

Aus dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
Interdisziplinäres Zentrum
Klinik der Universität München
Leiter: PD Dr. med. Andreas Zwergal

Vertikalenwahrnehmung und posturale Kontrolle bei Schlaganfallpatienten

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

vorgelegt von
Anna-Lena Fruth geb. Künecke
aus Neumarkt in der Oberpfalz

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Jahn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Arthur Liesz
apl. Prof. Dr. med. Frank Wollenweber

Mitbetreuung durch
den promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. nat. E. Salazar-Lopéz

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2022

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
2 Problemstellung und Ziele	7
3 Patienten und Methoden	9
3.1 Patienten	9
3.2 Methoden	11
3.2.1 Lesion Mapping	11
Normalisierung mittels SPM	11
Anatomischer Atlas	13
3.2.2 Klinische Tests	14
SVV	14
SPV	15
3.2.3 Daten und statistische Auswertung	16
Tests in NPM	17
Interrater-Reliabilität	17
4 Ergebnisse	19
4.1 Beschreibung der Läsionen	19
4.2 Symptomatik der Patienten	20
4.3 SVV-Abweichung	21
4.3.1 SVV-Abweichung bei supratentoriellen Infarkten	22
4.3.2 SVV-Abweichung bei infratentoriellen Infarkten	22
SVV bei Kleinhirninfarkten	22
SVV bei Hirnstamminfarkten	22
4.3.3 SVV und Lesion Mapping	23
Abweichung in Abhängigkeit von der Läsionsgröße und -seite	23
Unterschiede der SVV bei supra- und infratentoriellen Läsionen	24
Unterscheidung der SVV-Abweichung nach ipsi- oder contraläsional	25
4.4 SPV-Abweichung	26
SPV-Abweichung in Abhängigkeit von der Läsionsgröße	27
4.4.1 SPV-Abweichung in der roll-Ebene	27
Abweichung in Abhängigkeit von Läsionsort und -seite	28
Unterscheidung SPV roll ipsi- oder contraläsional	29

Inhaltsverzeichnis

4.4.2 SPV-Abweichung in der pitch-Ebene	30
SPV-Abweichung in Abhängigkeit von Läsionsort und -seite	30
Unterscheidung SPV-Abweichung nach vorne/hinten (pitch-Ebene)	32
4.4.3 Vergleich SPV roll und SPV pitch	33
4.5 Zusammenhang SVV und SPV roll	34
4.6 Testergebnisse bei mittelliniennahen/lateralen infratentoriellen Läsionen	35
5 Diskussion	36
5.1 Diskussion des Kollektivs	36
5.2 Diskussion der Methoden	40
5.3 Diskussion der Ergebnisse	42
5.4 Ausblick	43
6 Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	47
Abbildungsverzeichnis	55
Tabellenverzeichnis	LVII
Anhang A Erklärung	LVIII
Anhang B Danksagung	LIX

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAL	Automated Anatomical Labelling
AC	Anterior Commissure = Commissura Anterior
AVOI	Anatomical Volume of Interest
BM-Test	Brunner-Munzel-Test
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
FDR	False Discovery Rate
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 2019
L-Test	Liebermeister-Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NPM	Non-Parametric Mapping
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PWI	Perfusion Weighted Imaging
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPV	Subjective Postural Vertical
SVV	Subjective Visual Vertical
VLM	Voxel-Wise Lesion Mapping
VLSM	Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping
VOI	Volume of Interest

1 Einleitung

Schlaganfälle sind die zweithäufigste Todesursache weltweit. Zwar ist die altersstandardisierte Schlaganfallmortalität in den letzten Jahrzehnten gesunken, die absolute Zahl an Menschen, die jedes Jahr einen Schlaganfall erleiden, mit den Folgen eines Schlaganfalls leben oder an den Folgen sterben, nimmt aber zu (*Feigin et al. 2014*).

Schlaganfälle, sowohl ischämische als auch hämorrhagische, können dabei verschiedenartigste Symptome auslösen. Art und Ausprägung der Beschwerden sind unter anderem vom Läsionsort abhängig, sowie von der Ausdehnung der Läsion und vom Zeitpunkt nach dem Akutereignis. Schwindel und Gleichgewichtsstörungen sind häufige Symptome nach einem Schlaganfall, insbesondere bei infratentoriellen Läsionsorten, aber auch bei Läsionen im Thalamus und in den Großhirnhemisphären (*Zwergal et al. 2020; Brandt und Dieterich 2017; Prosperini et al. 2011; Timmann et al. 2008; Yi et al. 2007*).

Einer der möglichen Gründe für posturale Instabilität, Stand- und Gangunsicherheit sowie Fallneigung nach Schlaganfällen ist ein Defizit in der Vertikalenwahrnehmung, also in der Fähigkeit, zu entscheiden was senkrecht ist. Die pathologische Wahrnehmung der Vertikalen wird dem Patienten in der Regel nicht bewusst (*Kerkhoff 1998*). Eine solche Störung, die mit der Unfähigkeit zu stehen einhergehen kann, beeinflusst den Alltag, die Mobilität und die Lebensqualität der Betroffenen enorm. Die Unsicherheit kann zusätzlich zu Stürzen und zur Angst vor Stürzen (*fear of falls*) führen und den Bewegungsraum der Betroffenen stark einschränken (*Jahn 2016; Reelick et al. 2009; Nyberg und Gustafson 1995*). Die Unfähigkeit zu gehen oder stehen ist für die Betroffenen die einschränkendste motorische Beeinträchtigung (*Thach und Amy 2004*).

Viele Schlaganfallpatienten weisen ein solches Defizit in der körperlichen und räumlichen Orientierung auf. Das behindert nicht nur erheblich den Rehabilitationsprozess; es können durch mögliche Stürze oder Unfälle auch Folgeschäden resultieren. Deshalb ist eine effektive Rehabilitation der Körperorientierung unabdingbar.

Die Störungen der Körperorientierung kommen in drei Dimensionen vor:
In der horizontalen (yaw-) Ebene wie beim Neglect, in der frontalen (roll-) Ebene wie beim Pusher-Syndrom und Retropulsion in der (pitch-) Ebene (*Saj et al. 2008; Pérennou 2006; Danells et al. 2004; Karnath et al. 2000*).

Unter den 15 häufigsten Diagnosen bei Patienten in der Frührehabilitation finden sich der ischämische Hirninfarkt (ICD-10: I63, I64) und intrazerebrale Blutungen.

Einleitung

Zusammen machten diese Diagnosen im Jahr 1999 11,5% (München-Bogenhausen), bzw. 20,2% (Klinikum Ingolstadt) aus (Stucki *et al.* 2002). In einer weiteren Arbeit (Klinik Bad Aibling) hatten 39% der Patienten in der Frührehabilitation einen Schlaganfall, 17% eine Blutung (Stier-Jamer *et al.* 2002).

Die Vertikalenwahrnehmung über visuelle, vestibuläre und somatosensorische Reize wird über sich überlappende, aber unabhängige Neuronennetzwerke verarbeitet (Glasauer *et al.* 2018, Fitzpatrick und McCloskey 1994).

Sie kann am Patienten objektiv gemessen werden, beispielsweise mit Hilfe der „subjektiven posturalen Vertikale“ (SPV) im SpaceCurl®, bei der die untersuchten Patienten ihren Körper komplett ohne visuelle Reize senkrecht ausrichten müssen. So werden Defizite in der somatosensorischen Kontrolle der Vertikalen erfasst (Conceição *et al.* 2018; Saeys *et al.* 2018; Baggio *et al.* 2016; Karnath *et al.* 2000).

Die Wahrnehmung der Vertikalen kann aber auch durch Testung der „subjektiven visuellen Vertikale“ (SVV) ermittelt werden, bei der die Patienten eine Linie senkrecht ausrichten müssen, während sie ihre Umgebung nicht sehen. Die subjektive visuelle Vertikale (SVV) spiegelt vor allem die visuell-vestibuläre Wahrnehmung wider und quantifiziert Abweichungen des vestibulo-okulären Reflexes in der roll-Ebene (Voß *et al.* 2019; Piscicelli und Pérennou 2017).

Akute einseitige Schäden, z.B. durch Ischämien oder Hämorrhagien in vestibulo-cerebellaren Strukturen führen zu Abweichungen der subjektiven visuellen Vertikale (Molina *et al.* 2019; Kim *et al.* 2009; Baier *et al.* 2008; Lee *et al.* 2005; Karnath *et al.* 2000; Mossman und Halmagyi 1997).

Bisherige Studien zu Schlaganfällen zeigen aber uneinheitliche Ergebnisse mit ipsilateralen und contralateralen Verkipplungen der von den Patienten wahrgenommenen Vertikale in den genannten Tests (Saeys *et al.* 2018; Pérennou *et al.* 2014; Yang *et al.* 2014; Kim *et al.* 2009; Karnath *et al.* 2000).

Eine Methode, die Läsionen der Patienten mit den Auswirkungen und Symptomen zusammenzuführen, ist das *Voxel-based lesion-symptom mapping* (VLSM). Dabei wird für jedes einzelne Voxel statistisch analysiert, ob es an dem getesteten Verhalten beteiligt ist oder nicht. Das getestete Verhalten wird dabei definiert durch Zuweisung eines binären Werts (Symptom vorhanden/nicht vorhanden) oder durch ein kontinuierliches Maß (Bates *et al.* 2003).

2 Problemstellung und Ziele

Wie erwähnt, sind die Studienergebnisse für ipsiläSIONALE oder contraläSIONALE Verkip-
pungen in SVV und SPV bei Hirnläsionen uneinheitlich.

In dieser Studie soll untersucht werden, inwiefern akute Schlaganfälle (insbesondere des Kleinhirns und Hirnstamms bei Läsionen entlang der gravizeptiven Bahnen) einen messbaren Einfluss haben auf die Vertikalenwahrnehmung und die posturale Stabilität und damit bei diesen Patienten auch zu Gangunsicherheit bzw. Fallneigung und Schwindelsymptomatik führen.

Insbesondere wird betrachtet, welchen Einfluss dabei Größe und genaue Lage der Läsion haben. Dazu werden unter anderem die subjektiven und die objektivierbaren Symptome der Patienten gelistet und die Daten aus SPV, SVV und MRT/CT quantitativ erfasst.

Die Studie folgt dabei der Hypothese, dass mittelliniennahe Läsionen im Kleinhirn und bilaterale Hirnstammläsionen eher Störungen in der anterior-posterioren (sogenannte pitch-) Ebene der Vertikalenwahrnehmung verursachen, während einseitige Läsionen entlang der gravizeptiven Hirnstammbahnen vor allem die medio-laterale (roll-) Ebene beeinflussen.

Die Lage der Läsionen bei Abweichungen in der SVV (roll-Ebene) und der SPV (roll- und pitch-Ebene) wird statistisch ausgewertet, um eventuelle Zusammenhänge von klinisch erhebbaren Parametern zu radiologischen zu erkennen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich zwischen 2012 und 2016 am Klinikum Großhadern mit einem Schlaganfall vorstellten, deren Bildgebung im Klinikum erfolgte und die ihr positives Einverständnis gaben. Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, die die Teilnahme ablehnten oder aus anderen Gründen nicht aufgenommen werden konnten (Verständnisprobleme sprachlicher oder kognitiver Art, psychiatrische Komorbidität, Bildgebung extern durchgeführt, kritischer Gesundheitszustand und andere). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und gemäß der Deklaration für gute klinische Praxis von Helsinki durchgeführt. Alle Probanden gaben ihre informierte schriftliche Zustimmung zur Teilnahme.

Ursprünglich in die Studie aufgenommen wurden 50 Patienten mit ischämischen Infarkten mit einem mittleren Alter von 63,1 Jahren ($SD=14,11$). 36 Personen (72 Prozent) waren männlich, 14 (28 Prozent) weiblich (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische und Bilddaten der Patienten

Eigenschaften	n	%
Alle Patienten	50	
männlich	36	72,0
weiblich	14	28,0
Alter (in Jahren, durchschnittlich)	63 ±14	
<hr/>		
Infarktlokalisation (teilweise mehrere Areale betroffen)	42	
Hirnstamm	12	28,6
Kleinhirn	20	47,6
Großhirnhemisphären	8	19,0
Thalamus	7	16,7
betroffene Seite	n	%
links	22	52,4
rechts	18	42,9
ohne Seitenpräferenz	2	4,8

Bei 45 Patienten konnte die SVV ermittelt werden, bei 45 Patienten die SPV in der roll-Ebene und bei 49 Patienten die SPV in der pitch-Ebene (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der Messwerte der Patienten

		SPV roll	SPV pitch	SVV			SPV roll	SPV pitch	SVV
ID	Läsions- seite	mean	mean	mean	ID	Läsions- seite	mean	mean	mean
VW01	L	1,72	-4,76	fehlt	VW26	R	-0,63	1,41	0,00
VW02	R	-1,59	0,39	12,67	VW27	L*	0,59	-0,1	-2,89
VW03	R*	-0,09	-0,45	-3,86	VW28	R	fehlt	-0,25	-2,50
VW04	L	0,33	1,33	0,00	VW29	R	0,09	-1,97	-5,00
VW05	L	fehlt	-0,32	2,90	VW30	L	0,1	0,37	0,00
VW06	R	0,07	-0,04	0,64	VW31	L*	-2,19	-0,15	11,00
VW07	R	-0,25	3,4	fehlt	VW32	R	-2,77	-3,38	15,10
VW08	L	-0,54	0,89	9,00	VW33	L	0,82	0,78	-0,61
VW09	R	2,32	1,16	-7,00	VW34	R	3,57	0,95	fehlt
VW10	L	0,77	-2,2	2,60	VW35	R	0,94	-0,89	-10,07
VW11	R	-6,73	-4,44	-11,00	VW36	R*	2,97	0,68	-2,90
VW12	L	-0,85	-1,81	0,00	VW37	L	1,1	1,75	17,00
VW13	R	-0,34	-3,78	-4,00	VW38	L	fehlt	2,95	-6,25
VW14	oS*	1,61	0,48	-0,61	VW39	L	-0,12	-0,84	-4,70
VW15	L	0,08	0,16	-3,43	VW40	L	-0,83	0,07	-3,86
VW16	R	1,25	-1,87	0,00	VW41	oS	-0,63	1,19	fehlt
VW17	L	-1,59	1,05	1,82	VW42	oS	0,32	0,32	-1,71
VW18	L	fehlt	1,74	fehlt	VW43	L	-0,15	-0,61	5,71
VW19	L	1,9	-0,93	5,14	VW44	R	-1,57	-1,35	-5,10
VW20	L	0,88	1,43	2,18	VW45	R	2,04	-3,56	2,60
VW21	L	2,59	0,33	9,20	VW46	R*	fehlt	fehlt	2,74
VW22	L	-5,52	-5,74	0,00	VW47	L*	-0,16	1,52	5,79
VW23	L	2,33	-0,42	1,39	VW48	R	-0,34	-0,03	-2,96
VW24	R	-0,57	1,18	-0,36	VW49	L	-0,35	-0,7	0,00
VW25	R*	-0,86	0,91	10,00	VW50	R	0,29	2,06	-5,29

* Bildgebung aussortiert/nicht vorhanden (dann Seitenangabe aus Arztbrief)

L=links; R=rechts; oS=ohne Seitenpräferenz; SPV=Subjective Postural Vertical; SVV=Subjective Visual Vertical

Das Alter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls war gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt ($W=0.96$, $p=0.14$). Die Mittelwerte für die SPV in der roll- und pitch- Ebene waren gemäß Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt ($W(\text{roll})=0.89$, $p(\text{roll})=0.0005$; $W(\text{pitch})=0.93$, $p(\text{pitch})=0.0069$), die Mittelwerte für die SVV waren normalverteilt ($W=0.97$, $p=0.79$).

Nach erfolgter Einverständniserklärung wurden die DICOM-Daten der CT- und MRT-Aufnahmen gesammelt. Zwischen Infarktereignis und der ersten MRT-Aufnahme vergingen 0 bis 8 Tage (durchschnittlich 3,0 Tage, $SD=2,03$), zwischen Ereignis und erster CT-Aufnahme 0 bis 9 Tage (durchschnittlich 1,3 Tage, $SD=2,17$), oft erfolgte sowohl eine MRT- als auch ein CT-Aufnahme (33 Patienten, 66%). Zwischen dem Infarktereignis und den Tests der Vertikalenwahrnehmung vergingen im Mittel 8,07 Tage ($SD=11,98$).

Einige Bildsätze mussten aufgrund mangelnder Qualität (beispielsweise aufgrund zu wenig aufgenommener Schichten) aussortiert werden. Einige Patienten wurden wegen eines zu großen zeitlichen Abstandes (>7 Tage) der Messungen zum Infarktereignis ausgeschlossen, da sich die Symptomatik nach dem Akutereignis erfahrungsgemäß verändert und die Vergleichbarkeit eingeschränkt wird. So blieben Bilddatensätze von 42 Patienten.

3.2 Methoden

3.2.1 Lesion Mapping

In den diffusionsgewichteten MRT-Bildern bzw. in den CT-Bildern wurden die Läsionen mittels MRIcron® Schicht für Schicht von Hand umrandet und markiert. Die Dicke der gewählten Schichten hing vom Aufnahmemodus ab (*Rorden et al. 2009; Rorden und Brett 2000*).

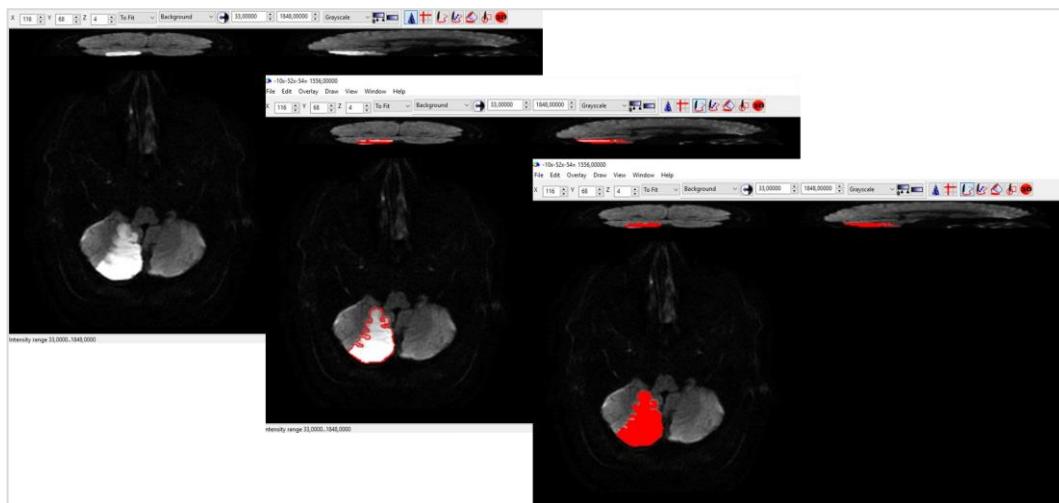


Abbildung 1: Einzeichnen der Läsionen mittels MRIcron®

So wurden die Topologien der Infarkte mittels *Voxel-wise lesion mapping* festgelegt und so genannte *lesion maps* konstruiert.

Normalisierung mittels SPM

Durch Normalisierung werden die Hirnscans von verschiedenen Probanden in ein gemeinsames Template des *Montreal Neurological Institute* (MNI) verschoben (*SPM 8*). Dadurch werden einerseits Gruppenanalysen möglich und andererseits die Läsionen vergleichbar.

Vor der eigentlichen Normalisierung ist es notwendig, das Primärbild so zu reorientieren, dass das Voxel mit den Koordinaten 0 0 0 auf der anterioren Kommissur (AC) zu liegen kommt. Damit wird das Risiko minimiert, dass die automatisierte Normalisierung im Anschluss fehlschlägt. Das Primärbild ist entweder dasjenige mit der besten Auflösung (häufig das T1-gewichtete), oder das einzige Bild, das vorhanden ist (z.B. eine T2-gewichtete Aufnahme; in manchen Fällen existieren keine T1-Scans, da DWI-, PWI-, FLAIR- oder T2-Aufnahmen typischerweise am ehesten klinisch relevant sind). Diese Aufnahme wird dann so lange verschoben, verkippt und rotiert, bis das Fadenkreuz auf der anterioren Kommissur liegt und das Abbild des Gehirns in allen Ebenen (roll-, pitch- und yaw- Ebene) möglichst gerade liegt. Alle anderen Aufnahmen und die eingezeichneten *lesion maps* werden mit denselben Parametern ebenfalls reorientiert. Gibt es mehrere Aufnahmen vom selben Patienten, werden diese Aufnahmen passend zum Primärbild coregistriert.

Bei der Normalisierung werden dann die reorientierten (und coregistrirten) Scans und die darin gezeichneten *lesion maps* so verzerrt (*warped*), dass sie zum genannten Template passen (*Rorden et al. 2012*).

Regionen mit (großen) Hirnverletzungen können diesen Vorgang behindern, die Software maskiert dann entweder automatisch die Läsionen (*Andersen et al. 2010*; *Brett et al. 2001*) oder „ersetzt“ das Gewebe durch Spiegelung aus der gesunden Hirnhemisphäre (*Nachev et al. 2008*).

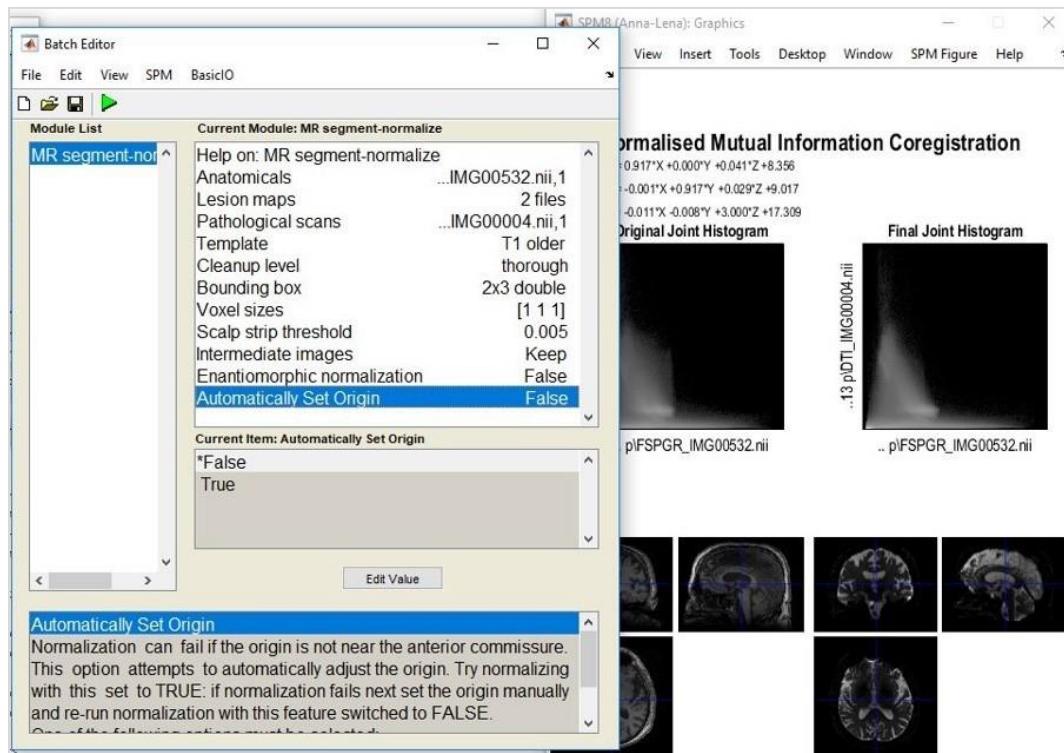


Abbildung 2: Verkippen und Normalisieren der Originalbilder und lesion maps mittels SPM 8

Die Qualität der Normalisierung wurde im Anschluss visuell überprüft und gegebenenfalls korrigiert.

Alle linkshemisphärischen Läsionen wurden für die folgenden Analysen mittels MRIcron® nach rechts gespiegelt. Bei der Unterscheidung von ipsiläsionaler oder contraläsionaler Verkippung in den Tests wurden die Läsionen entsprechend voneinander getrennt betrachtet.

Anatomischer Atlas

Für die Bestimmung der Lokalisation der Läsionen wurde unter anderem das Template „aa“ bei MRIcron® benutzt (s. Abbildung 3). Dieses projiziert die anatomischen Regionen des Gehirns passend auf den standardisierten Patienten, der für die anderen Templates herangezogen wurde. Für diesen Atlas wurde eine T1-Aufnahme eines einzelnen gesunden Patienten (bereitgestellt durch das Montreal Neurological Institute [MNI]) in verschiedene Volumina aufgeteilt (Collins et al. 1998).

Die Sulci dieses „Musterprobanden“ wurden dabei als anatomische Landmarken genutzt. Durch Einzeichnen von 45 *anatomical volumes of interest* (AVOI) in jeder Hemisphäre auf 2 mm dicken axialen Schichten entstand ein Tool, das die Bestimmung der Lokalisation einer Läsion mittels Koordinaten zulässt, sowie auch eine Abschätzung, wieviel Prozent der betroffenen Voxel zu einer bestimmten Hirnregion gehören (Tzourio-Mazoyer et al. 2002).

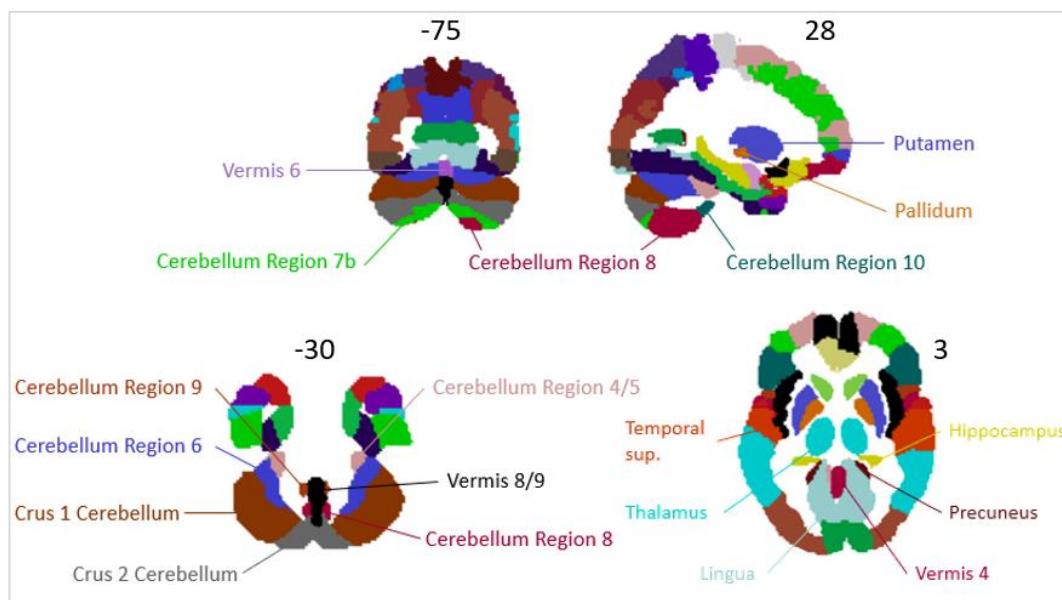


Abbildung 3: Anatomische Regionen des Atlas „aal.nii“ aus MRIcron®

In den Abbildungen wurden für die Darstellung der Lokalisation im Gehirn die Talairach-Koordinaten verwendet.

3.2.2 Klinische Tests

SVV

Die subjektive visuelle Vertikale (SVV) korreliert mit dem Gleichgewicht und der Stand- und Gangunsicherheit der Patienten (Bonan *et al.* 2006). Ihre Bestimmung erfolgte mithilfe einer psychophysischen Bestimmungsmethode, der *hemispherical dome method*: Dabei wurden die zu untersuchenden Patienten vor eine Halbkugel mit einem Durchmesser von 60 cm gesetzt, das Kinn wurde auf einer Halterung fixiert. Diese Halbkugel ist größer dimensioniert als das Gesichtsfeld der Patienten, so dass diese sich nicht an festen äußeren Strukturen orientieren können. In die Halbkugel wurden einerseits drehbare Leuchtpunkte projiziert, andererseits aber auch ein Leuchtstab ($\pm 14^\circ$ des Sichtfeldes) auf Augenhöhe des Patienten.

Die Patienten sollten mithilfe eines Potentiometers den Leuchtstab aus verschiedenen – zufälligen – Startpositionen so ausrichten, dass sie ihn als „senkrecht“ empfanden. Die Abweichung der Ausrichtung des Balkens von der tatsächlichen Erdvertikale konnte so in Grad gemessen und über ein PC-Programm aufgezeichnet werden. Die Genauigkeit dieser Messung liegt bei $0,1^\circ$. Für jeden Patienten wurden 7 Messungen durchgeführt und der Mittelwert ermittelt.

Der Referenzbereich für die SVV beträgt $0 \pm 2,5^\circ$. Abweichungen von der Erdvertikalen im Uhrzeigersinn werden mit einem positiven, Abweichungen gegen den Uhrzeigersinn mit einem negativen Vorzeichen versehen (Zwergal *et al.* 2019, Brandt *et al.* 2013).



Abbildung 4: Bestimmung der SVV
mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dr. Brandt (Brandt et al. 2013)

SPV

Zur Ermittlung der subjektiven Vertikale wurde das SpaceCurl® (*Physio Börse, Wittlich*) angewandt, ein Gerät, das aus 3 miteinander verbundenen Ringen besteht und so eine dreidimensionale Rotation der untersuchten Probanden im Raum ermöglicht. Die Patienten standen dabei mittig im Gerät, Füße und Hüfte waren gesichert. Die Patienten hielten die Augen geschlossen, um die visuelle Wahrnehmung auszublenden und nur vestibuläre und somatosensorische Reize zuzulassen.

Das Gerät wurde dann mit niedriger Geschwindigkeit in verschiedene Startpositionen geneigt, von denen aus in entgegengesetzter Richtung so lange zurückgekippt wurde, bis die Patienten die aktuelle Position als „vertikal“ angaben. Im Anschluss wurden eventuelle kleine Anpassungen nach Anweisung der Patienten durchgeführt.

Dabei wurden die Startpositionen in 2 Ebenen in verschiedenen Richtungen (Neigung nach vorne und hinten [pitch plane], bzw. links und rechts [roll plane]) in pseudorandomisierter Reihenfolge gewählt und lagen um jeweils plus oder minus 12, 15 und 18° von der Vertikalen abweichend.

Nach 4 Sekunden in der Startposition wurde Richtung Erdvertikale (oder - je nach Anweisung des Patienten - auch darüber hinaus) zurückgekippt.

Die Differenz zwischen der wahrgenommenen Vertikale und der (Erd-)Gravitationsvertikalen wurde als SPV-Abweichung definiert. Gemessen wurden diese Abweichungen mittels Inertial Measurement Unit (*IMU BT02-0300F05, Memsense, Rapid City, USA*).

In der pitch-Ebene sind Abweichungen nach vorn als positiv, nach hinten als negativ definiert, in der roll-Ebene Neigungen nach rechts (im Uhrzeigersinn) als positiv, Linksbewegungen (gegen den Uhrzeigersinn) als negativ.

Für die SPV-Abweichung wurden die 6 Werte pro Ebene gemittelt, Messwerte größer als $\pm 2,5^\circ$ sind pathologisch (*Bergmann et al. 2015*).



Abbildung 5: SpaceCurl® zur Messung der SPV
mit freundlicher Genehmigung von Nina Westphal, beWEGung Hamburg

3.2.3 Daten und statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics 25 (*SPSSInc, Version 25*) durchgeführt. Das Signifikanzlevel für Alpha wurde auf 0.05 festgelegt.

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert (mean) mit der entsprechenden Standardabweichung (standard deviation = \pm SD) angegeben, soweit nicht anders vermerkt.

Tests in NPM

Die VLSM-Analyse berechnet, ob ein Voxel mit einem Verhaltenswert bzw. Symptom korreliert. Dabei wird die NPM-Software (Non Parametric Mapping) genutzt, ein für diesen Zweck entwickeltes Tool der MRIcron®-Software. Als Ergebnis resultieren dann für jeden Test Läsionsvoxel, für die angenommen wird, dass sie mit schlechten Werten im Test zusammenhängen, oder eine große Rolle für das Abschneiden im Test spielen (*Rorden et al. 2007*).

Die Toolbox von NPM interpretiert dabei niedrigere (Verhaltens-)Werte als pathologischer, besonders hohe Werte sind dagegen gut bzw. werden als gesund interpretiert, so dass für einige Analysen die Zahlen- bzw. Messwerte invertiert werden mussten. Für die Analyse wurden nur Voxel herangezogen, die bei mindestens 15% der analysierten Patienten betroffen waren, um überhöhte Z-Werte zu vermeiden.

Zur Analyse von kontinuierlichen Daten wurde bei den normalverteilten Variablen ein t-Test durchgeführt, bei den nicht normalverteilten Variablen der nicht-parametrische Brunner-Munzel-Test (BM-Test) genutzt (*Brunner und Munzel 2000*). Medina et al. wiesen in ihrer Arbeit darauf hin, dass der Brunner-Munzel-Test zu überhöhten Z-Werten führt, wenn die Anzahl derjenigen Probanden, die an einem einzelnen Voxel betroffen oder eben nicht betroffen sind, zu klein ist. Um diese Fehler zu minimieren, wurde in der vorliegenden Studie mit einer aktuelleren Version der Software (8/8/2014) gearbeitet, die bereits mit einer Korrektur arbeitet (*Medina et al. 2010*).

Bei binomialen Daten (z.B. Schwindel als Symptom gezeigt/nicht gezeigt), wurde der Liebermeister-Test (L-Test) herangezogen, ein Test, der weniger konservativ ist als der exakte Test von Fisher (*Seneta und Phipps 2001*).

Bei der Testung mittels VLSM wird für jedes einzelne Voxel ein statistischer Test durchgeführt, was zu einer Vielzahl von falsch positiven/negativen Ergebnissen führen kann, deshalb sind die Werte in dieser Studie wo immer möglich korrigiert mittels FDR für multiple Tests (*False Discovery Rate*) mit $p < 0.05$.

Interrater-Reliabilität

Zum Test der Reliabilität des Einzeichnens der Läsionen per Hand durch die Autorin haben zwei Untersucher (*ESL* und *AF*) die MRT- und CT-Bilder von 14 (nicht in dieser Studie integrierten) Patienten unabhängig voneinander beurteilt und die Läsionen entsprechend der oben beschriebenen Methode eingezeichnet. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (für das Läsionsvolumen) des Typs C mit Konsistenzdefinition ist dabei 0,972 für einzelne Maße und die Korrelation auf dem Niveau von $p < 0.001$ signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Läsionen

Insgesamt konnten *lesion maps* von 42 Patienten erstellt werden, nach der Coregistration und Normalisierung verblieben Läsionen mit durchschnittlich 15532,0 Voxel pro Patienten ($SD=32181,9$ Voxel). Für die rechtshemisphärischen Läsionen waren das durchschnittlich 21115,44 (zwischen 9 und 189556), für die linkshemisphärischen 12341,36 (zwischen 61 und 53982). Es besteht keine Korrelation zwischen der betroffenen Seite und der Läsionsgröße ($p=0.41$). Abbildung 6 zeigt die Läsionen in den Schichten zwischen dem Unterrand des Cerebellums und dem Oberrand des Corpus Callosum.

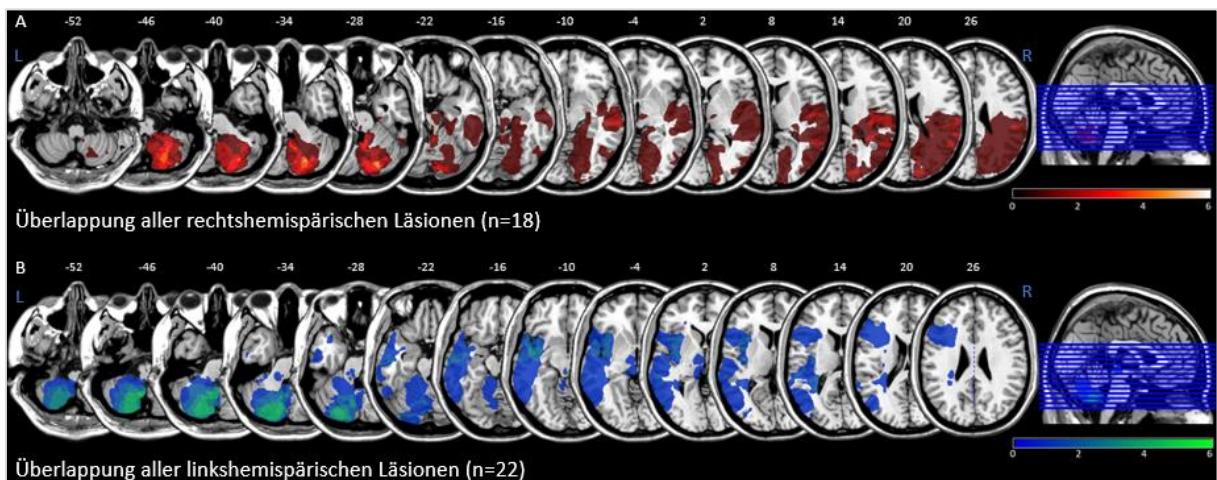


Abbildung 6: Überlagerung der VOIs der untersuchten Patienten mit Läsionen rechts (oben) und links (unten), axiale Schichtung

Die jeweilige Farbskala rechts (schwarz zu hellgelb bzw. blau zu grün) zeigt die zunehmende Anzahl der sich überlappenden *lesion maps*;

Die in der Mittellinie liegenden Läsionen sind hier nicht dargestellt

Ergebnisse

Von den 42 auswertbaren Läsionen lagen 14 supratentoriell, also oberhalb des Tentorium cerebelli (Thalamus, Großhirnhemisphären), 28 infratentoriell (Kleinhirn, Hirnstamm).

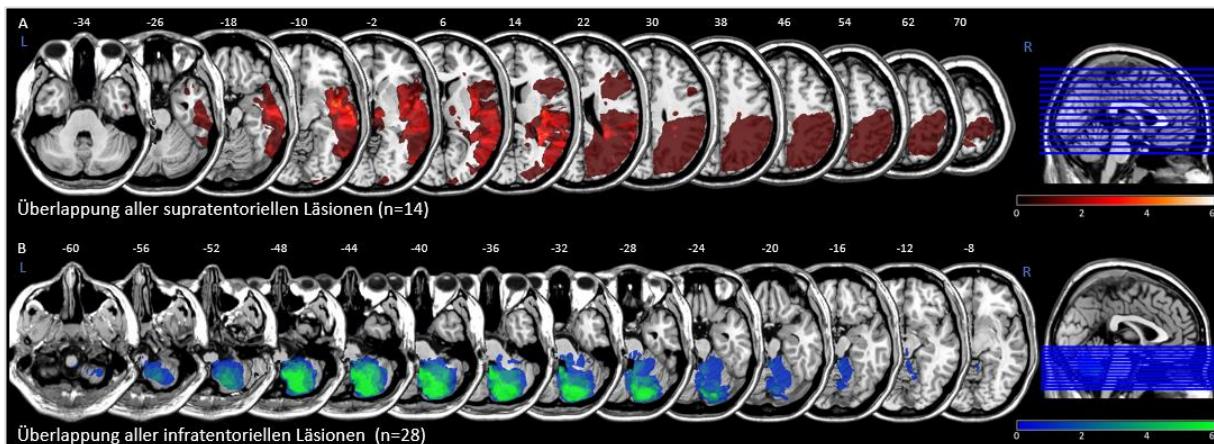


Abbildung 7: Überlagerung der VOIs aller untersuchten Patienten mit Läsionen supratentoriell (A, oben) und infratentoriell (B, unten), axiale Schichtung

Die jeweilige Farbskala rechts (schwarz zu hellgelb bzw. blau zu grün) zeigt die zunehmende Anzahl der sich überlappenden *lesion maps*

4.2 Symptomatik der Patienten

Von allen 50 untersuchten Patienten klagten 35 über Schwindel, eine Gangunsicherheit zeigten 20 Patienten. 18 Patienten klagten über Übelkeit oder Erbrechen.

Tabelle 3: Symptome der untersuchten Patienten

Symptome	n	%
Schwindel	35	70,0
Fallneigung	26	52,0
Gangunsicherheit	20	40,0
Sehstörungen	19	38,0
Übelkeit	18	36,0

Patienten, die in der Untersuchung Schwindel angegeben hatten, hatten die Läsionen im Cerebellum Crus 1 und 2, in den Regionen 7b, 8 und 9 des Cerebellums und im Vermis Region 8 und 9 bezogen auf die graue Substanz. Bezuglich der weißen Substanz besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Schwindel und einer Lage im Tractus corticopontocerebellaris und im Pedunculus cerebellaris superior sowie inferior (Liebermeister-Test, FDR für multiple Tests korrigiert, Korrelation ist signifikant, $p<0.05$, $Z=1,74$).

Abbildung 8 zeigt die axialen Schichten zwischen Region 8 und Region 6 des Kleinhirns.

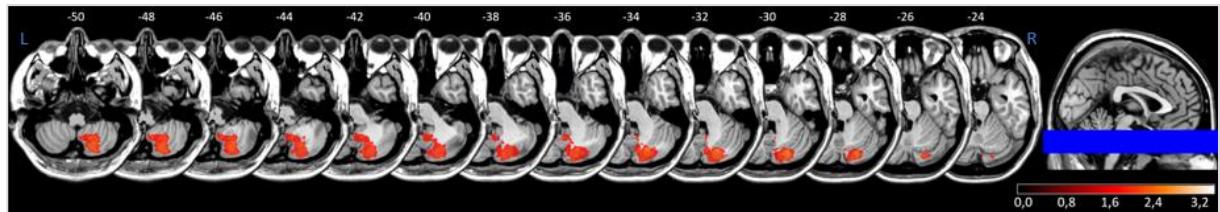


Abbildung 8: VLSM für Patienten mit Schwindel, Liebermeister-Test, axiale Schichtung

Gezeigt sind für den L-Test signifikante Voxel, FDR für multiple Tests korrigiert, Voxel unterhalb des Schwellenwerts sind nicht dargestellt. Läsionen von Patienten mit Schwindelsymptomen liegen in den hier orangerot dargestellten Regionen im Kleinhirn. Die Farbskala (schwarz bis hellgelb) am rechten unteren Bildrand zeigt die Z-Werte

Ein Zusammenhang zwischen symptomatischer Gangunsicherheit bzw. Fallneigung oder dem Auftreten eines Nystagmus oder von Übelkeit und bestimmten Läsionsorten im Gehirn konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

4.3 SVV-Abweichung

Nicht bei allen Patienten konnte die SVV ermittelt werden. Die SVV mean lag im untersuchten Kollektiv durchschnittlich bei $0,74^\circ$ (-11° bis $+17^\circ$, SD=6,10). Von 46 untersuchten Patienten zeigten 12 eine Abweichung $>2,5^\circ$ nach ipsilässional (durchschnittlich $6,42^\circ$, SD=4,32), 19 nach contralässional (durchschnittlich $6,16^\circ$, SD=3,73) und 15 kein pathologisches Abweichen (s. auch Abbildung 9).

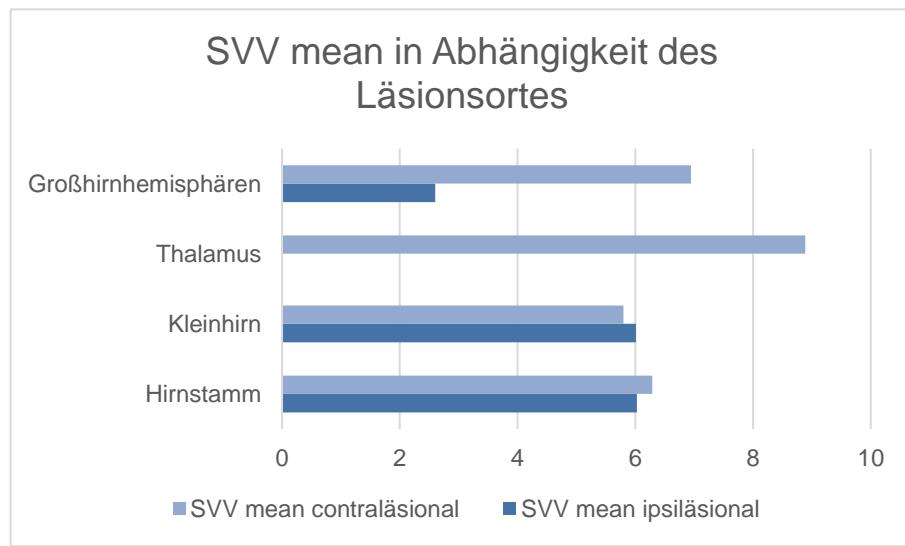


Abbildung 9: Mittlere SVV-Werte in Abhängigkeit des Läsionsortes

4.3.1 SVV-Abweichung bei supratentoriellen Infarkten

Von 14 gemessenen Probanden mit Infarkten oberhalb des Tentoriums zeigten 9 kein Verkippen, 4 ein contraläisionales und 1 ein ipsiläisionales (s. auch Tabelle 4).

4.3.2 SVV-Abweichung bei infratentoriellen Infarkten

SVV bei Kleinhirninfarkten

Bei 17 Patienten, die einen Kleinhirninfarkt erlitten hatten, konnte die SVV bestimmt werden. 4 (23,5%) Patienten zeigten keine Abweichung, 3 (17,6%) ipsiläisionales, 10 (58,8%) contraläisionales Abweichen.

SVV bei Hirnstamminfarkten

Von den 15 untersuchten Patienten mit Hirnstamminfarkten zeigten 8 eine ipsiläisionale Abweichung in der SVV, 5 contraläisional und 2 kein Abweichen.

Tabelle 4: SVV-Abweichung in Abhängigkeit der Lokalisation des Infarktgeschehens

Lokalisation	n	ipsiläisional	contraläisional	kein	
Kleinhirn	17	3	17,6%	10	58,8%
Hirnstamm	15	8	53,3%	5	33,3%
Thalamus	6	0	0,0%	2	33,3%
Großhirnhemisphären	8	1	12,5%	2	25,0%
Gesamt	46	12	26,1%	19	41,3%
				15	32,6%

Infratentorielle Infarkte führen häufiger zu einer Verkipfung bei der SVV als supratentorielle, die Korrelation ist signifikant ($r=0.447$, $p=0.002$).

4.3.3 SVV und Lesion Mapping

Eine pathologische Abweichung der SVV von der Erdvertikalen (größer als $\pm 2,5^\circ$) korreliert dabei signifikant mit der Lage der Läsion im Crus 1 und 2 des Cerebellums, sowie in den Regionen 7b und 8 des Kleinhirns (Liebermeister-Test, FDR für multiple Tests nicht korrigiert, $p < 0.05$. $Z = 1,65$). Abbildung 10 zeigt das Kleinhirn zwischen Region 8 und Region 6.

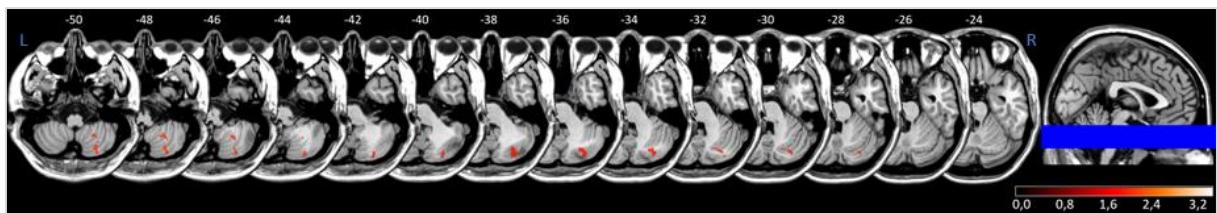


Abbildung 10: VLSM bei pathologisch gemessener SVV mean, L-Test, axiale Schichtung

Gezeigt sind für den L-Test signifikante Voxel, FDR für multiple Tests nicht korrigiert.

Die hier orangerot markierten Läsionsbereiche korrelieren mit pathologisch gemessener SVV mean

Die Farbskala (schwarz bis hellgelb) im rechten unteren Bildrand zeigt die Z-Werte

Abweichung in Abhängigkeit von der Läsionsgröße und -seite

Eine Korrelation zwischen der Läsionsgröße und der SVV konnte nicht gezeigt werden ($r=0.259$, $p=0.133$). Auch eine signifikante Korrelation zwischen der SVV mean und der Läsionsseite wurde nicht deutlich ($r=-0.266$, $p=0.073$).

Unterschiede der SVV bei supra- und infratentoriellen Läsionen

Bei den supratentoriellen Läsionen korreliert eine größere Abweichung der SVV mean mit einer Lage der Läsion im Thalamus, im Precuneus und in der Lingula und bezogen auf die weiße Substanz mit einer Lage im Cingulum, im Corpus callosum, in der Capsula interna und im Pedunculus cerebellaris superior (t-Test, FDR für multiple Tests korrigiert, $p<0.05$, $Z=2,51$). Abbildung 11 A zeigt die Läsionen im Bereich zwischen dem oberen Drittel des Hippocampus und dem unteren Drittel des Thalamus.

Bei den infratentoriellen Läsionen konnte kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der gemessenen SVV mean und der Lage der Läsion gezeigt werden. Tendenziell liegen die Läsionen bei größerer durchschnittlicher SVV-Abweichung aber eher im Pedunculus cerebellaris inferior. Abbildung 11 B zeigt den Bereich zwischen dem Unterrand der Region 7b des Cerebellums und dem Unterrand des Crus 2.

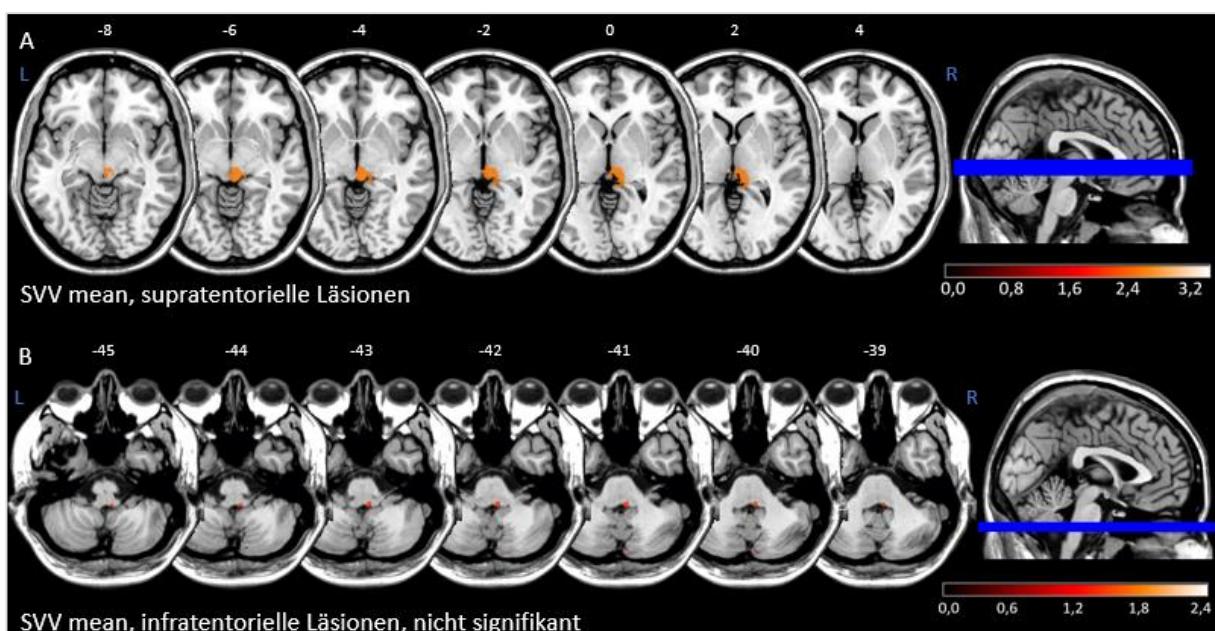


Abbildung 11: VLSM (t-Test) der SVV abhängig vom Läsionsort supra- oder infratentoriell, axiale Schichtung

Gezeigt sind für den t-Test signifikante Voxel, FDR für multiple Tests in A korrigiert, Voxel unterhalb

des Schwellenwerts sind nicht dargestellt;

höhere Werte der SVV-Abweichung korrelieren mit einer Lage der Läsionen im in A gezeigten Bereich; die Farbskala (schwarz bis hellgelb) rechts im Bild zeigt die Z-Werte

Unterscheidung der SVV-Abweichung nach ipsi- oder contraläsional

Zeigt die Richtung der Verkippung in der SVV-Messung auf die Gegenseite der Läsion, also Richtung contraläsional, liegt die Läsion signifikant gehäuft im Cerebellum Crus 1 sowie 2, als auch in den Regionen 7b, 8, 9 und im Vermis Region 9 (Liebermeister-Test, FDR für multiple Tests korrigiert, $p<0.05$, $Z=2,23$).

Bei einer Verkippung in der SVV-Messung nach ipsiläsional konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einer bestimmten Region des Gehirns gezeigt werden (Liebermeister-Test). Abbildung 12 zeigt die Läsionen im Kleinhirn zwischen Region 8 und Region 6 in axialen Schichten.

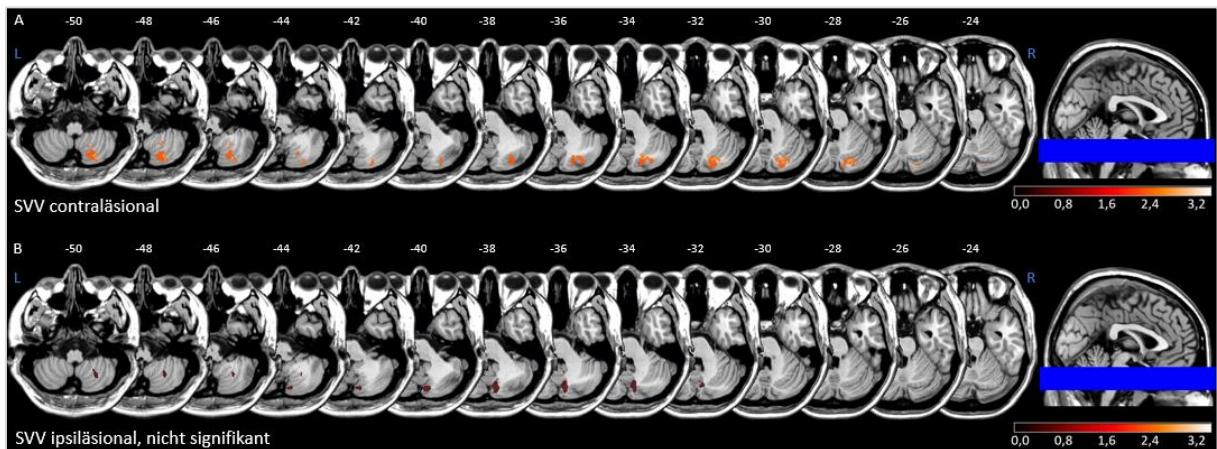


Abbildung 12: VLSM der Läsionen mit pathologischer SVV-Abweichung, L-Test, Unterscheidung contra-(A) zu ipsiläsional (B), axiale Schichtung

Gezeigt sind für den L-Test signifikante Voxel, FDR für multiple Tests in A korrigiert, Voxel unterhalb des Schwellenwerts sind nicht dargestellt, eine Abweichung der SVV nach contraläsional korreliert mit einer Lage der Läsionen in den in A orange gefärbten Regionen; Farbskalen (schwarz bis hellgelb) zeigen die Z-Werte

4.4 SPV-Abweichung

Die durchschnittliche SPV-Abweichung unter allen untersuchten Patienten schwankte in der roll-Ebene (n=45) zwischen $-6,73^\circ$ und $3,57^\circ$ (Mittelwert ipsiläsionale Abweichung $1,36^\circ$, SD=1,42; Mittelwert contraläsionale Abweichung $1,26^\circ$, SD=1,41). In der pitch-Ebene (n=49) lagen die Werte zwischen $-5,74^\circ$ und $3,40^\circ$ (Mittelwert der Abweichung nach vorne $1,14^\circ$, SD=0,79; Mittelwert der Abweichung nach hinten $-1,69^\circ$, SD=0,39).

Abhängig vom Läsionsort ergeben sich unterschiedliche Werte für die Abweichungen von der Gravitationsvertikalen. Bei den Kleinhirnläsionen ist die durchschnittliche Abweichung in der roll-Ebene $0,16^\circ$, SD=1,98 (n=18) (ipsiläsional durchschnittlich $2,77^\circ$, SD=1,87; contraläsional $1,02^\circ$, SD=0,96), in der pitch-Ebene $0,03^\circ$, SD=2,14 (n=19); unter den Läsionen im Hirnstamm findet sich eine Abweichung von $-0,21^\circ$, SD=1,38 (n=13) in der roll-Ebene (ipsiläsional durchschnittlich $1,03^\circ$, SD=1,16; contraläsional $1,00^\circ$, SD=0,62), in der pitch-Ebene $-0,1^\circ$, SD=1,26 (n=14).

Die durchschnittliche Abweichung in der roll-Ebene betrug bei den Patienten mit Läsionen in den Großhirnhemisphären $-0,5^\circ$, SD=2,66 (n=8) (ipsiläsional durchschnittlich $1,44^\circ$, SD=0,59; contraläsional $1,96^\circ$, SD=2,44), in der pitch-Ebene $-0,94^\circ$, SD=2,39 (n=10). Bei Läsionen im Thalamus zeigten die Messungen eine Abweichung von $0,15^\circ$, SD=0,97 (n=6) in der roll-Ebene (ipsiläsional durchschnittlich $0,86^\circ$, SD=0,54; contraläsional $0,82^\circ$, SD=0), in der pitch-Ebene $-0,37^\circ$, SD=1,0 (n=6).

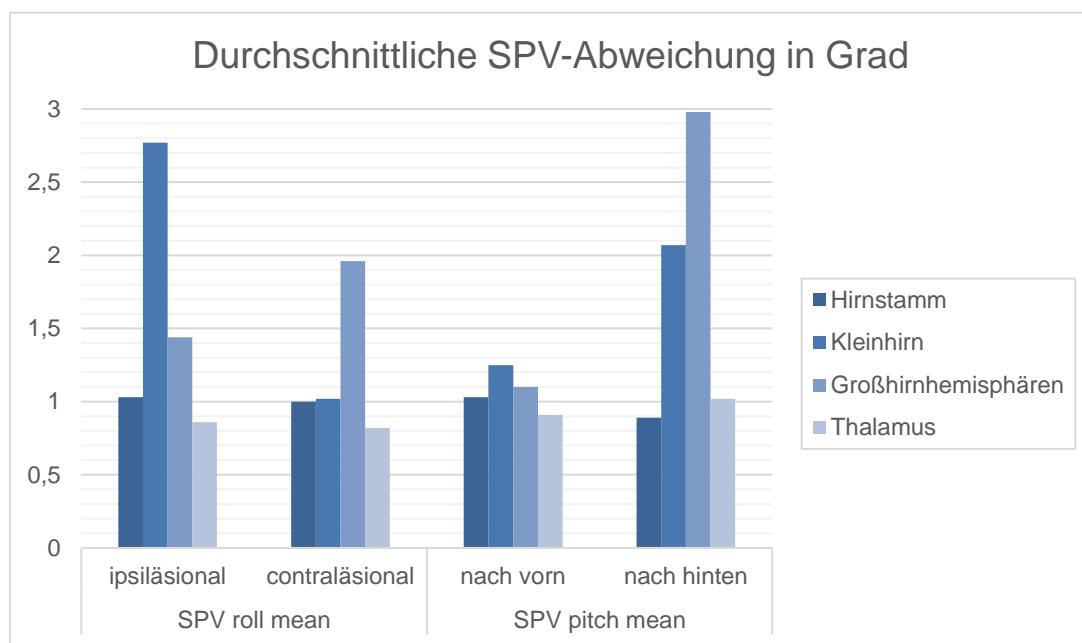


Abbildung 13: Durchschnittliche SPV-Abweichung abhängig vom Läsionsort im Gehirn

SPV-Abweichung in Abhängigkeit von der Läsionsgröße

Die Größe der Abweichung der SPV in der roll-Ebene korreliert signifikant mit der Größe der Läsion (in Voxel). Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) ist 0.596, $p<0.001$.

Die reine Größe der Läsion korreliert aber nicht mit der Größe der SPV-Abweichung in der pitch-Ebene ($r=0.246$, $p=0.117$).

4.4.1 SPV-Abweichung in der roll-Ebene

Die Läsionen der Patienten ($n=38$), bei denen die SPV roll bestimmt wurde, wurden darauf untersucht, wie sich der mean-Wert der SPV in der roll-Ebene auswirkt. Pathologisch ist ein Wert, der nicht zwischen -2,5 und +2,5° liegt.

Der Durchschnittswert der SPV-Abweichung in der roll-Ebene korreliert signifikant mit einer Lage der Läsion in Crus 1 und 2 des Cerebellums, sowie mit einer Lage in Region 7b, 8, 9 und 10 (Brunner-Munzel-Test, FDR für multiple Tests korrigiert. $p<0.01$, $Z=2,89$). Abbildung 14 zeigt das Kleinhirn im Bereich zwischen Region 8 und dem Unterrand des Crus 2.

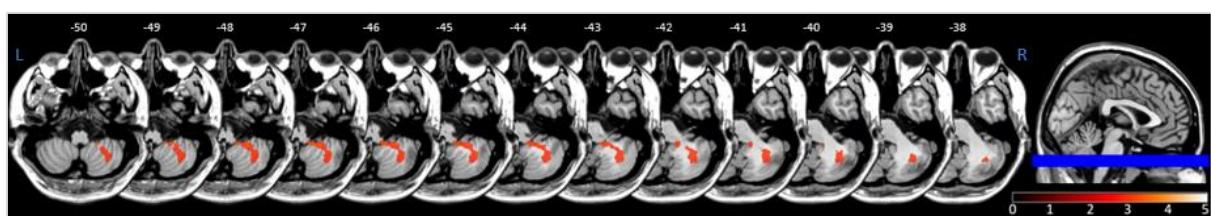


Abbildung 14: Läsionen abhängig von der mittleren SPV-Abweichung in der roll-Ebene, BM-Test, axiale Schichtung

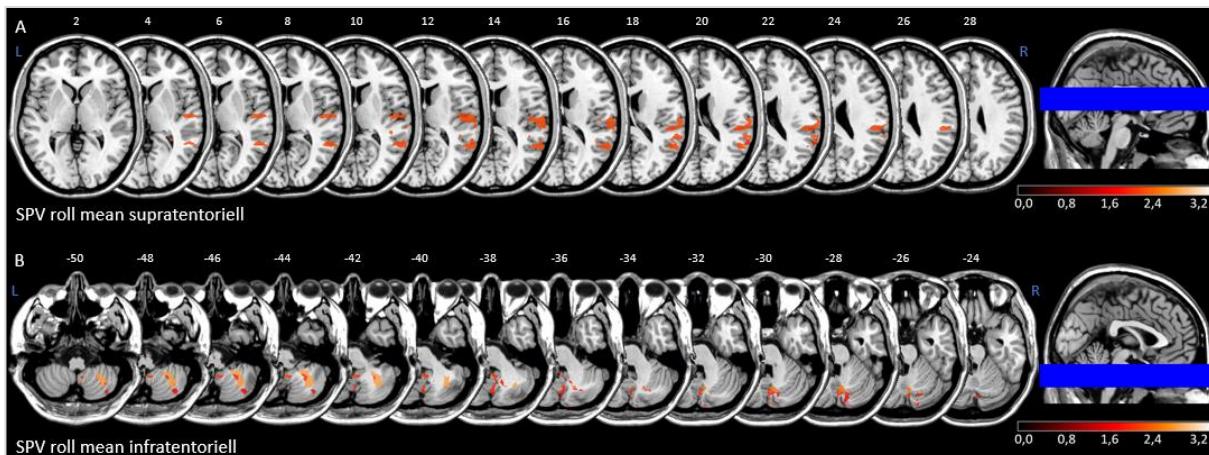
Gezeigt sind für den BM-Test signifikante Voxel, FDR für multiple Tests korrigiert, Voxel unterhalb des Schwellenwerts sind nicht gezeigt; höhere Werte in der SPV roll-Abweichung korrelieren mit einer Lage der Läsion in den gefärbten Regionen des Cerebellum; die Farbskala (schwarz bis hellgelb) im rechten unteren Bereich zeigt die Z-Werte;

Abweichung in Abhängigkeit von Läsionsort und -seite

Die Seite der Läsion korreliert nicht signifikant mit dem Mittelwert der SPV roll ($r=-0.038$, $p=0.803$).

Bei den supratentoriellen Läsionen konnte ein Zusammenhang zwischen der SPV-Abweichung in der roll-Ebene und der Lage der Läsion im Gyrus temporalis superior gezeigt werden (Brunner-Munzel-Test, FDR für multiple Tests nicht korrigiert, $p<0.05$, $Z=2,65$). Abbildung 15 A zeigt die Schichten zwischen dem unteren Drittel des Thalamus und dem Cingulum.

Bei den infratentoriellen Läsionen korreliert eine größere Abweichung des Mittelwerts der SPV-Messung in der roll-Ebene mit einer Lage der Läsion im Crus 1 und 2 des Kleinhirns, mit einer Lage in den Regionen 7b, 8 und 9 des Cerebellums und einer Lage im Tractus corticopontocerebellaris (Brunner-Munzel-Test, FDR für multiple Tests korrigiert, $p<0.05$, $Z=2,75$). Abbildung 15 B zeigt die Schichten des Kleinhirns zwischen den Regionen 8 und 6.



**Abbildung 15: VLSM (BM-Test), mean-Wert der SPV-Messung in der roll-Ebene
axiale Schichtung**

Gezeigt sind für den BM-Test signifikante Voxel, FDR in A nicht korrigiert, korrigiert in B (Voxel unterhalb des Schwellenwerts werden nicht dargestellt), je größer das Ausmaß der SPV-Abweichung in der roll-Ebene, desto eher liegt die Läsion im hier orangegelb markierten Bereich; Farbskalen (schwarz bis hellgelb) zeigen die Z-Werte

Unterscheidung SPV roll ipsi- oder contraläsional

Man muss unterscheiden, ob die Abweichungsrichtung der SPV roll zur Seite der Läsion (ipsiläsional) zeigt, oder auf die entgegengesetzte Seite (contraläsional).

Bei einer pathologischen Abweichung der SPV Richtung Gegenseite liegt die Läsion im Cerebellum Crus 1 und 2, im Cerebellum Region 6, 7b, 8, 9 und 10 oder im Vermis Region 6-9 (Liebermeister-Test, FDR für multiple Tests nicht korrigiert, $p<0.05$, $Z=1,65$).

Bei einer Abweichung der SPV in roll-Ebene in Richtung der Läsion konnte keine signifikante Häufung von Läsionen in einem bestimmten Hirnareal gezeigt werden.

Abbildung 16 zeigt die Schichten zwischen der Region 8 des Kleinhirns und dem Oberrand der Region 6.

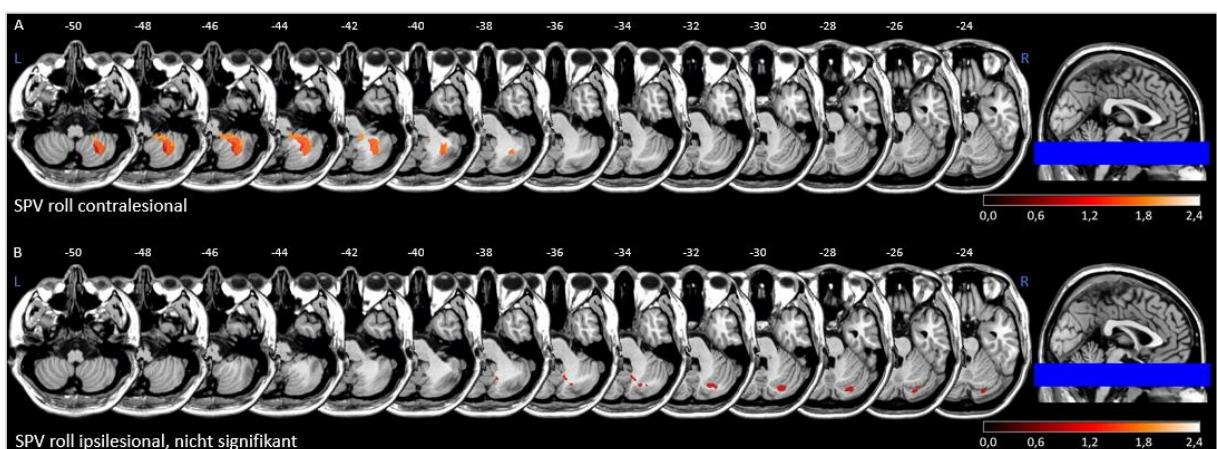


Abbildung 16: VLSM der Läsionen mit pathologischer SPV-Abweichung in der roll-Ebene

L-Test, Unterscheidung contra-(oben) zu ipsiläsional (unten), axiale Schichtung

Gezeigt sind für den L-Test signifikante Voxel, FDR für multiple Tests nicht korrigiert; bei pathologischer Abweichung der SPV roll nach contraläsional liegen die Läsionen im in A farbig markierten Bereich;

Farbskalen am rechten Bildrand (schwarz bis hellgelb) zeigen die Z-Werte

Wird nicht zwischen ipsi- oder contraläsional unterschieden, hängt eine pathologische Abweichung der SPV ($> \pm 2,5^\circ$) in der roll-Ebene nicht signifikant mit einer bestimmten Lokalisation der Läsion im Gehirn zusammen, weder supra- noch infratentoriell.

Bei den supratentoriellen Läsionen weist eine pathologische SPV roll tendenziell aber auf eine Lage im Gyrus temporalis superior hin. Bei den infratentoriellen Läsionen zeigt sich außerdem die Tendenz, dass Läsionen im Crus 1 und 2, bzw. in den Regionen 7b, 8 und 9 des Cerebellums mit pathologischen Werten der SPV roll zusammenhängen (Liebermeister-Test).

4.4.2 SPV-Abweichung in der pitch-Ebene

Die Seite der Läsion (rechts/links) korreliert nicht signifikant mit den Zahlenwerten der SPV in der pitch-Ebene ($r=-0.039$, $p=0.794$).

Der durchgeführte Liebermeister-Test für eine pathologische Abweichung der SPV in der pitch-Ebene ($> \pm 2,5^\circ$) zeigte keine signifikante Korrelation (weder supra- noch infratentoriell), es zeigte sich aber ein Trend dafür, dass bei pathologischer Abweichung der SPV in der pitch-Ebene die Läsion im Bereich des Cerebellums Crus 1 liegt.

Auch der durchgeführt Brunner-Munzel-Test zeigte die Tendenz, dass größere Zahlenwerte der SPV pitch für eine Lage der Läsion eher im Crus 1 bzw. 2 des Cerebellums sprechen. Auch dieser Zusammenhang ist nicht signifikant.

Die SPV-Abweichung in der pitch-Ebene korreliert nicht mit der durchschnittlichen Abweichung bei der SVV ($r=-0.093$, $p=0.706$).

SPV-Abweichung in Abhängigkeit von Läsionsort und -seite

Bei den supratentoriellen Läsionen korreliert eine größere Abweichung der SPV in der pitch-Ebene mit einer Lage der Läsion im Gyrus temporalis superior (Brunner-Munzel-Test, FDR für multiple Tests nicht korrigiert, $p<0.05$, $Z=2,77$). Abbildung 17 A zeigt die Schichten zwischen dem Oberrand des Gyrus lingualis und dem Oberrand des Nucleus caudatus.

Bei den infratentoriellen Läsionen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen größeren Mittelwerten aus den Messungen der SPV in der pitch-Ebene und der Lage der Läsionen gezeigt werden. Abbildung 17 B zeigt die Schichten zwischen dem Unterrand des Vermis Region 8 und dem Unterrand der Region 6 des Vermis, wo die Läsionen tendenziell zu liegen kommen.

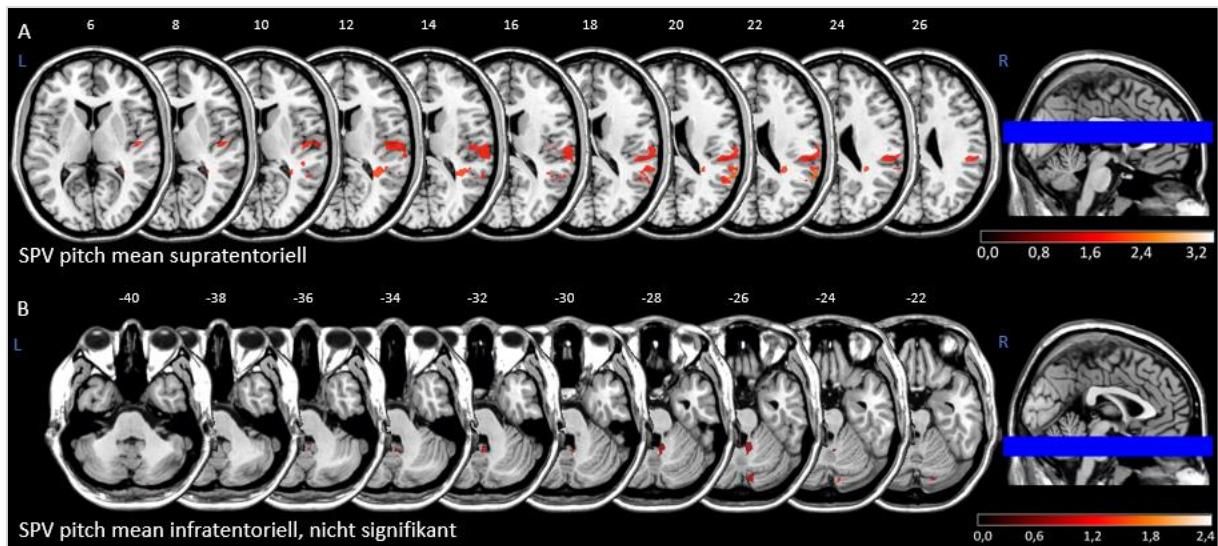


Abbildung 17: VLSM: Vergleich der SPV in der pitch-Ebene (BM-Test) bei supra-(A) und infra-(B) tentoriellen Läsionen, axiale Schichtung

FDR für multiple Tests nicht korrigiert, größere Abweichungen der SPV pitch korrelieren bei den supratentoriellen Läsionen mit einer Lage in den in A gefärbten Regionen;
Farbskalen (schwarz bis hellgelb) zeigen die Z-Werte

Unterscheidung SPV-Abweichung nach vorne/hinten (pitch-Ebene)

Eine Abweichung der wahrgenommenen Vertikalen nach vorne wird mit einem positiven Vorzeichen markiert, eine Abweichung nach hinten mit einem negativen. Der Durchschnittswert für die SPV mean in der pitch-Ebene liegt bei $-0,25^\circ$ ($SD=1,92$).

Für eine Abweichung der wahrgenommenen Vertikalen nach vorne (SPV pitch positiv) besteht eine Korrelation mit der Lage der Läsion im Cerebellum Region 9 und im Vermis Region 9 (Brunner-Munzel-Test, FDR für multiple Tests nicht korrigiert, $p<0.05$, $Z=1,64$).

Es zeigt sich eine Tendenz, dass Läsionen bei negativer SPV pitch-Abweichung im Crus 1 und 2 des Cerebellums, sowie in Region 7b und 8 liegen. Für diesen Zusammenhang gibt es aber keine Signifikanz. Abbildung 18 zeigt die Läsionen in den Schichten zwischen Region 9 und Region 6 des Cerebellums.

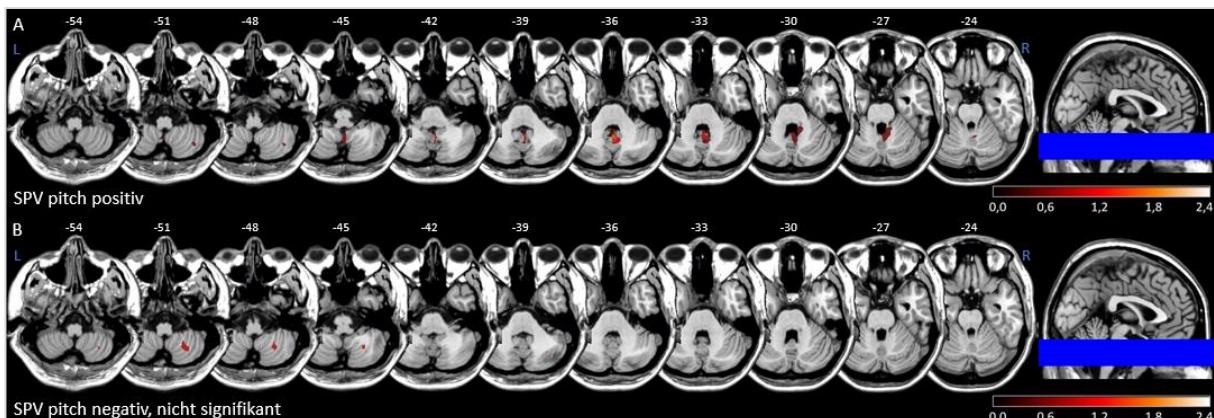


Abbildung 18: VLSM bei positiver (A, BM-Test) SPV-Abweichung in der pitch-Ebene bzw. einer negativen (B, BM-Test), axiale Schichtung

FDR für multiple Tests nicht korrigiert, eine Abweichung der SPV in der pitch-Ebene nach vorne korreliert mit einer Lage der Läsion im in A orangefarben markierten Bereich; Die Farbskalen (schwarz bis hellgelb) zeigen die Z-Werte

4.4.4 Vergleich SPV roll und SPV pitch

Die Mittelwerte der SPV-Abweichungen in der roll- und der pitch-Ebene korrelieren signifikant miteinander ($r=0,377$, $p<0,05$).

Vergleichend kommen hier die Ergebnisse des Brunner-Munzel-Tests für die SPV-Messungen in der roll- und der pitch-Ebene zur Darstellung. Wie bereits in 4.4.2 beschrieben, zeigt die Korrelation der Läsionen in der Bildgebung mit der SPV-Abweichung in der pitch-Ebene keine Signifikanz. Deshalb kann der Vergleich auch keine signifikanten Ergebnisse liefern. Abbildung 19 zeigt die sagittalen Schichten von der Mittellinie bis zum medialen Rand des Gyrus precentralis (oben), sowie vom medialen Rand des Gyrus supramarginalis bis zu dessen lateralen Rand (unten). $Z=2,75$ (SPV roll) bzw. $Z=2,77$ (SPV pitch).

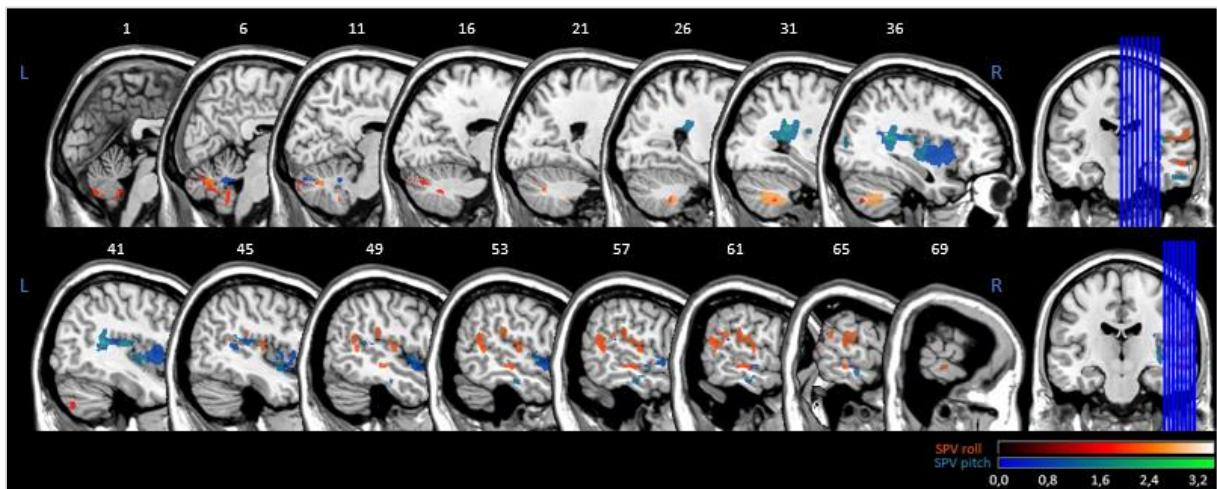


Abbildung 19: VLSM (BM-Test) für die SPV-Messungen der pitch- und roll Ebene im sagittalen Schnitt

SPV pitch nicht signifikant; FDR nicht korrigiert; Farbskalen (schwarz bis hellgelb bzw. blau bis grün) zeigen die Z-Werte

Tendenziell kommen die Läsionen der Patienten, die Abweichungen in der SPV pitch-Ebene zeigen, im Bereich des Cerebellums weiter superior zu liegen (vgl. Abbildung 19, Schnitte 6, 11 und 16), im Bereich des Großhirns eher weiter medial (vgl. Schnitte 41 und 61) als bei Patienten, die in den Tests Abweichungen in der roll-Ebene zeigten.

4.5 Zusammenhang SVV und SPV roll

Die SVV wird in Grad gemessen und gibt die Abweichung von der Erdvertikalen an, dabei sind Abweichungen im oder gegen den Uhrzeigersinn möglich. Auch die SPV roll-Abweichung kann im oder gegen den Uhrzeigersinn ausfallen und wird in Grad angegeben. Daher wurden die beiden Parameter miteinander verglichen.

Der durchschnittliche Wert für die SVV mean lag im untersuchten Kollektiv bei $0,74^\circ$ ($SD=6,10$). Für die SPV in der roll-Ebene ergab sich ein Durchschnittswert von $0,00^\circ$ ($SD=1,80$). Die Zahlenwerte der SVV und der SPV roll in der Kohorte korrelieren nicht signifikant miteinander ($r=0.065$, $p=0.796$). Auch konnte kein Zusammenhang zwischen einer pathologischen SVV und einer pathologischen SPV roll gezeigt werden ($r=0.020$, $p=0.899$).

Für Läsionen im Thalamus liegt der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) bei 0.581 , $p=0.419$. Für die Läsionen im Bereich der Großhirnhemisphären liegt der Korrelationskoeffizient r bei 0.560 , $p=0.440$. Bei Läsionen im Hirnstamm ist $r=0.330$, $p=0.670$. Bei Läsionen im Kleinhirn ist der Korrelationskoeffizient r (Pearson) 0.689 , $p=0.130$.

Werden die Zahlenwerte der SPV-Abweichung in der roll-Ebene und die der SVV von einander subtrahiert, zeigt sich, dass bei besonders großer Differenz zwischen den Durchschnittswerten der Messungen die Läsionen eher im Putamen zum Liegen kommen (Brunner-Munzel-Test, FDR für multiple Test nicht korrigiert, $p<0.05$, $Z= 2,28$). Abbildung 20 zeigt die Läsionen in den Schichten zwischen dem Unterrand des Pallidum und dem unteren Drittel des Thalamus.

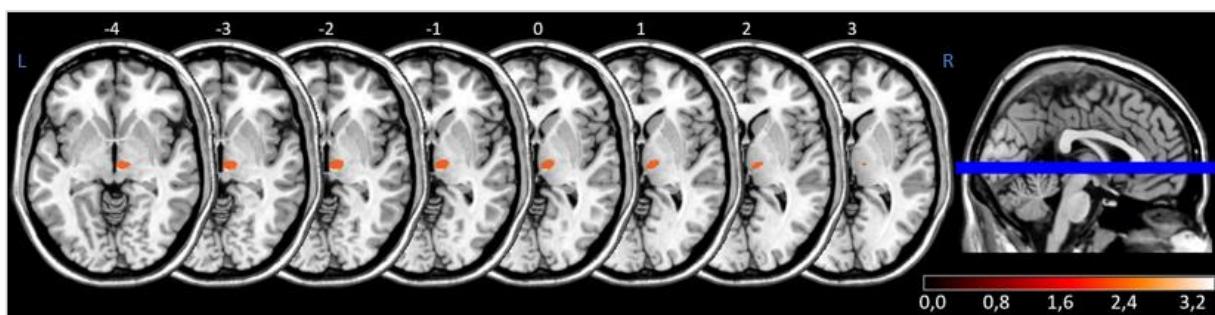


Abbildung 20: VLSM (BM-Test) der Differenz von SPV roll und SVV

FDR nicht korrigiert; bei einer großen Differenz zwischen SPV roll und SVV kommen die Läsionen signifikant häufiger im Putamen zu liegen; Farbskala (schwarz bis hellgelb) am rechten unteren Bildrand zeigt die Z-Werte

Bei den Patienten, bei denen sowohl SPV roll als auch SVV gemessen wurden und deren Bildgebungen auswertbar waren (n=25), zeigte sich außerdem eine Tendenz, dass bei denjenigen Patienten, bei denen die Abweichung in der SPV roll und der SVV in 2 verschiedene Richtungen divergierten (ipsi- versus contraläsional), die Läsionen tendenziell eher im Kleinhirn zu liegen kamen, besonders im Crus 1 und 2, sowie in Region 8 (Liebermeister-Test). Der Zusammenhang ist aber nicht signifikant.

4.6 Testergebnisse bei mittelliniennahen/lateralen infratentoriellen Läsionen

Eine Korrelation der Lage von Kleinhirn- bzw. Hirnstammläsionen nahe der Mittellinie (im Gegensatz zu einer lateralen Lage) und einer pathologischen SPV-Wahrnehmung in der pitch-Ebene konnte nicht gezeigt werden ($r=0.181$, $p=0.337$), gleiches gilt für eine Abweichung in der roll-Ebene ($r=0.363$, $p=0.058$) sowie für die Abweichung der SVV ($r=0.059$, $p=0.766$).

Tabelle 5: Einfluss der Lokalisation im Kleinhirn/Hirnstamm auf Vertikalenwahrnehmung

Lokalisation im Kleinhirn / Hirnstamm	SPV pitch pathologisch	SPV roll pathologisch	SVV pathologisch	
	n		n	
Mittelliniennah/ bihemisphärisch (n=12)	2	16,6%	2	16,6%
Peripher/ unilateral (n=18)	3	16,6%	2	11,1%
			16	88,9%

5 Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse der beschriebenen Untersuchungen sind die folgenden:

- Bei Patienten, die klinisch an Schwindelsymptomen leiden, liegen die Läsionen signifikant gehäuft im Crus 1 und 2 und in den Regionen 7b, 8 und 9 des Cerebellums, sowie im Vermis Region 8 und 9.
- Infarkte unterhalb des Tentoriums führen häufiger zu SVV-Abweichungen als supratentorielle.
- Bei pathologischer Abweichung der SVV nach contraläsional liegen die Läsionen häufiger im Cerebellum Crus 1 und 2, Region 7b, 8 und 9, sowie im Vermis Region 9.
- Große Abweichungen in der SPV roll-Ebene korrelieren mit größerer Ausdehnung der Läsionen in der Bildgebung und einer Lage der Läsionen im Crus 1 und 2 und Region 7b, 8, 9 und 10 des Cerebellums.
- Bei pathologischer Abweichung in der SPV roll-Ebene nach contraläsional liegen die Läsionen häufiger im Cerebellum Crus 1, 2 beziehungsweise in den Regionen 6, 7b, 8, 9 und 10, als auch im Vermis Region 6 bis 9.
- Positive Abweichungen in der pitch-Ebene korrelieren mit einer Lage der Läsionen in Region 9 des Cerebellums und Vermis.

Eine Korrelation zwischen Läsionen im Kleinhirn und Störungen der Vertikalenwahrnehmung (insbesondere Abweichungen nach contraläsional bzw. vorne) konnte also in dieser Arbeit gezeigt werden. In diesem Kapitel werde ich kritisch zunächst auf die Zusammenstellung des Kollektivs dieser Studie eingehen, im Anschluss die angewandten Methoden hinterfragen und die daraus resultierenden Ergebnisse mit denen anderer bereits veröffentlichten Studien vergleichen.

5.1 Diskussion des Kollektivs

Die Patientengruppe für diese Arbeit war relativ klein (n=50), die Bildgebung bei 42 Patienten auswert- und verwendbar. Bilddatensätze von Patienten, deren Bildgebung und das Messdatum zu lange auseinander lagen (>7 Tage) wurden aussortiert, um sicherzustellen, dass die Symptome und Messwerte in Relation zu den markierten Läsionen stehen und nicht durch etwaige Adaptationsvorgänge verzerrt sind. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Infarkts betrug 63,1 Jahre, 28 Prozent der Probanden waren weiblich.

Arbeitsgruppen mit ähnlichen Fragestellungen, also Untersuchung der Vertikalenwahrnehmung mittels SVV, SPV oder Posturographie bei Läsionen des Gehirns, arbeiteten

ebenfalls mit kleinen Patientengruppen (durchschnittlich $n=23,86$; $SD=17,13$). Das durchschnittliche Alter der untersuchten Probanden in den genannten Studien lag zwischen 54 und 74 Jahren (Gesamtdurchschnitt der betrachteten Studien 60,24 Jahre), davon waren zwischen 20 und 62,5 Prozent weiblich, durchschnittlich 38,3 Prozent (*Baier et al. 2016 [N=37]; Choi et al. 2015 [N=8]; Baier et al. 2012 [N=54]; Tarnutzer et al. 2011 [N=12]; Johannsen et al. 2006 [N=15]; Karnath et al. 2000 [N=5]; Dieterich und Brandt 1992 [N=36]*).

Eine Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse mit den bereits veröffentlichten ist also gegeben.

Da alle Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die sich im genannten Zeitraum mit einem Infarkt im Klinikum Großhadern vorstellten und die in der Lage und einverstanden waren, ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und damit den Messungen zu geben, wurden keine relevanten Personengruppen außer Acht gelassen. Limitierend muss allerdings beachtet werden, dass durch die Notwendigkeit der schriftlichen Zustimmung und durch die Tatsache, dass die Patienten körperlich in der Lage sein mussten, die Messungen durchführen zu lassen, in dieser Studie besonders stark vom Infarkt beeinträchtigte Patienten unterrepräsentiert sind.

Tabelle 6 und 7 zeigen eine Übersicht über einen Teil der erhobenen Daten.

Tabelle 6: Untersuchte Daten der Patienten ID 1-25

ID	Geschlecht	Alter bei Event	Läsions-seite	Schwindel	Fallneigung, subjektiv	Gang-unsicherheit	Sehstörung/ Doppelbildern	Übelkeit/ Erbrechen	Nystagmus	Visus RA	Visus LA	mean	mean	mean	SVV
VW01	m	85	L	0	0	0	0	0	0	fehlt	fehlt	1,72	-4,76	fehlt	
VW02	w	48	R	1	0	0	0	1	1	1	1	-1,59	0,39	12,67	
VW03	w	77	R*	1	0	0	1	0	0	0,5	0,5	-0,09	-0,45	-3,86	
VW04	w	29	L	1	0	1	1	1	1	fehlt	fehlt	0,33	1,33	0,00	
VW05	m	78	L	0	0	0	0	0	0	fehlt	fehlt	-0,32	2,90		
VW06	w	65	R	1	1	1	0	0	1	1	1	0,07	-0,04	0,64	
VW07	w	40	R	1	1	0	1	0	0	0,83	0,83	-0,25	3,4	fehlt	
VW08	m	55	L	1	1	0	0	0	1	0,25	0,6	-0,54	0,89	9,00	
VW09	m	63	R	1	1	0	1	1	1	1	1	2,32	1,16	-7,00	
VW10	m	79	L	0	1	1	0	0	0	0,16	0,25	0,77	-2,2	2,60	
VW11	m	86	R	0	0	0	0	0	0	fehlt	fehlt	-6,73	-4,44	-11,00	
VW12	w	67	L	0	0	0	0	0	0	fehlt	fehlt	-0,85	-1,81	0,00	
VW13	m	77	R	1	0	1	0	1	0	0,5	0,6	-0,34	-3,78	-4,00	
VW14	m	64	oS*	1	1	1	0	1	1	0,6	1	1,61	0,48	-0,61	
VW15	m	56	L	1	1	0	0	0	1	0,42	1	0,08	0,16	-3,43	
VW16	m	82	R	0	1	0	1	0	0	0,5	0,42	1,25	-1,87	0,00	
VW17	m	51	L	0	0	0	0	0	0	0,8	0,8	-1,59	1,05	1,82	
VW18	m	76	L	0	0	0	0	0	0	fehlt	fehlt	1,74	fehlt		
VW19	w	66	L	1	0	0	1	1	1	fehlt	fehlt	1,9	-0,93	5,14	
VW20	m	53	L	1	1	1	1	1	1	1	1	0,88	1,43	2,18	
VW21	w	81	L	1	0	0	0	0	1	0,25	0,25	2,59	0,33	9,20	
VW22	m	67	L	0	1	1	0	0	1	0,33	0,33	-5,52	-5,74	0,00	
VW23	m	83	L	1	0	0	0	1	fehlt	fehlt	2,33	-0,42	1,39		
VW24	w	83	R	1	0	0	0	1	1	fehlt	fehlt	-0,57	1,18	-0,36	
VW25	m	55	R*	1	0	1	1	1	1	fehlt	fehlt	-0,86	0,91	10,00	

* Bildgebung aussortiert/nicht vorhanden (dann Seitenangabe aus Arztbrief)

1=Symptom gezeigt, 0=Symptom nicht gezeigt

Tabelle 7: Untersuchte Daten der Patienten ID 26-50

ID	Geschlecht	Alter bei Event	Läsionsseite	Schwindel	Fallneigung, subjektiv	Gangunsicherheit	Sehstörung/ Doppelbilder	Übelkeit/ Erbrechen	Nystagmus	Visus RA	Visus LA	SPV Roll	SPV Pitch	SPV
VW26	m	51	R	1	1	1	0	1	1	1	1	-0.63	1.41	0.00
VW27	m	48	L*	1	0	0	1	1	0.58	0.58	0.59	-0.1	-2.89	
VW28	m	75	R	1	1	0	0	1	0.5	0.5	0.5	-0.25	-2.50	
VW29	m	55	R	1	0	0	1	0	1	1	1	0.09	-1.97	-5.00
VW30	m	49	L	1	1	0	1	0	1	0	1	0.1	0.37	0.00
VW31	m	80	L*	0	1	1	0	0	1	0.5	0.42	-2.19	-0.15	11.00
VW32	m	77	R	1	1	0	0	1	1	1	1	0.33	-2.77	-3.38
VW33	w	38	L	0	0	1	0	0	0	1	1	0.82	0.78	15.10
VW34	m	53	R	0	1	1	0	0	0	0	0	3.57	0.95	-0.61
VW35	w	50	R	1	1	0	1	0	0	0	0.83	0.94	-0.89	-10.07
VW36	m	74	R*	1	0	0	0	1	1	1	1	2.97	0.68	-2.90
VW37	m	34	L	1	1	0	1	0	1	1	1	1.1	1.75	17.00
VW38	m	63	L	1	1	1	0	0	0	0	0	fehlt	2.95	-6.25
VW39	m	63	L	1	0	0	0	1	1	0.33	0.58	-0.12	-0.84	-4.70
VW40	m	50	L	0	1	1	0	0	1	1	1	-0.83	0.07	-3.86
VW41	m	63	OS	1	1	0	0	1	1	1	1	-0.63	1.19	fehlt
VW42	w	57	OS	0	0	0	0	0	0	0	0	0.32	0.32	-1.71
VW43	w	50	L	1	0	0	0	0	1	0.75	0.83	-0.15	-0.61	5.71
VW44	m	69	R	1	0	1	0	0	1	0.85	0.5	-1.57	-1.35	-5.10
VW45	m	64	R	1	0	0	0	1	1	0.83	0.75	2.04	-3.56	2.60
VW46	m	57	R*	1	1	1	1	0	1	0.58	0.75	fehlt	2.74	
VW47	m	56	L*	1	0	0	0	0	0	0.5	0.7	-0.16	1.52	5.79
VW48	m	66	R	1	1	0	1	0	0	0.8	0.8	-0.34	-0.03	-2.96
VW49	w	71	L	0	0	0	0	0	0	0.33	0.33	-0.35	-0.7	0.00
VW50	m	76	R	1	1	0	0	1	1	0.42	0.83	0.29	2.06	-5.29

* Bildgebung aussortiert/nicht vorhanden (dann Seitenangabe aus Arztbrief)

m=männlich, w=weiblich, L=links, R=rechts, OS=ohne Seitenpräferenz, RA=rechtes Auge, LA=linkes Auge, SPV=Subjective Postural Vertical, SVV=Subjective Visual Vertical
1=Symptom gezeigt, 0=Symptom nicht gezeigt

5.2 Diskussion der Methoden

In unserer Studie hatten die Läsionen im Kleinhirn eine Ausdehnung zwischen 74 und 56337 Voxel (durchschnittlich 13646 Voxel), die des Hirnstamms zwischen 11 und 625 Voxel (durchschnittlich 207,2 Voxel), die der Großhirnhemisphären zwischen 156 und 189556 Voxel (durchschnittlich 43439,2 Voxel) und die Läsionen des Thalamus waren durchschnittlich 668,7 Voxel (zwischen 9 und 1712 Voxel) groß.

Diese in der Bildgebung sichtbaren Läsionen der Patienten wurden durch einen Untersucher alle im axialen Schnitt Schicht für Schicht manuell eingezeichnet, es wurde hier nicht auf eine Software zum Erkennen von Läsionen zurückgegriffen. Dies führt zu einer präziseren Abgrenzung der Läsionen, ist aber wesentlich zeitaufwändiger (4.8-9.6 h/Patient vs. 1 min/Patient).

Gerade bei den Läsionen im Kleinhirn und im Hirnstamm, die meist deutlich kleiner sind als die supratentoriellen, sowie bei mittelliniennahen Defekten (im Gegensatz zu im Gehirn peripher gelegenen Voxeln) ist das manuelle Einzeichnen eher empfehlenswert, da durch das Oberflächen-Volumen-Verhältnis die Software hier störanfälliger ist. Bei einer größeren Studienpopulation oder größeren Läsionen würde sich eher eine automatisierte oder halb-automatisierte Verfahrensweise anbieten (Wilke et al. 2011).

Die durchgeführte Normalisierung der Bilddaten und *lesion maps* führt zwar zu einer besseren Vergleichbarkeit und der Möglichkeit der statistischen Analyse, allerdings werden durch den Vorgang die Daten ein wenig verfälscht und es gehen eventuell auch Informationen verloren, da das Template von den ursprünglichen Bildern abweicht und die patientenspezifische Variabilität wie z.B. die Ventrikelgröße und andere anatomische Besonderheiten nicht beachtet werden (Rorden und Karnath 2004).

Für Analyse und Vergleichbarkeit der Läsionen und eine verbesserte Darstellbarkeit wurden die VOIs aller linkshemisphärischen Läsionen in dieser Studie mittels MRIcron® nach rechts gespiegelt. Dabei wurde angenommen, dass die Gehirnregionen in Bezug auf das Gleichgewicht und die Vertikalenwahrnehmung spiegelbildlich funktionieren.

Pérennou et al. zeigten allerdings 2008, dass rechtshemisphärische Läsionen einen größeren Einfluss haben auf das Abschneiden bei den Tests der Vertikalen als linksseitige (Pérennou et al. 2008).

In der hier vorliegenden Studie gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Seite der Läsion und den Ergebnissen der SPV oder SVV. Eine Spiegelung der Läsionen scheint also vertretbar.

Die Methodik der Läsionsanalyse basiert auf der Theorie der *modularity* oder *localization assumption*, also der Annahme, dass bestimmte anatomische Bausteine des Gehirns für bestimmte Hirnfunktionen zuständig sind (Rorden und Karnath 2004).

In Wirklichkeit arbeitet das Gehirn aber regionsübergreifend und ist zu einer gewissen Plastizität fähig (Will 2012, Kolb et al. 2011, Farah 1994).

Die funktionelle Flexibilität der Hirnstrukturen führt einerseits dazu, dass bei kleineren Läsionen die nicht betroffenen benachbarten Regionen oder die jeweils spiegelbildlichen Regionen der anderen gesunden Hemisphäre die Funktion teilweise oder ganz übernehmen können und eine kleine (in der Bildgebung aber sichtbare) Läsion folglich ohne oder mit geringeren Symptomen auftreten kann (Raineteau und Schwab 2001). Andererseits führen geschädigte Regionen im Gehirn nicht zwangsläufig auch zu Veränderungen in der Bildgebung. So können Regionen, die in der Bildgebung intakt erscheinen, dennoch in ihrer Funktion eingeschränkt sein (Morita et al. 2011; Rorden und Karnath 2004).

Im Falle von Läsionsanalysen bei Schlaganfällen gibt es noch eine Besonderheit, denn hier umfasst eine Läsion das Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie und ist damit meist nicht beschränkt auf funktionelle Grenzen, sondern geht darüber hinaus (Heinsius et al. 1998).

Bestimmte Regionen des Gehirns sind aufgrund Ihrer Anatomie und Lage überproportional häufig von Schlaganfällen betroffen, was bei der statistischen Analyse zu beachten ist. Andere Verfahren, wie fMRI oder PET sind der Läsionsanalyse insgesamt methodisch überlegen, haben ihre Schwächen aber an anderer Stelle, so dass letztendlich eine Kombination der Techniken sinnvoller wäre (Rorden und Karnath 2004). Dies sollte in zukünftigen Studien beachtet werden.

Eine Limitation dieser Studie ist die mangelnde klinische Untersuchung vom Visus der Patienten sowie deren Vibrationsempfinden. Eine eingeschränkte Sehfähigkeit könnte aber Einfluss haben auf die Ergebnisse vor allem der SVV-, eine mangelnde sensorische Wahrnehmung insbesondere auf die der SPV-Messung. Weder ein eingeschränkter Visus noch ein eingeschränktes Vibrationsempfinden müssen aber zwangsläufig ihre Ursache in pathologisch veränderten Hirnstrukturen haben, so dass Vertikalenabweichungen in den durchgeführten Tests in diesem Kollektiv aufgrund von peripheren Verletzungen, Krankheiten oder Störungen nicht sicher ausgeschlossen werden können (Voß et al. 2019; Masuhr et al. 2013; Kerkhoff 2002).

Die Messungen der SPV erfolgten im Stehen. Aktuelle Studien zeigen, dass die Messungen im Sitzen und Stehen zwar ähnlichen Mittelwerte hervorbringen, es aber zu einer unterschiedlichen Variabilität in der Vertikalenwahrnehmung kommt, je nachdem, ob die Probanden sitzen oder stehen. Die Unterschiede in der

Schwankungsbreite in den Messungen sind bei zukünftigen Studien zu beachten (*Bergmann et al. 2020*).

Nicht bei allen gewonnenen Ergebnissen wurde die Korrektur für multiple Tests (FDR=False Discovery Rate) angewandt. In einigen Fällen zeigte die Testung zwar Signifikanz, konnte der Prüfung mittels FDR aber nicht standhalten. Die Ergebnisse wurden hier dennoch präsentiert, um die Tendenzen aufzuzeigen. Der Goldstandard für die wissenschaftlichen Erkenntnisse wurde so aber teilweise nicht erreicht.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Als Ergebnis der VLSM entstehen sogenannte Läsionsvoxel, die in den Abbildungen dargestellt werden. Für viele Tests konnten bestimmte Areale gezeigt werden, deren Beteiligung am Infarktgeschehen signifikant mit einem schlechteren oder pathologischen Abschneiden in den klinischen Tests zusammenhängt. Dies ist ein starker Hinweis, dass die entsprechenden Voxel des Gehirns auch mit der Performance im Test zusammenhängen oder zumindest einen großen Einfluss darauf haben (*Rorden et al. 2007*).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Abweichungen der Vertikalen (in unserer Studie SPV roll & SPV pitch) in den klinischen Tests zusammenhängen mit Läsionen im Gyrus temporalis superior, dies zeigten bereits andere Studien (u.a. *Baier et al. 2012* [hier Messung der SVV]).

Wir konnten zeigen, dass höhere Zahlenwerte in der Messung der SVV mit einer Lage der Läsion im Thalamus zusammenhängen. Auch dies wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben (*Dieterich und Brandt 2019; Voß et al. 2019; Baier et al. 2016; Pérennou et al. 2014*).

Läsionen in verschiedenen Regionen des Kleinhirns korrelieren ebenfalls mit schlechterem Abschneiden in den klinischen Tests bzw. Symptomen von Störungen der Vertikalenwahrnehmung (Schwindel), auch dies wurde bereits mehrfach in anderen Studien gezeigt (*Zwergal et al. 2020; Timmann et al. 2008; Mossman und Halmagyi 1997*).

Für eine Abweichung in der SPV roll-Ebene konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zur Lage in bestimmten Kleinhirnregionen zeigen (s. 4.4.1). Bei der Unterscheidung zwischen contralässionalen und einer ipsilässionalen Abweichungen zeigte sich allerdings, dass die Signifikanz allein durch die contralässionalen Abweichungen verursacht wird. Es ist also davon auszugehen, dass Kleinhirnläsionen in den beschriebenen Regionen zu contralässionalen Abweichungen in der SPV roll-Ebene führen, nicht allerdings zu statistisch signifikanten Abweichungen nach ipsilässional.

In Kapitel 4.4.4 werden die Mittelwerte der SPV in der roll-Ebene und die Durchschnittswerte der SVV verglichen. Für beide Messungen gilt ein Normbereich von $-2,5^{\circ}$ bis $+2,5^{\circ}$. Allerdings ist bisher nicht bekannt, ob eine Pathologie, die einer bestimmten Grad-Abweichung in der einen Messung auch der gleichen Pathologie (also der gleichen Grad-Abweichung) in der anderen Messung entspricht. Es bleibt also offen, ob die Mittelwerte der Messungen miteinander verglichen werden dürfen.

Insgesamt sollten weitere Studien mit größeren Populationen und Messungen der SVV und SPV unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden, um statistisch valide Daten erheben und entsprechende Schlussfolgerungen ziehen zu können (*Piscicelli und Pérennou 2017*).

5.4 Ausblick

Die Beeinträchtigung der Patienten durch ein Defizit in der Vertikalenwahrnehmung kann sehr groß sein, deshalb ist es wichtig, dieses Gebiet der neurologischen Forschung zukünftig weiter zu vertiefen. Eine Analyse der genauen Lage und Ausdehnung von Läsionen oder Defekten im Hirngewebe und deren Zuordnung zu funktionellen Regionen oder Kerngebieten mittels *Lesion Mapping* könnte helfen, wahrscheinliche Symptomkomplexe als Folge von typischen Infarktausdehnungen vorauszusagen. So könnten Patienten sehr viel gezielter der erforderlichen (Früh-)Rehabilitationsbehandlung zugeführt werden.

Ein Training im SpaceCurl® könnte den Patienten bei der Verbesserung der Vertikalenwahrnehmung (vor allem der SPV) helfen und zu Fortschritten im Rehabilitationsprozess führen (*Jahn et al. 2017*).

Auch für die klinische Untersuchung wäre es hilfreich, wahrscheinlich auftretende Symptome voraussagen und genauer eingrenzen zu können und im Verlauf zu beobachten. Es könnte aus dem Auftreten von bestimmten Symptomen mit Störung der posturalen Kontrolle, die nicht immer im Fokus der Untersuchung stehen, bereits früh ein Rückschluss gezogen werden auf die genaue Lokalisation der Läsion im Gehirn und den mutmaßlichen Krankheitsverlauf.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Dissertation war es, herauszufinden, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen der Lage von Läsionen in bestimmten Hirnarealen und der Vertikalenwahrnehmung, gemessen mit unterschiedlichen Messmethoden.

In dieser Studie mit 50 Schlaganfallpatienten wurde dazu der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus den Testungen der Vertikalenwahrnehmung und bestimmten Läsionsorten mithilfe des *Voxel-based lesion-symptom mapping* statistisch untersucht. Die resultierenden *lesion-symptom maps* wurden mithilfe des MNI-Atlas und den Templates für weiße Substanz analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Schwindelsymptomen die Läsionen signifikant gehäuft im Crus 1 und 2 des Cerebellums, in den Regionen 7b, 8 und 9 des Cerebellums, sowie im Vermis Region 8 und 9 vorkommen (L-Test, $p<0.05$, FDR für multiple Tests korrigiert).

Infratentorielle Infarkte führen häufiger zu einer Verkippung in der SVV-Messung als supratentorielle Infarkte ($p<0.01$).

Bei einer Abweichung der SVV nach contraläsional liegen die Läsionen signifikant häufiger im Cerebellum Crus 1 und 2, in den Regionen 7b, 8 und 9 des Kleinhirns, sowie im Vermis Region 9 (L-Test, $p<0.05$, FDR für multiple Tests korrigiert).

Eine größere Abweichung in der SPV roll-Ebene korreliert mit einer größeren Läsionsausdehnung in der Bildgebung ($p<0.01$), sowie mit einer Lage der Läsion im Crus 1 und 2 des Cerebellums, als auch einer Lage der Läsion in Region 7b, 8, 9 und 10 des Kleinhirns (BM-Test, $p<0.01$, FDR für multiple Tests korrigiert).

Zeigt die Richtung der pathologischen Abweichung in der SPV roll-Ebene in Richtung der Gegenseite der Läsion (contraläsional), liegt die Läsion eher im Cerebellum Crus 1, 2 beziehungswiese in den Regionen 6, 7b, 8, 9 und 10, oder im Vermis Region 6-9 (L-Test, $p<0.05$, FDR für multiple Tests nicht korrigiert).

Bei der Analyse der Abweichung in der pitch-Ebene fiel auf, dass positive Abweichungen auf eine Lage der Läsion im Cerebellum Region 9, sowie Vermis Region 9 hindeuten (BM-Test, $p<0.05$, FDR für multiple Tests nicht korrigiert).

Eine Korrelation der Messwerte für die Vertikalenwahrnehmung und einer mittelliniennahen Lage der Kleinhirnläsionen bzw. bilateralen Hirnstammläsionen konnte nicht gezeigt werden.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die zentrale Bedeutung des Kleinhirns, insbesondere des Crus 1 und 2, sowie der Regionen 6 bis 9, bei der Vertikalenwahrnehmung und der Verarbeitung dieser Eindrücke beim Menschen.

Die Vertikalenwahrnehmung in der sagittalen (pitch-) Ebene inkludiert dabei insbesondere die Regionen 9 des Cerebellums und des Vermis, die Vertikalenwahrnehmung in der frontalen (roll-) Ebene das Crus 1 und 2 des Kleinhirns, die Regionen 6, 7b, 8, 9 und 10 des Kleinhirns sowie die Regionen 6, 7, 8 und 9 des Vermis.

Literaturverzeichnis

- Andersen SM, Rapcsak SZ, Beeson PM (2010).
Cost Function Mask during Normalization of Brains with Focal Lesions:
Still a Necessity
NeuroImage 2010, 53(1): 78-84
- Baggio JAO, Mazin SSC, Alessio-Alves FF, Barros CGC, Carneiro AAO, Leite JP, Pontes-Neto OM, Santos-Pontelli TEG (2016).
Verticality Perceptions Associate with Postural Control and Functionality in Stroke Patients
PLoS ONE 2016, 11(3): e0150754
- Baier B, Bense S, Dieterich M (2008).
Are signs of ocular tilt reaction in patients with cerebellar lesions mediated by the dentate nucleus?
Brain 2008, 131: 1445–1454.
- Baier B, Thömke F, Wilting J, Heinze C, Geber C, & Dieterich M (2012).
A pathway in the brainstem for Roll-tilt of the subjective visual vertical: evidence from a lesion-behavior mapping study.
The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience 2012, 32(43): 14854–14858
- Baier B, Conrad J, Stephan T, Kirsch V, Vogt T, Wilting J, Müller-Forell W, Dieterich M (2016).
Vestibular thalamus
Two distinct graviceptive pathways
Neurology 2016, 86: 134-140
- Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, Dronkers NF (2003).
Voxel-based lesion-symptom mapping
Nature Neuroscience 2003, 6(5): 448-450
- Bergmann J, Kreuzpoitner MA, Krewer C, Bardins S, Schepermann A, Koenig E, Müller F, Jahn K (2015).
The subjective postural vertical in standing:
Reliability and normative data for healthy subjects
Atten Percept Psychophys 2015, 77: 953-960
- Bergmann J, Bardins S, Prawitz C, Keywan A, MacNeilage P, Jahn K (2020).
Perception of postural verticality in roll and pitch while sitting and standing in healthy subjects
Neuroscience Letters 2020, 730 (135055): 1-5
- Bonan IV, Guettard E, Lemann MC, Colle FM, Yelnik AP, (2006).
Subjective Visual Vertical Perception Relates to Balance in Acute Stroke
Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2006, 87(5): 642-646

Literaturverzeichnis

- Brandt T, Dieterich M, Strupp M (2013).
Vertigo – Leitsymptom Schwindel
2. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg: 25-27
- Brandt T, Dieterich M (2017).
The dizzy patient: don't forget disorders of the central vestibular system.
Nat Rev Neurol 2017, 13: 352–362
- Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J (2001).
Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function
masking
NeuroImage 2001, 14(2): 486-500
- Brunner E, Munzel U (2000).
The Nonparametric Behrens-Fisher Problem:
Asymptotic Theory and a Small-Sample Approximation
Biometrical Journal 2000, 42(1): 17-25
- Choi JH, Seo JD, Choi YR, Kim MJ, Kim HJ, Kim JS, Choi KD (2015).
Inferior cerebellar peduncular lesion causes a distinct vestibular syndrome
Eur J Neurol. 2015, 22(7): 1062-1067
- Collins DL, Zijdenbos A, Kollokian V, Sled JG, Kabani NJ, Holmes CJ,
Evans AC (1998).
Design and construction of a realistic digital brain phantom
IEEE Trans. Med. Imag 1998. 17:463-468
- Conceição LB, Baggio JAO, Mazin SC, Edwards DJ, Santos TEG (2018).
Normative data for human postural vertical: A systematic review and
meta-analysis
PLoS ONE 2018, 13 (9): e0204122
- Danells CJ, Black SE, Gladstone DI, McIlroy WE (2004).
Poststroke „Pushing“
Natural History and Relationship to Motor and Functional Recovery
Stroke 2004, 35: 2873-2878
- Dieterich M, Brandt T (1992).
Wallenberg's Syndrome: Lateropulsion, Cyclorotation, and Subjective Visual
Vertical in Thirty-Six Patients
Ann Neurol 1992, 31: 399-408
- Dieterich M, Brandt T (2019).
Perception of Verticality and Vestibular Disorders of Balance and Falls
Front. Neurol. 2019, 10 (172): 1-15
- Farah MJ (1994).
Neuropsychological inference with an interactive brain: a critique of the locality
assumption
Behav. Brain Sci. 1994, 17: 43-61

- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M et al. (2014).
Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010
Lancet 2014, 383: 245-254
- Fitzpatrick R, McCloskey DI (1994).
Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans
Journal of Physiology 1994, 478: 173-186
- Glasauer S, Dieterich M, Brandt T (2018).
Neuronal network-based mathematical modeling of perceived verticality in acute unilateral vestibular lesions: from nerve to thalamus and cortex
Journal of Neurology 2018, 265 (Suppl 1): 101-112
- Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G (1998).
Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns
Neurology 1998, 50: 341-350
- Jahn K (2016).
Schwindel und Gleichgewichtsstörungen in der Neurorehabilitation
Neuroreha 2016, 08(04): 153-157
- Jahn K, Müller F, Koenig E, Krewer C, Tillmann S, Bergmann J (2017).
Rehabilitation of verticality perception using a new training method
J Neurol 2017, 264(Suppl. 1): 26-27
- Johannsen L, Fruhmann Berger M, Karnath HO (2006).
Subjective visual vertical (SVV) determined in a representative sample of 15 patients with pusher syndrome
J Neurol 2006, 253: 1367-1369
- Karnath HO, Ferber S, Dichgans J (2000).
The origin of contraversive pushing
Evidence for a second graviceptive system in humans
Neurology 2000, 55: 1298-1304
- Kerkhoff G (1998).
Rehabilitation of Visuospatial Cognition and Visual Exploration in Neglect: a Cross-over Study
Restorative Neurology and Neuroscience 1998, 12(1): 27-40
- Kerkhoff G (2002).
Störungen der visuellen Raumwahrnehmung und Raumkognition
In: Hartje W, Poeck K: *Klinische Neuropsychologie*
4. Auflage 2002, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

- Kim HA, Lee H, Yi HA, Lee SR, Lee SY, Baloh RW (2009).
Pattern of otolith dysfunction in posterior inferior cerebellar artery territory cerebellar infarction.
J. Neurol. Sci. 2009, 280: 65–70.
- Kolb B, Muhammad A, Gibb R (2011).
Searching for factors underlying cerebral plasticity in the normal and injured brain
Journal of Communication Disorders 2011, 44 (5): 503-514.
- Lee H, Lee SY, Lee SR, Park BR, Baloh RW (2005).
Ocular tilt reaction and anterior inferior cerebellar artery syndrome.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2005, 76: 1742–1743.
- Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M (2013).
Duale Reihe Neurologie
7. Auflage 2013, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Medina J, Kimberg DY, Chatterjee A, Coslett HB (2010).
Inappropriate usage of the Brunner-Munzel test in recent voxel-based lesion-symptom mapping studies
Neuropsychologia 2010, 48 (1): 341-343
- Molina F, Lomas-Vega R, Obrero-Gaitán E, Rus A, Almagro DR, del-Pino-Casado R (2019).
Misperception of the subjective visual vertical in neurological patients with or without stroke: A meta-analysis
NeuroRehabilitation 2019, 44: 379-388
- Morita S, Suzuki M, Iizuka K (2011).
False-negative diffusion-weighted MRI in acute cerebellar stroke
Auris Nasus Larynx 2011, 38(5): 577-582
- Mossman S, Halmagyi GM (1997).
Partial ocular tilt reaction due to unilateral cerebellar lesion.
Neurology 1997, 49: 491–493.
- Nachev P, Coulthard E, Jäger HR, Kennard C, Husain M (2008).
Enantiomorphic normalization of focally lesioned brains
NeuroImage 2008, 39(3): 1215-1226
- Nyberg L, Gustafson Y (1995).
Patient Falls in Stroke Rehabilitation
A Challenge to Rehabilitation Strategies
Stroke 1995, 26(5): 838-842
- Pérennou D (2006).
Postural disorders and spatial neglect in stroke patients: A strong association
Restorative Neurology and Neuroscience 2006, 24: 319-334

- Pérennou D, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty MA, Bronstein AM (2008).
Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship?
Brain 2008, 131: 2401-2413
- Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J (2014).
Measuring verticality perception after stroke: why and how?
Neurophysiologie Clinique 2014, 44(1): 25-32
- Piscicelli C, Pérennou D (2017).
Visual verticality perception after stroke: A systematic review of methodological approaches and suggestions for standardization
Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2017, 60: 208-216
- Prosperini L, Kouleridou A, Petsas N, Leonardi L, Tona F, Pantano P, Pozzilli C (2011).
The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis
Journal of the Neurological Sciences 2011, 304: 55-60
- Raineteau O, Schwab ME (2001).
Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury
Nature Rev. Neurosci. 2001, 2: 263-273
- Reelick MF, van Iersel MB, Kessels RPC, Olde Rikkert MGM (2009).
The influence of fear of falling on gait and balance in older people
Age and Ageing 2009, 38: 435-440
- Rorden C, Brett M (2000).
Stereotaxic display of brain lesions.
Behavioural Neurology 2000, 12(4): 191-200
- Rorden C, Karnath HO (2004).
Using human brain lesions to infer function:
a relic from a past era in the fMRI age
Nature Review Neuroscience 2004, 5(10): 813-819
- Rorden C, Karnath HO, Bonilha L (2007).
Improving lesion-symptom mapping
Journal of Cognitive Neuroscience 2007, 19(7): 1081-1088
- Rorden C, Fridriksson J, Karnath HO (2009).
An evaluation of traditional and novel tools for lesion behaviour mapping.
NeuroImage 2009; 44(4): 1355-62
- Rorden C, Bonilha L, Fridriksson J, Bender B, Karnath HO (2012).
Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization
NeuroImage 2012, 61(4): 957-965

- Saj A, Honoré J, Richard C, Bernati T, Rousseaux M (2008).
Reducing rightward bias of subjective straight ahead in neglect patients by changes in body orientation
J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2008, 79: 991-996
- Saeys W, Herssens N, Verwulgen S, Truijen S (2018).
Sensory information and the perception of verticality in post-stroke patients. Another point of view in sensory reweighting strategies
PLoS One 2018, 13(6): e0199098
- Seneta E, Phipps MC (2001).
On the Comparison of Two Observed Frequencies
Biometrical Journal 2001, 43 (1): 23-43
- SPM 8, the Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK.
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>
Installiert am 12.05.2017
- Stier-Jamer M, Koenig E, Stucki G (2002).
Strukturen der neurologischen Frührehabilitation (Phase B) in Deutschland
Phys Med Rehab Kuror 2002, 12: 260-271
- Stucki G, Stier-Jamer M, Berleth B, Gadomski M (2002).
Indikationsübergreifende Frührehabilitation
Phys Med Rehab Kuror 2002, 12:146-156
- Tarnutzer AA, Shaikh AG, Palla A, Straumann D, Marti S (2011).
Vestibulo-cerebellar disease impairs the central representation of self-orientation
Frontiers in Neurology 2011, 2(11):1-7
- Thach WT, Amy JB (2004).
Role of the cerebellum in the control and adaptation of gait in health and disease
Progress in Brain Research 2004, 143: 353-366
- Timmann D, Brandauer B, Hermsdörfer J, Ilg W, Konczak J, Gerwig M, Gizewski ER, Schoch B (2008).
Lesion-Symptom Mapping of the Human Cerebellum
Cerebellum 2008, 7: 602-606
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002).
Automated Anatomical Labeling of activations in SPM using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain
NeuroImage 2002, 15: 273-289

- Voß LJ, Zabaneh SI, Hözl M, Olze H, Stölzel K (2019).
Die subjektive Vertikalenwahrnehmung –
ein wertvoller Parameter für die Bestimmung der peripheren vestibulären Störung
bei M. Menière in der chronischen Phase
HNO 2019, 67:282-292
- Wilke M, de Haan B, Juenger H, Karnath HO (2011).
Manual, semiautomated and automated delineation of chronic brain lesions:
A comparison of methods
NeuroImage 2011, 56: 2038-2046
- Will, BE (2012).
Brain Plasticity, Learning, and Memory
28. Auflage 2012, New York, Springer Verlag.
- Yang TH, Oh SY, Kwak K, Lee JM, Shin BS, Jeong SK (2014).
Topology of brainstem lesions associated with subjective visual vertical tilt
Neurology 2014, 82: 1968-1975
- Yi HA, Kim EA, Lee H, Baloh RW (2007).
Body lateropulsion as an isolated or predominant symptom of a pontine
infarction
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007, 78: 372-374
- Zwergal A, Brandt T, Dieterich M (2019).
Assessment of verticality perception – tools and clinical application
Neurol Rehabil 2019, 25: 18-22
- Zwergal A, Möhwald K, Salazar López E, Hadzhikolev H, Brandt T, Jahn K,
Dieterich M (2020).
A Prospective Analysis of Lesion-Symptom Relationships in Acute Vestibular
and Ocular Motor Stroke
Frontiers in Neurology 2020, 11 (822): 1-12

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einzeichnen der Läsionen mittels MRIcron®	11
Abbildung 2: Verkippen und Normalisieren der Originalbilder und lesion maps mittels SPM 8	12
Abbildung 3: Anatomische Regionen des Atlas „aal.nii“ aus MRIcron®	13
Abbildung 4: Bestimmung der SVV	15
Abbildung 5: SpaceCurl® zur Messung der SPV	16
Abbildung 6: Überlagerung der VOIs der untersuchten Patienten mit Läsionen rechts (oben) und links (unten), axiale Schichtung	19
Abbildung 7: Überlagerung der VOIs aller untersuchten Patienten mit Läsionen supratentoriell (A, oben) und infratentoriell (B, unten), axiale Schichtung	20
Abbildung 8: VLSM für Patienten mit Schwindel, Liebermeister-Test, axiale Schichtung	21
Abbildung 9: Mittlere SVV-Werte in Abhängigkeit des Läsionsortes	21
Abbildung 10: VLSM bei pathologisch gemessener SVV mean, L-Test, axiale Schichtung	23
Abbildung 11: VLSM (t-Test) der SVV abhängig vom Läsionsort supra- oder infratentoriell, axiale Schichtung	24
Abbildung 12: VLSM der Läsionen mit pathologischer SVV-Abweichung,	25
Abbildung 13: Durchschnittliche SPV-Abweichung abhängig vom Läsionsort im Gehirn	26
Abbildung 14: Läsionen abhängig von der mittleren SPV-Abweichung	27
Abbildung 15: VLSM (BM-Test), mean-Wert der SPV-Messung in der roll-Ebene	28
Abbildung 16: VLSM der Läsionen mit pathologischer SPV-Abweichung in der roll-Ebene	29
Abbildung 17: VLSM: Vergleich der SPV in der pitch-Ebene (BM-Test)	31
Abbildung 18: VLSM bei positiver (A, BM-Test) SPV-Abweichung in der pitch-Ebene	32
Abbildung 19: VLSM (BM-Test) für die SPV-Messungen der pitch- und roll Ebene	33
Abbildung 20: VLSM (BM-Test) der Differenz von SPV roll und SVV	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und Bilddaten der Patienten	9
Tabelle 2: Übersicht der Messwerte der Patienten	10
Tabelle 3: Symptome der untersuchten Patienten	20
Tabelle 4: SVV-Abweichung in Abhängigkeit der Lokalisation des Infarktgeschehens	22
Tabelle 5: Einfluss der Lokalisation im Kleinhirn/Hirnstamm auf Vertikalenwahrnehmung	35
Tabelle 6: Untersuchte Daten der Patienten ID 1-25	38
Tabelle 7: Untersuchte Daten der Patienten ID 26-50	39

Anhang A Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet und einzeln nachgewiesen. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Doktorprüfung zum Grad des Doktors der Zahnmedizin (Dr. med. dent.) wurde am 22.12.2016 zum Thema „Zuckerexposition der Milchzähne Neumarkter Vorschulkinder durch deren (Trink-)Gewohnheiten und Untersuchung zu ihrem Kariesstatus“ an der Universität Regensburg erfolgreich abgelegt.

Neumarkt, 12.05.2022 Anna-Lena Fruth

Anhang B

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jahn für die freundliche Bereitstellung des Themas und die Hilfe und Stütze während der Arbeit. Mit seinen Ideen und Anregungen verhalf er mir stets zu Verbesserungen. Ich danke Ihnen für das entgegengebrachte Vertrauen und Ihre Geduld.

Riesiger Dank geht an Dr. Elvira Salazar-López, die mich mit großer Leidenschaft und mit großem Durchhaltevermögen durch die Schwierigkeiten des lesion mapping geführt hat und mir mit viel Feedback und Input zur Seite stand. Vielen Dank für Deine Zeit, die Hilfe in Fachfragen und nicht zuletzt für eine Freundschaft, die ich nicht mehr missen möchte.

Danke auch an Stanislav Bardins, der mir von Anfang an bei der Auswertung der Daten von SPV und SVV unter die Arme gegriffen hat.

Außerdem möchte ich den vielen Wegbegleitern in Neumarkt, Regensburg und München danken, die mir stets zur Seite standen. Danke an alle Babysitter, Korrekturleser und Seelentröster, die den Fortschritt dieser Arbeit erst möglich gemacht haben (Insbesondere Babu, Ina, Conny, Mane und Werner).

Danke Andi für Deinen unermüdlichen Eifer und Optimismus, Deine Ideen, Deine Unterstützung und Deinen Humor.

Meine geliebten Kinder, liebe Antonia, liebe Charlotte, lieber Moritz, wenn Ihr dies irgendwann einmal lesen könnt: Ich habe das trotz Euch, gerade wegen Euch, für Euch, mit Euch geschafft.

Neumarkt, 12.05.2022

Anna-Lena Fruth