. Aufgrund einer geringeren Empfindlichkeit der Antworten bei chronischen Ra-Tieren wurden hier maximale Beschleunigungswerte von ca. 20% g verwendet

In einer ersten Experimentserie erfolgte die Bewegung in der Horizontalebene. Der Kopf war in Standardposition ausgerichtet und die Bewegungsrichtung wurde vor jeder Messung um 10° bzw. 15° über einen Winkelbereich von 180° verändert. D.h. der Frosch wurde vorwärts/rückwärts, seitwärts bzw. schräg seitlich beschleunigt (Abb. 4 A und 5 B). Nach einer Veränderung der Kopfposition wurde so lange gewartet, bis die Ruheaktivität im Nerven wieder etwa gleich groß war wie vor der Positionsänderung. In der Regel war dies nach einer Minute der Fall. In der Nähe der Orientierung mit minimalen Nervenantworten wurde die Schrittweite auf 5° verkleinert (vgl. Abb. 13 A–D). Die Beschleunigungsrichtung, bei der minimale Antworten auftraten, wurde *off-line* bestimmt. Dennoch konnte eine Approximation dieser Richtung während des laufenden Experimentes bis auf ca. 15° genau ermittelt werden. Daraus konnte man die Richtung abschätzen, die maximale Antworten auslöste (MAD – *maximal activation direction*). Die Kenntnis der MAD wurde für die Optimierung nachfolgender Experimente genutzt.

Bei der zweiten Experimentserie wurde der Frosch zunächst erdhorizontal in Richtung der horizontalen MAD beschleunigt. Daraufhin wurde in 10° Schritten die Neigung der Bewegungsrichtung des Schlittens gegenüber der Erdhorizontalen geändert, d.h. von horizontaler bis zu vertikaler Bewegung (Abb. 4 B, 5 C). Die Position des Kopfes wurde jeweils so



**Abbildung 6:** Winkelkonventionen bei Rotationsexperimenten um eine erdvertikale Achse. **A,B:** Die Winkelkonventionen bei einer Änderung der statischen Kopfposition um die Nickachse. NU für *nose up*, ND für *nose down*. In **B** wird z. B. die Kopfposition bei einer Oszillation um die  $-60^\circ$ -Richtung (NU) gezeigt. **C,D:** Die Winkelkonventionen bei einer Änderung der statischen Kopfposition um die Rollachse. RED für *right ear down*, LED für *left ear down*. In **D** wird z. B. die Kopfposition bei einer Oszillation um die  $+60^\circ$ -Richtung (RED) gezeigt. Abbildung modifiziert nach Rohregger (2001).

kompensiert, dass der Kopf bei allen Neigungen des Schlittens in Standardposition blieb. Durch diese Anordnung wurden sowohl vertikal als auch horizontal orientierte Makulaorgane in einem vom Kippwinkel abhängigen Verhältnis dynamisch gereizt.

## 2.4.2 Sinusförmige Rotation - Kanalebene und Nullpunkte

Bei diesen Experimenten wurde der Frosch sinusförmigen rotatorischen Beschleunigungen auf einer zweiachsigen Drehplatte (Abb. 3 B) ausgesetzt. Das Versuchsprotokoll wurde dabei weitgehend von Pantle und Dieringer (1998) übernommen. Die Rotationen wurden stets um eine erdvertikale Achse mit achsenzentraler Positionierung des Kopfes ausgeführt. Dadurch konnte eine dynamische Reizung der Makulaorgane ausgeschlossen werden.

Zu Beginn der Experimente wurde auch hier mit unterschiedlichen Stimulusintensitäten gereizt. Die Beschleunigung erfolgte in der Ebene der horizontalen Bogengänge mit einer

## 2 Material und Methoden

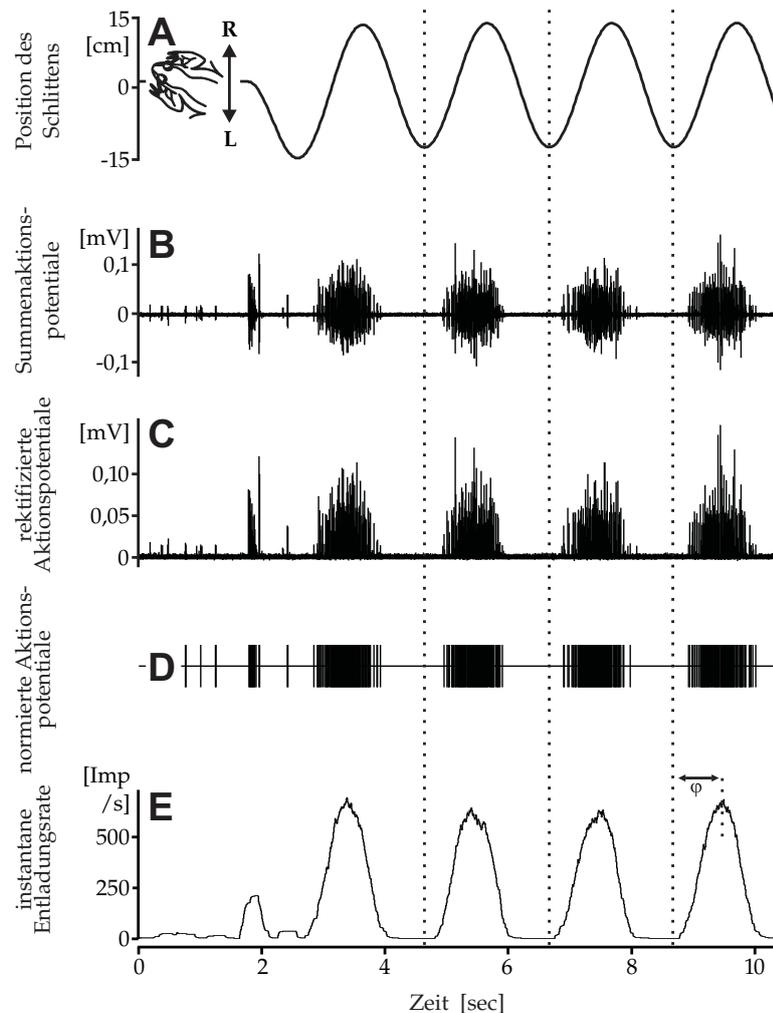
Frequenz von 0,2 Hz. Die Amplituden betragen zwischen  $0,8^\circ$  und  $24^\circ$  (dies entsprach Geschwindigkeitsamplituden zwischen  $\pm 1^\circ/\text{s}$  und  $\pm 30^\circ/\text{s}$ ). In diesem Bereich trat meistens eine Sättigung der Antworten auf. Für die folgenden Experimente wurde die Stimulusintensität gewählt, die starke aber ungesättigte Antworten erzeugte.

Zunächst wurden die Aktivität im Nerven in Abhängigkeit von der Kopfposition in der Nickebene bestimmt. Dazu wurde das Tier von der Standardposition ausgehend in  $15^\circ$  Schritten um die Nickachse repositioniert bis hin zu einer maximalen Kippung von  $\pm 120^\circ$ , sodass ein Winkelbereich von mehr als  $180^\circ$  abgedeckt war (Abb. 6 A,B). Wie bei Translationsexperimenten wurde nach jeder Veränderung der Kopfposition ungefähr eine Minute gewartet, bevor mit der Messung begonnen wurde. Mit demselben Verfahren wurden auch die Aktivität im Abduzensnerven in Abhängigkeit von der Kopfposition in der Rollebene bestimmt (Abb. 6 C,D).

Die Konvergenz von Signalen aus mehreren Bogengängen wurde auch qualitativ untersucht. Hierzu wurde der Frosch in den drei Ebenen funktioneller Bogengangspaare stimuliert. Die Stimulation der horizontalen Bogengänge erfolgte in Standardposition, die Stimulation in der Ebene eines vertikalen Bogengangspaars erfolgte jeweils in zwei Kopfpositionen, die sich um einen Kippwinkel von  $180^\circ$  unterschieden und in denen die Nase des Tieres schräg nach oben bzw. nach unten zeigte. So wurde z. B. der linke anteriore und der rechte posteriore vertikale Bogengang (LA-RP-Ebene) in einer Kopfposition stimuliert, in der die Nase schräg nach oben und das linke Ohr schräg nach unten zeigte, bzw. in der die Nase schräg nach unten und das linke Ohr schräg nach oben zeigte. Details zur Positionierung des Tieres finden sich im Anhang.

### 2.4.3 Lineare und anguläre Beschleunigungsimpulse

Bei diesen Experimenten wurde das Tier kurzen linearen bzw. angulären Beschleunigungsimpulsen mit Spitzenwerten von  $0,11\% g$  bzw.  $40^\circ/\text{s}^2$  ausgesetzt. Dabei wurde das Tier aus der Ruhe auf eine konstante Geschwindigkeit ( $5,5\text{--}6,2\text{ cm/s}$ ) bzw. Winkelgeschwindigkeit ( $2\text{--}10^\circ/\text{s}$ ) beschleunigt. Bei linearer Stimulation wurde der Kopf des Frosches derart orientiert, dass die horizontale MAD gegen die Bewegungsrichtung zeigte. Bei angulärer Beschleunigung wurde das Tier in der Ebene der horizontalen Bogengänge beschleunigt.



**Abbildung 7:** Multiple Aktionspotentiale in einem Augenmuskelnerven während sinusförmiger linearer Horizontalbeschleunigung von 0,5 Hz. **A:** Orientierung des Frosches auf dem Schlitten und Positionssignal des Schlittens. **B–D:** Aktionspotentiale vor (**B**) und nach (**C**) Rektifizierung und nach Umwandlung in genormte TTL-Pulse (**D**). **E:** Aus den genormten Aktionspotentialen wurde die geglättete instantane Entladungsrate berechnet. Abbildung modifiziert nach Rohregger und Dieringer (2002).

## 2.5 Datenaufnahme und -verarbeitung

Die Aktionspotentiale im registrierten Nerven wurden zunächst 10-fach verstärkt und weitergeleitet. Nach einem Spannungsabgleich und einer weiteren 50 bzw. 100-fachen Verstärkung wurde das Signal durch einen Bandfilter (300–1500 Hz, KROHN HITE 3550; Abb. 7 B) gesandt. Dadurch konnten einerseits die 50 Hz Netzeinstreuung und andererseits hochfrequente Störungen unterdrückt werden, während Aktionspotentiale eine Dauer in der Größenordnung von 1 ms hatten und weitgehend unverändert durchgelassen wurden. Nach Rektifizierung der Signale (Abb. 7 C) wurde ein Spike-Amplituden-Diskriminator (MEN-

## 2 Material und Methoden

TOR N750 SPIKE ANALYSER) eingesetzt, um Aktionspotentiale in genormte digitale TTL-Pulse (Transistor Transistor Logic) von 0,5 ms Dauer umzuwandeln. Dazu wurde das eingehende Spannungssignal zusammen mit zwei Schwellenwerten auf einem Oszilloskop dargestellt. Der untere Schwellenwert wurde unter Sichtkontrolle oberhalb des Hintergrundrauschens gesetzt; der obere Schwellenwert wurde so hoch wie möglich eingestellt. Spannungsausschläge, deren Spitze in dieses Fenster fielen, wurden als Aktionspotential identifiziert und in TTL-Pulse umgewandelt (Abb. 7 D). Diese wurden auf dem Computer mit Hilfe von kommerziell erhältlicher Hardware und Software (CED 1401 plus und Spike2, CAMBRIDGE ELECTRONIC DESIGN LIMITED) aufgezeichnet. Zu den TTL-Pulsen wurde auch die Position des Schlittens bzw. der Drehplatte in Form eines Spannungssignales aufgezeichnet (Abb. 7 A), um die Aktivität im abgeleiteten Nerven zur Bewegung des Tieres in Beziehung setzen zu können. Bei einer Messung wurden je nach Güte der Antwort 4 bis 20 aufeinander folgende Zyklen aufgezeichnet.

Die weitere Auswertung der Daten erfolgte später *off-line* mit selbstgeschriebenen Skript-Programmen kommerziell erhältlicher Software (Spike2, CAMBRIDGE ELECTRONIC DESIGN LIMITED und Origin 6, MICROCAL) und Programmen in der Programmiersprache Java. Aus den aufgezeichneten TTL-Pulsen wurde die instantane Entladungsrate mittels reziproker Interspikeabstände berechnet. Diese Kurve wurde mit einer normierten Rechteckfunktion (Breite 0,3 sec) geglättet. Dadurch wurden Frequenzen oberhalb von 1,66 Hz stark gedämpft, während Frequenzen unterhalb von 1,66 Hz weitgehend unverändert durchgelassen wurden (Abb. 7 E). Störsignale (z. B. hochfrequente salvenartige Entladungen im Abduzensnerven) wurden vor einer weiteren Datenverarbeitung elektronisch entfernt.

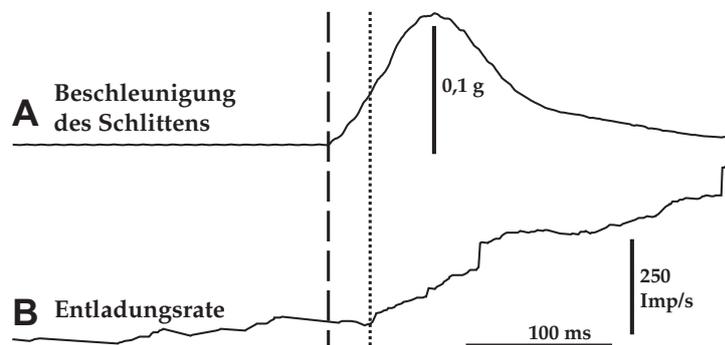
Bei den Messreihen, bei denen das Tier Beschleunigungsimpulsen ausgesetzt war, musste eine abgeänderte Filtermethode angewendet werden. Details hierzu finden sich im Anhang.

## 2.6 Allgemeine Auswertung der Messdaten

### 2.6.1 Bestimmung der Latenzzeit nach Beschleunigungsimpulsen

Nach dem Beginn des Beschleunigungsimpulses (Abb. 8, gestrichelte Linie) reagierte der Augenmuskelnerv mit einer Erhöhung seiner Entladungsrate (Abb. 8, gepunktete Linie) nach einer gewissen Latenzzeit. Diese Zeit wurde bei gleich bleibenden Reizparametern mehrfach gemessen und der Mittelwert gebildet.

Die Latenzzeit war nicht immer eindeutig zu bestimmen, v.a. wenn die Ruheentladungsrate unregelmäßig war. Der Algorithmus, der in solch einem Fall angewendet wurde, ist im Anhang erklärt.



**Abbildung 8:** Bestimmung der Latenzzeit bei einem linearen Beschleunigungsimpuls. Zwischen dem Beginn der Beschleunigung (gestrichelte Linie) und der Erhöhung der Entladungsrate (gepunktete Linie) vergeht eine gewisse Latenzzeit.

### 2.6.2 Auswertung einer Einzelmessung

Um eine Einzelmessung auszuwerten wurde aus den modulierten Antwortkurven eine gemittelte Antwort berechnet. Dazu wurden zunächst äquidistante Triggerpunkte bestimmt, die sich aus den Nulldurchgängen des Positionssignals des Schlittens bzw. des Drehtisches ergaben. Die Triggerpunkte teilten die Entladungsrate üblicherweise in 5 bis 20 Zyklen, aus denen ein mittlerer Entladungszyklus berechnet wurde. Dabei wurde jeweils über alle zu einer bestimmten Tischposition gehörigen Aktivitätswerte gemittelt (Abb. 7 E).

An die gemittelte Entladungsrate wurde eine Sinuskurve nach der Methode der kleinsten Quadrate angepasst. Da z. T. keine Ruheentladungsrate in den Augenmuskelnerven vorhanden war, war die gemittelte Entladungsrate oft nur in einem Teil des Zyklus moduliert. In diesem Fall wurde der Sinus nur an den modulierten Teil angepasst (siehe Abb. 7 E); falls zwei Maxima in der Antwort auftraten, wurde die Antwort in zwei Hälften aufgeteilt, so dass sich in jeder Hälfte ein Maximum befand. An jeweils ein Maximum wurde eine eigene Sinuskurve angepasst.

In letzterem Fall wurde je nach Art des Experimentes in der Auswertung unterschiedlich verfahren, um eine vergleichbare Auswertung mit früheren Experimenten zu erzielen und die hier gewonnenen Daten mit den vorhandenen vergleichen zu können: Bei Translationsexperimenten wurden die beiden Maxima getrennt untersucht, und die zwei Amplituden und

## 2 Material und Methoden

Phasen wurden weiterhin getrennt behandelt (Wadan und Dieringer, 1994). Bei Rotationsexperimenten wurde die Differenz der beiden Amplituden gebildet, und als Phase wurde die Phase der größeren Antwort genommen (Pantle und Dieringer, 1998).

Die Amplitude des Sinus war das Maß für die Modulationstiefe der Antwort, die Phasenlage der Antwort wurde in Beziehung zum Stimulus (Translationsbeschleunigung bzw. Rotationsbeschleunigung) gesetzt: ein positiver Wert gibt ein Nacheilen der Phase der Antwort an, ein negativer Wert ein Vorauseilen.

### 2.6.3 Auswertung einer Experimentserie

Bei der Auswertung der Daten eines einzelnen Tieres wurden die Modulationstiefe und die Phasenlage gegen die Kopfposition, die der Frosch während der Stimulation hatte, aufgetragen. Bei gleicher Kopfposition und Stimulation waren die Modulationstiefen von Tier zu Tier verschieden groß. Dies lag hauptsächlich daran, dass die Modulationstiefe jeweils von der Anzahl der abgeleiteten Axone in einem Augenmuskelnerven abhängig war, deren Zahl zwischen den verschiedenen Versuchstieren nicht konstant war. Um dennoch die Antworten mehrerer Tiere miteinander vergleichen zu können, wurde die größte Antwort einer Messreihe als 100%-Referenz genommen und die anderen Antworten der Messreihe dementsprechend normiert. Dadurch konnten die Antworten mehrerer Tiere miteinander verglichen und Mittelwerte (mit Standardabweichung – im Folgenden als SD für *standard deviation* bezeichnet) berechnet werden. Falls nicht anders vermerkt sind Mittelwert und SD in den Diagrammen als Fehlerbalken eingetragen (z. B. Abb. 10).

## 2.7 Spezielle Auswertung der Messdaten

Nachdem die Messdaten mit oben genannten Methoden ausgewertet waren, wurden sie je nach Versuch unterschiedlich weiterverarbeitet.

### 2.7.1 Kriterium für die Einteilung der chronisch lädierten Tiere

Die chronisch lädierten Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Als Unterscheidungskriterium diente der Zuwachs der Antwortgröße bei wachsender linearer Stimulusintensität. Dieser Anstieg wurde mit einem Referenzbereich verglichen, der aus den Mittelwerten und SD von intakten Tieren gebildet wurde (Abb. 10 A).

- Bei der ersten Gruppe, den Ra-Tieren *ohne eine utrikuläre Regeneration*, war der Anstieg der Antwortgröße verglichen mit dem von intakten Tieren deutlich verschoben (Abb. 10 B,D). Mehr als die Hälfte der gemessenen Antwortamplituden lag *außerhalb* des Referenzbereiches (graue Fläche in Abb. 10).
- Bei der zweiten Gruppe, den Ra-Tieren *mit einer utrikulären Regeneration*, war der Anstieg der Antwortgröße ähnlich zu dem intakten Tieren (Abb. 10 C,E). Mehr als die Hälfte der gemessenen Antwortamplituden lag *innerhalb* des Referenzbereiches.

### 2.7.2 Nullpunkttechnik

Die Nullpunkttechnik wurde erstmals von Estes et al. (1975) eingeführt und wurde hier verwendet, um die Richtungen der Bestantworten (MAD) bei Translationsbeschleunigungen und bei Rotationsbeschleunigungen für die jeweiligen Augenmuskelnerven zu bestimmen. Ursprünglich verwendete Estes et al. (1975) die Nullpunktstrichtung, um die Vorzugsrichtung von vestibulären Afferenzen zu bestimmen. Dabei wurde die Tatsache verwendet, dass eine Stimulation einer Afferenz entlang ihrer Vorzugsrichtung maximale Antworten auslöste, eine Stimulation senkrecht zur Vorzugsrichtung hingegen minimale Antworten erzeugte. Bei Stimulationsrichtungen zwischen diesen beiden Extremen fand sich ein sinusförmiger Zusammenhang zwischen Antwortgröße und dem von Stimulationrichtung und Vorzugsrichtung eingeschlossenem Winkel. Die Messung der Antwortminima (Nullpunkte) einer Afferenz war technisch einfacher und genauer zu durchzuführen; sie wurde daher verwendet um die Vorzugsrichtung zu bestimmen.

Auch hier wurde nach einem ähnlichem Prinzip verfahren: Zunächst wurden dabei diejenigen Beschleunigungsrichtungen bzw. Kopfpositionen bestimmt, bei denen minimale Antworten auftraten (Nullpunkte). Aus den Nullpunktstrichtungen wurden die MAD bestimmt. Für die unterschiedlichen Stimulationsarten wurde dabei leicht unterschiedlich verfahren.

Bei der horizontalen Translationsbeschleunigung wurde die Nullpunktstrichtung als diejenige Richtung bestimmt, bei der zwei Maxima pro Antwortzyklus auftraten, die eine gleich große Modulationstiefe hatten. Die horizontale MAD wurde als diejenige Stimulusorientierung genommen, die senkrecht zur Nullpunktstrichtung stand.

Bei der rampenförmigen Translationsbeschleunigung war meistens ein sinusförmiger Zusammenhang zwischen Modulationstiefe im Augenmuskelnerven und Neigung des Schlittens gegeben (vgl. Abb. 14 B). Der Nullpunkt konnte daher bestimmt werden, indem eine

## 2 Material und Methoden

Sinuskurve der Form

$$y = a \cdot |\sin(x - b)|$$

( $a$  ... Amplitude,  $b$  ... Nulldurchgang des Sinus) nach der Methode der kleinsten Quadrate an die Messdaten gelegt wurde. Der Wert des Nulldurchgangs  $b$  kennzeichnete die Beschleunigungsrichtung, bei der minimale Antworten auftraten, und wurde als Nullpunkt genommen.

In einigen Fällen traten bei rampenförmiger Translationsbeschleunigung Antwortmodulationen auf, die nicht durch eine einfache Sinuskurve angepasst werden konnten (vgl. Abb. 14 E). Bei einer Beschleunigung zu einer Seite hin traten Doppelantworten auf, die bei der Beschleunigung zur anderen Seite hin nicht vorhanden waren. Für die Anpassung solcher Antworten wurden eine Sinus- und eine Cosinuskurve verwendet.

$$\begin{aligned}y_1 &= a_1 \cdot |\sin(x)| \\y_2 &= a_2 \cdot |\cos(x)|\end{aligned}$$

Wenn bei einer Beschleunigung nach rechts oben (oder nach links oben) Doppelantworten auftraten, wurden die beiden Kurven  $y_1$  und  $y_2$  getrennt angepasst. Wenn keine Doppelantworten auftraten, wurde die Summe beider Kurven  $y_1 + y_2$  angepasst. Aus dem Verhältnis der beiden Amplituden  $a_1$  und  $a_2$  konnte der Neigungswinkel der Beschleunigung errechnet werden, bei dem maximale Antworten auftraten ( $\alpha = \arctan(a_2/a_1)$ ).

Auch bei Rotationsbeschleunigungen zeigte sich ein sinusförmiger Zusammenhang zwischen der Modulationstiefe im Augenmuskelnerven und der Kopfposition in der Nick- bzw. Rollebene (Abb. 16). Auch hier wurde eine Sinuskurve der Form

$$y = a \cdot |\sin(x - b)|$$

( $a$  ... Amplitude,  $b$  ... Nulldurchgang des Sinus) an die Messdaten gelegt. Die Nullpunkt-richtung wurde durch den Winkel  $b$  beschrieben und wurde als Vektor im kopffesten Koordinatensystem angegeben (Details im Anhang). Die MAD der Rotationsbeschleunigungen steht senkrecht zu einer Nullpunkt-richtung. Daher kann die MAD mittels Kreuzprodukt eindeutig aus zwei bekannten Nullpunkt-richtungen errechnet werden (Pantle und Dieringer, 1998). Diese Berechnung wurde zuerst im kopffesten Koordinatensystem des Frosches gemacht. Die Koordinaten der Bogengänge im kopffesten Koordinatensystem sind bekannt (Blanks und Precht, 1976). Mit Hilfe der Matrizenrechnung konnte die MAD in Bogengangskordinaten umgerechnet werden. Die Details zur Berechnung der MAD in

Bogengangs- und kopffesten Koordinatensystemen finden sich im Anhang. Die Komponenten der MAD im Koordinatensystem der Bogengänge geben zugleich die Gewichtungen der Bogengänge an, die auf den gegebenen Augenmuskelnerven konvergieren.



### 3 Ergebnisse

Aktionspotentiale von multiplen Axonen des Abduzensnerven wurden bei intakten Versuchstieren oder bei Tieren abgeleitet, bei denen der Ra-Nerv akut (d. h. am Tag des Experiments) oder zwei Monate zuvor durchtrennt worden war. Im folgenden werden letztere beiden Tiergruppen als akute bzw. chronische Ra-Tiere bezeichnet. Die Ruheentladungsrate variierte bei verschiedenen Tieren und lag meistens 30 und 150 Imp/s ( $n=25$ ). Bei 7 Fällen traten geringere Ruheentladungsraten auf, in 12 Fällen war die Entladungsrate höher mit maximalen Werten bis zu 400 Imp/s. Signifikante Unterschiede der Ruheentladungsraten konnten bei den abgeleiteten Nerven verschiedener Gruppen (Abduzensnerv ipsilateral zur Läsion, kontralateral zur Läsion bzw. bei intakten Tieren) nicht festgestellt werden. In allen Fällen war die Verteilung der Ruheentladungsraten vergleichbar mit Daten von früheren Experimenten (Wadan und Dieringer, 1994; Rohregger und Dieringer, 2002). Gelegentlich traten im Abduzensnerven kurze Salven von Aktionspotentialen mit einer hochfrequenten Entladungsrate auf. Übereinstimmend mit Verhaltensbeobachtungen und früheren Experimenten (Agosti et al., 1986; Dieringer und Precht, 1986; Wadan und Dieringer, 1994; Pantle et al., 1995; Pantle und Dieringer, 1998; Rohregger und Dieringer, 2002) wurden diese Salven als Aktivitäten der Retraktor-Bulbi-Motoneurone gedeutet, die ein Zurückziehen der Augen in den Kopf auslösten. Diese hochfrequenten Abschnitte wurden markiert und bei einer weiteren Verarbeitung der Daten ausgeschlossen.

Akut nach einer Durchtrennung des kontralateralen Ra-Nervenastes lässt sich im Abduzensnerven durch lineare Beschleunigung keine Modulation der Entladungsrate auslösen (Rohregger und Dieringer, 2002). Wenn aber – wie im folgenden Abschnitt beschrieben – zwei Monate nach der Durchtrennung wieder Antworten auftraten, könnte dies entweder durch eine funktionelle Reinnervierung der utrikulären Makula bedingt sein oder aber durch eine zentrale Reorganisation des VOR (Goto et al., 2002). Durch bloße Beobachtungen des Verhaltens der Tiere, wie z. B. der postoperativen Erholung von Kopfhaltung und Bewegung, konnte jedoch nicht entschieden werden, ob eine funktionelle Reinnervierung vorhanden war oder nicht (Goto et al., 2002). Daher wurden andere Kriterien festgelegt, die

eine Untereinteilung der chronischen Ra-Frösche in eine Gruppe mit und in eine Gruppe ohne funktionelle Reinnervierung erlaubten.

Im ersten Teil (Abschnitt 3.1) werden daher Antwortparameter beschrieben, die eine Unterscheidung zwischen einer peripheren Reinnervierung und einer zentralen Reorganisation als Ursache für das Wiederauftreten von Antworten ermöglichen.

Die weiteren Ergebnisse dieser Arbeit werden in folgenden Hauptabschnitten beschrieben:

- Im Abschnitt 3.2 wird die räumliche Orientierung des IVOR und des aVOR des kontraläsionalen Abduzensnerven untersucht, bei denen eine zentrale Reorganisation ohne eine utrikuläre Reinnervierung stattgefunden hat.
- Im Abschnitt 3.3 wird die räumliche Orientierung des IVOR und des aVOR kontraläsionalen Abduzensnerven nach einer peripheren utrikulären Reinnervierung.
- Die räumlichen Eigenschaften des IVOR und des aVOR im ipsiläsionalen Abduzensnerven bei chronischen Ra-Fröschen werden in Abschnitt 3.4 aufgeführt.

Bei einigen chronischen Ra-Fröschen konnten Antworten vor und unmittelbar nach einseitiger Durchtrennung des N. VIII auf der ipsiläsionalen Seite gemessen werden. Diese Ergebnisse werden im letzten Abschnitt (3.5) dargestellt.

### **3.1 Unterscheidung zwischen einer peripheren Reinnervierung und einer zentralen Reorganisation als Ursache für das Auftreten von bestimmten Abduzensantworten**

In diesem Kapitel werden Antwortparameter vorgestellt, die eine Unterscheidung zwischen einer peripheren Reinnervierung und einer zentralen Reorganisation als Ursache für das Wiederauftreten von Antworten ermöglichen: Hierfür benutzten wir die Latenzzeit auf stufenförmige Reize und die Empfindlichkeit des Abduzensnerven auf sinusförmige Reize unterschiedlicher Intensität (siehe Abschnitt 3.1). Analog zu früheren Experimenten (Abduzensantworten zwei Monate nach einseitiger Labyrinthektomie bei angulären Step-Reizen; Agosti et al. (1986)) erwarteten wir eine geringere Empfindlichkeiten des Abduzensnerven und längere Latenzzeiten der Antworten in chronischen Ra-Fröschen ohne utrikuläre Reinnervierung. Bei chronischen Ra-Fröschen mit einer funktionellen Reinnervierung könnten sich diese Parameter wieder normalisiert haben (siehe Goto et al., 2002). Dementsprechend

### 3.1 Periphere Reinnervierung oder zentrale Reorganisation?

vermuteten wir ein Fehlen der Reinnervierung, wenn sich diese Parameter signifikant von Kontrollwerten unterschieden. Bei einigen Versuchstieren wurde eine mögliche Reinnervierung – und damit indirekt die Gültigkeit der Antwortparameter – durch eine Weiterführung des Experiments getestet: Auf der Seite der vorigen Läsion wurde nach Registrierung der Antworten eine Labyrinthektomie durchgeführt. Die Antworten wurden daraufhin erneut aufgezeichnet; die Ergebnisse werden weiter unten im letzten Abschnitt (3.5) aufgeführt.

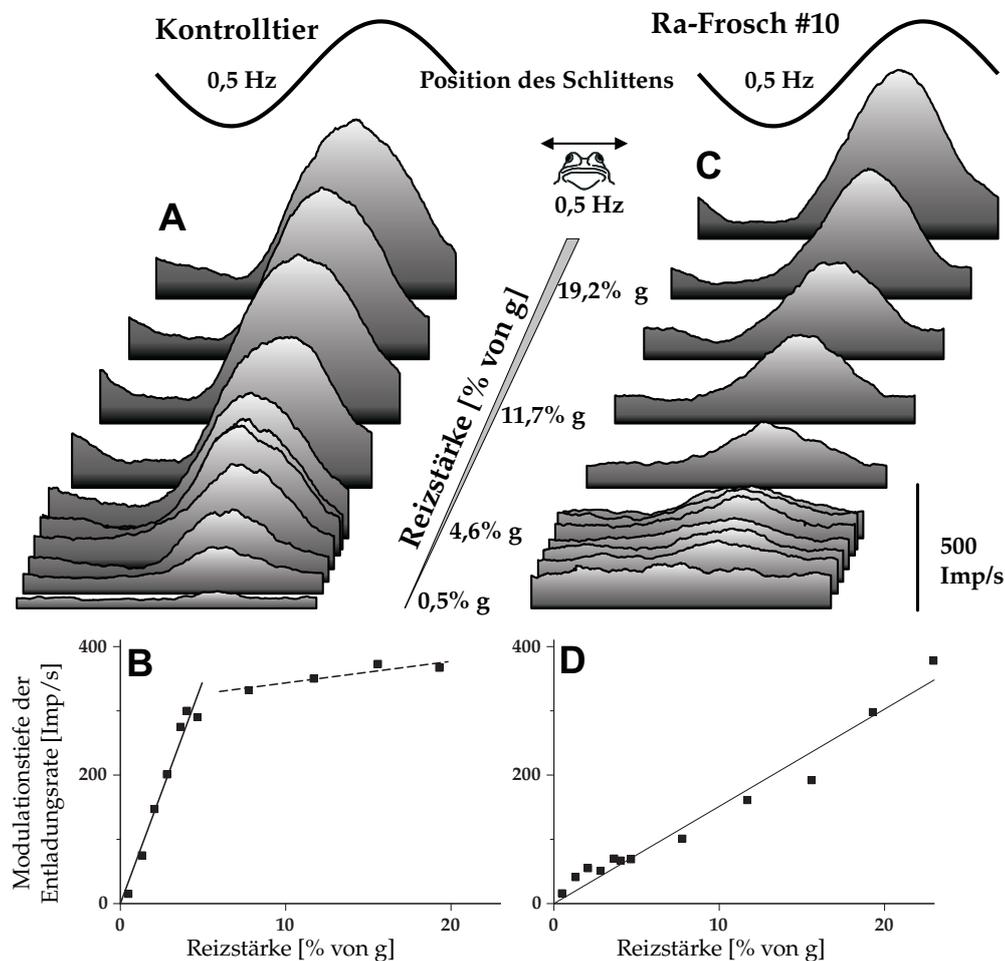
#### 3.1.1 Sensitivität der Abduzensantworten auf lineare Beschleunigung

Horizontale lineare sinusförmige Beschleunigung stimulierte einen Teil der Haarzellen im Utrikel und löste im Abduzensnerven eine Modulation der Entladungsrate aus, die hauptsächlich aus einer sinusförmigen Erregung während einer Hälfte des Stimuluszyklus bestand (Abb. 9 A). Diese asymmetrische Modulation der Entladungsrate lässt sich durch die niedrige Ruheentladungsrate des Nerven erklären (nur ein Teil der Abduzensmotoneurone sind spontan aktiv; Dieringer und Precht, 1986). Die Modulationstiefe hing von der Richtung der Beschleunigung in der horizontalen Ebene bezüglich der Körperlängsachse ab. Daher wurde zu Beginn eines jeden Experimentes diejenige Richtung bestimmt, entlang derer der Abduzensnerv maximal stimuliert wurde (MAD – *maximal activation direction*, siehe Abschnitt 2.4.1). Diese Beschleunigungsrichtung wurde im Weiteren zur Charakterisierung der Sensitivität des Nerven und der Antwortlatenzen beibehalten.

Bei intakten Kontrolltieren nahm die Modulation der Entladungsrate mit wachsender maximaler Beschleunigung zu (Abb. 9 A). Bei Beschleunigungswerten unter 5–6% g nahm die Antwortgröße mit wachsender Beschleunigung deutlich zu. Bei höheren Beschleunigungswerten trat dabei stets eine Sättigung der Antwortgröße auf (Abb. 9 C und Abb. 10 A).

Die unter Sättigung erreichte Entladungsrate variierte bei einzelnen Versuchstieren, am ehesten bedingt durch die variable Anzahl von abgeleiteten Fasern. Die normierten Entladungsraten (maximale Entladung entsprach 100%) waren jedoch bei verschiedenen Kontrolltieren sehr ähnlich (Abb. 10 A). Um den Vergleich mit chronischen Ra-Fröschen zu erleichtern, wurden die Daten der Kontrolltiere (Mittelwert  $\pm$  SD) als graue Fläche in den Abbildungen hinterlegt (siehe Abb. 10).

**Empfindlichkeit des kontraläsionalen Abduzensnerven** Durch eine lineare Beschleunigung in Richtung der operierten Seite von chronischen Ra-Fröschen wurde eine Antwort



**Abbildung 9:** Abduzensantworten wurden bei einem intakten und einem chronisch lädierten Ra-Frosch während horizontaler sinusförmiger linearer Beschleunigung unterschiedlicher Reizstärke aufgezeichnet. **A, B:** Die gemittelten Entladungsraten des intakten Tieres zeigten eine deutliche Modulation während sinusförmiger linearer Beschleunigung. Die Modulationstiefe nahm mit wachsender Reizstärke zu (**A, B**) und sättigte bei Beschleunigungswerten über 5% g (**B**). (**C, D:**) Bei dem chronisch lädierten Ra-Frosch waren die Entladungsraten des kontraläsionalen Abduzensnerven ebenso moduliert. Mit steigender Reizstärke wuchs die Modulationstiefe der Entladungsraten jedoch flacher an als bei dem intakten Kontrolltier (**C, D**). Ab Beschleunigungswerten von 20% g war die Modulation der Entladungsraten dem intakten Frosch ähnlich (**D**). Jede Spur in **A** und **C** stellt eine aus 6–20 nicht notwendigerweise aufeinander folgenden Zyklen gemittelte Entladungsraten dar. Gerade und gestrichelte Linien in **B** und **D** sind lineare Regressionsgeraden an die Datenpunkte vor bzw. nach Erreichen der Sättigung.

### 3.1 Periphere Reinnervierung oder zentrale Reorganisation?

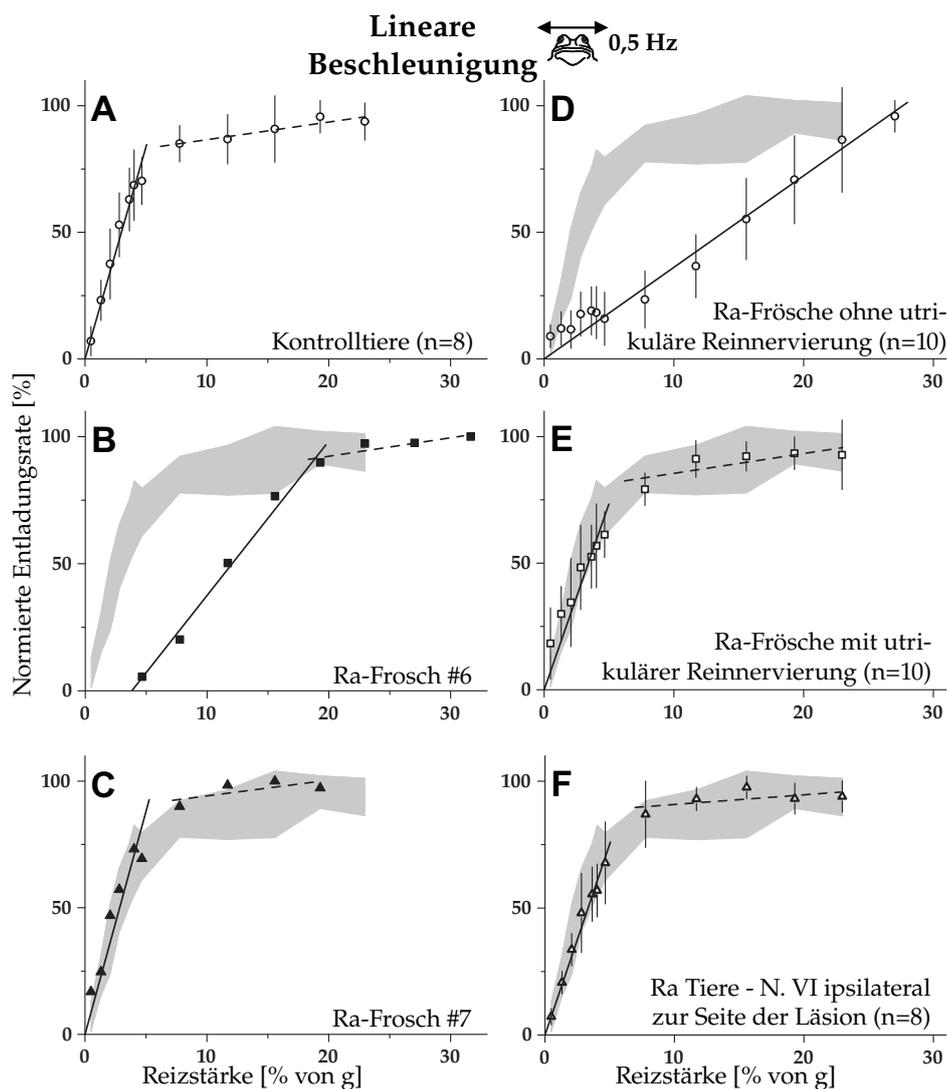
im kontraläsionalen Abduzensnerven ausgelöst. (Abb. 9 C). Diese Antwort (unter Ausschluss von visueller Reizung) war ein klarer Beweis einer funktionellen Erholung, da akut nach einer Durchtrennung des Ra-Nervenastes keine Antworten auf der kontraläsionalen Seite abgeleitet werden konnten (Rohregger und Dieringer, 2002). Mit höheren Beschleunigungswerten erreichte die Entladungsrates eine Modulationstiefe, die der von intakten Tieren vergleichbar war (vergleiche Entladungsrates bei Beschleunigungswerten von 19,2% g in Abb. 9 A und C, B und D). Die maximalen Entladungsrates unterschieden sich nicht signifikant von denen bei intakten Tieren.

Die Empfindlichkeit der Antworten wurde als Zuwachs der Antwortgröße im Verhältnis zum Zuwachs der Beschleunigung unterhalb der Sättigungsschwelle gemessen. Für das in Abb. 9 A,B gezeigte Kontrolltier betrug die Empfindlichkeit  $69 \text{ Imp/s}/1\%g$ , für den in Abb. 9 C,D gezeigten Ra-Frosch betrug sie dagegen nur  $15 \text{ Imp/s}/1\%g$ . Bei dem Kontrolltier trat ab Beschleunigungswerten von 5% g bereits eine Sättigung der Antwortgröße auf, während bei dem chronischen Ra-Frosch in dem getesteten Stimulusbereich eine Sättigung nicht auftrat. Eine ähnliche niedrige Empfindlichkeit konnte auch bei anderen Ra-Fröschen gefunden werden, beispielsweise bei dem in Abb. 10 B gezeigten Frosch. Die Antworten dieses Tieres zeigten eine deutliche Schwelle (ca. 4% g) und sättigten bei Beschleunigungswerten von 20% g (Abb. 10 B).

Ein Teil der Ra-Frösche zeigte jedoch eine Empfindlichkeit des Abduzensnerven, die der Empfindlichkeit von Kontrolltieren fast identisch war (d. h. die meisten Datenpunkte lagen im Bereich der Kontrolltiere; siehe Abb. 10 C). Dieses unterschiedliche Verhalten wurde als Hinweis gegen (Ra-Frosch 6; Abb. 10 B) oder für (Ra-Frosch 7; Abb. 10 C) eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung von chronischen Ra-Fröschen interpretiert.

Bei 20 untersuchten Ra-Fröschen wurde die Empfindlichkeit von Abduzensantworten auf die oben geschilderte Weise untersucht. 10 dieser Tiere wurden als chronische Ra-Frösche ohne funktionelle utrikuläre Reinnervierung klassifiziert. Lineare Beschleunigung mit unterschiedlichen Intensitäten löste bei diesen Tieren Antworten aus, die signifikant weniger empfindlich waren und die wesentlich später saturierten als Antworten bei Kontrollen (Abb. 10 D und Tab. 1). Bei den anderen 10 chronischen Ra-Fröschen schien eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung stattgefunden zu haben. Diese Antwortigenschaften waren praktisch nicht von Kontrolltieren zu unterscheiden (Abb. 10 E).

**Empfindlichkeit des ipsiläsionalen Abduzensnerven** Die unmittelbare Konsequenz einer Durchtrennung des Ra-Nerven oder nach einseitiger Labyrinthektomie für die Sensiti-



**Abbildung 10:** Vergleich der Empfindlichkeit von Abduzensantworten bei intakten und chronisch lädierten Ra-Fröschen während horizontaler sinusförmiger linearer Stimulation unterschiedlicher Reizstärke. **A:** Normierte Modulationstiefen ( $\pm$ SD) bei intakten Kontrolltieren. Die Richtung der Beschleunigung wurde so gewählt, dass der Abduzensnerv maximal aktiviert wurde. **B,C:** Normierte Modulationstiefen der kontraläsionalen Abduzensnerven bei zwei chronisch lädierten Ra-Fröschen im Vergleich mit intakten Kontrolltieren (graue Fläche). Der in **B** gezeigte Abduzensnerv hatte im Vergleich zu intakten Tieren eine signifikant geringere Empfindlichkeit. Das Tier wurde daher zur Gruppe der Frösche ohne funktionelle utrikuläre Regeneration gerechnet (**D**). Der in **C** gezeigte Abduzensnerv hatte eine den intakten Tieren ähnliche Empfindlichkeit. Das Tier wurde zur Gruppe der Frösche mit einer funktionellen utrikulären Regeneration gezählt (**E**). **D,E:** Mittelwerte der normierten kontraläsionalen Abduzensantworten bei zwei Gruppen von chronisch lädierten Ra-Fröschen. **F:** Daten wie in **D** und **E**, jedoch vom ipsiläsionalen Abduzensnerven von chronischen Ra-Fröschen abgeleitet. Die durchgezogenen Linien zeigen die Regressionsgeraden an Datenpunkte vor Beginn der Sättigung, die gestrichelten Linien nach Eintritt der Sättigung.

### 3.1 Periphere Reinnervierung oder zentrale Reorganisation?

vität und die Antworteigenschaften des ipsiläsionalen Abduzensnerven wurden bei Tieren untersucht, bei denen die Antworten vor und wenige Minuten nach der Durchtrennung des Ra-Nerven abgeleitet wurden. Horizontale sinusförmige Beschleunigung in die Richtung der MAD (Abb. 11 A,C,E) oder in einer dazu senkrechten Richtung (Abb. 11 B,D,F) lösten Antworten aus, die vor bzw. nach der Läsion nahezu identisch waren (Abb. 11 G). Die Empfindlichkeit des Nerven gegenüber Beschleunigungen unterschiedlicher Stärke blieb ebenso unverändert nach einseitiger Labyrinthektomie (Abb. 11 H). Die Konsequenzen dieser Tatsache werden weiter unten diskutiert.

Bei 4 chronischen Ra-Fröschen konnten beide Abduzensnerven gleichzeitig abgeleitet werden. Dadurch konnten die Antworten des kontraläsionalen Abduzensnerven mit denen des ipsiläsionalen Abduzensnerven verglichen werden. 2 dieser chronischen Ra-Frösche gehörten der Gruppe mit funktioneller utrikulärer Reinnervierung an, die anderen beiden Frösche zählten zur Gruppe ohne funktionelle utrikuläre Reinnervierung. Die Abduzensantworten auf der ipsiläsionalen Seite dieser 4 Tiere und 4 weiterer chronischer Ra-Frösche waren sehr ähnlich. Die mittlere Empfindlichkeit der Antworten auf lineare sinusförmige Beschleunigung unterschied sich nicht signifikant von Kontrolltieren (Abb. 10 F; Tab. 1).

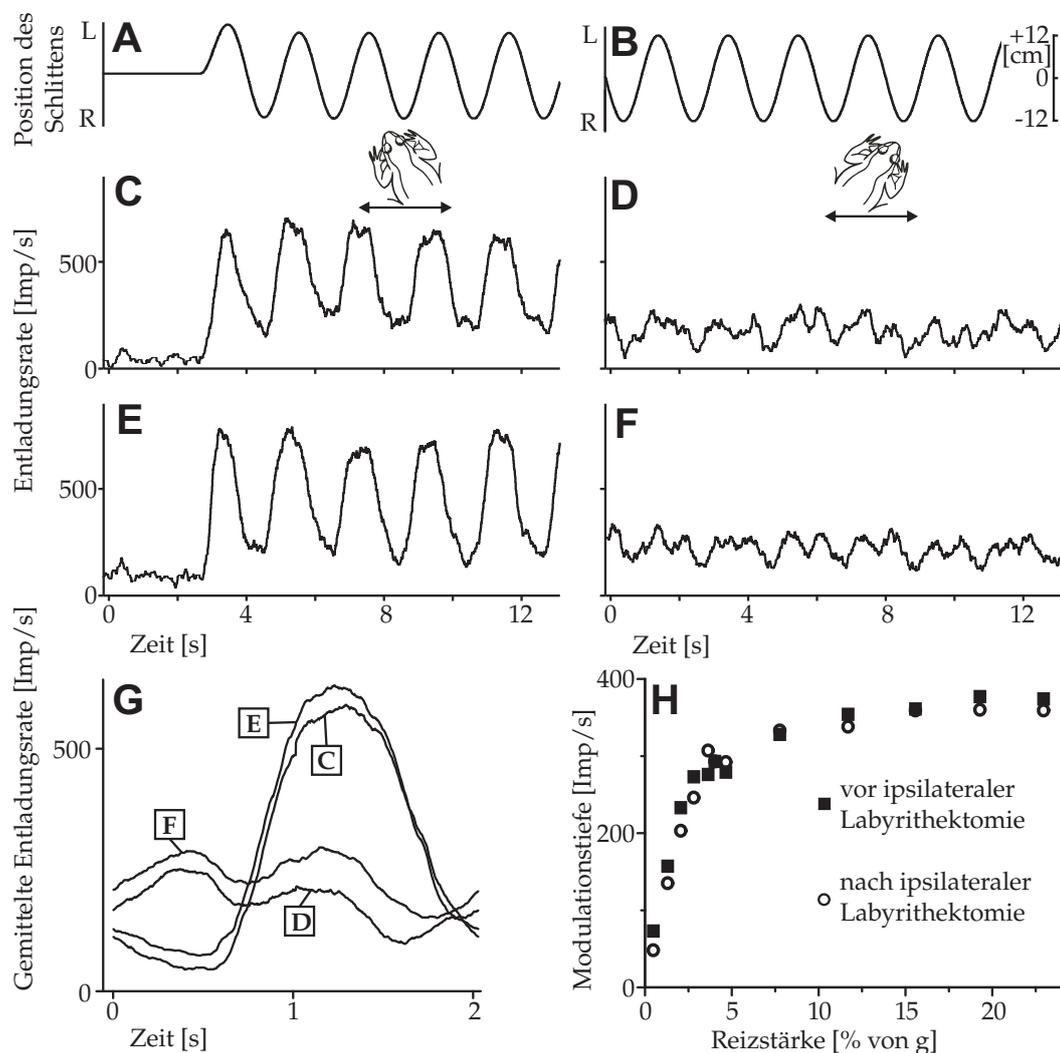
#### 3.1.2 Latenzzeiten der Antworten auf lineare Beschleunigungsimpulse

Horizontale lineare stufenförmige Geschwindigkeitsänderungen (entsprechend einem Beschleunigungsimpuls von 11% g) lösten Antworten im Abduzensnerven von Kontrolltieren aus, die nach einer Latenzzeit von 27 ms auftraten (Tab. 1). Eine ähnlich kurze Latenzzeit

**Tabelle 1:** Mittlere Sensitivitäten und Antwortlatenzen der Abduzensantworten bei linearer Beschleunigung (Mittelwert $\pm$ SD).

Tier	Latenzzeit nach stufenförmigem Reiz (ms)	n	Sättigung der Antworten bei (% g)	Sensitivitäten der Antworten (% Zuwachs/1% g)	n
Kontrolltiere	27,2 $\pm$ 4,3	6	8	17,3 $\pm$ 2,4	8
Chronische Ra-Frösche					
Kontraläsionaler Abduzensnerv					
Tiere ohne utrik. Reinnervierung	41,5 $\pm$ 8,6*	7	30	4,3 $\pm$ 0,9*	10
Tiere mit utrik. Reinnervierung	25,9 $\pm$ 5,2 <sup>n.s.</sup>	7	8	16,6 $\pm$ 3,8 <sup>n.s.</sup>	10
Ipsiläsionaler Abduzensnerv	24,5 $\pm$ 3,4 <sup>n.s.</sup>	7	8	14,7 $\pm$ 3,0 <sup>n.s.</sup>	8

Die Signifikanz des Unterschiedes im Vergleich zur Kontrollgruppe (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test): <sup>n.s.</sup> nicht signifikant, \*  $p \leq 0,05$ .



**Abbildung 11:** Vergleich der Abduzensantworten auf horizontale sinusförmige lineare Beschleunigung vor und unmittelbar nach Labyrinthektomie auf der ipsilateralen Seite. **A–F:** Beschleunigungen entlang der Richtung der maximalen Aktivierung (**A,C,E**) bzw. der minimalen Aktivierung (**B,D,F**) modulierten die Aktivität im Abduzensnerven vor (**C,D**) und nach einseitiger Labyrinthektomie (**E,F**) in ähnlicher Weise. **G:** Der unmittelbare Vergleich der gemittelten Entladungsrates (8–22 Zyklen) aus den in **C–F** gezeigten Rohdaten zeigt, dass die Läsion praktisch keine Änderung der Aktivität auslöste. Die Oszillationsfrequenz betrug 0,5 Hz. **H:** Die Empfindlichkeit des Abduzensnerven auf horizontale lineare Beschleunigung war nahezu unverändert vor und nach ipsilateraler Labyrinthektomie.

### 3.1 Periphere Reinnervierung oder zentrale Reorganisation?

wiesen die Antworten auf, die ipsiläsional bei chronischen Ra-Fröschen und kontraläsional bei Ra-Tieren mit einer funktionellen utrikulären Reinnervierung aufgezeichnet wurden (Tab. 1). Die Antwortlatenz des kontraläsionalen Abduzensnerven von chronischen Ra-Tieren ohne eine funktionelle Reinnervierung war jedoch signifikant größer (Tab. 1).

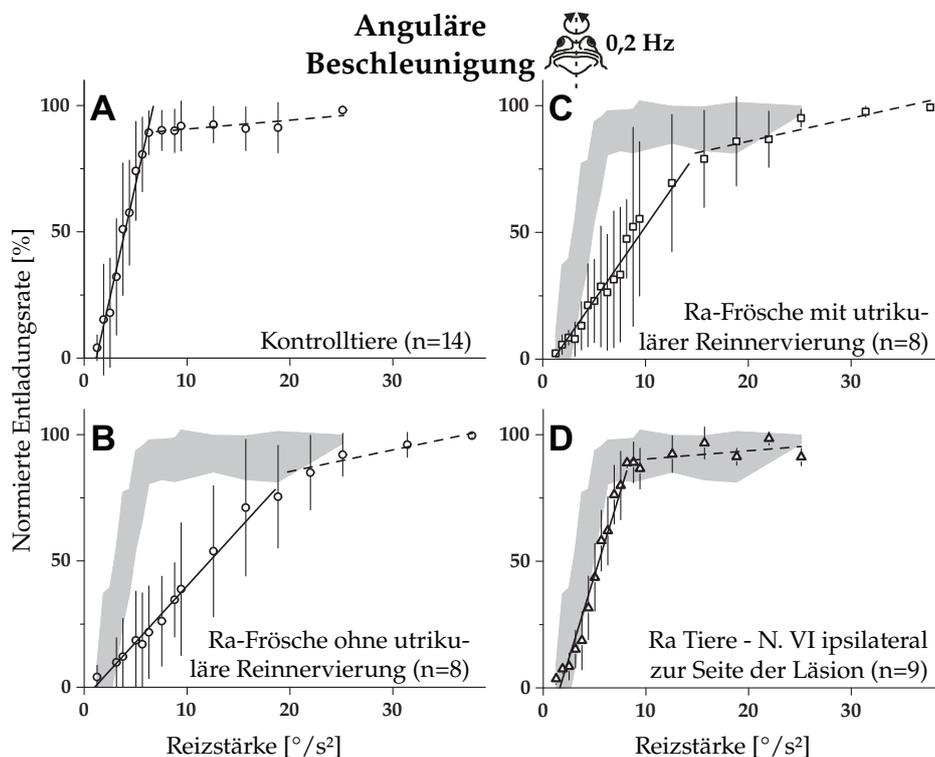
Die unterschiedlichen Antwortlatenzen auf stufenförmige Geschwindigkeitsänderungen unterstützten somit die Klassifikation der chronischen Ra-Tiere in eine Gruppe mit und in eine Gruppe ohne funktionelle utrikuläre Reinnervierung.

#### 3.1.3 Sensitivität der Abduzensantworten und Antwortlatenzen bei angulärer Beschleunigung

Bei angulärer sinusförmiger Rotationsbewegung (0,2 Hz) in der Ebene der horizontalen Bogengänge traten im Abduzensnerv eine zyklische Modulation der Entladungsrate auf. Ähnlich wie bei linearer Reizung nahm bei Kontrolltieren die Modulationstiefe mit wachsender Beschleunigung bis zu Beschleunigungswerten von ca.  $6^\circ/s^2$  linear zu. Bei höheren Beschleunigungswerten war die Modulationstiefe gesättigt (Abb. 12 A).

**Empfindlichkeit des kontraläsionalen Abduzensnerven** Bei 16 chronischen Ra-Tieren wurden Abduzensantworten während einer angulären sinusförmigen Rotationsbewegung aufgezeichnet. Die Aktivität im Abduzensnerven war dabei zyklisch moduliert. Verglichen mit intakten Kontrolltieren hatten alle chronischen Ra-Frösche eine reduzierte Empfindlichkeit. Sowohl bei Ra-Fröschen mit als auch bei Ra-Fröschen ohne funktionelle utrikuläre Reinnervierung war der Zuwachs der Antwortgröße mit steigender Reizstärke reduziert (Abb. 12 B,C, Tab. 2). Tiere ohne utrikuläre Regeneration erreichten erst bei Beschleunigungswerten von  $22^\circ/s^2$  eine Sättigung der Antwortgröße (Abb. 12 B). Selbst bei Tieren mit einer utrikulären Reinnervierung trat eine Sättigung erst ab Werten von ca.  $15^\circ/s^2$  auf (Abb. 12 C).

**Empfindlichkeit des ipsiläsionalen Abduzensnerven** Im Gegensatz zu den Antworten des kontraläsionalen Abduzensnerven wiesen die Antworten von chronischen Ra-Fröschen auf der ipsiläsionalen Seite eine Empfindlichkeit auf, die nur geringfügig geringer war als die von Kontrolltieren (Abb. 12 D, Tab. 2).



**Abbildung 12:** Vergleich der Empfindlichkeit von Abduzensantworten bei intakten und chronisch lädierten Ra-Fröschen während horizontaler sinusförmiger angulärer Stimulation unterschiedlicher Reizstärke. **A:** Normierte Modulationstiefen ( $\pm$ SD) bei intakten Kontrolltieren. Die sinusförmige Rotation erfolgte in der Ebene der horizontalen Bogengänge. **B,C:** Mittelwerte der normierten kontraläsionalen Abduzensantworten bei chronischen Ra-Fröschen ohne (**B**) bzw. mit einer funktionellen utrikulären Regeneration (**C**). **D:** Daten wie in **B** und **C**, jedoch vom ipsiläsionalen Abduzensnerven von chronischen Ra-Fröschen abgeleitet. Die durchgezogenen Linien zeigen die Regressionsgeraden an Datenpunkte vor Beginn der Sättigung, die gestrichelten Linien nach Eintritt der Sättigung an.

### 3.1 Periphere Reinnervierung oder zentrale Reorganisation?

**Tabelle 2:** Mittlere Sensitivitäten und Antwortlatenzen der Abduzensantworten bei *angulärer* Beschleunigung (Mittelwert±SD).

Tier	Latenzzeit nach stufenförmigem Reiz (ms)	n	Sättigung der Antworten bei ( $^{\circ}/s^2$ )	Sensitivitäten der Antworten (%Zuwachs/ $1^{\circ}/s^2$ )	n
Kontrolltiere	92,0 ± 14,2	9	6	24,3 ± 6,9	14
Chronische Ra-Frösche					
Kontraläsionaler Abduzensnerv					
Tiere ohne utrik. Reinnervierung	306,8 ± 78,3*	4	20	6,7 ± 3,3 <sup>†</sup>	8
Tiere mit utrik. Reinnervierung	213,2 ± 85,5 <sup>†</sup>	7	15	9,8 ± 3,9 <sup>†</sup>	8
Ipsiläsionaler Abduzensnerv	93,4 ± 19,8 <sup>n.s.</sup>	5	8	16,2 ± 3,2*	9

Die Signifikanz des Unterschiedes im Vergleich zur Kontrollgruppe (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test): <sup>n.s.</sup> nicht signifikant, \*  $p \leq 0,005$ , <sup>†</sup>  $p \leq 0,0005$ .

#### 3.1.4 Latenzzeiten der Antworten auf anguläre Beschleunigungsimpulse

Horizontale anguläre stufenförmige Geschwindigkeitsänderungen (mit Beschleunigungsimpulsen von  $40^{\circ}/s^2$ ) lösten Antworten im Abduzensnerven aus, die nach einer Latenzzeit von 92,0 ms auftraten (Tab. 2). Eine ähnlich kurze Latenzzeit wiesen die Antworten auf, die ipsiläsional bei chronischen Ra-Fröschen aufgezeichnet wurden (Tab. 2). Auf der kontraläsionalen Seite war die Antwortlatenz signifikant größer, unabhängig davon, ob Tiere mit oder ohne einer funktionellen Reinnervierung untersucht wurden (Tab. 2).

#### 3.1.5 Auftreten der Abduzensantworten aufgrund peripherer Regeneration oder zentraler Reorganisation?

Das Wiederauftreten von Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven bei linearer Beschleunigung war ein deutlicher Beweis für eine funktionelle Erholung. Bei einem Teil der Tiere waren die Sensitivität und die Latenz der Antworten den Werten von Kontrolltieren nahezu identisch (Tab. 1). Dies wurde als Hinweis für eine funktionelle Reinnervierung der utrikulären Makula auf der Seite der Läsion gewertet. Bei einem anderen Teil der Tiere waren die Sensitivität im Vergleich zu Kontrolltieren deutlich reduziert und gleichzeitig die Latenz der Antworten deutlich verlängert (Tab. 1). Bei diesen Tieren nahmen wir an, dass keine Reinnervierung der utrikulären Makula stattgefunden hatte.

Bei angulärer Reizung waren in beiden Gruppen die Sensitivitäten geringer als bei Kontrolltieren und die Latenzzeiten deutlich verlängert, sodass hier bei keiner der beiden Gruppen von einer Reinnervierung des horizontalen Bogengangs auszugehen ist.

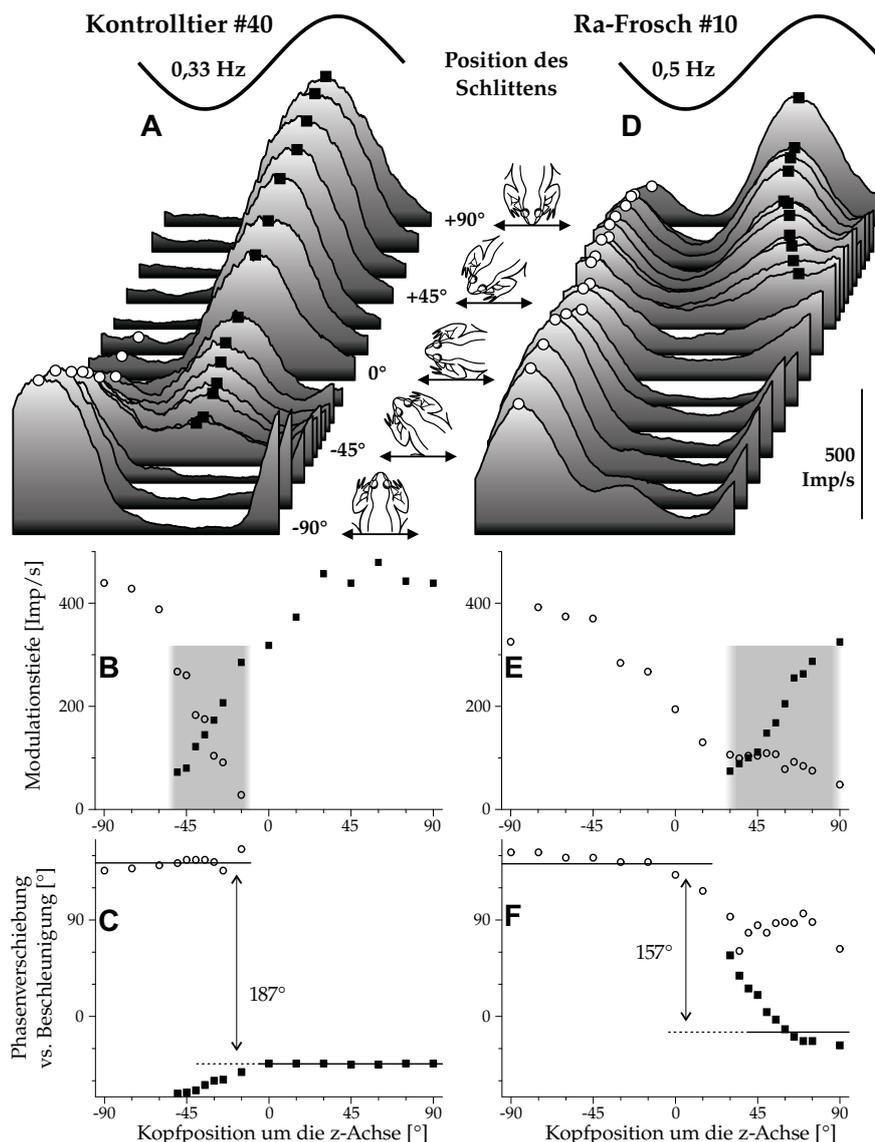
Die unterschiedlichen Ergebnisse nach linearer bzw. angularer Reizung bezüglich veränderter Sensitivität und Latenz der Antworten stehen aber nicht im Widerspruch zueinander. Vielmehr sind diese Unterschiede leicht zu erklären angesichts der Tatsache, dass die Distanz zwischen der Nervenläsion und dem horizontalen Bogengang länger ist als die zwischen der Läsion und dem Utrikel. Dementsprechend ist eine utrikuläre Reinnervierung zeitlich früher zu erwarten als eine Reinnervierung des horizontalen Bogengangs (vgl. Diskussion, Abschnitt 4.1).

## 3.2 Räumliche Organisation der Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven nach einer zentralen Reorganisation

### 3.2.1 Räumliche Orientierung der Antworten bei linearer Beschleunigung

Analog zu dem Versuchsprotokoll einer früheren Studie, bei der die räumliche Organisation des linearen VOR untersucht wurde (Rohregger und Dieringer, 2002), ermittelten wir zuerst die Richtung der horizontalen linearen Beschleunigung, die maximale Antworten im Abduzensnerven auslöste (MAD). Die MAD wurde benötigt, um in einem zweiten Schritt die Abduzensantworten während vertikaler und schräger linearer Beschleunigung in der Gruppe der Ra-Frösche ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung (n=10) auszuwerten.

**Antworten auf horizontale lineare sinusförmige Beschleunigung** Eine horizontale lineare Beschleunigungen mit einer Frequenz von 0,33 Hz löste im Abduzensnerven Antworten aus, die in ihrer Größe und Phasenlage vom Winkel zwischen der Beschleunigungsrichtung und der statischen Kopfposition abhingen (Abb. 13 A–C). Große Antworten traten bei Beschleunigungsrichtungen um die interaurale Achse auf (+90° in Abb. 13 A). Ein Verändern der Beschleunigungsrichtung zur Körperlängsachse (0°) hin bewirkte, dass die Amplitude der ursprünglichen Antwort abnahm (Abb. 13 A,B – geschlossene Quadrate) und dass eine zweite Antwortkomponente mit einer Phasenverschiebung von ca. 180° hinzukam (Abb. 13 A,B,C – offene Kreise). Ein weiteres Verändern der Kopfposition (die Beschleunigungsrichtung näherte sich wieder der interauralen Achse) bewirkte, dass diese neue Komponente in ihrer Größe zunahm (–90° in Abb. 13 A). Anstelle einer sogenannten „Nullposition“ (eine Kopfposition, bei der keine Antwort auslösbar war), trat also ein



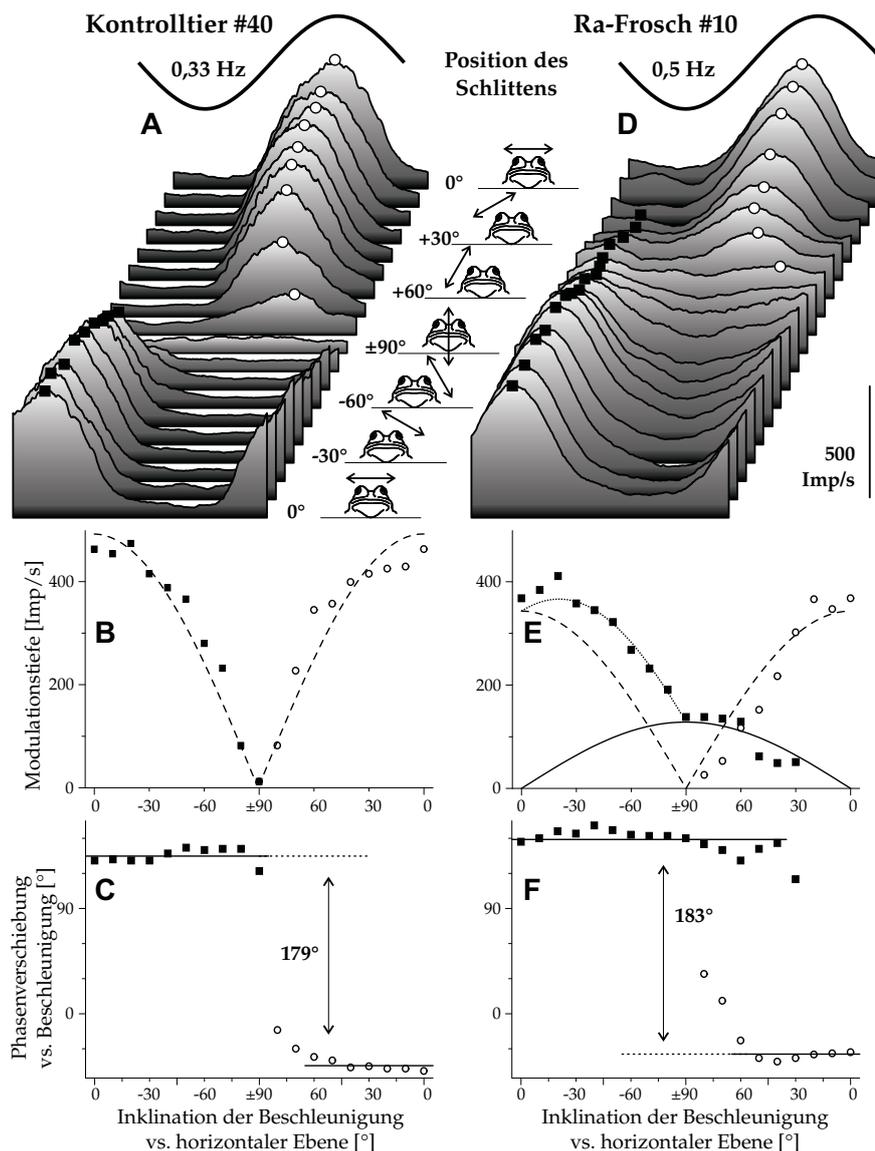
**Abbildung 13:** Größe und Phasenlage der Abduzensantworten als Funktion der statischen Kopfposition während horizontaler linearer sinusförmiger Oszillation bei einem Kontrolltier und bei einem chronischen Ra-Frosch ohne utrikuläre Reinnervierung. **A,D:** Die gemittelte instantane Entladungsrate war sinusförmig moduliert und zeigte ein oder zwei Antwortmaxima pro Stimuluszyklus. Jede Kurve entstand durch Mittelung von 8–35 nicht notwendigerweise aufeinander folgenden Zyklen. Die Orientierung der Beschleunigung zur statischen Kopfposition ist in Winkelgrad angegeben. Einem Winkel von  $0^\circ$  entspricht z. B. eine Beschleunigung in Richtung der Körperlängsachse. Die Oszillationsfrequenzen sind oben angegeben. **B,E:** Die Modulationstiefe der Entladungsrates änderte sich in Abhängigkeit von der Richtung der Beschleunigung zur statischen Kopfposition. Offenen Kreise bzw. geschlossene Quadrate (in **A** und **D** kennzeichnen sie die Antwortmaxima) sind die Amplituden der Anpassungskurven an die erste bzw. zweite Hälfte der Entladungsrates. **C,F:** Die offenen Kreise bzw. geschlossenen Quadrate kennzeichnen die Phasenlage der Anpassungskurven an die erste bzw. zweite Hälfte der Entladungsrates. Der grau hinterlegte Bereich in **B** und **E** kennzeichnet den Bereich der Kopfpositionen, bei denen zwei Antwortmaxima pro Stimuluszyklus auftraten.

### 3 Ergebnisse

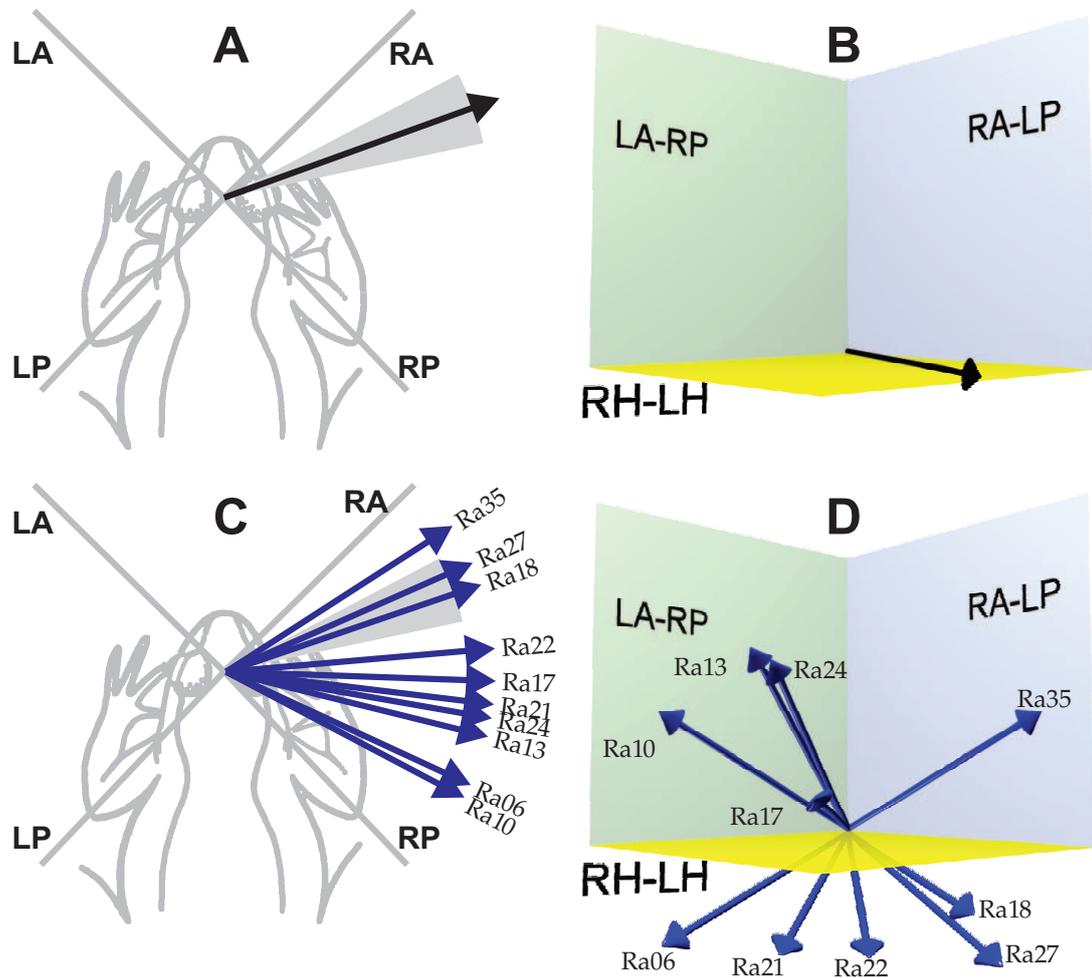
Bereich von Kopfpositionen auf, bei denen zwei Antwortmaxima pro Stimuluszyklus vorhanden waren (grau hinterlegter Bereich in Abb. 13 B). Die Größe dieses Bereichs definierte die Breite des utrikulären Sektors, der den kontralateralen Abduzensnerv aktivierte (vgl. Wadan und Dieringer, 1994). Der berechnete „Nullpunkt“ (zwei gleich große Antwortmaxima) lag für die Kontrollgruppe bei  $-20^\circ$  ( $\pm 8^\circ$  Rohregger und Dieringer, 2002). Die Orientierung der MAD war zu der Nullpunkttrichtung um  $90^\circ$  versetzt (d. h.  $+70^\circ$ ; vgl. Abb. 15 A) und kennzeichnete gleichzeitig die Symmetrieachse des utrikulären Sektors, dessen Erregung gegenüberliegende Abduzensmotoneurone aktivierten. Bei Kontrolltieren war dieser utrikuläre Sektor folglich durch eine Breite von  $60^\circ$  und einer Orientierung der Symmetrieachse von  $70^\circ$  bzgl. der Körperlängsachse gekennzeichnet (vgl. Abb. 15 A Rohregger und Dieringer, 2002).

Bei chronischen Ra-Fröschen war im Gegensatz zu akut lädierten Ra-Fröschen wieder eine Antwort im kontraläsionalen Abduzensnerven auslösbar. Diese Antwort war qualitativ der Antwort von intakten Kontrolltieren ähnlich: Die Größe und die Phasenlage des bzw. der Antwortmaxima hing von der Orientierung der statischen Kopfposition bzgl. der Beschleunigungsrichtung ab (Abb. 13 D–F). Aufgrund der geringeren Empfindlichkeit der Antworten musste eine größere maximale Beschleunigung angewendet werden, um zu Kontrolltieren vergleichbar große Antworten zu erzielen. Da die Bewegung des Schlittens auf eine Länge von etwa  $\pm 50$  cm limitiert war, erhöhten wie die Oszillationsfrequenz von 0,33 Hz auf 0,5 Hz (siehe Abb. 13 A,D). Mit diesem Stimulusprotokoll waren die Amplituden der Antworten von chronischen Tieren mit denen von Kontrolltieren vergleichbar (siehe Abb. 13 B,E). Die Nullpunktorientierung (ca.  $+45^\circ$  in Abb. 13 D,E) und damit der MAD waren jedoch bei chronischen Ra-Fröschen interindividuell stark verschieden (Abb. 15 C und Tab. 3 auf S. 55 am Ende des Ergebnisteils). Bei den meisten chronischen Ra-Fröschen zeigte die Orientierung der MAD in eine mehr kaudale Richtung als bei Kontrolltieren (Abb. 15 C; Tab. 3). Der Bereich der Kopfpositionen, bei dem zwei Antwortmaxima auftraten, reichte von  $15^\circ$  bis  $95^\circ$  ( $55^\circ \pm 25^\circ$ ) und war dem Bereich von Kontrolltieren vergleichbar.

**Antworten auf vertikale und schräge lineare sinusförmige Beschleunigung** Bei diesem Versuchsprotokoll wurde das Tier linearen Beschleunigungen entlang einer schiefen Ebene ausgesetzt, deren Neigung zwischen  $0^\circ$  und  $90^\circ$  gegenüber der Erdhorizontalen variiert werden konnte (Abb. 4). Der Kopf des Tieres wurde dabei stets derart verändert, dass er erdhorizontal blieb. Die Antworten, die durch eine horizontale lineare Beschleunigung in Richtung der MAD ausgelöst wurden, nahmen bei Kontrolltieren in ihrer Größe mit stei-



**Abbildung 14:** Abduzensantworten als in Abhängigkeit der statischen Kopfposition während linearer sinusförmiger Oszillation entlang einer schiefen Ebene bei einem Kontrolltier und bei einem chronischen Ra-Frosch ohne utrikuläre Reinnervierung. **A,D:** Die gemittelte instantane Entladungsrates zeigte bei dem Kontrolltier ein Antwortmaximum pro Stimuluszyklus (**A**). Bei dem Ra-Frosch traten entweder ein oder zwei Antwortmaxima auf (**D**). Jede Kurve entstand durch Mittelung von 5–25 nicht notwendigerweise aufeinander folgenden Zyklen. **B,E:** Die Antwortamplitude als Funktion des Neigungswinkels der schiefen Ebene gegenüber der horizontalen Ebene. Bei dem Kontrolltier (**B**) nahm die Antwort mit steigendem Neigungswinkel symmetrisch ab, bei vertikaler Beschleunigung ( $\pm 90^\circ$ ) war keine Antwort mehr auslösbar. Bei dem chronischen Ra-Frosch bestanden die Antworten aus zwei Komponenten, die zum Teil überlagert waren (**E**): Eine Komponente (offene Kreise) war der symmetrischen Antwort bei intakten Tieren sehr ähnlich (vgl. gestrichelte Anpassungskurve). Eine zweite Komponente (geschlossene Quadrate im Bereich von  $0^\circ$  bis  $+90^\circ$ ) hatte ihr Maximum bei vertikaler Beschleunigung und nahm mit kleinerem Neigungswinkel kontinuierlich ab (vgl. durchgezogene Anpassungskurve). Im Bereich von  $0^\circ$  bis  $-90^\circ$  waren die beiden Komponenten überlagert (die gepunktete Anpassungskurve ist die Summe der beiden anderen Kurven).



**Abbildung 15:** Vektororientierung der Beschleunigungsrichtungen, entlang derer durch eine lineare Beschleunigung maximale Antworten ausgelöst werden konnten. **A,B:** Aufsicht (**A**) und 3D-Darstellung in Kanalkoordinaten (**B**) der Vektororientierung für maximale Antworten des linken Abduzensnerven bei Kontrolltieren (n=11, der graue Fächer gibt die Standardabweichung an). **C,D:** Vektororientierungen für maximale Antworten des linken Abduzensnerven von 10 chronischen Ra-Fröschen ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervation. LA-RP, RA-LP bzw. RH-LH kennzeichnen die Ebenen, die vom linken anterior vertikalen und rechten posterior vertikalen, vom rechten anterior vertikalen und linken posterior vertikalen bzw. vom rechten und linken horizontalen Bogengang gebildet werden.

gendem Neigungswinkel der Ebene ab (Abb. 14 A,B). Vertikale Beschleunigung löste keine Antworten mehr aus (vgl. Rohregger und Dieringer, 2002). Bei allen chronischen Ra-Tieren ohne utrikuläre Reinnervierung (n=10) traten aber bei vertikalen linearen Beschleunigungen Antworten auf, entweder während der Aufwärtsbewegung (Abb. 14 D,E) oder während der Abwärtsbewegung. Diese neu aufgetretene Antwort stammte von der ipsi- oder von der kontraläsionalen Lagena, dem vertikal orientierten Otolithenorgan des Frosches. Die Antwort während der Bewegung entlang einer schiefen Ebene setzte sich aus utrikulären und lagenären Antwortkomponenten zusammen.

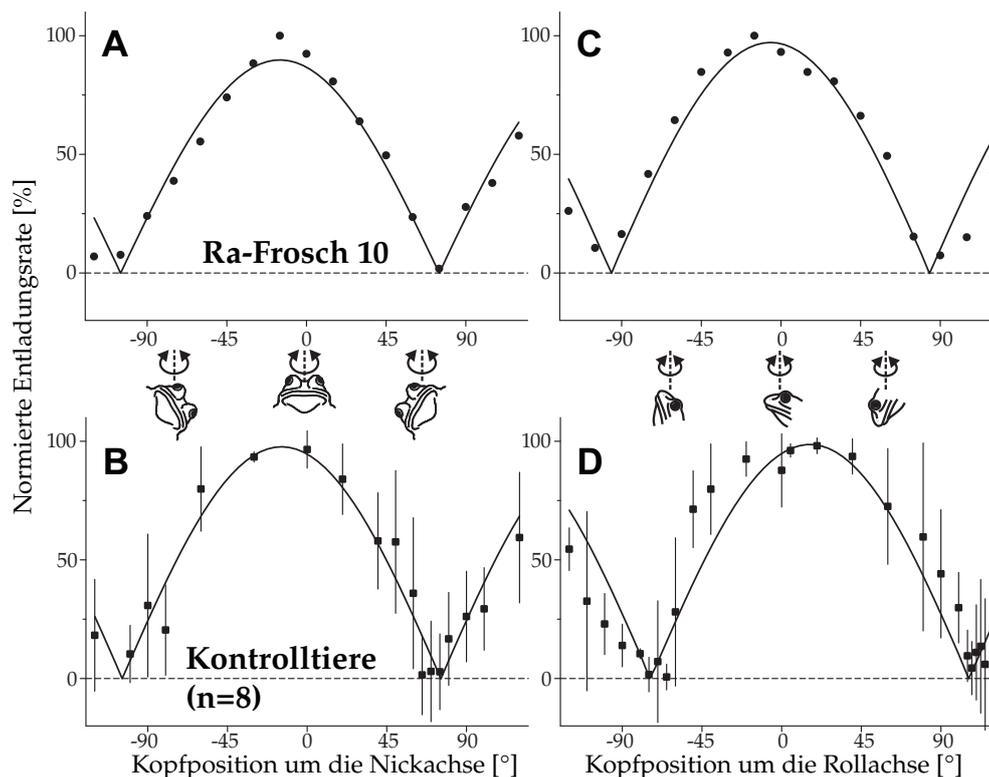
Je nach der Phasenlage der utrikulären und lagenären Antwortkomponente waren die beiden Antwortkomponenten um etwa  $180^\circ$  phasenversetzt oder phasengleich. Im ersten Fall entstand eine Antwort mit zwei Maxima pro Antwortzyklus (Abb. 14 D, Inklinationswinkel von  $0^\circ$  bis  $+90^\circ$ ), im zweiten Fall waren beide Antworten überlagert und erzeugten ein großes Antwortmaximum pro Zyklus (Abb. 14 D, Inklinationswinkel von  $0^\circ$  bis  $-90^\circ$ ). Die Mehrheit der chronischen Ra-Tiere ohne utrikuläre Reinnervierung (7 von 10) zeigten ein derartiges Verhalten mit einer vertikalen Antwortkomponente. Um die Daten zu analysieren, wurden die utrikuläre und die lagenäre Komponente getrennt gefittet (gestrichelte Linie in Abb. 14 B,E bzw. durchgezogene Linie in Abb. 14 E). Die daraus errechnete „Nullpunkttrichtung“ zeigte nicht mehr in die vertikale Richtung wie bei Kontrollen, sondern war gekippt (ca.  $+60^\circ$  in Abb. 14 B). Dementsprechend war die MAD nicht mehr koplanar zur Ebene der horizontalen Bogengänge, sondern zeigte die MAD um ca.  $+21^\circ$  nach oben (Abb. 15 D). Bei den 3 von 10 chronischen Ra-Fröschen war die lagenäre Komponente sehr klein, sodass zwei Antwortmaxima pro Zyklus kaum detektiert werden konnten. Dennoch war auch bei diesen Tieren die MAD aus der horizontalen Ebene gekippt.

Von den 10 untersuchten chronischen Ra-Fröschen ohne utrikuläre Reinnervierung zeigte der Abduzens-MAD-Vektor eine Elevation (5 von 10) bzw. eine Depression (5 von 10) im Vergleich zur Ebene der horizontalen Bogengänge (Abb. 15 D; Tab. 3). Die Elevation bzw. Depression der MAD standen mit der Tatsache im Zusammenhang, dass die lagenäre Komponente während der Aufwärts- bzw. Abwärtsbewegung der vertikalen Beschleunigung auftrat.

#### **3.2.2 Räumliche Orientierung der Antworten bei angulärer Beschleunigung**

Analog zu dem Versuchsprotokoll einer früheren Studie, bei der die räumliche Organisation des angulären VOR untersucht wurde (Pantle und Dieringer, 1998), ermittelten wir die

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 16:** Größe und Phasenlage der Abduzensantworten als Funktion der statischen Kopfposition während erdhorizontaler angularer sinusförmiger Oszillation bei Kontrolltieren und bei einem chronischen Ra-Frosch ohne utrikuläre Reinnervierung. **A,C:** Die Modulationstiefe der Entladungsrates als in Abhängigkeit von der Kopfposition um die Nick- (**A**) bzw. um die Rollachse (**C**); die gestrichelte Linie kennzeichnet die Nulllinie, die durchgezogenen Sinuskurven die Anpassungskurven an die Daten. Die Daten stammen von dem in Abb. 13 und 14 gezeigten chronischen Ra-Frosch. **B,D:** Im Vergleich hierzu die gemittelten Daten ( $\pm$  SD) von Kontrolltieren. Diese Daten wurden aus den Einzeldaten von Pantle (1997) bzw. Pantle und Dieringer (1998) errechnet.

Kopfpositionen um die Nick- und um die Rollachse, bei denen während erdhorizontaler Oszillation eine minimale Antwort auftrat. Diese Positionen wurden benötigt, um nach der Nullpunkttechnik nach Estes et al. (1975) und Pantle und Dieringer (1998) die Richtung zu berechnen, bei der maximale Antworten auftreten (MAD). In einem weiteren Schritt konnte die Orientierung der MAD mit den Orientierungen der Bogengänge verglichen werden, um eine Aussage darüber zu treffen, welche Bogengänge in welchem Maße an der Erzeugung der Antworten beteiligt sind.

Eine erdhorizontale Oszillation mit einer Frequenz von 0,2 Hz löste analog zu früheren Experimenten von Pantle und Dieringer (1998) eine sinusförmige Modulation der Entladungsrates im Augenmuskelnerven aus. Unmittelbar nach einer Läsion des kontralateralen Ramus anterior sind die Antworten im Abduzensnerven zwar noch moduliert, es fehlt aber die exzitatorische Komponente (vgl. hierzu Rohregger und Dieringer, 2002). Bei chronischen Ra-

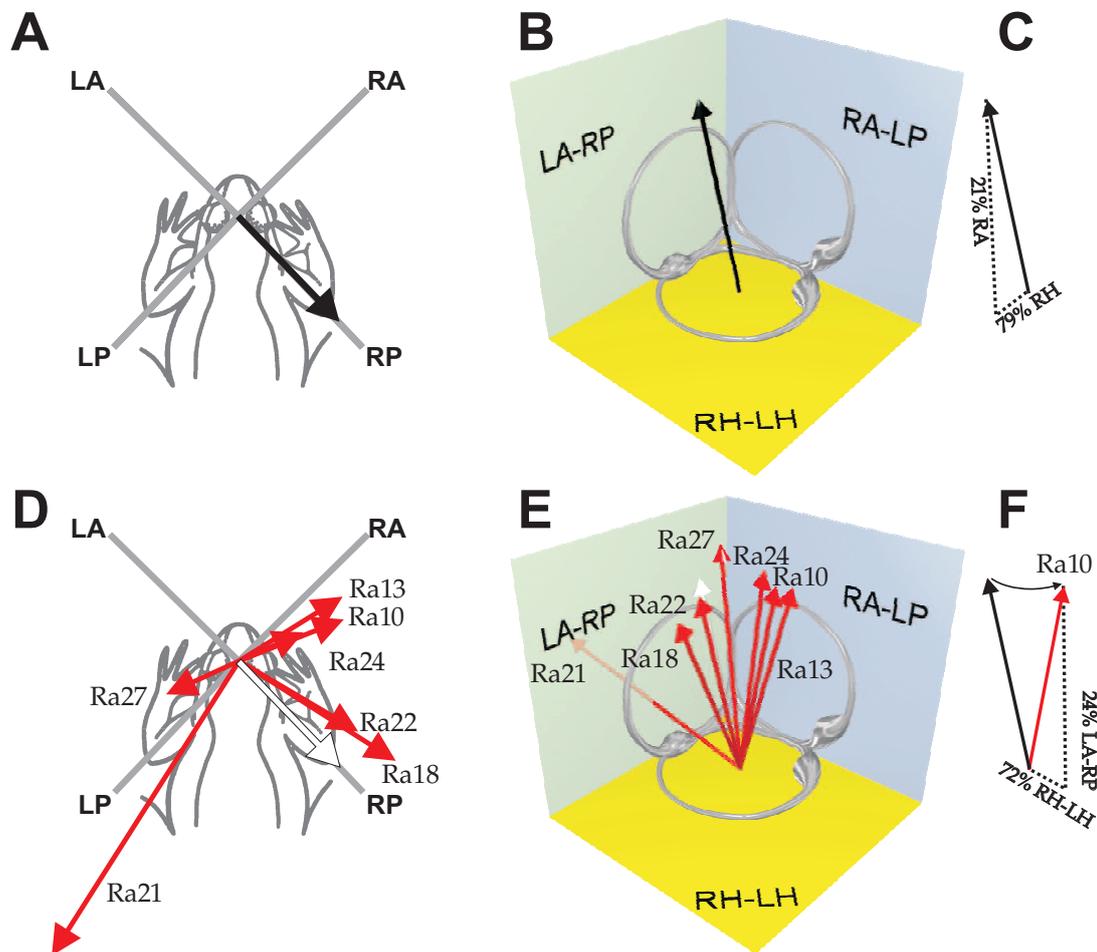
Fröschen war die Modulation wieder mit der Modulation von intakten Tieren vergleichbar, d. h. die Antworten waren wieder in beide Richtungen um die Ruheentladungsrate herum moduliert.

Die Größe und die Phasenlage der Antworten hing von der statischen Kopfposition während der Reizung ab. Bei dem in Abb. 16 A gezeigten Tier änderte sich die Größe der Antworten in Abhängigkeit von der statischen Kopfposition um die Rollachse. Bei Kopfpositionen von  $-15^\circ$  (linkes Ohr unten) waren die Modulationen maximal. Je mehr die Kopfposition von dieser Positionen abwich, desto kleiner waren die Antworten (Abb. 16 A). Die Phasenlage der Antworten war dabei weitgehend konstant und unabhängig von der Kopfposition. Bei von einer Position von  $-105^\circ$  (linkes Ohr unten) bzw.  $+75^\circ$  (rechtes Ohr unten) waren die Antworten minimal. Bei diesen Positionen traten in einem Reizzyklus zwei (sehr kleine) Antwortmaxima auf, die beide um eine Halbperiode versetzt waren. Bei weiterem Ändern des Rollwinkels wurde die Antwort wieder größer, die Phasenlage der Antworten war nun um ca.  $180^\circ$  zur ursprünglichen Phasenlage versetzt.

In einer zweiten Messreihe wurden die Änderungen der Kopfposition um die Nickachse vorgenommen. Hier trat qualitativ ein ähnliches Bild auf: Bei einer Kopfposition von  $-15^\circ$  (Nase nach oben) waren die Antworten maximal, minimale Antworten traten bei Kopfpositionen von  $+90^\circ$  bzw.  $-105^\circ$  auf (Abb. 16 C). Zwischen den beiden Nullpositionen war die Phasenlage der Antworten gleichbleibend, außerhalb davon um eine Halbperiode versetzt.

Wie die Anpassungskurven an die Datenpunkte zeigten, hing die Antwortgröße sinusförmig von der Kopfposition ab. Die Nullpositionen – der Schnittpunkt der Anpassungskurven mit der Nulllinie – waren bei  $+75,0^\circ$  in der Rollachse (rechtes Ohr unten, Abb. 16 A) bzw. bei  $+84,1^\circ$  in der Nickachse (Nase nach unten, Abb. 16 C). Verglichen mit einer Population von 8 Kontrolltieren (Daten von Pantle und Dieringer, 1998), war die Nullposition des chronischen Tieres in der Rollachse mit der von intakten Kontrolltieren vergleichbar ( $+75,0^\circ$  bzw.  $+75,5^\circ$ ; Abb. 16 A,B). In der Nickachse war die Nullposition deutlich verschoben ( $+84,1^\circ$  bzw.  $+106,0^\circ$ , Abb. 16 C und Abb. 16 D).

Aus den Kopfpositionen der Nullpunkte wurden die Rotationsrichtungen ermittelt, die den Nerven minimal aktivierten. Diese Richtungen wurden in einem kopffesten Koordinatensystem ausgedrückt. Aus diesen beiden Richtungen wurde die Richtung der Bestantworten errechnet (MAD – *maximal activation direction*, siehe Tab. 4 auf S. 56 am Ende des Ergebnisteils). Bezog man diese Richtung auf die Orientierung der drei koplaren Bogengangspare (Blanks und Precht, 1976, und Tab. 4), konnte daraus geschlossen werden, welche



**Abbildung 17:** Vektororientierung der errechneten Beschleunigungsachsen, entlang derer durch eine Rotation maximale Antworten im abgeleiteten Abduzensnerven ausgelöst werden konnten. **A–C:** Aufsicht (**A**) und 3D-Darstellung in Kanalkoordinaten (**B**) der Vektororientierung für maximale Antworten des linken Abduzensnerven bei Kontrolltieren ( $n=8$ ), Daten von Pantle und Dieringer (1998). Die gestrichelte Linie und die Prozentzahlen in **C** geben an, zu welchen Anteilen die Bogengänge bei der Erzeugung der Antworten beteiligt waren. **D–F:** Vektororientierungen für maximale Antworten des linken Abduzensnerven von 7 *chronischen Ra-Fröschen ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung*. Gestrichelte Linie in **F**: Für das Tier Ra10 wurden die Gewichtung der Bogengangspaare angegeben, die zu den Antworten beitrugen. In **D** und **E** sind die Werte der intakten Tiere zum Vergleich in weiß eingezeichnet. LA-RP, RA-LP bzw. RH-LH kennzeichnen die Ebenen, in denen je zwei funktionelle Bogengangspaare liegen.

### 3.2 Antworteigenschaften unter zentraler Reorganisation

Bogengangspaare mit welchem Anteil an der Aktivierung des Abduzensnerven beteiligt waren (siehe Material und Methoden, 2.7.2). Dabei wurde die Summe der Bogengangskomponenten als Bezugswert genommen und die einzelnen Komponenten als Prozentwerte zu diesem Bezugswert ausgedrückt (Tab. 4).

Bei intakten Tieren trugen der rechte horizontale (RH) und der rechte vertikale anteriore (RA) Bogengang in einem Verhältnis von 79%:21% zur Antwort im linken Abduzensnerven bei (Abb. 17 B,C). Bei dem in Abb. 16 gezeigten chronischen Frosch (Ra10) war die MAD derart verschoben, dass nun Bogengänge der LH-RH-bzw. der LA-RP-Ebene zur Antwort beitrugen in einem Verhältnis von 72%:24% beitrugen, während die Bogengänge der RA-LP-Ebene nur mehr mit 4% an der Antwort beteiligt waren (Ra10 in Abb. 17 E,F).

Aus diesem Experiment konnte nicht unmittelbar geschlossen werden, welcher Bogengang eines funktionellen Bogengangspaares an der Erzeugung der Antworten im Abduzensnerven beteiligt war. Beispielsweise kann bei den in Abb. 16 gezeigten Antworten nicht unmittelbar vorhergesagt werden, ob die Antwortkomponente der LA-RP-Ebene vom linken vertikalen anterioren (LA) oder rechten vertikalen posterioren (RP) Bogengang stammt. Erst durch den Vergleich der Phasenlage der Antworten mit der Phasenlage der Beschleunigung konnte festgestellt werden, welcher Bogengang zum Zeitpunkt der maximalen Aktivierung aktiv war. Bei dem in Abb. 16 gezeigten Tier war die Phasenlage der Antworten so, dass sie mit der Aktivierung des rechten horizontalen und des linken anterioren Bogengangs in Beziehung hätte stehen können. Da aber aus dem rechten horizontalen Bogengang aufgrund der Läsion keine Antwort mehr kam, blieb als Ursprung der Antworten nur der linke horizontale Bogengang übrig.

Insgesamt konnte bei 7 Tieren ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung die Richtung der Bestantworten bei angulärer Stimulation gemessen werden. Dabei zeigten alle Tiere eine deutliche Antwort des Nerven bei einer Stimulation in der Ebene der horizontalen Bogengänge. Bei 6 von 7 Tieren war diese Komponente größer als die Komponente von vertikalen Bogengängen (Abb. 17 E, Tab. 4). Die vertikale Komponente stammte bei 4 Tieren hauptsächlich aus den Bogengängen der LA-RP-Ebene, bei 2 Tieren aus den Bogengängen der RA-LP-Ebene (Abb. 17 E, Tab. 4) während bei einem Tier beide Komponenten annähernd gleich groß waren (Tab. 4).

### **3.3 Räumliche Organisation der Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven nach einer peripheren Reinnervierung**

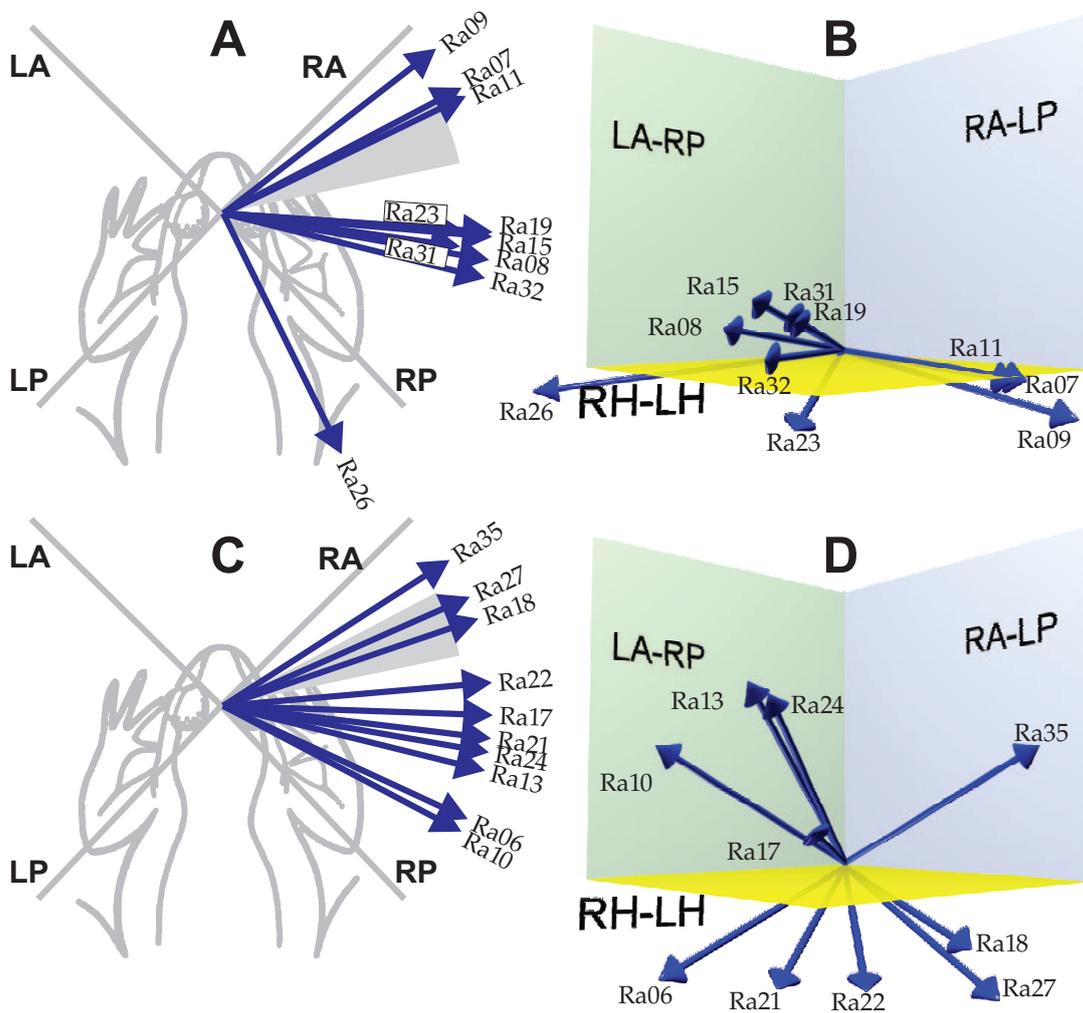
#### **3.3.1 Räumliche Orientierung der Antworten bei linearer Beschleunigung**

Wie bei chronischen Ra-Fröschen ohne eine utrikuläre Reinnervierung (Abschnitt 3.2.1) bestimmten wir bei 10 Ra-Fröschen mit einer utrikulären Reinnervierung zunächst die MAD des kontraläsionalen Abduzensnerven in der horizontalen Ebene. Anschließend testeten wir einen möglichen lagenären Beitrag zur Antwort mit linearen Beschleunigungen entlang einer schiefen Ebene mit Inklinationswinkeln von  $0^\circ$  bis  $90^\circ$ .

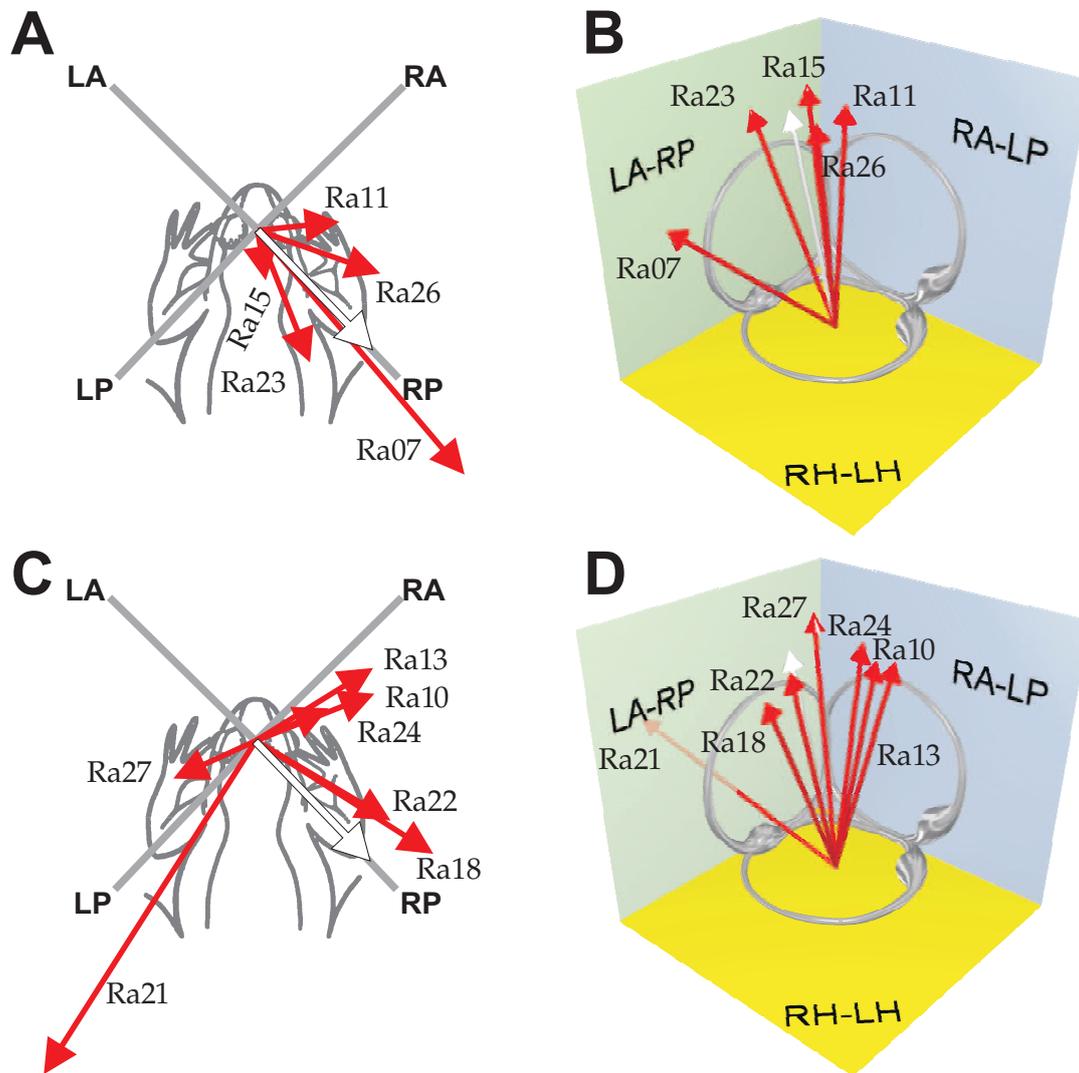
Bei den meisten chronischen Ra-Fröschen dieser Gruppe zeigte die Orientierung der MAD in eine mehr kaudale Richtung als bei Kontrolltieren (Abb. 18 A; Tab. 3). Bis auf zwei Ausnahmen (Ra-Frosch 09 und 26) variierten die interindividuellen MAD-Richtungen weniger stark als bei Fröschen ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung (vgl. Abb. 18 A,C). Bei vertikalen Beschleunigungen bzw. bei Beschleunigungen entlang einer schiefen Ebene traten bei keinem dieser Tiere zwei deutliche Antwortmaxima in einem Stimuluszyklus auf. Der errechnete Beitrag einer lagenären Antwortkomponente war dementsprechend kleiner (Abb. 18 B; Tab. 3) als der Beitrag bei Tieren ohne eine utrikuläre Reinnervierung (Abb. 18 D). Bei zwei Tieren (Ra-Frosch 07 und 11) war der MAD-Vektor dem MAD-Vektor von Kontrolltieren sehr ähnlich.

#### **3.3.2 Räumliche Orientierung der Antworten bei angulärer Beschleunigung**

Analog zu den Versuchen in Abschnitt 3.2.2 wurde bei 5 Tieren mit einer funktionellen utrikulären Reinnervierung die Richtung der Bestantworten bei angulärer Stimulation gemessen. Die Antwortkomponente, die von Bogengängen der horizontalen Ebene stammte, war dabei bei allen Tieren größer als Antwortkomponenten der vertikalen Bogengänge (Abb. 19 B, Tab. 4). Alle 5 Tiere hatten ebenfalls eine Antwortkomponente von Bogengängen der RA-LP-Ebene (Abb. 19 A,B). Beim Vergleich der Phasenlage der Antworten ergab sich, dass die Antworten mit der Aktivierung des rechten anterioren vertikalen Bogengangs übereinstimmten (Tab. 4). Die Antwortkomponenten der Bogengänge der LA-RP-Ebene waren deutlich kleiner. Bei einem Teil der Tiere stimmte die Phasenlage der Antworten mit der Aktivierung des linken anterioren vertikalen, bei einem anderen Teil der Tiere mit der Aktivierung des rechten posterioren vertikalen Bogengangs überein (Tab. 4). Verglichen mit



**Abbildung 18:** Vektororientierung der Beschleunigungsrichtungen, entlang derer durch eine lineare Beschleunigung maximale Antworten ausgelöst werden konnten. **A,B:** Aufsicht (**A**) und 3D-Darstellung in Kanalkoordinaten (**B**) der Vektororientierung für maximale Antworten des linken Abduzensnerven bei 10 chronischen Ra-Fröschen mit einer funktionellen utrikuläre Reinnervierung. Im Vergleich hierzu **C,D:** Vektororientierungen für maximale Antworten des linken Abduzensnerven von 10 chronischen Ra-Fröschen ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung. LA-RP, RA-LP bzw. RH-LH kennzeichnen die Ebenen, die vom linken anterior vertikalen und rechten posterior vertikalen, vom rechten anterior vertikalen und linken posterior vertikalen bzw. vom rechten und linken horizontalen Bogengang gebildet werden.



**Abbildung 19:** Vektororientierung der errechneten Beschleunigungsachsen, entlang derer durch eine Rotation maximale Antworten im abgeleiteten Abduzensnerven ausgelöst werden konnten. **A,B:** Aufsicht (**A**) und 3D-Darstellung in Kanalkoordinaten (**B**) der Vektororientierung für maximale Antworten des linken Abduzensnerven bei *chronischen Ra-Fröschen mit einer utrikulären Reinnervierung*. Im Vergleich hierzu in **C,D:** die Vektororientierungen für maximale Antworten des linken Abduzensnerven von *chronischen Ra-Fröschen ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung*. Die Werte der intakten Tiere sind zum Vergleich in weiß eingezeichnet. LA-RP, RA-LP bzw. RH-LH kennzeichnen die Ebenen, in denen je zwei funktionelle Bogengangspaare liegen.

Tieren ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung (Abb. 19 C,D) waren die Antworten weniger breit gestreut und näher an den Werten von Kontrolltieren (weiße Pfeile in Abb. 19).

## **3.4 Räumliche Organisation der Antworten im ipsiläsionalen Abduzensnerven bei chronischen Ra-Fröschen**

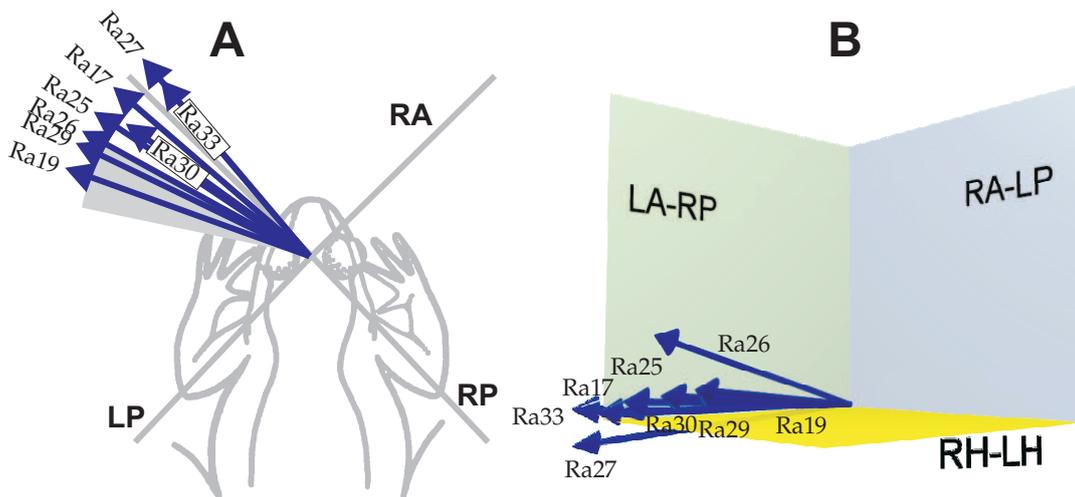
### **3.4.1 Räumliche Orientierung der Antworten bei linearer Beschleunigung**

Wie im Abschnitt 3.2.1 und 3.3.1 beschrieben wurden bei 8 chronischen Ra-Fröschen Abduzensantworten im ipsiläsionalen Abduzensnerven während horizontaler, vertikaler und rampenartiger linearer Beschleunigung gemessen. Bei 4 dieser Tiere konnte gleichzeitig der kontraläsionale Abduzensnerv gemessen werden. Bei der Messung der Antwortlatenz und der Sensitivität des Abduzensnerven (siehe Abschnitt 3.1.2 bzw. 3.1.1) waren die Ergebnisse sämtlicher untersuchten Tiere sehr ähnlich, unabhängig davon ob sie zu Fröschen mit oder ohne eine utrikuläre Reinnervierung gerechnet wurden. Daher mittelten wir die Ergebnisse der acht Tiere. Die Orientierung der MAD ( $54^\circ \pm 11^\circ$ ; n=8) in der horizontalen Ebene und die Elevation der MAD ( $3^\circ \pm 5,5^\circ$ ; n=8) überlappten mit den Werten von Kontrolltieren (siehe Abb. 20 A,B und Tab. 3).

### **3.4.2 Räumliche Orientierung der Antworten bei angulärer Beschleunigung**

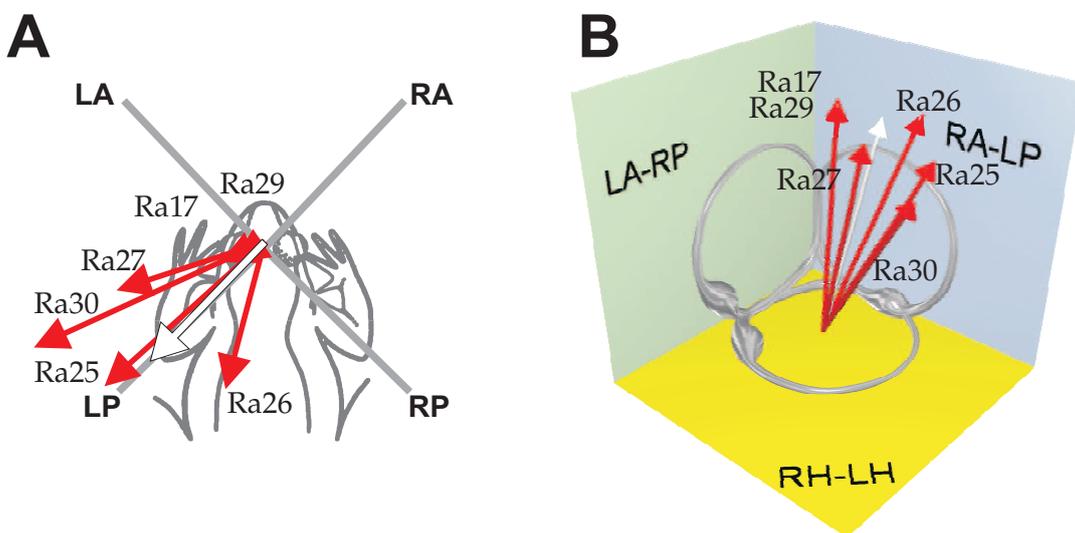
Bei 6 chronischen Ra-Fröschen konnte der rechte Abduzensnerv bei angulärer Stimulation abgeleitet und die Richtung der Bestantworten bei angulärer Stimulation bestimmt werden (vgl. Abschnitt 3.2.2 und 3.3.2). Auch hier stammte die größte Antwortkomponente von Bogengängen der horizontalen Ebene (Abb. 21 B, Tab. 4). Alle 6 Tiere hatten ebenfalls eine Antwortkomponente von Bogengängen der LA-RP-Ebene. Beim Vergleich der Phasenlage der Antworten ergab sich, dass die Antworten mit der Aktivierung des linken anterioren vertikalen Bogengang übereinstimmten (Tab. 4). Die Antwortkomponenten der Bogengänge der LA-RP-Ebene waren deutlich kleiner. Die Phasenlage der Antworten stammte bei einem Teil der Tiere mit dem linken posterioren vertikalen, bei einem anderen Teil der Tiere mit dem rechten anterioren vertikalen Bogengang überein (Tab. 4). Insgesamt

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 20:** Vektororientierung der Beschleunigungsrichtungen, entlang derer durch eine lineare Beschleunigung maximale Antworten ausgelöst werden konnten. **A,B:** Aufsicht (**A**) und 3D-Darstellung in Kanalkoordinaten (**B**) der Vektororientierung für maximale Antworten des rechten (*ipsiläsionalen*) Abduzensnerven bei *chronischen Ra-Fröschen*. Der graue Fächer in **A** gibt den Kontrollbereich von intakten Kontrolltieren an. LA-RP, RA-LP bzw. RH-LH kennzeichnen die Ebenen, in denen je zwei funktionelle Bogengangspaare liegen.

waren die Vektororientierungen bei diesen Tieren denen von Kontrolltieren vergleichbar (Abb. 21 B).



**Abbildung 21:** Vektororientierung der errechneten Beschleunigungsachsen, entlang derer durch eine Rotation maximale Antworten ausgelöst werden konnten. **A,B:** Aufsicht (**A**) und 3D-Darstellung in Kanalkoordinaten (**B**) der Vektororientierung für maximale Antworten des rechten (*ipsiläsionalen*) Abduzensnerven bei *chronischen Ra-Fröschen*. Die Werte der intakten Tiere für den rechten Abduzensnerven sind zum Vergleich in weiß eingezeichnet. LA-RP, RA-LP bzw. RH-LH kennzeichnen die Ebenen, in denen je zwei funktionelle Bogengangspaare liegen.

### 3.5 Ursprung der makulären Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven bei chronischen Ra-Fröschen

Wie bereits in den vorigen Abschnitten beschrieben, traten bei chronischen Ra-Fröschen während linearer Beschleunigung eine Antwort im kontraläsionalen Abduzensnerven auf. Diese Antwort war ein klarer Beweis einer funktionellen Erholung, da akut nach einer Durchtrennung des Ra-Nervenastes keine Antworten auf der kontraläsionalen Seite abgeleitet werden konnten (Rohregger und Dieringer, 2002).

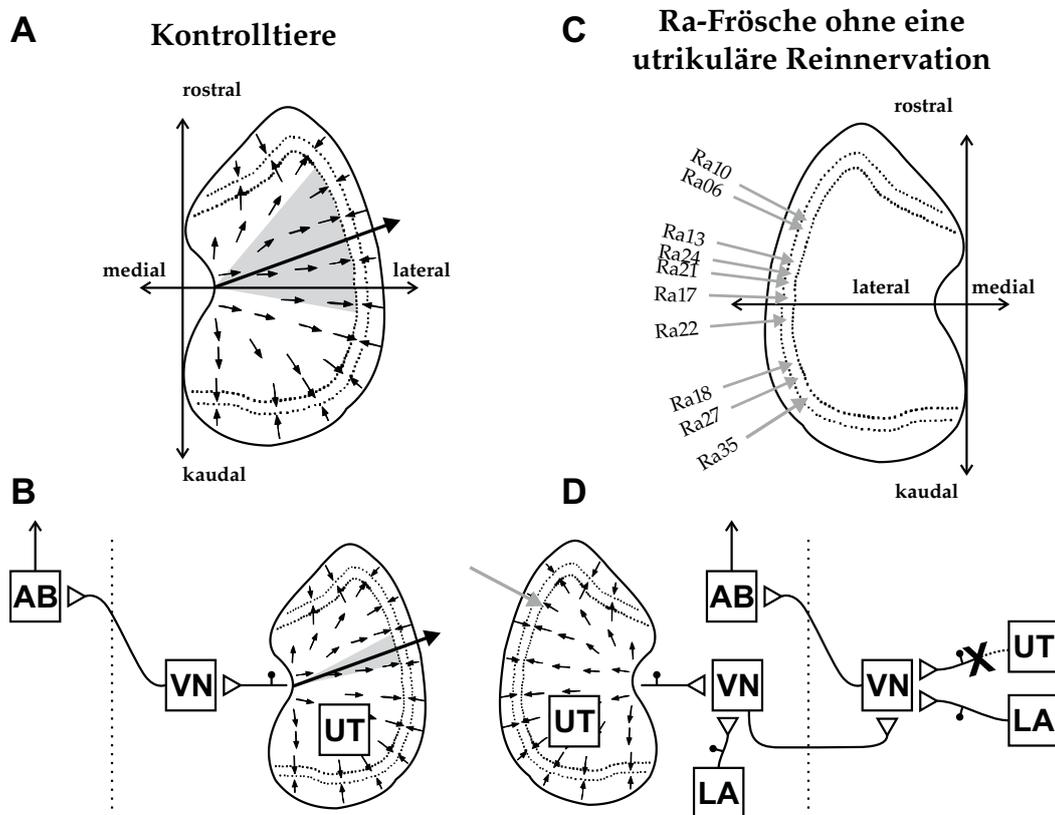
Die Antworten bei chronischen Ra-Fröschen während horizontaler linearer Beschleunigung stammten entweder

- vom kontraläsionalen Utrikel nach einer zentralen Reorganisation des IVOR (vgl. Abb. 22 C,D),
- oder vom ipsiläsionalen Utrikel nach einer möglichen funktionellen Reinnervierung (s. o.),
- oder von beiden Utrikel, wenn sowohl eine funktionelle Reinnervierung als auch eine Reorganisation des IVOR zu den Antworten beitragen.

Die Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven während vertikaler linearer Beschleunigung konnten entweder von der ipsiläsionalen oder kontraläsionalen Lagena stammen (Abb. 22 D), da eine Durchtrennung des Ra-Nerven die lagenären Fasern intakt lies (siehe Abb. 2).

Bei drei chronischen Ra-Fröschen wurde vor dem Experiment der N. VIII auf der Seite der ursprünglichen Ra-Nerv-Läsion freigelegt. Dadurch war es möglich, nach den Messungen den N. VIII zu durchtrennen, um alle afferenten Eingänge der ursprünglich lädierten Seite auszuschließen. Bei diesen Tieren wurden Antwortlatenzen, Sensitivitäten und die Orientierung der MAD des makulären Abduzensantworten vor und nach Durchtrennung des N. VIII gemessen und miteinander verglichen.

Eine eher lange Latenzzeit (44 ms) und eine eher geringe Sensitivität (4,0 % Zuwachs/1% g) der Abduzensantworten deuteten beim Ra-Frosch 35 auf ein Fehlen einer utrikulären Regeneration hin (siehe Tab. 1). Nach einer erneuten Durchtrennung des N. VIII blieben diese Werte nahezu unverändert (Latenzzeit 43 ms, Sensitivität 3,7 % Zuwachs/1% g). Auch die Orientierung des MAD war vor und nach der Durchtrennung praktisch gleich (57° vor bzw.



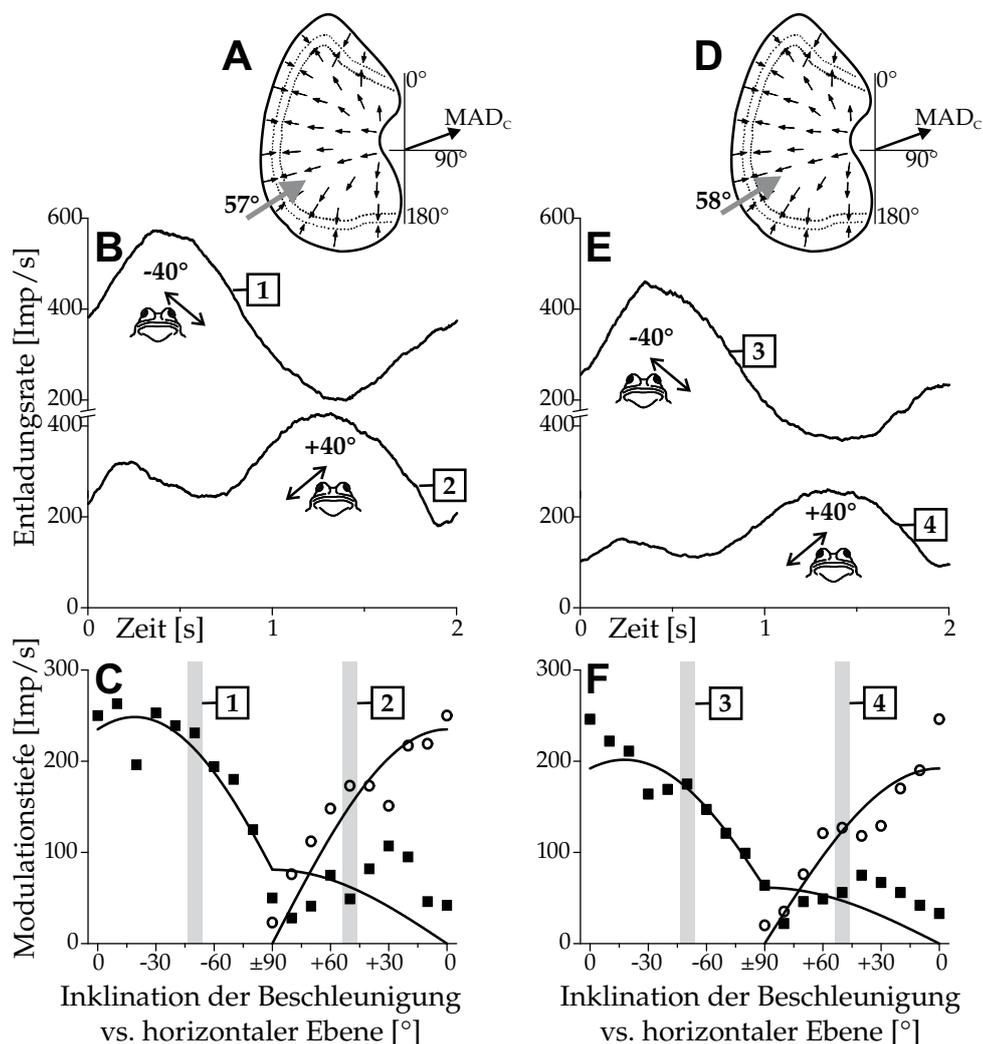
**Abbildung 22:** Ursprung der afferenten vestibulären Signale, die bei intakten Tieren den gegenüber liegenden Abduzensnerven bzw. bei chronischen Ra-Fröschen ohne utrikuläre Reinnervation den kontraläsionalen Abduzensnerven aktivierten. **A,B:** Bei Kontrolltieren wird der linke Abduzensnerv bei horizontaler Beschleunigung von Haarzellen aktiviert, die in einem sektorförmigen Bereich im rechten Utrikel (UT) liegen (grauer Bereich in **A**). Diese exzitatorischen afferenten Signale aus dem Utrikel werden über vestibuläre Neurone zweiter Ordnung (VN) weitergeleitet, kreuzen die Mittellinie und erregen disynaptisch kontralaterale Abduzensmotoneurone (AB); vergleiche hierzu Wadan und Dieringer (1994); Rohregger und Dieringer (2002). **C,D:** Nach einer Durchtrennung des rechten Ra-Nerven traten nach einer Wartezeit von zwei Monaten im linken Abduzensnerven wieder Antworten bei horizontaler linearer Beschleunigung auf. Die Antworten hatten ihren Ursprung folglich im noch intakten linken Utrikel. Die Beschleunigungsrichtung, die maximale Antworten auslöste (Pfeile in **C**), deutete darauf hin, dass die Antworten von Haarzellen stammten, die lateral der Striola lagen. Diese utrikulären Afferenzen aktivierten kontraläsionale VN, die zum Teil die Signale über kommissurale Fasern auf ipsiläsionale VN weiterleiteten, die wiederum kontraläsionale AB aktivierten. Einige der ipsiläsionalen VN erhielten nach Ra-Nerv-Durchtrennung ebenso Signale von der ipsi- bzw. kontraläsionalen Lagena (LA), sodass während vertikaler Beschleunigung Antwort im Abduzensnerven auftrat, die bei Kontrolltieren nicht beobachtbar war. Die Darstellung des Utrikels und die Orientierung der Haarzellen wurde von Baird und Schuff (1994) übernommen.

### 3.5 Ursprung der makulären Antworten

58° nach Durchtrennung des N. VIII; Abb. 23 A,D). Beschleunigungen entlang einer schiefen Ebene lösten vor und nach der Durchtrennung gleichartige Antworten mit einem oder zwei Antwortmaxima pro Zyklus aus (Abb. 23 B,E). Auch wenn die Durchtrennung insgesamt eine leichte Reduktion der Antwortgröße bewirkte, waren nach der Durchtrennung sowohl lagenäre als auch utrikuläre Komponenten immer noch vorhanden (Abb. 23 C,F). Die Signale der makulären Antworten kamen somit gänzlich von der kontraläsionalen Seite, wie es die Antwortlatenz und die Sensitivität vermuten ließen.

Im Gegensatz dazu deutete die relativ kurze Latenzzeit (26 ms) und die relativ hohe Antwortempfindlichkeit (19,4 % Zuwachs/1% g) der makulären Antworten bei Ra-Frosch 32 darauf hin, dass eine utrikuläre Reinnervierung stattgefunden haben könnte. Übereinstimmend damit waren die Antworten nach einer Durchtrennung des N. VIII deutlich kleiner und die Antwortlatenz deutlich länger (50 ms). Aufgrund der geringen Antwortgröße war es bei diesem Frosch nicht möglich, die Empfindlichkeit der Antworten und die Orientierung der MAD ein zweites Mal zu messen.

Bei Ra-Frosch 26 deutete die relativ hohe Sensitivität (19,0 % Zuwachs/1% g) der makulären Antworten auf eine mögliche Reinnervierung der utrikulären Antworten hin, auch wenn die Antwortlatenz mit 37 ms verzögert war und die Orientierung der MAD mit 157° deutlich von Kontrolltieren abwich. Nach Durchtrennung des N. VIII wurde die Antwortlatenz wesentlich größer (65 ms), die Sensitivität war auf 12,8 % Zuwachs/1% g reduziert und die Orientierung der MAD geändert (104°). Folglich schienen bei diesem Tier die makulären Antworten ihren Ursprung teils im Utrikel der operierten Seite und teils im Utrikel der intakten Seite zu haben.



**Abbildung 23:** Vergleich der Antworten im linken Abduzensnerven während linearer Beschleunigung vor und unmittelbar nach Durchtrennung des rechten N. VIII bei einem Tier, bei dem 2 Monate zuvor der rechte Ramus anterior durchtrennt worden war. **A,D:** Die Richtung der Beschleunigung, die maximale Antworten ( $MAD$  – maximal activation direction) bei horizontaler Beschleunigung auslöste, war  $57^\circ$  (**A**) vor bzw.  $58^\circ$  (**D**) nach der Durchtrennung der N. VIII. Sie entsprach weitgehend der Richtung von Kontrolltieren ( $MAD_c$ ) und änderte sich durch die Durchtrennung kaum. **B,E:** Lineare Beschleunigung entlang einer schiefen Ebene mit einem Neigungswinkel von  $40^\circ$  lösten sowohl vor (**B**) als auch nach (**E**) Durchtrennung Antworten mit einem (1 und 3) oder mit zwei Maxima (2 und 4) aus, je nachdem, ob die Ebene nach oben oder nach unten geneigt war (siehe Piktogramme). **C,F:** Die Analyse der Antworten bei Beschleunigung entlang einer schiefen Ebene zeigte, dass die vertikale Antwortkomponente, die vor Durchtrennung des N. VIII vorhanden war (**C**), durch die Durchtrennung nicht geändert wurde (**F**). Die Darstellung des Utrikels und die Orientierung der Haarzellen wurde von Baird und Schuff (1994) übernommen.

**Tabelle 3:** Vektororientierungen der Richtung der linearen Beschleunigung, die maximale Antworten im linken Abduzensnerven bei intakten Tieren und chronischen Ra-Fröschen auslöste, bezogen auf die Körperlängsachse und auf die Ebene der horizontalen Bogengänge.

Tier	Öffnungswinkel des utrikulären Sektors	Horizontale Orientierung der Symmetrieachse des Sektors	Elevation (+) oder Depression (-) der Symmetrieachse des Sektors
Mittelwert bei intakten Tieren*, linker Abduzensnerv			
	43°±14° (n=11)	70°±8° (n=11)	0°±1° (n=3)
Chronische Ra-Frösche ohne utrikuläre Reinnervierung, linker Abduzensnerv			
Ra06	75°	116°	-12°
Ra10	75°	118°	+21°
Ra13	95°	104°	+31°
Ra17	50°	92°	+8°
Ra18	45°	71°	-7°
Ra21	30°	97°	-12°
Ra22	70°	85°	-13°
Ra24	n. b.	100°	+27°
Ra27	15°	66°	-15°
Ra35	40°	57°	+20°
Mittelwert (±SD)	55°±25° (n=9)	91°±21° (n=10)	—
Chronische Ra-Frösche mit einer utrikulären Reinnervierung, linker Abduzensnerv			
Ra07	55°	62°	-1°
Ra08	n. b.	100°	+10°
Ra09	50°	52°	-7°
Ra11	40°	64°	-1°
Ra15	30°	95°	+8°
Ra19	n. b.	94°	+7°
Ra23	30°	94°	-7°
Ra26	70°	157°	-6°
Ra31	35°	104°	+6°
Ra32	n. b.	98°	+2°
Mittelwert (±SD)	44°±15° (n=7)	92°±29° (n=10)	—
Chronische Ra-Frösche, rechter Abduzensnerv			
Ra17	55°	-49°	+2°
Ra19	55°	-64°	+4°
Ra25	60°	-56°	+3°
Ra26	45°	-61°	+13°
Ra27	60°	-40°	-5°
Ra29	50°	-70°	+5°
Ra30	60°	-54°	+1°
Ra33	35°	-40°	+1°
Mittelwert (±SD)	53°±9° (n=8)	54°±11° (n=8)	—

\*: Daten von Rohregger und Dieringer (2002) und von Wadan und Dieringer (1994). n. b., nicht bestimmt.

**Tabelle 4:** Vektororientierungen der Achse der angularen Beschleunigung, die maximale Antworten im linken bzw. rechten Abduzensnerven bei intakten Tieren und chronischen Ra-Fröschen auslöste, bezogen auf das körperfeste und auf das Bogengangkoordinatensystem. LA-RP, RA-LP bzw. RH-LH kennzeichnen die Ebenen, die vom linken anterior vertikalen und rechten posterior vertikalen, vom rechten anterior vertikalen und linken posterior vertikalen bzw. vom rechten und linken horizontalen Bogengang gebildet werden.

Tier	Nullpunkte		Vektor der maximalen Aktivierung (MAD) in kopffesten Koordinaten			Vektor der maximalen Aktivierung (MAD) in Bogengangkoordinaten			Gewichtung der Bogengangskonvergenz		
	Roll-achse	Nick-achse	x	y	z	RH-LH	RA-LP	LA-RP	RH-LH	RA-LP	LA-RP
Mittelwert bei intakten Tieren*, linker Abduzensnerv											
	75°	106°	-0,267	-0,249	0,931	-0,954	-0,260	-0,002	78% RH	21% RA	0%
Chronische Ra-Frösche ohne eine utrikuläre Reinnervierung, linker Abduzensnerv											
Ra10	75°	84°	0,099	-0,258	0,961	-0,946	-0,058	0,313	72% RH	4% RA	24% LA
Ra13	75°	81°	0,159	-0,255	0,954	-0,932	-0,015	0,351	72% RH	1% RA	27% LA
Ra18	66°	106°	-0,250	-0,393	0,885	-0,906	-0,403	0,162	62% RH	27% RA	11% LA
Ra21	137°	150°	-0,761	0,472	0,445	-0,521	-0,162	-0,840	34% RH	11% RA	55% RP
Ra22	73°	100°	-0,173	-0,295	0,940	-0,953	-0,275	0,149	69% RH	20% RA	11% LA
Ra24	81°	86°	0,066	-0,152	0,986	-0,974	-0,004	0,215	82% RH	0% RA	18% LA
Ra27	100°	94°	-0,076	0,174	0,982	-0,984	0,132	-0,118	80% RH	11% LP	9% RP
Chronische Ra-Frösche mit einer utrikulären Reinnervierung, linker Abduzensnerv											
Ra07	56°	129°	-0,555	-0,461	0,692	-0,746	-0,674	-0,012	52% RH	47% RA	1% RP
Ra11	80°	89°	0,009	-0,173	0,985	-0,979	-0,058	0,191	80% RH	5% RA	16% LA
Ra15	90°	96°	-0,105	-0,004	0,994	-1,000	-0,015	-0,010	98% RH	2% RA	1% RP
Ra23	84°	107°	-0,295	-0,106	0,950	-0,975	-0,223	-0,072	77% RH	18% RA	6% RP
Ra26	74°	95°	-0,089	-0,268	0,959	-0,964	-0,196	0,189	71% RH	15% RA	14% LA
Chronische Ra-Frösche, rechter Abduzensnerv											
Ra17	-85°	92°	-0,035	0,085	0,996	0,994	-0,098	0,025	89% LH	9% RA	2% LA
Ra25	-68°	110°	-0,323	0,354	0,878	0,907	-0,083	0,425	64% LH	6% RA	30% LA
Ra26	-85°	109°	-0,330	0,075	0,941	0,970	0,118	0,225	74% LH	9% LP	17% LA
Ra27	-71°	96°	-0,100	0,326	0,940	0,946	-0,222	0,247	67% LH	16% RA	17% LA
Ra29	-87°	92°	-0,037	0,057	0,998	0,996	-0,076	0,006	92% LH	7% RA	1% LA
Ra30	-58°	106°	-0,233	0,517	0,824	0,844	-0,259	0,483	53% LH	16% RA	30% LA

\*: Daten von Pantle (1997) und von Pantle und Dieringer (1998).

## 4 Diskussion

Akut nach einer Durchtrennung des Ra-Nerven sind im kontraläsionalen Abduzensnerven bei linearer Stimulation keine Antworten mehr und bei angulärer Stimulation nur mehr die hemmende Antwortkomponente messbar (Rohregger und Dieringer, 2002). Im Gegensatz dazu zeigten alle chronischen Ra-Frösche sowohl bei linearer als auch bei angulärer Stimulation deutlich modulierte Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven. Diese Erholung der Antworten konnte entweder auf eine Reinnervierung der utrikulären Makula oder der Bogengangorgane durch sich regenerierende Fasern des N. VIII zurückgeführt werden, oder auf eine Reorganisation der synaptischen Verschaltungen auf der Ebene der vestibulären Kerne oder durch eine Kombination beider Prozesse. Eine geringere Sensitivität der Antworten und eine lange Latenzzeit des Antwortbeginns legten die Vermutung nahe, dass bei einigen der chronischen Ra-Frösche zumindest eine Reinnervierung der utrikulären Makula stattgefunden hat. Bei einigen Tieren konnte diese Vermutung anhand einer zweiten Läsion, einer Durchtrennung des N. VIII bestätigt werden (siehe Abschnitt 3.5).

Bei chronischen Ra-Fröschen war die räumlichen Orientierung der Beschleunigungsrichtung, die Bestantworten auslöste (MAD - *maximal activation direction*) im Vergleich zu Kontrolltieren verändert. Bei linearer Beschleunigung trat im kontraläsionalen Abduzensnerven nun auch bei vertikaler Beschleunigungsrichtung eine Antwort auf. Die vertikale Antwortkomponente, die bei Kontrolltieren gänzlich fehlte, war bei chronischen Ra-Fröschen ohne eine utrikuläre Reinnervierung deutlich vorhanden und bei chronischen Ra-Fröschen mit einer utrikulären Reinnervierung wesentlich schwächer ausgeprägt. Bei angulärer Beschleunigung reagierte der kontraläsionale Abduzensnerv wie bei Kontrolltieren hauptsächlich auf Rotationen in der Ebene der horizontalen Bogengänge. Während bei Kontrolltieren der linke Abduzensnerv auch durch den rechten anterioren vertikalen Bogengang aktiviert wurde, wurde derselbe Nerv bei chronischen Ra-Fröschen auch von anderen vertikalen Bogengängen aktiviert. Im Gegensatz zu Kontrolltieren war bei 5 von 12 chronischen Ra-Fröschen die Antwortkomponente von Bogengängen der LA-RP-Ebene deutlich größer als die Antwortkomponente von Bogengängen der RA-LP-Ebene; bei weiteren 3

Tieren waren die beiden Antwortkomponenten annähernd gleich groß. Im Gegensatz dazu waren die Antworten im ipsiläsionalen Abduzensnerven unverändert im Vergleich zu den Antworten von intakten Tieren. Folglich waren die Antworten der Motoneurone in den Abduzenskernen nicht länger spiegelsymmetrisch und erzeugten Augenbewegungen, die nicht mehr streng konjugiert abliefen.

### 4.1 Regeneration des VIIIten Hirnnerven nach einer Läsion

Bei der Durchtrennung des VIIIten Hirnnerven blieben die Bogengänge und die Makulaorgane intakt. Die afferenten Fasern zu diesen Sinnesorganen degenerieren zwar (Kunkel und Dieringer, 1994), aber nicht deren zentrale Anteile, weil die Zellkörper proximal zur Läsionsstelle lagen (siehe Abb. 2 A). Folglich war eine Regeneration des VIIIten Hirnnerven durch ein Auswachsen nach distal möglich. Die Regeneration der proximalen vestibulären und auditorischen afferenten Nervenfasern nach einer Durchtrennung des N.VIII zwischen Scarpa's Ganglion und dem Hirnstamm (vgl. Abb. 2) wurde beim Frosch von Sperry (1945), Zakon (1983) und Newman und Honrubia (1992) untersucht. Eine Regeneration konnte bereits 3 bis 5 Wochen nach der Durchtrennung des Nerven nachgewiesen werden. Nach dieser Zeit waren nur mehr geringe Unterschiede zu Kontrolltieren nachweisbar: Die Frequenzkurven zentraler auditorischer Neurone (Zakon, 1983), die Stärke der vestibulären Kopfflexe (Sperry, 1945) sowie das regionale Verteilungsmuster dicker und dünner vestibulärer Afferenzen im vestibulären Kernkomplex (Newman und Honrubia, 1992) wichen nur mehr geringfügig von Kontrolldaten ab. Bemerkenswert ist hierbei die hohe Spezifität der Erholung von Frequenzsensitivität, Reflexverhalten und Projektionsmuster afferenter Nervenfasern. Einige dieser frühen Ergebnisse legten die Vermutung der Chemoaffinität als Grundlage für die Ausbildung präziser Verschaltungsmuster und sensorischer Karten im Gehirn nahe (Sperry, 1963). Im Falle vestibulärer Organe existiert zwar keine organotypische Karte wie im auditorischen, visuellen oder somatosensorischen System, dennoch ist die Verschaltung in vestibulären Kernen hochspezifisch: Zentrale Vestibuläre Neurone zweiter Ordnung (2° VN) bekommen zu über 90% einen monosynaptischen Eingang von nur einem der drei Bogengänge bei Fröschen (Straka et al., 1997) sowie bei Tauben (Wilson und Felpel, 1972) als auch bei Katzen (Kasahara und Uchino, 1974). Auch das Konvergenzmuster von Afferenzen aus den Bogengangs- und Makulaorganen auf 2° VN korreliert mit deren räumlichen Orientierung (Frosch: Straka et al., 2002; Katze: Kushiro et al., 2000; Sato et al., 2000, 2002; Zakir et al., 2000; Zhang et al., 2001, 2002).

#### 4.1 Regeneration des VIIIten Hirnnerven nach einer Läsion

Die Regeneration distaler vestibulärer Afferenzen nach einer Durchtrennung des Ramus anterior Nervenastes wurde bei Fröschen Hernandez et al. (1998) untersucht. 4 bis 6 Wochen nach der Durchtrennung war die Anzahl der Axone im Nervenast des anterioren vertikalen Bogengangs wieder mit der Anzahl von Kontrolltieren vergleichbar. Die Zeitdauer für eine Regeneration utrikulärer Nervenfasern könnte in unseren Experimenten in einer ähnlichen Größenordnung gelegen sein. Die utrikuläre Makula lag zwar näher an der Stelle der Nervendurchtrennung als die Crista des anterioren vertikalen Bogengangs (die von Hernandez et al., 1998, untersucht wurde). Allerdings hatten die genannten Autoren nach einer Durchtrennung des Nerven die beiden Nervenenden zueinander geführt, um eine Regeneration der Nervenfasern zu erleichtern. In unserem Fall wurden dagegen die Nervenenden nach der Durchtrennung voneinander weggebogen, um die Regeneration zu verlangsamen. Goto et al. (2002) lieferten eine Abschätzung zur Zeitdauer einer utrikulären Reinnervierung: 3 Monate nach der ersten Läsion löste eine erneutes Durchtrennen des Ra-Nervenastes wieder posturale Defizite aus, sodass eine Regeneration utrikulärer Nervenfasern sehr wahrscheinlich war. 2 Monate nach der ersten Läsion hingegen löste das erneute Durchtrennen nur bei einigen Fröschen posturale Defizite aus, die geringer ausgeprägt waren. Bei den von uns untersuchten Ra-Fröschen war eine Regeneration von utrikulären Nervenfasern somit möglich aber nicht zwingend notwendig.

Die Kopf- und die Körperhaltung erholten sich bei chronischen Ra-Fröschen bzw. bei einseitig labyrinthektomierten Fröschen mit einem gleichen Zeitverlauf (Flohr et al., 1981; Goto et al., 2002). Zwei Monate nach einer Durchtrennung des Ra-Nervenastes konnte anhand einer Beobachtung der posturalen Haltung nicht beurteilt werden, ob eine Regeneration utrikulärer Nervenfasern stattgefunden hatte (Goto et al., 2002). Straka und Dieringer (1995) wiesen bereits eine Woche nach einer vestibulären Läsion deutliche Veränderungen synaptischer Signale auf spinaler Ebene nach. Die Erholung posturaler Reflexe war somit nicht ausschließlich auf eine Regeneration der vestibulären Nervenfasern angewiesen und folgte offensichtlich einem anderen Zeitverlauf. Daher mussten andere Kriterien gefunden werden, um zu entscheiden, ob eine funktionelle Regeneration von vestibulären Nervenfasern stattgefunden hatte. Agosti et al. (1986) berichteten über eine Erhöhung der Antwortlatenz und Herabsetzung der Empfindlichkeit im kontraläsionalen Abduzensnerven bei chronischen einseitig labyrinthektomierten Fröschen, bei denen eine Regeneration aufgrund der Entfernung aller ipsiläsionalen Sinnesorgane ausgeschlossen war. Einen ähnlichen Sachverhalt beobachteten wir bei Stimulation mit linearen Beschleunigungsimpulsen bei chronischen Ra-Fröschen, die wir aufgrund dessen zu Tieren ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung zählten. Eine Normalisierung von Antwortlatenz und

-empfindlichkeit, wie sie bei einer anderen Gruppe von Ra-Fröschen auftrat, sprach folglich für eine Regeneration utrikulärer Nervenfasern. Die Gültigkeit dieser Kriterien wurde durch Versuche bestätigt, bei denen wir bei einigen chronischen Ra-Fröschen auf der Seite der ursprünglichen Läsion eine Labyrinthektomie durchgeführt haben (vgl. Abschnitt 3.5). Ein Frosch (Ra35), bei dem aufgrund der langen Latenzzeit und der geringen Sensitivität der Antworten keine utrikuläre Reinnervierung angenommen hatten, zeigte auch nach einer erneuten Durchtrennung des N. VIII nahezu unveränderte Antwortparameter. Im Gegensatz dazu deutete eine kurze Latenzzeit und eine relativ hohe Antwortempfindlichkeit bei einem anderen Frosch (Ra32) darauf hin, dass eine utrikuläre Reinnervierung stattgefunden haben könnte. Übereinstimmend damit waren die Antworten nach einer erneuten Durchtrennung des N. VIII deutlich kleiner und die Antwortlatenz doppelt so lang wie vorher.

Wir erwarteten, dass aufgrund der kürzeren räumlichen Distanz zwischen der Läsion und dem Epithel des Utrikels die Reinnervierung des utrikulären Sinnesepithels vor einer Reinnervierung des horizontalen bzw. anterioren vertikalen Bogengangs stattfand. Diese Vermutung stimmte mit der Tatsache überein, dass sich bei linearer Stimulation die Tiere ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnerierung in Bezug auf Latenzzeit und Antwortempfindlichkeit von Kontrolltieren signifikant unterschieden (Tab. 1), nicht aber Tiere mit einer funktionellen utrikulären Reinnervierung. Bei angulärer Stimulation jedoch unterschieden sich sowohl Tiere mit einer als auch ohne eine utrikuläre Reinnervierung signifikant von Kontrolltieren (Tab. 2). Dies sprach gegen eine funktionelle Reinnervierung der Bogengangsorgane bei chronischen Ra-Tieren.

## 4.2 Reorganisation des vestibulo-okulären Reflexes nach einer vestibulären Läsion

Die Latenz des Beginns einer Antwort im kontraläsionalen Abduzensnerven war bei chronischen Ra-Fröschen ohne eine utrikuläre Reinnervierung verglichen mit Kontrolltieren verlängert. Diese Verzögerung des Antwortbeginns war auf zwei verschiedene Hauptursachen zurückzuführen: einerseits auf die Aktivierung von spontan inaktiven zentralen vestibulären Neuronen und andererseits auf die zusätzliche Leitungsdauer der Signale über kommissurale Verbindungen. Die Tatsache, dass die Antwortlatenzen bei Stimulation stark mit der Zunahme der Maximalbeschleunigung abnahmen, zeigte, dass der Aktivierung von

#### 4.2 Reorganisation des vestibulo-okulären Reflexes nach einer vestibulären Läsion

spontan inaktiven zentralen vestibulären Neuronen auf der ipsiläsionalen Seite eine besondere Bedeutung zukommt. Folglich zeigten die längeren Antwortlatenzen an, dass die kommissuralen Eingänge auf ipsiläsionale vestibuläre Neurone schwächer waren als afferente utrikuläre Eingänge der gleichen Seite bei intakten Tieren. Die schwächeren Eingänge aktivierten weniger ipsiläsionale vestibuläre Neurone als bei Kontrolltieren und erzeugten so weniger empfindliche und verzögerte Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven. Eine ähnliche Schwächung wurde auch bei dynamischen vestibulären Kopfflexen nach einseitiger Labyrinthektomie gefunden (Dieringer, 1989). Kompensatorische Kopfflexe waren bei chronisch labyrinthektomierten Fröschen zu gering in ihrer Amplitude und wurden durch Folgesakkaden des Kopfes unterstützt.

Bei chronischen Ra-Fröschen ohne eine utrikuläre Reinnervierung stammten die Antworten bei linearer Beschleunigung vom kontraläsionalen Utrikel: In diesen Versuchen wurden bei einem Tier ohne eine funktionelle utrikuläre Reinnervierung nach Messung der Antworteigenschaften die Sinnesorgane des ipsiläsionalen Labyrinths entfernt. Nach dieser einseitigen Labyrinthektomie waren die Antworten nahezu unverändert. Somit nahmen wir an, dass bei Tieren ohne eine funktionelle Reinnervierung die Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven bei horizontaler linearer Beschleunigung vom kontraläsionalen Utrikel kamen. Die utrikulären Signale wurden über kommissurale Fasern auf ipsiläsionale vestibuläre Neurone geleitet (Abb. 22 C,D). In diesem Zusammenhang stehen die Untersuchungen von Goto et al. (2000, 2001), bei denen die synaptische Reorganisation in den vestibulären Kernen nach einer Läsion des Ra-Nervenastes untersucht wurden. Dort konnte gezeigt werden, dass bei chronischen Ra-Fröschen auf der ipsiläsionalen Seite der vestibulären Kerne erregende kommissurale Verbindungen verstärkt, während hemmende kommissurale Verbindungen geschwächt wurden. Zusätzlich zur Ausbreitung kommissuraler Eingänge ist die synaptische Reorganisation im ipsiläsionalen Ncl. vestibularis dadurch gekennzeichnet, dass ipsiläsionale, intakt gebliebene Afferenzen (Nervenäste vom posterioren vertikalen Bogengang und von der Lagena) auf jene Neurone expandieren, deren Afferenzen durch die Ra-Nervenläsion axotomiert wurden (im Folgenden 2° Ra-Neurone genannt Goto et al., 2000, 2001).

Anhand der geschilderten Mechanismen lassen sich die von uns gefundenen Antworteigenschaften im kontraläsionalen Abduzensnerven erklären: Die utrikuläre Antwortkomponente entsprang bei chronischen Ra-Fröschen aus Haarzellen im kontraläsionalen Utrikel. Diese Haarzellen lagen lateral der Striola (Abb. 22 D, vgl. die Orientierung der Haarzellen und die MAD). Die afferenten Signale wurden über die verstärkten exzitatorischen kommissuralen Verbindungen zum ipsiläsionalen Ncl. vestibularis geleitet und projizier-

#### 4 Diskussion

ten von dort auf Motoneurone des Abduzensnerven. Die vertikale Antwortkomponente im kontraläsionalen Abduzensnerven, die zu einer Elevation bzw. Depression der MAD führte (Abb. 15 D), stammte von der Lagena (Abb. 22 D). Die Antworten bei vertikaler Beschleunigung konnten sowohl von der ipsiläsionalen als auch von der kontraläsionalen Lagena stammen. In eindeutiger Weise konnte der Ursprungsort nur bei dem in Abb. 23 gezeigten Frosch bestimmt werden, da dort ein Entfernen der ipsiläsionalen Lagena zu keiner Veränderung der vertikalen Antwortkomponente führte. Goto et al. (2001) konnte jedoch zeigen, dass nach einer Durchtrennung des Ra-Nervenastes ipsiläsionale afferente Eingänge stärker als kommissurale Eingänge auf disfazilitierte 2° Ra-Neurone projizieren. Daher ist es wahrscheinlich, dass sowohl die ipsi- als auch die kontraläsionale Lagena an den Antworten beteiligt sind.

Der anguläre vestibulo-okuläre Reflex unterscheidet sich vom linearen durch das Vorhandensein einer *push-pull*-artigen Organisation. Akut nach einer Durchtrennung des Ramus anterior sind die Antworten beim aVOR folglich nicht erloschen wie beim IVOR, sondern bestehen noch aus der hemmenden Komponente (Rohregger und Dieringer, 2002). Zwei Monate nach der Durchtrennung des Ra-Nervenastes waren die Antworten bei angulärer Stimulation der horizontalen Bogengänge qualitativ nicht von den Antworten intakter Tiere zu unterscheiden und waren wieder deutlich in erregender wie in hemmender Richtungen um die Ruheaktivität moduliert. Eine Reinnervierung des ipsiläsionalen horizontalen Bogenganges schien als Ursache hierfür unwahrscheinlich, da die verlängerte Antwortlatenz und die herabgesetzte Empfindlichkeit gegen eine Regeneration sprachen (vgl. Abschnitt 4.1 und Tab. 2). Ein möglicher Mechanismus, durch den die Antworten im Abduzensnerven wieder eine erregende Komponente bekamen, könnte eine Verstärkung der Disinhibition sein. Goto et al. (2001) berichten zwar über eine Schwächung der hemmenden kommissuralen Verbindung, aber eine verstärkte cerebelläre Erregung über Kommissurenfasern und damit eine verstärkte cerebelläre Hemmung von zentralen vestibulären Neuronen wurde von ihnen nicht untersucht. Darüber hinaus ist es denkbar, dass eine Veränderung der passiven Membraneigenschaften von 2° Ra-Neuronen diese empfindlicher für synaptische Eingänge macht. Während des Halbzyklus der Stimulation, bei dem der kontraläsionale horizontale Bogengang gehemmt wird, könnten 2° Ra-Neurone durch einen Wegfall der Inhibition ihre Entladungsrate steigern und ihrerseits das Signal auf den kontraläsionalen Abduzensnerven weiterleiten. Beim Meerschweinchen und bei der Ratte wurde eine Langzeitveränderungen der passiven Membraneigenschaften nach einer Läsion der vestibulären Organe nachgewiesen (Cameron und Dutia, 1997; Vibert et al., 1999a,b; Beraneck et al., 2003, 2004). Ipsiläsionale 2° VN wurden dabei empfindlicher auf intrazelluläre

#### 4.2 Reorganisation des vestibulo-okulären Reflexes nach einer vestibulären Läsion

Strominjektionen und wiesen eine stärkere Depolarisation auf. Durch diesen Mechanismus schienen 2° VN den Wegfall exzitatorischer Eingänge zu kompensieren und ihre Erregbarkeit zu steigern. Für eine solche Disinhibition spricht die lange Latenz der Antworten.

Ähnlich wie bei linearer Stimulation traten auch bei angularer Beschleunigung räumlich inadäquate Antworten auf. Bei einigen Tieren, insbesondere bei chronischen Ra-Fröschen ohne eine utrikuläre Reinnervierung, trugen auch vertikal orientierte Bogengänge zur Antwort bei, die bei intakten Tieren nicht am Reflex beteiligt waren. So ist in Abb. 17 D,E deutlich zu sehen, dass bei einigen Tieren Bogengänge der LA-RP-Ebene an der Antwort im Abduzensnerven beteiligt waren. Dies entspricht den Ergebnissen von Goto et al. (2000, 2001), wo gezeigt wurde, dass bei chronischen Ra-Fröschen 2° Ra-Neurone einen vermehrten Eingang von den intakten Afferenzen des ipsiläsionalen posterioren Bogenganges bekamen. Durch unsere Experimente konnte jedoch nicht eindeutig festgestellt werden, welcher Bogengang der LA-RP-Ebene die Antworten im Abduzensnerven auslöste. Denkbar wäre, dass der rechte posteriore vertikale Bogengang oder der linke anteriore vertikale Bogengang jeweils erregend oder hemmend auf Abduzensmotoneurone projizierten. Von diesen insgesamt vier Möglichkeiten können durch eine Analyse der Phasenlage der Antworten jeweils zwei ausgeschlossen werden. Ist die Antwort beispielsweise phasengleich zur Aktivierung des rechten posterioren vertikalen Bogenganges, muss eine erregende Projektion dieses Bogenganges angenommen werden, oder aber auch eine hemmende Projektion des korrespondierenden linken anterioren vertikalen Bogenganges. Es kann aber selbst dann nicht gesagt werden, welche dieser beiden Möglichkeiten zutrifft oder ob gar beide Bogengänge an der Antwort im Abduzensnerven beteiligt sind (z.B. bei Ra-Frosch 10 in Tab. 4 und Abb. 17 E). Hierfür wären weitere Läsionsexperimente notwendig.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass durch das Ausschalten afferenter Fasern und die damit verbundene Disfazilitation postsynaptischer 2° Ra-Neurone eine postläsionale Reorganisation in Gang gesetzt wird. Offensichtlich versuchen 2° Ra-Neurone den Verlust ihrer erregenden Eingänge durch verschiedene Mechanismen auszugleichen. 2° Ra-Neurone werden für zusätzliche erregende Eingänge empfänglich (Goto et al., 2000, 2001). Diese zusätzlichen Eingänge können dadurch entstehen, dass bestehende intakte Afferenzen aussprossen und 2° Ra-Neurone nun mit erregenden Eingängen versorgen. Ein anderer denkbarer Mechanismus wäre, dass schon bestehende synaptische Verbindungen, die im Laufe der Entwicklung bei der Feinabstimmung des VOR unterdrückt wurden, wieder aktiviert werden. Die Veränderungen der synaptischen Eingänge von 2° Ra-Neuronen könnten einem Mechanismus folgen, der bei denervierten Muskelfasern zu finden ist, die eine Fremdinervation ermöglichen um Atrophie und Degeneration zu vermeiden. Die fehlenden ex-

zitorischen Eingänge von 2° Ra-Neuronen wurden durch Eingänge intakter Afferenzen ersetzt, auch wenn die neuen Eingänge die räumlichen Eigenschaften des Zielneurons veränderten. Der Reorganisationsprozess im vestibulären System verändert somit die räumliche Abstimmung vestibulären Projektionsneurone mit dem Ergebnis, dass räumlich inadäquate Antworten entstehen und die Konjugation der Bewegungen beider Augen gestört ist.

Unsere Experimente zeigten zudem, dass bei chronischen Ra-Fröschen mit einer utrikulären Reinnervierung noch inadäquate Antworten vorhanden waren. Im Vergleich zu chronischen Ra-Fröschen ohne eine utrikuläre Reinnervierung waren die räumlich inadäquaten Komponenten der Antwort zwar noch vorhanden aber deutlich geringer ausgeprägt (vgl. Abb. 18 und Abb. 19). Diese Tatsache steht im Einklang mit den Ergebnissen von Goto et al. (2002). Postläsionale Veränderungen im Hirnstamm von chronischen Ra-Fröschen waren nach erfolgter Reinnervierung wieder rückläufig.

### **4.3 Postläsionale Veränderungen bei anderen Tiergattungen und in anderen Sinnessystemen**

Die postläsionalen Veränderungen, die hier *in-vivo* und bei *in-vitro*-Experimenten (Goto et al., 2000, 2001, 2002) beim Frosch gefunden wurden, sind ähnlich zu aktivitätsgesteuerten postläsionalen Prozessen im somatosensorischen System bei Primaten (Jones, 2000). Ein Beispiel sind die Veränderungen der kortikalen somatosensorischen Repräsentation nach einer Amputation von Finger, Hand oder Arm (Merzenich et al., 1984; Calford und Tweedale, 1988; Pons et al., 1991; Elbert et al., 1994, 1997; Knecht et al., 1996; Weiss et al., 1998). Wie bereits für vestibuläre Signale diskutiert, startet die Expansion von Signalen intakter Afferenzen auch im somatosensorischen System bei der ersten zentralen Synapse (Florence und Kaas, 1995). Eine solche Expansion lässt sich im Weiteren an vielen Stellen entlang der aufsteigenden somatosensorischen Bahnen beobachten (Florence und Kaas, 1995; Jones und Pons, 1998). Die Expansion ist in ihrem Ausmaß abhängig vom Ausmaß der Nervenläsion (Garraghty et al., 1994) und im Falle einer Regeneration von Nervenfasern reversibel (Wall et al., 1983). Beides stimmt mit den Reaktionen nach einer Ra-Nervenläsion beim Frosch überein.

Eine aktivitätskorrelierte Reorganisation im Kortex ist nicht auf das somatosensorische System beschränkt. Ähnliche Änderungen wurden nach einer Läsion eines Teils der peripheren Eingänge auch im visuellen System gefunden. Mehrere Studien bei der Katze und beim

### 4.3 Postläsionale Veränderungen bei anderen Tiergattungen und Sinnessystemen

Affen (Chino, 1995; Chino et al., 1995; Gilbert und Wiesel, 1992; Kaas et al., 1990) haben gezeigt, dass Neurone im visuellen Kortex, nachdem sie ihre ursprünglichen rezeptiven Felder bei einer partiellen Läsion der Retina verloren hatten, zunächst stumm waren, später aber geänderte rezeptive Felder aufwiesen.

Im auditorischen System wurden analoge Veränderungen bei verschiedenen Säugern nach einer umschriebenen Läsion von cochleären Haarzellen gefunden (Irvine et al., 2003; Rajan et al., 1993; Robertson und Irvine, 1989; Schwaber et al., 1993). Neurone im auditorischen Kortex, deren rezeptive Felder im Frequenzbereich der lädierten Cochlea lagen, änderten daraufhin ihre rezeptiven Felder. Ihre charakteristische Frequenz verlagerte sich hin zu Bereichen, denen noch intakte Haarzellen zugeordnet waren. Auch beim Menschen konnten diese Veränderungen nach einem Hörverlust von hohen Frequenzen nachgewiesen werden (Dietrich et al., 2001; Irvine et al., 2000, 2001).

Die funktionellen Konsequenzen einer postläsionalen Reorganisation beinhalten auch unerwünschte Ergebnisse in jedem der untersuchten sensorischen Systeme. Beispielsweise bewirkt eine Amputation eines Armes oder dessen Denervierung eine Veränderung der somatotopischen kortikalen Karte dahingehend, dass kortikale Neurone im Areal der lädierten Hand durch Reizung der ipsilateralen Gesichtshälfte aktiviert werden können (Pons et al., 1991). Einhergehend mit der Reorganisation entstehen beim Menschen u. a. Missempfindungen wie Phantomempfindungen (Ramachandran, 1993) und Phantomschmerz (Flor et al., 1995). In ähnlicher Weise werden bestimmte Formen von Tinnitus als auditorisches Phänomen nach einer postläsionalen Reorganisation im auditorischen Kortex gesehen (Irvine et al., 2000; Mühlnickel et al., 1998). Wenngleich kortikale Reorganisationsprozesse an der Ausbildung von Missempfindungen maßgeblich beteiligt sind, können sie nicht als alleinige Erklärung dienen. Weitere Faktoren wie die individuelle psychische Empfindungsverarbeitung und Aufmerksamkeitsprozesse sind ebenso zu berücksichtigen.

Die beeindruckende Liste von Gemeinsamkeiten zwischen verschiedenen Sinnessystemen und Tiergattungen bei der Reorganisation nach einer peripheren Läsion unterstützt unsere oben formulierte Hypothese, wonach der Reorganisationsprozess auf einem aktivitätsgesteuerten Mechanismus basiert. In dieser Studie am Frosch konnte erstmals für das vestibuläre System gezeigt werden, dass die postläsionale Reorganisation nach einem allgemeinen Mechanismus folgt, der weder modalitäts- noch speziesspezifisch ist: Es scheint, dass disfasilierte Neurone einen fremden Eingang zulassen, um einer möglichen Degeneration vorzubeugen, auch auf Kosten ihrer funktionellen Abstimmung. Daher stellt die postläsionale Reorganisation zunächst einen Prozess dar, der eher auf einem zellulären Überleben

als auf einer Wiederherstellung des Netzwerkes und des funktionellen Verhaltens beruht. Eine sich daran anschließende Auslese und Optimierung des Netzwerkes ist dadurch aber nicht ausgeschlossen und sogar wahrscheinlich.

### **4.4 Therapeutische Ansätze unter Berücksichtigung kortikaler Reorganisation**

Eine Läsion stellt einen massiven Eingriff dar, der die Aktivität der peripheren afferenten Eingänge drastisch ändert. Doch nicht nur Läsionen bedingen eine zentrale Reorganisation; es genügen weitaus geringere Änderungen der Aktivität der peripheren Eingänge, hervorgerufen beispielsweise durch gezieltes Training, um eine zentrale Reorganisation auszulösen. Im somatosensorischen Kortex (SI) bilden sich sensorische Karten nach der Aktivität der peripheren Eingänge: Bei Geigern ist der kleine Finger der linken Hand im SI wesentlich stärker gewichtet als der linke Daumen; bei Klavierspielern lässt sich dieser Unterschied nicht nachweisen (Elbert et al., 1995). Bei säugenden Ratten ist der Brustbereich um die Mamillen im SI signifikant größer und genauer repräsentiert als bei Kontrollratten (Xerri et al., 1994). Die somatosensorische Repräsentation im Kortex scheint also kein starres Gebilde zu sein. Sie bevorzugt diejenigen peripheren Eingänge, die in ihrer Aktivität am stärksten sind. Auch im auditorischen Kortex lassen sich analoge Änderungen, ausgelöst durch einen veränderten Gebrauch des Gehörs, wie er bei spezifischem Training des Gehörs auftritt, beobachten (Irvine und Rajan, 1996; Irvine et al., 2001).

Dementsprechend existieren bereits Therapieansätze, die eine aktivitätsbasierte zentrale Reorganisation berücksichtigen, und werden seit einigen Jahren nach Läsionen in oben genannten Sinnessystemen eingesetzt. In der Therapie von Phantomschmerzen wird u. a. durch eine gezielte Reizung des amputierten Nervenstumpfes versucht, die postläsionalen kortikalen Veränderungen zu verhindern oder rückgängig zu machen und damit einhergehend eine Verbesserung der Schmerzperzeption zu erreichen (Flor, 2002; Flor et al., 2001; Huse et al., 2001). Bei der Behandlung von Tinnitus wird einer zentralen Reorganisation durch gezieltes Gehörtraining im Rahmen der TRT (Tinnitus-Retraining-Therapie) Rechnung getragen (Hesse und Laubert, 2001; Weisz et al., 2004).

Eine spontane, nicht durch gezieltes Training unterstützte Erholung nach einem partiellen oder totalen Verlust der Gleichgewichtsorgane basiert auf Veränderungen, von denen einige hilfreicher zu sein scheinen (z. B. posturale Erholung Flohr et al., 1981; Goto et al., 2002) als andere (Reflexdynamik, s. Abschnitt 4.2). Da die zugrunde liegenden Mechanismen aber

#### *4.4 Therapeutische Ansätze unter Berücksichtigung kortikaler Reorganisation*

aktivitätskorreliert sind, kann ein gezieltes Training während der Rehabilitationsphase die stattfindende Reorganisation beeinflussen und lenken. Die bessere Erholung statischer Reflexe gegenüber dynamischer Reflexe kann ebenso durch diesen einfachen Mechanismus erklärt werden: Statische Signale, die Informationen über die Position Kopf-Körper und Haltung vermitteln, sind während der Erholungsphase stets verfügbar, während die Signale von dynamischen vestibulären Reflexen nur bei entsprechenden Bewegungen vorhanden sind. Daher ist es begreiflich, dass die spontane Erholung der dynamischen Reflexe begrenzt ist. Allerdings kann ein gezieltes Training des Gleichgewichtssinnes bei Patienten mit einer Neuritis vestibularis (Herdman et al., 1995; Strupp et al., 1998b) oder nach einer Resektion eines Schwannoms des N. vestibularis (Herdman et al., 1995) die Erholung der vestibulären Reflexe verbessern.



## 5 Zusammenfassung

Die funktionellen Konsequenzen einer synaptischen Reorganisation nach der Durchtrennung eines Astes des N. VIII (Ramus anterior – Ra) des Frosches wurden *in-vivo* mit natürlichen Reizen anhand von Antworten der Abduzensnerven untersucht. Durch die Läsion des Ra–Nervenastes wurden die afferenten Signale aus dem Utrikel, dem horizontalen und dem anterioren vertikalen Bogengang inaktiviert, während die Nervenfasern aus dem posterioren vertikalen Bogengang und aus der Lagena, dem vertikalen Otolithenorgan des Frosches, intakt blieben.

Akut nach dieser Läsion trat im kontraläsionalen Abduzensnerven bei horizontaler Linearbeschleunigung keine Antwort mehr und bei horizontaler Rotationsbeschleunigung nur noch eine inhibitorische Antwortkomponente auf. Zwei Monate nach der Läsion traten wieder deutlich modulierte Antworten sowohl bei Linear- als auch bei Rotationsbeschleunigungen auf. Diese Erholung beruhte bei einem Teil der Tiere (10 von 20) auf einer Regeneration des Ra–Nervenastes mit einer funktionellen Reinnervierung des utrikulären Sinnesepithels. Bei einem anderen Teil der Tiere (10 von 20) stammten die Signale für die erhaltenen Antworten aus dem Utrikel bzw. aus dem horizontalen Bogengang der intakten Seite. Diese afferenten Signale gelangten nach einer ersten Umschaltung in den vestibulären Kernen über kommissurale Fasern zu vestibulären Kernneuronen auf der ipsiläsionalen Seite. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von elektrophysiologischen Studien an der gleichen Tierart nach der gleichen Läsion war die kommissurale Erregung bei chronischen Ra–Tieren auf der ipsiläsionalen Seite so effizient gesteigert, dass vestibuläre Projektionsneurone aktiviert wurden. Diese Steigerung beruhte auf einer Expansion von Signalen von kommissuralen und intakten afferenten Fasern auf jene vestibuläre Neurone, die durch die Nervenläsion ihre afferente Erregung verloren hatten.

Die räumliche Orientierung von Beschleunigungen, die maximale Antworten im Abduzensnerven auslösten, waren im Vergleich zu Kontrolltieren auf der kontraläsionalen aber nicht auf der ipsiläsionalen Seite verändert. Die Orientierung des Antwortvektors des kontraläsionalen Abduzensnerven für lineare Beschleunigungen war durch eine vertikale Be-

schleunigungskomponente charakterisiert, die im ipsiläsionalen Abduzensnerven ebenso fehlte wie bei Kontrolltieren. Signale aus den vertikalen Bogengängen lösten bei Rotationsbeschleunigungen Antworten im kontraläsionalen Abduzensnerven aus, die bei Kontrolltieren nicht zum Reflex beitrugen. Die Änderung in der Orientierung des Antwortvektors auf der kontraläsionalen Seite waren bei Tieren ohne eine funktionelle Reinnervierung der utrikulären Makula am stärksten ausgeprägt. Bei Tieren mit einer funktionellen Reinnervierung waren diese Änderungen weniger stark vorhanden. Der ipsiläsionale Abduzensnerv hingegen wich bei beiden Gruppen in seinem Antwortverhalten kaum von dem Antwortverhalten in Kontrolltieren ab. Dementsprechend sind die Antworten der beiden Abduzensnerven nicht mehr spiegelsymmetrisch organisiert und kompensatorische Augenbewegungen erfolgen nicht mehr streng konjugiert.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterstützen die Hypothese, wonach es nach einer peripheren Nervenläsion zu einer Ausbreitung von Signalen von intakt gebliebenen Fasern kommt. Diese Reaktion ist abhängig von der Aktivität afferenter Eingänge und im Falle einer Reinnervierung reversibel. Da eher das Überleben von einzelnen Nervenzellen als die funktionelle Erholung von Netzwerkeigenschaften im Vordergrund dieser Reaktion stehen, ist das Auftreten von z. T. unerwünschten Konsequenzen nicht überraschend. Analog zum Auftreten von Phantomempfindungen oder gar Phantomschmerzen nach der Amputation einer Extremität oder von Tinnitus nach einer lokalen cochleären Läsion, treten im Rahmen einer vestibulären Kompensation Reflexe auf, die eine inadäquate 3D-Abstimmung aufweisen. Damit zeigen die hier dargestellten Ergebnisse erstmals, dass auch im Rahmen einer vestibulären Kompensation aktivitätsabhängige synaptische Reaktionen mit teils unerwünschten Konsequenzen ablaufen. Die hier beim Frosch beschriebene postläsionale Reorganisation ist dementsprechend weder spezies- noch modalitätsspezifisch, sondern ein generelles biologisches Reaktionsprinzip.

# A Bestimmung der Latenzzeit

Im Kapitel 2.5 wurde eine Methode zur Berechnung und Filterung der Entladungsrate beschrieben. Diese Filtermethode ist akausal; das bedeutet, dass die Entladungsrate  $e(t)$  zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t$  von der Anzahl der Aktionspotentiale *vor* und *nach* diesem Zeitpunkt abhängt. Der Vorteil hierbei besteht darin, dass durch diese Filterung keine (stimulusfrequenzabhängige) Phasenverschiebung auftritt, wie es bei einfachen Hoch- bzw. Tiefpassfiltern geschieht.

Um aber den *Beginn* eines Anstieges der Entladungsrate mit dem Beschleunigungsbeginn korrelieren zu können, muss der Filter die zeitliche Kausalität berücksichtigen: Die Entladungsrate  $e(t)$  darf nur von der Anzahl der Aktionspotentiale *vor* dem Zeitpunkt  $t$  abhängen; Aktionspotentiale *nach* dem Zeitpunkt  $t$  dürfen nicht berücksichtigt werden.

Die Software, die zur Datenaufnahme und -auswertung verwendet wurde (Spike2, CED), hatte eine eingebaute Filterfunktion, die die Anzahl  $n$  der Pulssignale in einem bestimmten Zeitfenster der Breite  $t_b$  vor einer gegebenen Zeit  $t$  zählte und daraus die mittlere Entladungsrate  $e(t)$  berechnete ( $t_l$  ist der Zeitpunkt des letzten aufgetretenen Pulses):

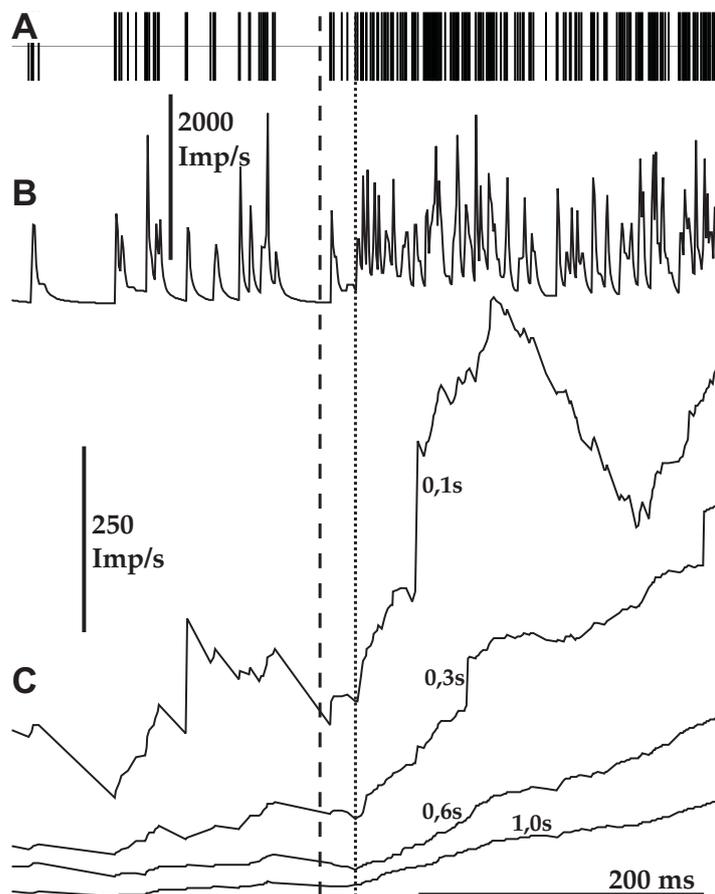
$$e(t) := \begin{cases} \frac{n-1}{t-t_l} & \text{falls } (t-t_l) > \frac{t_b}{2}, \text{ und} \\ \frac{n}{t_b} & \text{falls } (t-t_l) \leq \frac{t_b}{2} \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

Obiger Filter berücksichtigte somit die zeitliche Kausalität und war deshalb für unsere Zwecke geeignet. Er wurde mit verschiedenen großen Zeitfenstern angewandt ( $t_b$  von 0,1 s, 0,3 s, 0,6 s und 1,0 s; siehe Abb. 24 B).

Durch das Anwenden mehrerer Zeitfenster wurde die Entladungsrate unterschiedlich geglättet. Zufällige Schwankungen traten dabei in unterschiedlichen Kurven zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf, während eine Erhöhung der Entladungsrate bei allen Kurven zum selben Zeitpunkt begann (Abb. 24 B). Der Vergleich der Kurven ermöglichte folglich die Bestimmung der Latenzzeit.

## A Bestimmung der Latenzzeit

In einigen Fällen waren zufällige Schwankungen der Entladungsraten so hoch, dass selbst durch obige Methode die Latenzzeit nicht ermittelt werden konnte. In diesem Falle wurde die Messung verworfen.



**Abbildung 24:** Bestimmung der Latenzzeit bei einem linearen stufenförmigen Reiz. Normierte Aktionspotentiale (A) und die berechnete instantane ungeglättete Entladungsraten (B). Die Entladungsraten wurden mit einem kausalen Filter mit verschiedenen breiten Zeitfenstern geglättet (C). Durch einen Vergleich der verschiedenen Kurven konnte der Beginn der salvenartigen Entladung festgestellt werden (gepunktete Linie). Der Beginn des Beschleunigungsimpulses ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet.

# B Berechnung der Bestantwortrichtung

## B.1 Theoretische Grundlagen

Drehbewegungen des Kopfes werden in den Bogengängen vektoriell in räumliche Komponenten zerlegt, deren Größe durch eine Zu- oder Abnahme in der Entladungsrate der Afferenzen kodiert wird. Maximale Antworten der Afferenzen eines Bogengangs treten auf, wenn die Drehbewegung in seiner Ebene bzw. um den dazu senkrecht stehenden Vektor ( $\vec{b}$ ) der Bogengangsebene erfolgt. Drehbewegung um  $\vec{b}$  im Rechtsschraubensinn führt dabei zu einer Zunahme, in der Gegenrichtung zu einer Abnahme in der Erregung der Bogengangsafferenzen (Fernandez und Goldberg, 1971). Wenn die Drehung nicht um den Bogengangsvektor  $\vec{b}$  ausgeführt wird, sondern um einen anderen Vektor  $\vec{d}$ , so folgt die Modulationstiefe der Antwort  $m$  dem Kosinusetz, wobei  $\alpha$  der Winkel zwischen den beiden Vektoren ist (Fernandez und Goldberg, 1971):

$$m \sim \cos \alpha = \vec{d} \cdot \vec{b} \quad (\vec{d}, \vec{b} \dots \text{Einheitsvektoren}). \quad (\text{B.1})$$

Die Vektoren der Ebene des anterioren, posterioren und horizontalen Bogenganges des rechten bzw. linken Labyrinths werden entsprechend mit  $\vec{b}_{RA}, \vec{b}_{RP}, \vec{b}_{RH}$  bzw. mit  $\vec{b}_{LA}, \vec{b}_{LP}, \vec{b}_{LH}$  bezeichnet. Konvergieren Afferenzen aus den Bogengängen auf Augenmuskelmotoneurone, so werden die Gewichtungen mit den Faktoren  $g_{RA}, g_{RP}, g_{RH}$  bzw.  $g_{LA}, g_{LP}, g_{LH}$  angegeben. Unter Annahme einer linearen Übertragung gilt dann für die Größe der Antworten  $m$  bei Drehung um eine Achse  $\vec{d}$ :

$$\begin{aligned} m &\sim g_{RA} \vec{d} \cdot \vec{b}_{RA} + g_{RP} \vec{d} \cdot \vec{b}_{RP} + g_{RH} \vec{d} \cdot \vec{b}_{RH} \\ &\quad + g_{LA} \vec{d} \cdot \vec{b}_{LA} + g_{LP} \vec{d} \cdot \vec{b}_{LP} + g_{LH} \vec{d} \cdot \vec{b}_{LH} \\ &= \vec{d} \cdot (g_{RA} \vec{b}_{RA} + g_{RP} \vec{b}_{RP} + g_{RH} \vec{b}_{RH} + g_{LA} \vec{b}_{LA} + g_{LP} \vec{b}_{LP} + g_{LH} \vec{b}_{LH}) \end{aligned} \quad (\text{B.2})$$

## B Berechnung der Bestantwortrichtung

Führt man den Vektor der Bogengangskonvergenz  $\vec{a}$

$$\vec{a} := \left( g_{RA}\vec{b}_{RA} + g_{RP}\vec{b}_{RP} + g_{RH}\vec{b}_{RH} + g_{LA}\vec{b}_{LA} + g_{LP}\vec{b}_{LP} + g_{LH}\vec{b}_{LH} \right) \quad (\text{B.3})$$

ein, so ist die Antwort  $m$  in den Augenmuskelmotoneuronen dann maximal, wenn die Drehung um die Achse  $\vec{a}$  erfolgt. Ermittelt man experimentell die Richtung der maximalen Antworten, d.h. die Drehachse, die maximale Antworten hervorruft, kann man auf den Bogengangsvektor  $\vec{a}$  und damit auf die Konvergenz von Signalen der einzelnen Bogengänge rückschließen.

## B.2 Berechnung der Richtung der maximalen Aktivierung im kopffesten Koordinatensystem

Bei den Experimenten mit angularer Beschleunigung wurde die statische Kopfposition des Frosches um die Nickachse systematisch verändert. Bei dieser Meßreihe wurde der Nickwinkel (hier als  $\psi$  bezeichnet) bestimmt, bei dem minimale Antworten auftraten. Daraus konnte die Richtung der minimalen Aktivierung in der Nickebene ( $\vec{n}_{\min}$ ) in kopffesten Koordinaten berechnet werden:

$$\vec{n}_{\min} = \begin{pmatrix} -\sin \psi \\ 0 \\ \cos \psi \end{pmatrix} \quad (\text{B.4})$$

Ähnlich wurde bei der Auswertung der Experimente verfahren, bei denen die Kopfposition um die Rollachse verändert wurde. Der Winkel, bei dem minimale Antworten auftraten, wurde mit  $\phi$  bezeichnet. Die Richtung der minimalen Aktivierung in der Rollebene ( $\vec{r}_{\min}$ ) in kopffesten Koordinaten ergab sich folgendermaßen:

$$\vec{r}_{\min} = \begin{pmatrix} 0 \\ \sin \phi \\ \cos \phi \end{pmatrix} \quad (\text{B.5})$$

Bei Oszillationen des Tieres um diese beiden Richtungen wurden minimale Antworten im Augenmuskelnerven ausgelöst. Nach dem Kosinusetz stehen diese beiden Vektoren

senkrecht zur Richtung der maximalen Aktivierung  $\vec{v}_{\max}$ . Da das Kreuzprodukt der beiden Vektoren der minimalen Aktivierung ebenfalls senkrecht zu diesen beiden Vektoren steht, kann  $v_{\max}$  dadurch errechnet werden:

$$\vec{v}_{\max} = \pm \vec{n}_{\min} \times \vec{r}_{\min} = \pm \begin{pmatrix} -\cos \psi \sin \phi \\ \sin \psi \cos \phi \\ -\sin \psi \sin \phi \end{pmatrix} \quad (\text{B.6})$$

### B.3 Transformation des Vektors der maximalen Antworten vom kopffesten Koordinatensystem in vestibuläre Bogengangskordinaten

Der Vektor der maximalen Antworten im linken Abduzensnerven kann durch die Gleichung

$$\vec{v}_{\max} = g_{RA}\vec{b}_{RA} + g_{RP}\vec{b}_{RP} + g_{RH}\vec{b}_{RH} + g_{LA}\vec{b}_{LA} + g_{LP}\vec{b}_{LP} + g_{LH}\vec{b}_{LH} \quad (\text{B.7})$$

beschrieben werden. Die  $\vec{b}_{xx}$ -Vektoren sind dabei die Vektoren der Bogengänge nach Blanks und Precht (1976), die  $g_{xx}$ -Faktoren geben die Gewichtung an, mit der die einzelnen Bogengänge auf den linken Abduzensnerven projizieren. Jeweils zwei Bogengänge bilden ein korrespondierendes Paar, d. h. zwei gegenüber liegende Bogengänge liegen in einer Ebene und ihre Bogengangsvektoren  $\vec{b}_{xx}$  sind in etwa parallel ausgerichtet. Formt man Gleichung B.7 unter dieser Prämisse um, ergibt sich:

$$\vec{v}_{\max} = g_{RALP}\vec{b}_{RALP} + g_{RPLA}\vec{b}_{RPLA} + g_{RHLH}\vec{b}_{RHLH}, \quad (\text{B.8})$$

wobei  $\vec{b}_{RALP}$ ,  $\vec{b}_{RPLA}$  und  $\vec{b}_{RHLH}$  die Vektoren der Ebenen der koplanaren Bogengangspaare sind. Für die RA-LP-Ebene errechnet sich der Vektor beispielweise wie folgt:  $\vec{b}_{RALP} = 0,5 \cdot (\vec{b}_{RA} - \vec{b}_{LP})$ , für die anderen Ebene in entsprechender Weise.

Ein Ausschreiben dieser Gleichung und eine Umformung in Matrix-Schreibweise ergibt (die neue Matrix  $B$  der Bogengangskonvergenz wird dabei eingeführt):

## B Berechnung der Bestantwortrichtung

$$\begin{aligned}
 \begin{pmatrix} v_{\max x} \\ v_{\max y} \\ v_{\max z} \end{pmatrix} &= g_{RALP} \cdot \begin{pmatrix} 0,714 \\ 0,696 \\ 0,075 \end{pmatrix} + g_{RHLH} \cdot \begin{pmatrix} -0,087 \\ 0,000 \\ -0,996 \end{pmatrix} + g_{RPLA} \cdot \begin{pmatrix} 0,714 \\ -0,696 \\ 0,075 \end{pmatrix} \\
 &= \underbrace{\begin{pmatrix} 0,714 & -0,087 & 0,714 \\ 0,696 & 0,000 & -0,696 \\ 0,075 & 0,996 & 0,075 \end{pmatrix}}_{=:B} \cdot \begin{pmatrix} g_{RALP} \\ g_{RHLH} \\ g_{LARP} \end{pmatrix} \quad (B.9)
 \end{aligned}$$

Mit dieser Gleichung können aus einem gegebenen Vektor der maximalen Antworten  $\vec{v}_{\max}$  die Gewichtungen errechnet werden, mit denen die Bogengänge auf einen Augenmuskel projizieren. Dazu muß obige Gleichung mit der inversen Matrix  $B^{-1}$  multipliziert werden: Das Verhältnis  $g_{RALP} : g_{RHLH} : g_{LARP}$  gibt die relative Stärke der Eingänge von den Bogengängen auf den Abduzensnerven wieder.

Dem Vorzeichen der Gewichtungskomponenten kommt dabei besondere Bedeutung zu: ist das Vorzeichen positiv, so ist die Antwort im Abduzensnerven mit dem Bogengang in Phase, der im Index zuerst genannt wird. Im Falle der RA-LP-Ebene sei dies verdeutlicht: Ist  $g_{RALP} > 0$ , so ist die Antwort mit dem rechten anterioren vertikalen Bogengang in Phase, ist  $g_{RALP} < 0$ , so ist die Antwort mit dem linken posterioren vertikalen Bogengang in Phase.

## C Positionierung des Tieres

Die meisten Kopfpositionen, in denen sich das Tier während der Versuche befand, konnten Kippung in der Nick- oder in der Rollachse (siehe Abb. 3 A) erreicht werden. Für die Reizung des Tieres in den Ebenen funktioneller Bogengangspaare wurde das Tier um beide Achsen zugleich gekippt. Die Kippwinkel mussten jeweils errechnet werden:

Zuerst wurde das Tier um die Schwenkachse der Wanne (Abb. 3 A) um den Winkel  $\phi$  gekippt, anschließend um die Schwenkachse des Rahmens (Abb. 3 A) um den Winkel  $\psi$ . Ein beliebiger Vektor im kopffesten Koordinatensystem des Tieres  $\vec{v}_{\text{KopfKoord}} = (x, y, z)$  hatte nach den beiden Drehungen im erdfesten Koordinatensystem folgende Orientierung:

$$\vec{v}_{\text{ErdKoord}} = \begin{pmatrix} x \cos \phi + z \sin \phi \\ y \cos \psi + x \sin \psi \sin \phi - z \sin \psi \cos \phi \\ y \sin \psi - x \cos \psi \sin \phi + z \cos \psi \cos \phi \end{pmatrix} \quad (\text{C.1})$$

Um das Tier in der Ebene eines funktionellen Bogengangspaars zu reizen, muß der zugehörige Bogengangsvektor  $\vec{b} = (b_x, b_y, b_z)$  parallel zur z-Achse des erdfesten Koordinatensystems ausgerichtet sein. Durch die Wahl der Winkel

$$\phi = \arctan\left(-\frac{b_x}{b_z}\right) \quad \text{und} \quad \psi = \arctan\left(-\frac{b_y}{\sqrt{b_x^2 + b_z^2}}\right) \quad (\text{C.2})$$

ist dies erfüllt, da der Bogengangsvektor im erdfesten Koordinatensystem parallel zur z-Achse ausgerichtet ist, d. h. er bekommt die Orientierung  $(0, 0, \pm 1)$ .

Für die horizontale Ebene bedeutet dies, daß das Tier um den Winkel  $\phi = 5^\circ$  (Nase nach unten) orientiert wird. Die LA-RP-Ebene wird durch die Winkel von  $\phi = -84^\circ$  und  $\psi = -44^\circ$  (Nase zeigt schräg nach oben) bzw.  $\phi = -84^\circ$  und  $\psi = 136^\circ$  (Nase zeigt schräg nach unten) eingestellt, die RA-LP-Ebene durch die Winkel von  $\phi = -84^\circ$  und  $\psi = 44^\circ$  (Nase zeigt schräg nach oben) bzw.  $\phi = -84^\circ$  und  $\psi = -136^\circ$  (Nase zeigt schräg nach unten).



# Literaturverzeichnis

- AGOSTI R.; DIERINGER N. und PRECHT W. Partial restitution of lesion-induced deficits in the horizontal vestibulo-ocular reflex performance measured from the bilateral abducens motor output in frogs. *Exp Brain Res* (1986) **61**(2): 291–302
- BAIRD R.A. und SCHUFF N.R. Peripheral innervation patterns of vestibular nerve afferents in the bullfrog utricle. *J Comp Neurol* (1994) **342**(2): 279–298
- BECHTEREW W. Ergebnisse der Durchschneidung des N. acusticus, nebst Erörterung der Bedeutung der semicirculären Canäle für das Körpergleichgewicht. *Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere* (1883) **30**: 312–347
- BERANECK M.; HACHEMAOUI M.; IDOUX E.; RIS L.; UNO A.; GODAUX E.; VIDAL P.P.; MOORE L.E. und VIBERT N. Long-term plasticity of ipsilesional medial vestibular nucleus neurons after unilateral labyrinthectomy. *J Neurophysiol* (2003) **90**(1): 184–203
- BERANECK M.; IDOUX E.; UNO A.; VIDAL P.P.; MOORE L.E. und VIBERT N. Unilateral labyrinthectomy modifies the membrane properties of contralesional vestibular neurons. *J Neurophysiol* (2004) **92**(3): 1668–1684
- BERGENIUS J. und PEROLS O. Vestibular neuritis: a follow-up study. *Acta Otolaryngol* (1999) **119**(8): 895–899
- BLANKS R.H. und PRECHT W. Functional characterization of primary vestibular afferents in the frog. *Exp Brain Res* (1976) **25**(4): 369–390
- BRANDT T. *Vertigo, its multisensory syndromes*. London: Springer-Verlag, 2. Aufl. (1999)
- BRANDT T. und DIETERICH M. Vestibular falls. *J Vestib Res* (1993) **3**(1): 3–14
- BRANDT T. und DIETERICH M. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol* (1994) **36**(3): 337–347
- BRANDT T. und DIETERICH M. The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Ann N Y Acad Sci* (1999) **871**: 293–312

- BROOKES G.B.; FALDON M.; KANAYAMA R.; NAKAMURA T. und GREY M.A. Recovery from unilateral vestibular nerve section in human subjects evaluated by physiological, psychological and questionnaire assessments. *Acta Otolaryngol Suppl* (1994) **513**: 40–48
- CALFORD M.B. und TWEEDALE R. Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature* (1988) **332**(6163): 446–448
- CAMERON S.A. und DUTIA M.B. Cellular basis of vestibular compensation: changes in intrinsic excitability of MVN neurones. *Neuroreport* (1997) **8**(11): 2595–2599
- CASTON J.; PRECHT W. und BLANKS R.H. Response characteristics of frog's lagena afferents to natural stimulation. *J Comp Physiol [A]* (1977) **118**: 273–289
- CHINO Y.M. Adult plasticity in the visual system. *Can J Physiol Pharmacol* (1995) **73**(9): 1323–1338
- CHINO Y.M.; SMITH E.L.R.; KAAS J.H.; SASAKI Y. und CHENG H. Receptive-field properties of deafferentated visual cortical neurons after topographic map reorganization in adult cats. *J Neurosci* (1995) **15**(3 Pt 2): 2417–2433
- DIERINGER N. Alterations in neural and behavioral response properties after vestibular lesions. In M. LACOUR; M. TOUPET; P. DENISE und Y. CHRISTEN, Hg., *Vestibular Compensation: Facts, Theories and Clinical Perspectives*, S. 83–94. Paris: Elsevier (1989)
- DIERINGER N. und PRECHT W. Modification of synaptic input following unilateral labyrinthectomy. *Nature* (1977) **269**(5627): 431–433
- DIERINGER N. und PRECHT W. Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. I. Modification of the excitatory commissural system. *Exp Brain Res* (1979) **36**(2): 311–328
- DIERINGER N. und PRECHT W. Functional recovery following peripheral vestibular lesions: due to – in spite of – in parallel with – or without synaptic reorganization. In E. KELLER und D. ZEE, Hg., *Adaptive processes in visual and oculomotor systems*, S. 383–390. Oxford: Pergamon Press (1986)
- DIETERICH M. Dizziness. *Neurologist* (2004) **10**(3): 154–164
- DIETRICH V.; NIESCHALK M.; STOLL W.; RAJAN R. und PANTEV C. Cortical reorganization in patients with high frequency cochlear hearing loss. *Hear Res* (2001) **158**(1–2): 95–101
- ELBERT T.; FLOR H.; BIRBAUMER N.; KNECHT S.; HAMPSON S.; LARBIG W. und TAUB E. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* (1994) **5**(18): 2593–2597

- ELBERT T.; PANTEV C.; WIENBRUCH C.; ROCKSTROH B. und TAUB E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* (1995) **270**(5234): 305–307
- ELBERT T.; STERR A.; FLOR H.; ROCKSTROH B.; KNECHT S.; PANTEV C.; WIENBRUCH C. und TAUB E. Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res* (1997) **117**(1): 161–164
- ESTES M.S.; BLANKS R.H. und MARKHAM C.H. Physiologic characteristics of vestibular first-order canal neurons in the cat. I. Response plane determination and resting discharge characteristics. *J Neurophysiol* (1975) **38**(5): 1232–1249
- EZURE K. und GRAF W. A quantitative analysis of the spatial organization of the vestibulo-ocular reflexes in lateral- and frontal-eyed animals — I. Orientation of semicircular canals and extraocular muscles. *Neuroscience* (1984a) **12**(1): 85–93
- EZURE K. und GRAF W. A quantitative analysis of the spatial organization of the vestibulo-ocular reflexes in lateral- and frontal-eyed animals — II. Neuronal networks underlying vestibulo-oculomotor coordination. *Neuroscience* (1984b) **12**(1): 95–109
- FERNANDEZ C. und GOLDBERG J.M. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *J Neurophysiol* (1971) **34**(4): 661–675
- FLOHR H.; BIENHOLD H.; ABELN W. und MACSKOVICS I. Concepts of vestibular compensation in sensorimotor systems. In H. FLOHR und W. PRECHT, Hg., *Lesion-induced neuronal plasticity*, S. 153–172. Berlin: Springer-Verlag (1981)
- FLOR H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* (2002) **1**(3): 182–189
- FLOR H.; DENKE C.; SCHAEFER M. und GRÜSSER S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* (2001) **357**(9270): 1763–1764
- FLOR H.; ELBERT T.; KNECHT S.; WIENBRUCH C.; PANTEV C.; BIRBAUMER N.; LARBIG W. und TAUB E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* (1995) **375**(6531): 482–484
- FLORENCE S.L. und KAAS J.H. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* (1995) **15**(12): 8083–8095
- GARRAGHTY P.E.; HANES D.P.; FLORENCE S.L. und KAAS J.H. Pattern of peripheral deafferentation predicts reorganizational limits in adult primate somatosensory cortex. *Somatosens Mot Res* (1994) **11**(2): 109–117

## Literaturverzeichnis

- GILBERT C.D. und WIESEL T.N. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* (1992) **356**(6365): 150–152
- GOTO F.; STRAKA H. und DIERINGER N. Expansion of afferent vestibular signals after the section of one of the vestibular nerve branches. *J Neurophysiol* (2000) **84**(1): 581–584
- GOTO F.; STRAKA H. und DIERINGER N. Postlesional vestibular reorganization in frogs: evidence for a basic reaction pattern after nerve injury. *J Neurophysiol* (2001) **85**(6): 2643–2646
- GOTO F.; STRAKA H. und DIERINGER N. Gradual and reversible central vestibular reorganization in frog after selective labyrinthine nerve branch lesions. *Exp Brain Res* (2002) **147**(3): 374–386
- HERDMAN S.J.; CLENDANIEL R.A.; MATTOX D.E.; HOLLIDAY M.J. und NIPARKO J.K. Vestibular adaptation exercises and recovery: acute stage after acoustic neuroma resection. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1995) **113**(1): 77–87
- HERNANDEZ J.D.; HOFFMAN L.F. und HONRUBIA V. Vestibular nerve regeneration in the bullfrog, *Rana catesbeiana*: peripheral dendrites. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1998) **119**(3): 244–254
- HESSE G. und LAUBERT A. Tinnitus-Retraining-Therapie. Indikation und Behandlungsziele. *HNO* (2001) **49**(9): 764–777
- HUSE E.; LARBIG W.; BIRBAUMER N. und FLOR H. Kortikale Reorganisation und Schmerz. Empirische Befunde und therapeutische Implikationen am Beispiel des Phantomschmerzes. *Schmerz* (2001) **15**(2): 131–137
- IRVINE D.R. und RAJAN R. Injury- and use-related plasticity in the primary sensory cortex of adult mammals: possible relationship to perceptual learning. *Clin Exp Pharmacol Physiol* (1996) **23**(10-11): 939–947
- IRVINE D.R.; RAJAN R. und BROWN M. Injury- and use-related plasticity in adult auditory cortex. *Audiol Neurootol* (2001) **6**(4): 192–195
- IRVINE D.R.; RAJAN R. und MCDERMOTT H.J. Injury-induced reorganization in adult auditory cortex and its perceptual consequences. *Hear Res* (2000) **147**(1–2): 188–199
- IRVINE D.R.; RAJAN R. und SMITH S. Effects of restricted cochlear lesions in adult cats on the frequency organization of the inferior colliculus. *J Comp Neurol* (2003) **467**(3): 354–374
- JONES E.G. Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annu Rev Neurosci* (2000) **23**: 1–37
- JONES E.G. und PONS T.P. Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science* (1998) **282**: 1121–1125

- KAAS J.H.; KRUBITZER L.A.; CHINO Y.M.; LANGSTON A.L.; POLLEY E.H. und BLAIR N. Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science* (1990) **248**(4952): 229–231
- KASAHARA M. und UCHINO Y. Bilateral semicircular canal inputs to neurons in cat vestibular nuclei. *Exp Brain Res* (1974) **20**(3): 285–296
- KNECHT S.; HENNINGSEN H.; ELBERT T.; FLOR H.; HOHLING C.; PANTEV C. und TAUB E. Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain* (1996) **119** ( Pt 4): 1213–1219
- KUNKEL A.W. und DIERINGER N. Morphological and electrophysiological consequences of unilateral pre- versus postganglionic vestibular lesions in the frog. *J Comp Physiol [A]* (1994) **174**(5): 621–632
- KUSHIRO K.; ZAKIR M.; SATO H.; ONO S.; OGAWA Y.; MENG H.; ZHANG X. und UCHINO Y. Saccular and utricular inputs to single vestibular neurons in cats. *Exp Brain Res* (2000) **131**(4): 406–415
- LEIGH R.J. und BRANDT T. A reevaluation of the vestibulo-ocular reflex: new ideas of its purpose, properties, neural substrate, and disorders. *Neurology* (1993) **43**(7): 1288–1295
- MERZENICH M.M.; NELSON R.J.; STRYKER M.P.; CYNADER M.S.; SCHOPPMANN A. und ZOOK J.M. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* (1984) **224**(4): 591–605
- MÜHLNICKEL W.; ELBERT T.; TAUB E. und FLOR H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* (1998) **95**(17): 10340–10343
- NEWMAN A. und HONRUBIA V. Regeneration of the eighth cranial nerve in the bullfrog, *Rana catesbeiana*. *Exp Neurol* (1992) **115**(1): 115–120
- NORRE M.E. Posture in otoneurology. Volume I. *Acta Otorhinolaryngol Belg* (1990) **44**(2): 55–181
- PANTLE C. *Die Verarbeitung räumlicher Signale im vestibulo-okulären System. Eine Studie am Nervus abducens der Frosches*. Dissertation, Fakultät für Medizin der Ludwigs-Maximilians-Universität, München (1997)
- PANTLE C. und DIERINGER N. Spatial transformation of semicircular canal signals into abducens motor signals. A comparison between grass frogs and water frogs. *J Comp Physiol [A]* (1998) **182**(4): 475–487
- PANTLE C.; WADAN K. und DIERINGER N. Direction-specific differences in the magnitude of abducens nerve responses during off-vertical axis rotation are a basic property of the utriculo-ocular reflex in frogs. *Exp Brain Res* (1995) **106**(1): 28–38

- PONS T.P.; GARRAGHTY P.E.; OMMAYA A.K.; KAAS J.H.; TAUB E. und MISHKIN M. Massive reorganization of the primary somatosensory cortex after peripheral sensory deafferentation. *Science* (1991) **252**(5014): 1857–1860
- RAJAN R.; IRVINE D.R.; WISE L.Z. und HEIL P. Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J Comp Neurol* (1993) **338**(1): 17–49
- RAMACHANDRAN V.S. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1993) **90**(22): 10413–10420
- ROBERTSON D. und IRVINE D.R. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* (1989) **282**(3): 456–471
- ROHREGGER M. *Räumliche Organisation der linearen und angulären vestibulo-okulären Reflexe beim Grasfrosch (Rana temporaria)*. Dissertation, Fakultät für Biologie der Ludwigs-Maximilians-Universität, München (2001)
- ROHREGGER M. und DIERINGER N. Principles of linear and angular vestibuloocular reflex organization in the frog. *J Neurophysiol* (2002) **87**(1): 385–398
- ROHREGGER M. und DIERINGER N. Postlesional vestibular reorganisation alters the spatial tuning of the frog's translational VOR. In N. ELSNER und H. ZIMMERMANN, Hg., *The neurosciences from basic research to therapy*, S. 967. Stuttgart New York: Thieme (2003a)
- ROHREGGER M. und DIERINGER N. Postlesional vestibular reorganization improves the gain but impairs the spatial tuning of the maculo-ocular reflex in frogs. *J Neurophysiol* (2003b) **90**(6): 3736–3749
- SATO H.; IMAGAWA M.; KUSHIRO K.; ZAKIR M. und UCHINO Y. Convergence of posterior semicircular canal and saccular inputs in single vestibular nuclei neurons in cats. *Exp Brain Res* (2000) **131**(3): 253–261
- SATO H.; IMAGAWA M.; MENG H.; ZHANG X.; BAI R. und UCHINO Y. Convergence of ipsilateral semicircular canal inputs onto single vestibular nucleus neurons in cats. *Exp Brain Res* (2002) **145**(3): 351–364
- SCHWABER M.K.; GARRAGHTY P.E. und KAAS J.H. Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *Am J Otol* (1993) **14**(3): 252–258
- SIMPSON J.I. und GRAF W. Eye-muscle geometry and compensatory eye movements in lateral-eyed and frontal-eyed animals. *Ann N Y Acad Sci* (1981) **374**: 20–30
- SPERRY R.W. Centripetal regeneration of the 8th cranial nerve root with systematic restoration of vestibular reflexes. *Am J Physiol* (1945) **144**: 735–741

- SPERRY R.W. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1963) **50**: 703–710
- STRAKA H.; BIESDORF S. und DIERINGER N. Canal-specific excitation and inhibition of frog second-order vestibular neurons. *J Neurophysiol* (1997) **78**(3): 1363–1372
- STRAKA H. und DIERINGER N. Electrophysiological and pharmacological characterization of vestibular inputs to identified frog abducens motoneurons and internuclear neurons in vitro. *Eur J Neurosci* (1993) **5**(3): 251–260
- STRAKA H. und DIERINGER N. Spinal plasticity after hemilabyrinthectomy and its relation to postural recovery in the frog. *J Neurophysiol* (1995) **73**(4): 1617–1631
- STRAKA H. und DIERINGER N. Convergence pattern of uncrossed excitatory and inhibitory semicircular canal-specific inputs onto second-order vestibular neurons of frogs. Organization of vestibular side loops. *Exp Brain Res* (2000) **135**(4): 462–473
- STRAKA H. und DIERINGER N. Basic organization principles of the VOR: lessons from frogs. *Prog Neurobiol* (2004) **73**(4): 259–309
- STRAKA H.; HOLLER S. und GOTO F. Patterns of canal and otolith afferent input convergence in frog second-order vestibular neurons. *J Neurophysiol* (2002) **88**(5): 2287–2301
- STRAKA H.; KUNKEL A.W. und DIERINGER N. Plasticity in vestibular and spinal circuits after hemilabyrinthectomy in the frog. *Eur J Morphol* (1994) **32**(2-4): 303–306
- STRUPP M.; ARBUSOW V. und BRANDT T. Exercise and drug therapy alter recovery from labyrinth lesion in humans. *Ann N Y Acad Sci* (2001) **942**: 79–94
- STRUPP M.; ARBUSOW V.; DIETERICH M.; SAUTIER W. und BRANDT T. Perceptual and oculomotor effects of neck muscle vibration in vestibular neuritis. Ipsilateral somatosensory substitution of vestibular function. *Brain* (1998a) **121** (Pt 4): 677–685
- STRUPP M.; ARBUSOW V.; MAAG K.P.; GALL C. und BRANDT T. Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology* (1998b) **51**(3): 838–844
- SZENTÁGOTHAI J. The elementary vestibulo-ocular reflex arc. *J Neurophysiol* (1950) **13**: 395–407
- VIBERT N.; BABALIAN A.; SERAFIN M.; GASC J.P.; MUHLETHALER M. und VIDAL P.P. Plastic changes underlying vestibular compensation in the guinea-pig persist in isolated, in vitro whole brain preparations. *Neuroscience* (1999a) **93**(2): 413–432
- VIBERT N.; BANTIKYAN A.; BABALIAN A.; SERAFIN M.; MUHLETHALER M. und VIDAL P.P. Post-lesional plasticity in the central nervous system of the guinea-pig: a "top-down" adaptation process? *Neuroscience* (1999b) **94**(1): 1–5

## Literaturverzeichnis

- WADAN K. und DIERINGER N. Abducens nerve responses of the frog during horizontal linear acceleration: data and model. *Biol Cybern* (1994) **70**(6): 533–540
- WALL J.T.; FELLEMAN D.J. und KAAS J.H. Recovery of normal topography in the somatosensory cortex of monkeys after nerve crush and regeneration. *Science* (1983) **221**(4612): 771–773
- WEISS T.; MILTNER W.H.; DILLMANN J.; MEISSNER W.; HUONKER R. und NOWAK H. Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport* (1998) **9**(2): 213–216
- WEISZ N.; VOSS S.; BERG P. und ELBERT T. Abnormal auditory mismatch response in tinnitus sufferers with high-frequency hearing loss is associated with subjective distress level. *BMC Neurosci* (2004) **5**(1): 8
- WILSON V.J. und FELPEL L.P. Semicircular canal inputs to vestibular nuclear neurons in the pigeon. *Prog Brain Res* (1972) **37**: 157–163
- XERRI C.; STERN J.M. und MERZENICH M.M. Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *J Neurosci* (1994) **14**(3 (Pt 2)): 1710–1721
- ZAKIR M.; KUSHIRO K.; OGAWA Y.; SATO H. und UCHINO Y. Convergence patterns of the posterior semicircular canal and utricular inputs in single vestibular neurons in cats. *Exp Brain Res* (2000) **132**(2): 139–148
- ZAKON H.H. Reorganization of connectivity in amphibian central auditory system following VIIIth nerve regeneration: time course. *J Neurophysiol* (1983) **49**(6): 1410–1427
- ZHANG X.; SASAKI M.; SATO H.; MENG H.; BAI R.S.; IMAGAWA M. und UCHINO Y. Convergence of the anterior semicircular canal and otolith afferents on cat single vestibular neurons. *Exp Brain Res* (2002) **147**(3): 407–417
- ZHANG X.; ZAKIR M.; MENG H.; SATO H. und UCHINO Y. Convergence of the horizontal semicircular canal and otolith afferents on cat single vestibular neurons. *Exp Brain Res* (2001) **140**(1): 1–11

# Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen von Herzen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Norbert Dieringer für die freundliche und gewinnbringende Zusammenarbeit über all die Jahre und für die engagierte Betreuung. Und nicht zuletzt dafür, dass er auf meine Tätigkeiten neben der Doktorarbeit stets Rücksicht genommen hat. Dass das nicht selbstverständlich ist, weiß ich. Danke dafür!

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof Dr. Hans Straka; die vielen Diskussionen und Ratschläge haben sowohl die Arbeit als auch das nötige Hintergrundwissen ein gutes Stück vorwärts gebracht.

Für die herzliche Stimmung im Labor waren viele Mitdoktoranden und -diplomanden maßgeblich zuständig: Sandra, Tina, Christian, Gerd, Mathieu, Stefan, Fumiyuki - ihr kennt die Höhen und Tiefen einer solchen Arbeit selbst und wisst am besten, wovon ich spreche.

Der guten Seele im Labor, Frau Suada Ajanović, den Mitarbeitern des Elektroniklabors - Ralf, Ernst, Charlie und Franz - und der Werkstatt sei ebenfalls gedankt; oft genug waren sie prompt zur Stelle.

Mein aufrichtiger Dank gilt ebenfalls meinen Freunden und meiner Familie, die mich während der ganzen Zeit begleitet haben: Michael (auch fürs aufmerksame Korrekturlesen), Manfred, meiner Mutter, Monika und allen anderen.

Lucia Schindler mit ihrer einfachen, freundlichen und hilfsbereiten Art wird mir immer in Erinnerung bleiben.



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Dr. rer. nat. Martin Gregor Rohregger  
geboren am 21. 03. 1973 in Bozen (Italien)  
deutsche und italienische Staatsangehörigkeit

## Schulbildung

09/79–07/92 Schulbildung in Bozen (Italien)  
07/92 Matura (Abitur) am Realgymnasium Bozen (Note „60 von 60“)

## Studium der Physik

11/92–08/97 Grundstudium und Hauptstudium Physik (Diplom) an der LMU München  
08/97 Abschluß des Studiums mit dem Diplom (Note: „mit Auszeichnung“)  
Diplomarbeit:  $q$ -deformierte Lorentz-Algebra im Minkowski-Phasenraum

## Studium der Humanmedizin

11/98–11/04 Studium der Humanmedizin an der LMU München  
08/01–04/03 Famulaturen: Kardiologie, Endokrinologie, Allgemeinmedizin, Anästhesie  
10/03–09/04 Tertiale im praktischen Jahr: Neurologie, Innere Medizin, Chirurgie  
11/04 3. Staatsexamen (Gesamtnote: „sehr gut“ 1,49)

## Promotion und wissenschaftliche Tätigkeit

10/97–03/05 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Physiologischen Institut  
der LMU München im Labor von Prof. Dr. Norbert Dieringer  
10/97–10/00 Mitglied im Graduiertenkolleg 267  
„Sensorische Interaktion in biologischen und technischen Systemen“  
12/00–12/03 Förderung durch den Sonderforschungsbereich 462  
„Sensomotorik: Analyse biologischer Systeme, Modellierung und  
medizinisch-technische Nutzung“  
08/02–03/05 Kooperation mit Prof. Dr. Straka, Physiologisches Institut (LMU München)  
und Laboratoire de Neurobiologie des Réseaux Sensorimoteurs (Université  
Paris 5, René Descartes)  
11/01 Promotion an der Fakultät für Biologie der LMU München zum Dr. rer. nat.  
(Note: „sehr gut“)  
Dissertation: Räumliche Organisation der linearen und angulären  
vestibulo-okulären Reflexe beim Grasfrosch (*Rana temporaria*)



# Publikationen

## Artikel in Fachzeitschriften

STRAKA H.; BERANECK M.; ROHREGGER M.; MOORE L.; VIDAL P.P. und VIBERT N. Second-order vestibular neurons form separate populations with different membrane and discharge properties. *J Neurophysiol* (2004) **92**(2): 845–861

ROHREGGER M. und DIERINGER N. Postlesional vestibular reorganization improves the gain but impairs the spatial tuning of the maculo-ocular reflex in frogs. *J Neurophysiol* (2003) **90**(6): 3736–3749

ROHREGGER M. und DIERINGER N. Principles of linear and angular vestibuloocular reflex organization in the frog. *J Neurophysiol* (2002) **87**(1): 385–398

ROHREGGER M. und WESS J.  $q$ -deformed Lorentz-algebra in Minkowski phase space. *Eur Phys J C* (1999) **7**(1): 177–183

## Konferenzbeiträge und Tagungen

PFANZELT S.; ROHREGGER M.; MOORE L. und STRAKA H. Differential dynamics of labyrinthine nerve afferent-evoked responses in frog tonic and phasic second-order vestibular neurons. In *Abstract Viewer/Itinerary Planner*, S. Program No. 652.2. Washington, DC: Society for Neuroscience (2004)

BERANECK M.; ROHREGGER M.; MOORE L.; VIDAL P.P.; VIBERT N. und STRAKA H. Frequency dependent responses of frog second-order vestibular neurons. In *Abstract Viewer/Itinerary Planner*, S. Program No. 703.3. Washington, DC: Society for Neuroscience (2003)

ROHREGGER M. und DIERINGER N. Postlesional vestibular reorganization alters the spatial tuning of the frog's translational VOR. In N. ELSNER und H. ZIMMERMANN, Hg., *Göttingen Neurobiology Report 2003*, Bd. II, S. 965. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (2003)

STRAKA H.; ROHREGGER M.; BERANECK M.; MOORE L.; VIDAL P.P. und VIBERT N. Classification of vestibular neurons in frog and guinea pig according to intrinsic membrane properties. In *Abstract Viewer/Itinerary Planner*, S. Program No. 703.2. Washington, DC: Society for Neuroscience (2003)

DIERINGER N. und ROHREGGER M. New spatial oculo motor response properties after vestibular nerve lesion-induced central reorganisation. In *Program and Abstracts Eleventh Annual Meeting of the Neural Control of Movement Society*, Bd. 6. Sevilla (2001) S. C–02

## Publikationen

- GOTO F.; ROHREGGER M.; STRAKA H. und DIERINGER N. Lesion-induced vestibular plasticity: synaptic changes and functional consequences. In N. ELSNER und G.W. KREUTZBERG, Hg., *Göttingen Neurobiology Report 2001*, Bd. II, S. 978. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (2001)
- DIERINGER N.; GOTO F.; STRAKA H. und ROHREGGER M. Synaptic expansion after deaf-ferentiation — at the expense of inactive terminals and of response specificity? (2000). Abstract at the Bayler Meeting at the Japan Society for Equilibrium Research
- ROHREGGER M. und DIERINGER N. Spatial orientation of the utricular sector that innervates the frog's inferior obliquus muscle. In N. ELSNER und U. EYSEL, Hg., *Göttingen Neurobiology Report 1999*, Bd. II, S. 334. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (1999)
- ROHREGGER M. und DIERINGER N. Spatial relations between maculo-ocular and canal-ocular innervation patterns in frogs. In *Society for Neuroscience Abstracts*, Bd. 25, S. 1648. Washington: Society for Neuroscience (1999)
- ROHREGGER M. und DIERINGER N. Utricular sectors for maculo-ocular reflexes in frogs. In *IVth International Symposium on the Head/Neck System*, II. Tokyo (1999) S. 80

## Sonstiges

- ROHREGGER M. *Räumliche Organisation der linearen und angulären vestibulookulären Reflexe beim Grasfrosch (Rana temporaria)*. Dissertation, LMU München, Fakultät für Biologie (2001)