

**Vergleich von Tiermodellen der unilateralen Vestibulopathie
und Untersuchung des Effekts von Levothyroxin auf die zentrale
vestibuläre Kompensation mittels dualer longitudinaler
PET-Bildgebung**

von Isabelle Sophie Fuxjäger

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

**Vergleich von Tiermodellen der unilateralen Vestibulopathie
und Untersuchung des Effekts von Levothyroxin auf die zentrale
vestibuläre Kompensation mittels dualer longitudinaler
PET-Bildgebung**

von Isabelle Sophie Fuxjäger
aus Salzburg

München 2025

**Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Institut für Tierpathologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Prof. Dr. Kaspar Matiasek

**Angefertigt am Deutschen Schwindel- und
Gleichgewichtszentrum (DSGZ), LMU Klinikum München
Mentor: Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Zwergal**

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

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

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 26. Juli 2025

Die Autorin hat bei der Erstellung dieser Arbeit das KI Tool ChatGPT [Version 18. März 2025, OpenAI (2023), Large Language Model] genutzt, um Textstellen auf Grammatik, Ausdruck und Interpunktion zu überprüfen. Generative Funktionen des KI Tools wurden nicht genutzt. Nach der Verwendung dieses Tools hat die Autorin den Inhalt überprüft und ggf. bearbeitet und übernimmt die volle Verantwortung für den Inhalt dieser Monographie.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	1
II. Literaturübersicht	3
1. Anatomie des Vestibularorgans.....	3
1.1. Bogengänge (Canales semicirculares)	3
1.2. Sakkulus und Utrikulus	4
2. Physiologie	5
2.1. Mechanoelektrische Transduktion	6
3. Neuronale vestibuläre Bahnen	6
3.1. Ganglion vestibulare	6
3.2. Hirnstamm	6
3.3. Kleinhirn.....	7
3.4. Thalamus.....	8
3.5. Basalganglien.....	8
3.6. Cortex.....	9
4. Vestibulookulärer Reflex	9
5. Vestibulospinaler Reflex.....	10
6. Relevante anatomische Unterschiede von Ratte zu Mensch	10
7. Schwindelarten	11
7.1. Periphere Schwindelformen.....	12
7.1.1. Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV).....	12
7.1.2. Morbus Menière	13
7.1.3. Neuritis vestibularis/ Akute unilaterale Vestibulopathie	13
7.2. Zentraler Schwindel	14
7.2.1. Vestibuläre Migräne.....	15
8. Erkrankungen mit vestibulären Defiziten in der Veterinärmedizin	15
8.1. Periphere Vestibularerkrankungen.....	16
8.1.1. Idiopathisches/ geriatrisches Vestibularsyndrom.....	16
8.1.2. Otitis media/ interna, Labyrinthitis.....	16
8.1.3. Kongenitales Vestibularsyndrom	17
8.2. Zentrale Vestibularerkrankungen.....	17
8.2.1. Staupe.....	18

Inhaltsverzeichnis

8.2.2.	Granulomatöse Meningoenzephalomyelitis	18
8.2.3.	Feline Infektiöse Peritonitis (FIP)	19
8.2.4.	Systemmykosen	19
8.2.5.	Toxoplasmose/ Neosporose	19
8.2.6.	Intoxikationen	20
9.	Neurektomie: Geschichte, Beschreibung OP-Techniken beim Mensch	21
10.	Neuronale Plastizität	22
11.	Vestibuläre Plastizität	23
11.1.	Vestibuläre Neurogenese	24
12.	Akute unilaterale Vestibulopathien im Versuchstiermodell	25
12.1.	Unilaterale Labyrinthektomie (UL)	26
12.2.	Chemische unilaterale Labyrinthektomie (cUL)	26
12.3.	Unilaterale vestibuläre Neurektomie (UVN)	27
13.	Postoperative Symptome	29
13.1.	Barrel Rolling	30
13.2.	Retropulsion	30
13.3.	Circling	30
13.4.	Head Bobbing	30
13.5.	Kopfschiefhaltung	30
14.	Positronenemissionstomographie (PET)	32
14.1.	Aufbau eines Atoms & Radioaktivität	32
14.2.	Zerfall & Halbwertszeit	33
14.3.	PET: Messprinzip	34
15.	Definition & Herstellung der Radiotracer	35
15.1.	[¹⁸ F]FDG	36
15.2.	Anwendungen [¹⁸ F]FDG-PET	36
15.3.	[¹⁸ F]UCB-H	37
16.	PET in Kombination mit CT	38
17.	Therapie	38
17.1.	Levothyroxin	38
18.	Arbeitshypothesen	40
III.	Material und Methoden	41
1.	Chemikalien	41

Inhaltsverzeichnis

2. Lösungen	42
3. Geräte	42
4. Software	43
4.1. Versuchsaufbau	44
4.1.1. Vergleich cUL vs. UVN	44
4.1.2. UVN mit L-Thyroxintherapie	45
4.2. Haltung der Ratten	46
4.3. Anästhesie	47
5. Unilaterale chemische Labyrinthektomie und Analgesie	48
6. Unilaterale Neurektomie und Analgesie	49
7. Abbruchkriterien	52
8. Perfusion	52
9. Euthanasie	53
10. Verhaltenstestungen	53
10.1. Klinisches Scoring (nach Bergquist)	53
10.1.1. Kopfschiefhaltung	54
10.1.2. Posturale Asymmetrie	55
10.1.3. Nystagmus	56
10.2. Elevation Tail Rotation Test	56
10.3. Klinisches Scoring (nach Péricat)	56
10.4. Open Field	58
11. Datenanalyse Verhaltensparameter	59
12. μ PET/CT	60
12.1. Datenrekonstruktion der μ PET-Bilder	61
12.2. Datenanalyse μ PET	62
IV. Ergebnisse	65
1. Ergebnisse der Vergleichsstudie (UVN vs. cUL)	65
1.1. Statistische Ergebnisse des klinischen Scorings (nach Péricat)	65
1.2. Statistische Ergebnisse des klinischen Scorings (nach Bergquist)	66
1.3. Statistische Ergebnisse des Open Fields	67
1.4. [18 F]FDG: Statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivitätswerte in selektierten Gehirnarealen	69
1.5. [18 F]UCB-H: Statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivitätswerte in selektierten Gehirnregionen	70

Inhaltsverzeichnis

1.6	[¹⁸ F]FDG und [¹⁸ F]UCB-H: Vergleichende statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivitätswerte in selektierten Gehirnregionen (UVN vs. cUL).....	72
1.7	Statistische voxelweise Analyse	74
2.	Ergebnisse der Therapiestudie mit 100 µg/kg L-Thyroxin nach UVN	79
2.1	Statistische Ergebnisse des klinischen Scorings (nach Péricat).....	79
2.2	Statistische Ergebnisse des klinischen Scorings (nach Berquist)	80
2.3	Statistische Ergebnisse des Open Fields	81
2.4	[¹⁸ F]FDG: Statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivitätswerte in selektierten Gehirnregionen	83
2.5	Statistische voxelweise Analyse	85
V.	Diskussion	87
1.	UVN vs. cUL	88
1.1	Klinisches Scoring und Open Field	88
1.2	Adaptive cerebrale Neuroplastizität nach UVN und cUL	90
2.	Effekte einer Therapie mit L-Thyroxin auf die Verhaltenskompensation und adaptive Plastizität nach UVN	93
3.	Schlussfolgerung	97
VI.	Zusammenfassung	99
VII.	Summary	101
VIII.	Quellenverzeichnis.....	103
IX.	Danksagung	117

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
ν _e	Neutrino
λ	Zerfallskonstante
3R	Replacement, reduction, refinement; Leitprinzipien der Ethik von Russell und Burgh (1959)
¹⁸ F	Fluor-18: Radioisotop
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ABR	Auditory brain response (engl.): Hirnstammaudiometrie
AC	Auditiver Cortex
ANOVA	Analysis of variance (engl.): Varianzanalyse
ApTOLL	Aptamer, welches den Toll-Like Rezeptor 4 antagonisiert
AW	Awakening (engl.): Aufwachphase
BDNF	Brain derived neurotrophic factor (engl.): "vom Gehirn stammender neurotropher Faktor"
BG	Basalganglien
BL	Baseline
BPPV	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
Bq	Bequerel
BrdU	Bromdesoxyuridin
C	Celsius
ca.	circa
Cerebellum GM	Cerebellum gray matter (engl.): Cerebellum graue Substanz
Cerebellum WM	Cerebellum white matter (engl.): Cerebellum weiße Substanz
CI	Colliculus inferior
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
cUL	chemische unilaterale Labyrinthektomie
d	day (engl.): Tag

Abkürzungsverzeichnis

DNA	Desoxyribonucleinacid (engl.): Desoxyribonukleinsäure
e ⁺	Positron
EC	Entorhinaler Cortex
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
etc.	et cetera
FAC	Frontaler Assoziationscortex
[¹⁸ F]FDG	Radiotracer, Fluordesoxyglukose (2- [¹⁸ F]fluoro-2-deoxy-D-glucose)
FIP	Feline infektiöse Peritonitis
G	Gauge
GABA	Gamma-amino-butter-acid (engl.): Gamma- Aminobuttersäure
[¹⁸ F]GE-180	Radiotracer, Flutriclamide ((4S)-N,N-diethyl- 9-(2-[¹⁸ F]fluoroethyl)-5-methoxy-1,2,3,4- tetrahydrocarbazole-4-carboxamide)
h	Stunde
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HSV	Herpes Simplex Virus
Hz	Hertz
i. p.	intraperitoneal
Ig	Immunglobulin
IVC	Individually ventilated cages (engl.): individuell ventilierte Käfige
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
l	Liter
L	links
L-Thyroxin	Levothyroxin
LVST	Lateraler Tractus vestibulospinalis
M.	Musculus
MBq	Megabequerel
MeV	Megaelektronenvolt
MC	Motorcortex
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens

Abkürzungsverzeichnis

miRNA	micro-ribonucleinacid (engl.): Mikro-Ribonukleinsäure
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MVN	medialer vestibulärer Nukleus
MVST	medialer Tractus vestibulospinalis
N	Grundgesamtheit
n	Stichprobe
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid
ns	Nanosekunde
NV	Nervus vestibularis
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
OR	Odds ratio (engl.): Chancenverhältnis
p	p-Wert, statistisches Signifikanzniveau
PBS	Phosphate-buffered saline (engl): phosphatgepufferte Salzlösung
PET	Positronenemissionstomographie
PFA	Paraformaldehyd
PIVC	parietaler insulärer vestibulärer Cortex
PMT	Photomultiplier Tube
R	rechts
rCGM	regional cerebral glucose metabolism (engl.): regionaler cerebraler Glukosemetabolismus
REML	Restricted Maximum Likelihood
RT-PCR	Reverse-Transcriptase-Polymerase-Chain- Reaction (engl): Reverse-Transkriptase- Polymerase-Kettenreaktion
s	Sekunde
s. c.	subcutan
SC	Somatosensorischer Cortex
SCC	semicircular canal (engl.): Bogengang
SD	standard deviation (engl.): Standardabweichung
Spp.	Spezies (Plural)

Abkürzungsverzeichnis

SUV _R	standardized uptake value ratio (engl.): Verhältnis der standardisierten Aufnahmewerte der Aktivität
SV2A	Synaptisches Vestikelprotein 2A
t _{1/2}	Halbwertszeit
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TLR	Toll-like receptor (engl.)
TNF α	Tumornekrosefaktor-alpha
TR	Thyroxinrezeptor
TRH	Thyreotropin releasing hormone (engl.): Thyreotropin freisetzendes Hormon
TSH	Thyroid-stimulierendes Hormon
TTX	Tetratoxin
[¹⁸ F]UCB-H	Radionuklid ([¹⁸ F]fluoropyridyl(4- methoxyphenyl)iodonium), Union Chimique Belge (UCB Pharma)
UL	unilaterale Labyrinthektomie
UVN	unilaterale vestibuläre Neurektomie
vest.	vestibulär
VOR	vestibulookulärer Reflex
VSR	vestibulospinaler Reflex
W bzw. w	Woche
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

EINLEITUNG

Schwindel ist eines der häufigsten Krankheitssymptome, an dem 15-30 % der Bevölkerung zumindest einmal im Leben leiden (Neuhauser, 2007; Neuhauser, 2016). Dieser Symptomatik liegt häufig eine Imbalance zwischen vestibulären, visuellen und somatosensiblen Sinnessignalen zu Grunde (Fetter et al., 2016). Das Gleichgewichtssystem funktioniert aus einem Zusammenspiel mehrerer Sinnessysteme und ist für die räumliche Orientierung, die Koordination von Augenbewegungen und Bewegungsabläufen sowie für die Verarbeitung von auf den Körper einwirkenden Beschleunigungskräften zuständig. Dazu zählen unter anderem das peripher-vestibuläre System (Vestibularorgan), das zentral-vestibuläre System (Hirnstamm, Kleinhirn, kortikale Projektionen), der vestibulookuläre Reflex (VOR) und Sinnesorgane wie Auge und Propriozeptionsrezeptoren (Reiß, 2019). Bei einem akuten unilateralen vestibulären Ausfall kommt es zu einer Dysbalance, jedoch setzen kurz darauf Kompensationsmechanismen ein, die den Prinzipien der Restoration, Adaptation und Habituation folgen (Lacour et al., 2016). Da eine Schädigung des vestibulären Systems unmittelbar typische Symptome verursacht und die Kompensation bei Ratten verhältnismäßig schnell erfolgt, ist es das ideale Modell, um neuronale Plastizität zu erforschen. Dies kann einerseits mittels Radiotracer (Antons et al., 2021; Beck et al., 2014; Zwergal et al., 2016; Zwergal et al., 2017), Immunhistologie und -chemie (Gaboyard-Niay et al., 2016; Rastoldo et al., 2021; Vignaux et al., 2012), Verhaltenstests (El Mahmoudi et al., 2023; Marouane et al., 2020; Rastoldo et al., 2020) oder Elektrophysiologie (Facchini et al., 2021) erfolgen. Rezente Studien nutzen verschiedene Modelle, um eine akute unilaterale Vestibulopathie auszulösen, wobei die chemische Labyrinthektomie und die Neurektomie die am häufigsten verwendeten Modelle waren. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, jene beiden Modelle zu vergleichen. Zur Untersuchung wurden verschiedene Methoden eingesetzt, darunter Verhaltenstestungen im Open Field und mittels klinischen Scorings, sowie bildgebende Verfahren (d.h. serielle PET-Scans). Mittels zweier unterschiedlicher Radiotracer ($[^{18}\text{F}]$ FDG und $[^{18}\text{F}]$ UCB-H) werden der regionale cerebrale Glukosemetabolismus und die synaptische Dichte untersucht. Im zweiten Teil wird eine Therapie mittels Levothyroxin nach unilateraler Neurektomie evaluiert.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Anatomie des Vestibularorgans

Das Vestibularorgan ist Teil des peripher-vestibulären Systems und befindet sich mit dem Hörorgan im Innenohr (Abb. 1). Eingebettet in der *Pars petrosa* des Temporalknochens liegt das knöcherne Labyrinth (*Labyrinthus osseus*), bestehend aus Vestibulum, den knöchernen Bogengängen (*Canales semicirculares ossei*) und der Schnecke (Cochlea). Als eine Art Schlauch „schwimmt“ das membranöse Labyrinth (*Labyrinthus membranaceus*) in der Perilymphe. Der *Ductus perilymphaticus* -auch *Aquaeductus cochleae* genannt- verbindet den perilymphatischen Raum mit dem Subarachnoidalraum, weswegen ein Teil der Perilymphe aus dem *Liquor cerebrospinalis* stammt, während der andere Teil durch venöse Filtration gewonnen wird. Das häutige Labyrinth setzt sich aus *Utrikulus*, *Sakkulus*, den häutigen Bogengängen (*Ductus semicirculares*), dem häutigen Schneckengang (*Ductus cochlearis*), dem *Ductus* und *Saccus endolymphaticus* und dem *Aquaeductus cochleae* zusammen (Reiß, 2019).

Zum Vestibularapparat zählen die drei Bogengänge, *Utrikulus* und *Sakkulus*. In allen fünf Organen sitzen Sinneszellen, welche die Wahrnehmung des Körpers im Raum registrieren und an das Gehirn weiterleiten. Die Makulaorgane der Bogengänge geben hierfür Informationen über die Drehbeschleunigung weiter, die Makulaorgane des *Sakkulus* und *Utrikulus* Informationen über die translatorische (lineare) Beschleunigung (Boenninghaus & Lenarz, 2012; Moser & Zenner, 2019; Reiß, 2019). Es gibt zwei Arten von Neuroepithel: Die Makulaorgane in *Sakkulus* und *Utrikulus*, sowie die *Crista ampullaris* der Bogengänge (Khan & Chang, 2013).

1.1. Bogengänge (Canales semicirculares)

Die drei Bogengänge repräsentieren die drei Dimensionen des Raums: lateraler (horizontaler) Bogengang, oberer (anteriorer) Bogengang, hinterer (vertikaler) Bogengang. Sie stehen im rechten Winkel zueinander und verdicken sich vom Ursprung ausgehend zu Ampullen. Diese Ampullen enthalten die Sinneszellen, auch Haarzellen genannt. Jene sitzen auf der *Crista ampullaris* und ragen mit ihren Stereozilien und Kinozilien in eine gallertartige Masse (*Cupula*) hinein, welche aus Muko-Polysacchariden

II. Literaturübersicht

besteht. Die *Cupula* besitzt die gleiche spezifische Dichte wie die Endolymphe, deshalb führt eine Translationsbeschleunigung nicht zur Reizung der Haarzellen. Bei einer Drehbewegung des Kopfes werden jedoch die Bogengänge samt *Cupula* „mitgedreht“, während die Endolymphe zurückbleibt. Durch diese Verzögerung werden die Sinneszellen gereizt (Boenninghaus & Lenarz, 2012; Moser & Zenner, 2019; Reiß, 2019; Schmidt et al., 2005).

Jeder Bogengang der rechten Seite besitzt einen Gegenpart auf der linken Seite, somit ist beispielsweise der rechte superiore mit dem linken posterioren Bogengang gepaart. Bei Drehungen in der Bogengangsebene werden die Haarzellen der einen Seite angeregt und die der contralateralen Seite gehemmt. Sollte ein Bogengang pathologisch verändert sein, kann die Funktion vom gepaarten Bogengang der anderen Seite jedoch nur teilweise übernommen werden (Khan & Chang, 2013).

1.2. Sakkulus und Utrikulus

Sakkulus und *Utrikulus* stehen in einem Winkel von 90° zueinander. Dadurch registrieren deren Makulaorgane Bewegung in der horizontalen (*Utrikulus*) und vertikalen Ebene (*Sakkulus*) (Khan & Chang, 2013). Analog zu den Bogengängen ragen die Haarzellen der Makulaorgane in eine gallertartige Masse, jedoch sind dieser am Dach kleine Calciumcarbonatkristalle aufgelagert, welche als Otokonien bezeichnet werden und Teil der Otolithenmembran sind. Aufgrund der Otokonien weist die Otolithenmembran eine höhere spezifische Dichte auf als die Endolymphe, wodurch bei einer Translationsbeschleunigung des Körpers (zum Beispiel beim Anfahren oder beim Fall) die Membran träger ist, zurückbleibt und somit die Stereozilien abgeschert werden (Moser & Zenner, 2019; Reiß, 2019; Schmidt et al., 2005). Ein einzigartiger physiologischer Prozess findet statt, wenn die Neigung des Kopfes für einige Sekunden konstant bleibt: Die Zellen adaptieren sich, gehen von der Depolarisation wieder in den Ruhezustand zurück und ermöglichen dadurch eine erneute Erregung aufgrund weiterer Lageveränderungen des Kopfes (Khan & Chang, 2013).

II. Literaturübersicht

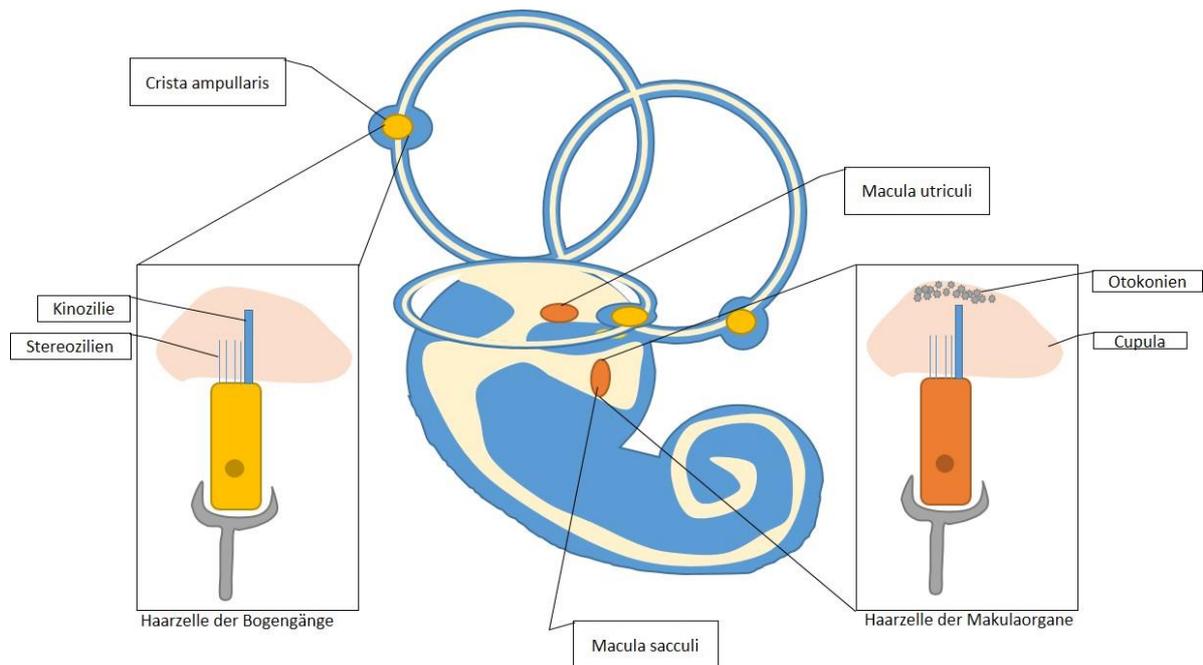


Abbildung 1: Aufbau des Vestibularapparats mit den Haarzellen der Bogengänge und der Makulaorgane. Im Gegensatz zu denen der Bogengänge befinden sich in der Cupula der Haarzellen der Makulaorgane Otokonien. Abbildung angelehnt an Moser & Zenner (2019).

2. Physiologie

Es gibt zwei verschiedene Arten von Haarzellen, die Typ-1-Haarzellen (flaschenförmig) und die Typ-II-Haarzellen (zylindrisch) (Reiß, 2019).

Abgesehen von der Art der Beschleunigung laufen die physiologischen Prozesse in den Bogengängen, *Sakkulus* und *Utrikulus* gleich ab: Die Haarzellen ragen mit ihrem Kinocilium neben 50-60 Stereozilien in die gallertartige Masse. Diese Stereozilien sind mittels „tip links“ miteinander verbunden, wobei deren Größe vom Kinocilium weggehend abnimmt. Aufgrund von Kopfbewegungen wird die Endolymphe in Bewegung versetzt und die Stereozilien dadurch abgelenkt. Dies wiederum bringt die tip links unter Spannung oder entspannt diese. Die Richtung ist hierbei entscheidend: Folgt die Ablenkung zu der Kinocilie, werden die tip links aktiviert und es findet eine Depolarisation statt. Ist die Abscherung jedoch in die andere Richtung, erfolgt ein Nachlassen der Spannung zwischen den tip links, die Zelle wird hyperpolarisiert und eine inhibitorische Wirkung entsteht. Die Haarzellen übersetzen die Bewegung in elektrische

II. Literaturübersicht

Energie (mechanoelektrische Transduktion) und geben diese an den vestibulären Teil des *Nervus (N.) vestibulocochlearis* weiter (Khan & Chang, 2013; Reiß, 2019).

2.1. Mechanoelektrische Transduktion

Die Endolymphe ist reich an Kalium und natriumarm. Die Haarzelle steht an ihrer apikalen Seite mit der Endolymphe in Kontakt. In Ruheaktivität erfolgt ein konstanter Kaliumstrom durch Ionenkanäle in die Zelle, wodurch das Membranpotential geringfügig negativ (Depolarisation) wird und Calcium in die Zelle einströmt. Dadurch wird der Transmitter Glutamat freigesetzt und überträgt das Signal chemisch an die afferente Nervenfasern am basalen Pol der Haarzelle. Dieser Transmitterausstoß findet im Gegensatz zu den cochleären Haarzellen konstant statt. Bei einer Aktivierung der Haarzelle (Ausscherung der Stereozilien in Richtung des Kinoziliums) kommt es zu einem verstärkten Kaliumstrom und folglich erhöhter Glutamatausschüttung, bei einer Hemmung zu einem verminderten Kaliumstrom und somit weniger Glutamatausschüttung (Schmidt et al., 2005).

3. Neuronale vestibuläre Bahnen

3.1. Ganglion vestibulare

Das *Ganglion vestibulare*, auch Scarpa's Ganglion genannt, befindet sich im *Meatus acusticus internus*. Als erstes Neuron der Vestibularisbahn reichen dessen Fortsätze an die Haarzellen der Bogengänge und Makulaorgane von *Sakkulus* und *Utrikulus*. Die Axone des Ganglion vestibulare vereinigen sich mit dem cochleären Anteil und ziehen gemeinsam als *N. vestibulocochlearis* zum pontomedullären Übergang, wo sie sich die Fasern wieder in ihren vestibulären und cochleären Anteil auftrennen. Die vestibulären Fasern enden primär im vestibulären Kerngebiet im Hirnstamm (*Pons*), wobei einige auch in den flocculo-nodulären Lappen des Kleinhirns und zum *Vermis cerebelli* projizieren (Khan & Chang, 2013).

3.2. Hirnstamm

Das Kerngebiet des *N. vestibularis* befindet sich im Hirnstamm, welcher das verlängerte Mark, die *Pons* und das Mittelhirn (*Mesencephalon*) umfasst. Die *Medulla oblongata* ist

II. Literaturübersicht

die Eintrittsstelle der Gehirnnerven VIII-XII, unter denen sich auch der *N. vestibulocochlearis* als achter Gehirnnerv befindet (Schmeißer et al., 2020). In der *Pons*, die sich ventral des Kleinhirns und des vierten Ventrikels befindet, liegt der vestibuläre Kernkomplex. Dieser setzt sich aus vier Kernen zusammen: Die lateralen (Deiters), medialen (Schwalbe), superioren (Bechterew) und inferioren (Roller) *Nuclei vestibulares*. Diese Kerne sind durch kommissurale Verbindungen mit den entsprechenden Strukturen der Gegenseite verbunden und leiten sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Inputs weiter (McCrea et al., 2001; Reiß, 2019; Schmidt et al., 2005). Die Efferenzen der *Nuclei* projizieren in das Kleinhirn, über den *Fasciculus longitudinalis medialis* zu den Kernen der Augenmuskeln, über den *Tractus vestibulospinalis lateralis* und *medialis* in das Rückenmark, über den *Tractus vestibulothalamicus* in den Thalamus und Cortex und über den *Tractus reticulospinalis* in die *Formatio reticularis* (Schmeißer et al., 2020). In den *Nuclei* erfolgt die erste Kreuzung der vestibulären Bahn auf die contralaterale Seite (Dieterich & Brandt, 2015).

Eine weitere zentrale Struktur im Zusammenspiel zwischen dem Gleichgewichtssystem und der Motorik ist der untere Olivenkomplex, welcher unter anderem Efferenzen für motorische Koordination und Präzision an das Kleinhirn weiterleitet. Die *Formatio reticularis*, ein Netzwerk neuronaler Strukturen mit sowohl vegetativen Funktionen wie Atmen, Kreislauf oder Miktion als auch motorischer Steuerung, erstreckt sich vom Hirnstamm bis in das Zwischenhirn. Zwei bedeutende Bahnen sind hierbei der *Tractus reticulospinalis medialis* und *lateralis*, welche in der *Formatio reticularis* ihren Ursprung haben und sowohl inhibitorisch als auch exzitatorisch auf die Rumpf- und Halsmuskulatur einwirken. Bei einem unilateralen Auffall des Vestibularapparats ist deren Funktion gestört (Schmeißer et al., 2020).

3.3. Kleinhirn

Das Kleinhirn ist mittels drei Stielen (*Pedunculus cerebellaris superior, medius* und *inferior*) mit dem Hirnstamm verbunden. Dessen beiden Hemisphären stehen mit dem dazwischenliegenden *Vermis cerebelli* in Kontakt. Funktionell lässt sich das Kleinhirn in drei Abschnitte gliedern: Das Vestibulocerebellum, Spinocerebellum und Pontocerebellum (Schmeißer et al., 2020).

II. Literaturübersicht

Das Vestibulocerebellum umschreibt eine Region im cerebellären Cortex, welche den *Flocculus* und *Nodulus* beinhaltet. Die Purkinje-Zellen dieser Regionen sind an der Modulation des vestibulookulären Reflexes beteiligt. Weitere wichtige Regionen, die vestibuläre Informationen verarbeiten, sind *Vermis*, *Uvula* und der ventrale *Paraflocculus* (McCrea et al., 2001). Schädigungen dieser Bereiche äußern sich klinisch durch cerebelläre Ataxie, Fallneigung und Hypermetrie (Moser & Zenner, 2019).

3.4. Thalamus

Das Zwischenhirn (*Diencephalon*) beinhaltet den Thalamus, Subthalamus, Hypothalamus mit Hypophyse und den Epithalamus (Schmeißer et al., 2020).

Eine Aufgabe des Thalamus ist unter anderem die Übermittlung und Modellierung von vestibulären Informationen zum Cortex (Lopez & Blanke, 2011). Der Thalamus setzt sich aus über 100 Kerngebieten zusammen, wobei neun Kerngebiete spezifisch Projektionen der vestibulären Kerngebiete erhalten. Zu diesen zählen der ventrobasale, ventrolaterale und intralaminäre Nucleus, sowie *Corpus geniculatum laterale* und *mediale*. Neben vestibulären Afferenzen verarbeiten diese Kerngebiete auch Inputs von anderen sensorischen Organen. Im Gegensatz zu den anderen Sinnesorganen ist der Thalamus somit nicht linear verschaltet, sondern agiert als Prozessor, der multisensorielle Informationen integriert (Wijesinghe et al., 2015). Zwischen den thalamischen Kernen gibt es keine Kreuzung der Fasern auf die contralaterale Seite (Dieterich & Brandt, 2015).

3.5. Basalganglien

Die Basalganglien setzen sich aus mehreren Kernen zusammen: dem *Striatum*, dem *Nucleus accumbens* und dem olfaktorische Turbikel, dem *Globus pallidus*, der *Substantia nigra* und dem *subthalamischen Nucleus* (Fazl & Fleisher, 2018). Die Basalganglien integrieren motorische, limbische, und assoziative Signale und spielen eine entscheidende Rolle in der Planung und Ausführung einer Bewegung (Stiles & Smith, 2015).

II. Literaturübersicht

3.6. Cortex

Im Gegensatz zum visuellen oder auditiven System wird die Existenz eines primären vestibulären Cortex kontrovers diskutiert (Brandt & Dieterich, 1999; Dieterich & Brandt, 2015; Eulenburg et al., 2012; Kahane et al., 2003). Während dem Sehsinn der visuelle Cortex und dem Hörsinn die Heschl-Windung zugeordnet sind, umfassen die Gebiete der vestibulären Verarbeitung verschiedene Regionen. Dazu gehören der anteriore und posteriore parietale Cortex, die anteriore und posteriore Insula, der somatosensorische Cortex und der laterale und mediale frontale Cortex (Lopez & Blanke, 2011). Im Zentrum dieses Netzwerkes steht der parietale insuläre vestibuläre Cortex (PIVC) (Guldin & Grüsser, 1998). In Cortexarealen gibt es zwei Verbindungen zwischen den Hemisphären: zwischen den beiden Seiten des PIVC und den medialen superiotemporalen Regionen (Brandt & Dieterich, 2019; Dieterich & Brandt, 2015).

4. Vestibulookulärer Reflex

Der vestibulookuläre Reflex (VOR) beschreibt eine schnelle, kompensatorische Augenbewegung in die Gegenrichtung einer Kopfbewegung und ermöglicht dadurch eine Blickstabilisation. Die an dem Reflex beteiligten Hauptkomponenten sind der periphere vestibuläre Apparat als sensorischer Input, die vestibulären Kerne als zentraler Prozessor, das Kleinhirn als adaptiver Prozessor und die Neurone des *N. oculomotorius*, *N. trochlearis* und *N. abducens* als motorischer Output (Fetter, 2007). Die Verschaltung folgt über drei Neurone: das erste Neuron zieht vom Vestibularorgan zum vestibulären Kerngebiet, das zweite Neuron zu den Kerngebieten der Augenmuskelnerven und schlussendlich als drittes Neuron von den Kerngebieten des *N. trochlearis*, des *N. abducens* und des *N. oculomotorius* zu den Augenmuskeln (Ranalli, 2019; Reiß, 2019).

Bei einer Kopfbewegung nach rechts wird die *Cupula* in der *Ampulla* des horizontalen Bogengangs aufgrund der Trägheit nach links ausgelenkt. Dabei werden die Haarzellen der rechten Seite depolarisiert, während jene der linken Seite hyperpolarisiert werden. Dies führt zu einer Impulsübertragung an den rechten vestibulären Nerv, welcher das Signal an den ipsilateralen superioren und medialen Vestibulariskern und das Kleinhirn weiterleitet. Von dort aus werden die Informationen über den medialen longitudinalen

II. Literaturübersicht

Faszikulus zu den rechten Okulomotoriuskern und zum linken Abducenskern übertragen. Dadurch kontrahiert der ipsilaterale *Musculus (M.) rectus medialis* und der contralaterale *M. rectus lateralis*, wodurch eine Augenbewegung nach links ausgeführt wird (Khan & Chang, 2013). Es werden okulomotorische, perzeptive und posturale Informationen integriert. Bei einer Schädigung des Reflexbogens manifestiert sich ein Nystagmus (Hopf, 2006; Reiß, 2019).

5. Vestibulospinaler Reflex

Die Körperhaltung wird mit Hilfe des vestibulospinalen Reflexes (VSR) aufrechterhalten. Efferente vestibulare Informationen werden mit visuellen, propriozeptiven und somatosensorischen Informationen im zentralen Nervensystem (ZNS) bewertet und abgeglichen. Die Antwort erfolgt über den ipsilateralen *Tractus vestibulospinalis lateralis* (LVST) und *medialis* (MVST) im Rückenmark an die Muskulatur: Der MVST steuert hierbei die Muskulatur des Halses an, der LVST zieht weiter und endet in allen Abschnitten des Rückenmarks (Clarke, 2007).

6. Relevante anatomische Unterschiede von Ratte zu Mensch

Nagetiere weisen einige anatomische Unterschiede zum Menschen auf (Abb. 2): Ein markanter Unterschied stellt die *Arteria (A.) stapedia* dar, welche sich beim Menschen in der embryonalen Entwicklung in der zehnten Woche *in utero* zurückbildet (Hitier et al., 2013). Bei Nagetieren persistiert die *A. stapedia*, sie ist ein Abkömmling der *A. carotis intera* und versorgt die Meningen, Orbita und den Bulbus (Albiin et al., 1983; Hitier et al., 2013). Die *A. stapedia* befindet sich im Mittelohr und liegt dem Promontorium auf, bevor sie durch den Stapesbogen zieht (Hitier et al., 2016).

II. Literaturübersicht

Ein weiterer anatomischer Unterschied zwischen Ratte und Mensch betrifft die Ausrichtung des lateralen Bogengangs. Dieser liegt bei der Ratte mehr dorsal, kaudal und medial, wodurch er –im Gegensatz zum Menschen- nicht vom Mittelohr sichtbar ist. Zudem ist der direkte Zugang zur anterioren und lateralen Ampulle durch die Lage des Nervus facialis eingeschränkt (Hitier et al., 2016).

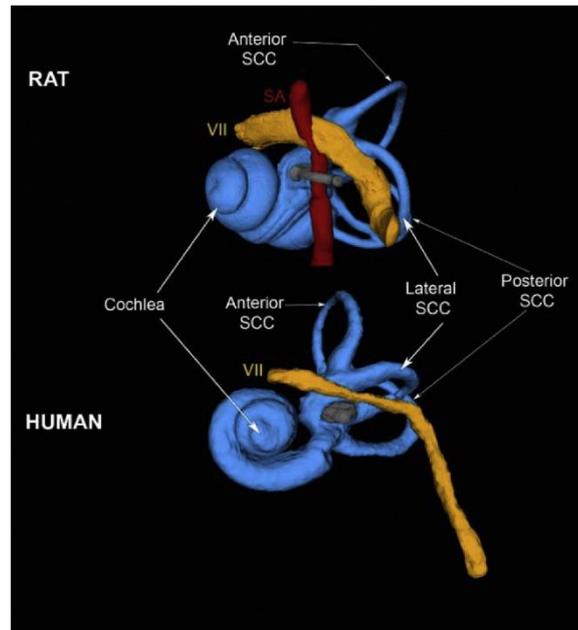


Abbildung 2: Morphologie des Labyrinths von Ratte und Mensch im Vergleich. Der N. facialis (VII, orange) zieht bei der Ratte durch einen Bogen, welcher von der A. stapedia gebildet wird. Bild aus Hitier et al. 2016

7. Schwindelarten

Traditionell wird der Schwindel in Formen mit einem zentralen und peripheren Ursprung eingeteilt. Die klare Abgrenzung zwischen zentral und peripher gestaltet sich jedoch schwierig, da bei einer Störung häufig der VOR beeinträchtigt ist, welcher periphere (Augenmuskel, Labyrinth, *N. vestibularis*) wie auch zentrale Anteile (*Nucleus vestibularis*) des vestibulären Systems verbindet (Obermann, 2013; Walther, 2005). Dennoch wird hier aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit die traditionelle Einteilung beibehalten und die Unterscheidung zwischen Schwindelsyndromen mit zentralem und peripherem Ursprung fortgeführt (Tab. 1).

II. Literaturübersicht

Neben dem Ursprung kann der Schwindel auch in seiner Art unterschieden werden: Dauerschwindel vom Typ I ist charakterisiert durch akuten, starken Schwindel, welcher nach einem initialen Peak allmählich abklingt. Dauerschwindel des Typs II weist eine wechselnde moderate Intensität auf, während Attackenschwindel nur für einige Minuten bis maximal Stunden intermittierend auftritt und in der Intensität variiert (Fetter et al., 2016).

Tabelle 1: Vergleich der Schwindelsymptomatik zentralen und peripheren Ursprungs (nach Karatas 2008)

	zentral	peripher
Übelkeit	keine/ mild	stark
Bewegungsillusionen	weniger	mehr
Stärkere Symptome bei Kopfbewegung	nein	ja
Neurologische Symptome	häufig	selten
Imbalance	stark	mild bis moderat
Gehörverlust	selten	häufig
Oszillopsie	stark	mild
Erholung	Monate oder länger	Tage bis Wochen

7.1. Periphere Schwindelformen

7.1.1. Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV)

Solche Attacken, wie zuvor beschrieben, treten beispielsweise beim benignen peripheren paroxysmalen Lagerschwindel (BPPV) auf. Als eine der häufigsten Schwindelformen dauert dieser wenige Sekunden bis einige Minuten und wird durch eine Veränderung der Körperposition relativ zur Schwerkraft ausgelöst. Die Ursache dafür liegt in degenerierten Otokonien, welche sich von den Makulaorganen lösen und sich in den semizirkulären Kanälen frei bewegen. In etwa 90 % der Fälle ist der posteriore

II. Literaturübersicht

und zu nur 5-10 % der horizontale Bogengang betroffen, während freie Otokonien im anterioren Bogengang sehr selten auftreten und auf einen nicht erfolgreichen Repositionsversuch zurückzuführen sind. Diese Repositionsversuche der Otokonien stellen den Goldstandard in der Therapie dar, jedoch sollte die exakte Lokalisation der versprengten Otokonien bekannt sein, um eine erfolgreiche Behandlung gewährleisten zu können (Cole & Honaker, 2022; Kim et al., 2021; Strupp et al., 2015).

7.1.2. Morbus Menière

Beim Morbus Menière hält der Schwindel mehrere Minuten bis Stunden an. Zusätzlich leiden Betroffene an einem audiometrisch sichtbaren Hörverlust unter 2000 Hertz (Hz) und an einem fluktuierenden Tinnitus. Die Pathogenese ist bislang nicht vollständig geklärt, jedoch geht man von einem endolymphatischen Hydrops aus, der die Homöostase des Innenohrs stört (Hoskin, 2022; Strupp et al., 2015; Strupp et al., 2020). Die Therapie zielt auf eine Reduktion der Attacken ab und umfasst diätetische Anpassungen, Diuretika, systemische Steroide und Betahistin. Sollte dies keinen Erfolg bringen, kann eine intratympanische Injektion von Gentamicin oder Steroiden vorgenommen werden. Allerdings besteht nach mehrmaliger Gentamicininjektion das Risiko eine Hörbeeinträchtigung hervorzurufen. Sowohl die vestibulären Zellen vom Typ I als auch das Neuroepithel der Cochlea atrophieren nach Injektion. Sollten auch diese Behandlungsmöglichkeiten die Symptomatik nicht lindern, kann eine chirurgische Labyrinthektomie oder vestibuläre Neurektomie durchgeführt werden, wobei eine Labyrinthektomie die älteste chirurgische Methode zur Behandlung darstellt (Hoskin, 2022; Magnan et al., 2018). Der therapeutische Effekt beruht auf zentralen Kompensationsmechanismen, die nach der Durchtrennung des Nervs aktiviert werden und die Patienten unter statischen Bedingungen symptomfrei machen (Perez et al., 2005).

7.1.3. Neuritis vestibularis/ Akute unilaterale Vestibulopathie

Laut eines Consensus Statements des Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society aus dem Jahr 2022 wird eine akute unilaterale Vestibulopathie (Synonym: vestibuläre Neuritis) als akuter unilateraler Verlust der

II. Literaturübersicht

vestibulären Funktion ohne zentralnervöse oder auditive Symptome definiert (Strupp & Bisdorff et al., 2022).

Folgende Diagnosekriterien müssen demnach erfüllt sein:

1. Akuter oder subakuter Beginn ununterbrochenen Drehschwindels oder Nicht-Drehschwindels mit moderater bis hoher Intensität; Symptome für mind. 24 Stunden
2. Spontaner peripherer vestibulärer Nystagmus
3. Eindeutiger Beweis eines einseitig reduzierten VOR
4. Keine akuten auditiven Symptome (z. B. Hörverlust, Tinnitus, Otagie)
5. Keine akuten zentralnervösen Anzeichen: keine zentralen okulomotorische oder vestibuläre Anzeichen, keine Kopfschiefhaltung, kein Blickrichtungsnystagmus
6. Keine andere zugrunde liegende Erkrankung oder Störung (Strupp & Bisdorff et al., 2022).

Nach einer unilateralen Deafferentierung des *N. vestibularis* tritt ein akuter, isolierter und spontaner Schwindel auf. Klinisch stehen Symptome wie spontaner horizontal-torsioneller Nystagmus, eine Tendenz zum Fall auf die lädierte Seite und Übelkeit im Vordergrund (Dieterich & Eckhardt-Henn, 2004; Strupp & Magnusson, 2015). Die Ätiologie ist unklar, die Theorien reichen von einer systemischen viralen Infektion, einer Reaktivierung des Herpes Simplex Virus I (HSV-1), einer Autoimmunreaktion bis zu einer mikrovaskulären Ischämie (Goddard & Fayad, 2011; Jeong et al., 2013; Le et al., 2019). Die Behandlung erfolgt symptomatisch und kausal, sowie physikalisch durch stabilisierende Körperübungen. Medikamentös erhalten die Patienten Antiemetika und Antivertiginosa, wobei die Anwendung von Steroiden aufgrund mangelnder Studien zur klinischen Relevanz kontrovers diskutiert wird (Strupp et al., 2015; Strupp et al., 2020).

7.2. Zentraler Schwindel

Bei einer zentralen Schwindelsymptomatik befindet sich das zugrundeliegende Problem in den Vestibulariskernen, im Vestibulozerebellum, im Hirnstamm, im Rückenmark oder im Cortex. Typische Symptome sind eine schwerwiegende Imbalance, zentraler Nystagmus und gelegentlich zentralneurologische Anzeichen. Übelkeit und Bewegungsillusionen sind seltener (Karatas, 2008). Eine der wichtigsten Strukturen, die

II. Literaturübersicht

bei zentralem vestibulären Schwindel geschädigt werden kann, ist der VOR. Dabei äußert sich das Krankheitsbild neben den okulomotorischen Symptomen auch mit Störungen der Wahrnehmung und der Haltungsregulation (Strupp, Brandt & Dieterich, 2022).

7.2.1. Vestibuläre Migräne

Als eine der häufigsten rezidivierenden Schwindelerkrankungen äußert sich die vestibuläre Migräne in Form von mehreren Minuten bis einigen Tagen anhaltenden Attacken. Neben Schwindel treten zudem pulsierende Kopfschmerzen, Photo- und Phonophobie und visuelle Auren auf (Strupp et al., 2015). Die Krankheit betrifft bis zu fünf Mal öfter Frauen als Männer und wird im Schnitt 8,4 Jahre nach dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert. Bei Kindern ist sie mit 39 % Prävalenz sogar die häufigste Form von Schwindelerkrankungen. Die Pathophysiologie ist noch nicht gänzlich geklärt, vermutet wird eine gleichzeitige Aktivierung vestibulärer und kranial-nozizeptiver Bahnen, wobei auch eine genetische Komponente beteiligt sein könnte. Aufgrund des Mangels an randomisierten klinischen Studien basiert die Therapie der vestibulären Migräne auf Expertenmeinung, Anekdoten und empirischen Studien. Bei Attacken empfiehlt sich eine symptomatische Behandlung mit Dimenhydrinat oder Benzodiazepinen als Antiemetika und Glukokortikoiden (Methylprednisolon) um eine länger andauernde Attacke zu unterbrechen. Bei schweren Attacken können prophylaktische Medikamente wie beispielsweise Propranolol, Topirama oder Flunarizine angewendet werden (Dieterich et al., 2016; Lempert & Brevern, 2019).

8. Erkrankungen mit vestibulären Defiziten in der Veterinärmedizin

Laut einer britischen Studie leiden 8 von 10 000 Hunde in Großbritannien an einer vestibulären Erkrankung, wobei King Charles Spaniels, Springer Spaniels und Französische Bulldoggen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit daran erkranken als Mischlingshunde (französische Bulldogge odds ratio = 4,81 – 17,76; King Charles Spaniel OR = 2,52 – 9,78). Die klinischen Anzeichen sind vergleichbar mit den humanen

II. Literaturübersicht

Symptomen, nur treten neben Nystagmus, Ataxie und Erbrechen auch eine Kopfschiefhaltung (69,82 %) und Otitis externa (15,67 %) auf (Radulescu et al., 2020).

8.1. Periphere Vestibulärerkrankungen

Bei peripheren Vestibulärerkrankungen sind die Hunde bei vollem Bewusstsein, sie zeigen einen ataktischen Gang und Kopfschiefhaltung. Haltungs- und Stellreaktionen sowie Korrekturreaktionen sind normal. Die Kopfnerven mit Ausnahme von VII sind nicht beeinträchtigt, es kann jedoch ein Horner-Syndrom auftreten. Der Nystagmus zeigt sich horizontal und positional konstant, er kann eventuell auch rotatorisch sein. Eine Fazialislähmung ist ipsilateral möglich (Kohn et al., 2017; Kornberg et al., 2017).

8.1.1. Idiopathisches/ geriatrisches Vestibularsyndrom

Das idiopathische geriatrische Vestibularsyndrom kommt bei großrassigen Hunderassen vor, es sind vorwiegend ältere Hunde betroffen. Es tritt perakut auf und die Hunde zeigen ein hochgradig ataktisches Gangbild, horizontalen oder torsionellen Nystagmus, Erbrechen und Verwirrtheit (Kohn et al., 2017; Kornberg et al., 2017). Ätiologisch kommt vermutlich eine Störung der Endolymphe im Vestibularorgan in Frage, jedoch wird auch eine ähnliche Ätiologie wie beim benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel des Menschen diskutiert, wo versprengte Otokonien diese vestibulären Symptome auslösen (Kohn et al., 2017; Kornberg et al., 2017; Kraeling, 2014). Die Erkrankung kann symptomatisch mit Antiemetika wie Maropitant, Antivertiginosa wie Dimenhydrinat sowie Rehydrierung bei dehydrierten Patienten in ruhiger Umgebung behandelt werden. Beruhigungsmittel wie Benzodiazepine sind bei aufgeregten Hunden indiziert, allerdings kann dies die posturale Balance abrupt verschlechtern (Jang et al., 2020; Kohn et al., 2017; Kornberg et al., 2017). Die Symptome können sich jedoch innerhalb weniger Wochen spontan verbessern, eine leichte Kopfschiefhaltung bleibt dennoch meistens bestehen (Thomas, 2000).

8.1.2. Otitis media/ interna, Labyrinthitis

Die häufigste Ursache für eine vestibuläre Symptomatik bei Kleintieren ist neben idiopathischen geriatrischen Vestibularsyndrom eine *Otitis media* bzw. *interna*, welche

II. Literaturübersicht

sich häufig sekundär zu einer *Otitis externa* entwickelt. Prädisponierende Faktoren sind Hunderassen mit rassetypischen Pinnaeformen (z. B. Schlappohr beim Spaniel) und die (enge) Form des externen Ohrkanals (z. B. Französischen Bulldogge, Spaniel etc.). Zu den primären Ursachen von *Otitis externa* zählen Infektionen mit Ektoparasiten (Ohrmilben), allergische Reaktionen, Fremdkörper und Neoplasien. Diese führen oft zu sekundären Infektionen, die sich in das Mittelohr und Innenohr ausdehnen. Oftmals werden bakterielle Erreger wie *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Pasteurella spp.* und *Proteus mirabilis* nachgewiesen. Auch eine aufsteigende Infektion aus dem Pharynx in die eustachische Röhre sowie eine hämatogene Infektion sind möglich. Bei der Katze treten beispielsweise auch nasopharyngeale Polypen auf. Die Diagnose kann durch Otoskopie, Bakteriologie, Parasitologie und bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) gestellt werden. Eine Behandlung sieht zuerst eine wochenlange Antibiotikagabe nach Resistenztest vor. Falls dies keine Wirkung zeigt, kann eine Ablation des vertikalen Gehörgangs mit einer anschließenden Bullaosteotomie durchgeführt werden (Fossum, 2009; Kent et al., 2010).

8.1.3. Kongenitales Vestibularsyndrom

Das kongenitale Vestibularsyndrom tritt in reinrassigen Hunden wie Dobermann, Beagle oder Cocker Spaniel auf. Da die Symptome schon zu Geburt auftreten oder sich nach einigen Wochen entwickeln, können die Tiere die vestibulären Defizite gut kompensieren. Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt, es wird jedoch eine Degeneration der Stria vascularis der Sinneszellen vermutet. Es gibt keine kausale Therapie (Kohn et al., 2017; Kornberg et al., 2017; Rossmeisl, 2010).

8.2. Zentrale Vestibularerkrankungen

Zentrale Vestibularerkrankungen äußern sich vor allem durch Bewusstseinsstörungen. Die Tiere sind apathisch bis komatös und die Untersuchung der kranialen Nerven (V-XII) weist Abweichungen auf. Im Gegensatz zu den Erkrankungen peripheren Ursprungs sind die Haltungs- und Stellreaktionen bei zentraler Ätiologie anormal und die Korrekturreaktion verzögert. Neben vestibulärer Ataxie und Kopfschiefhaltung zeigen

II. Literaturübersicht

die Tiere ebenfalls einen Nystagmus, der jedoch vertikal, torsionell und positional wechselnd erscheint (Kohn et al., 2017; Kornberg et al., 2017).

8.2.1. Staupe

Das zu den Paramyxoviren gehörende Canine Staupevirus verursacht bei Hundartigen eine schwerwiegende systemische Erkrankung mit Fieber, respiratorischen, gastrointestinalen und neurologischen Symptomen (Martella et al., 2008). Die Welpen erkranken meist im Alter von drei bis sechs Monaten nach dem Verlust der schützenden maternalen Antikörper. Hunde mit unzureichender Immunität zeigen deshalb bei Erkrankung unspezifische Symptome wie Erbrechen, Diarrhoe, Myoklonien, Konjunktivitis, aber auch vestibuläre Symptome wie Kopfschiefhaltung, Nystagmus, Kreisbewegungen oder Strabismus. Langfristig treten nach dem Zahnwechsel Zahnschmelzhypoplasien auf, welche unter dem Begriff „Staupegebiss“ zusammengefasst werden und pathognomisch für diese Erkrankung sind. Adulte Hunde mit einer verzögerter Immunantwort trotz Impfung entwickeln meistens eine chronische Enzephalomyelitis, die mit progressiver Ataxie und vestibulären Defiziten einhergeht (Hagendorf, 2015; Thomas, 2000). Eine Diagnose ist mittels Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR) möglich, wobei ein negatives Ergebnis eine Erkrankung nicht ausschließt (Hagendorf, 2015). Die Behandlung zielt darauf, sekundäre bakterielle Infektionen zu verhindern, dennoch ist eine präventive Immunisierung mittels Vakzination zu bevorzugen. Aufgrund der lang anhaltenden maternalen Antikörpern, welche eine aktive Immunisierung verhindern können, wird ein mehrmaliges Impfen der Welpen empfohlen, inklusive Auffrischungsimpfungen alle drei Jahre (Martella et al., 2008).

8.2.2. Granulomatöse Meningoenzephalomyelitis

Diese idiopathische Entzündung des ZNS betrifft vorwiegend adulte Hunde und kleine Hunderassen. Die Tiere zeigen typische zentralnervöse Symptome wie Apathie bis Stupor, Kopfschiefhaltung, Nystagmus, ataktisches Gangbild und auch Ausfälle der kranialen Nerven. Bei der disseminierten Form beginnen die Symptome akut und halten 1-8 Wochen an. Die Ätiologie ist wiederum unbekannt, es wird eine immunbedingte

II. Literaturübersicht

Ursache vermutet. Zur Diagnosestellung sollte eine infektiöse Ätiologie ausgeschlossen werden. Oft sind eine erhöhte Proteinkonzentration und eine mononukleäre Pleozytose in der zerebrospinalen Flüssigkeit nachweisbar, wohingegen eine genaue Diagnose nur histopathologisch gestellt werden kann. Die Hunde sprechen auf tägliche Prednisolgabe (1-2 mg/kg) gut an, gelegentliche Rückfälle sind jedoch zu erwarten (Kornberg et al., 2017; Thomas, 2000).

8.2.3. Feline Infektiöse Peritonitis (FIP)

Auch eine Infektion mit FIP kann vestibuläre Symptome bei Katzen auslösen: Durch eine überschießende Immunantwort auf Coronaviren können zwei Formen auftreten, die feuchte (effusive) Form und die parenchymatöse (trockene) Form. Letztere geht oft mit neurologischen Symptomen einher, wobei das Vestibularorgan häufig betroffen ist (Thomas, 2000). Die Tiere zeigen neben Inappetenz, Lethargie, Tetra- und Paraparese sowie Gewichtsverlust auch Ataxie, Nystagmus und Kopfschiefhaltung. Diese vestibulären Symptome resultieren aus einer Vergrößerung des vierten Ventrikels, welcher den Hirnstamm dorsal und das Kleinhirn ventral komprimiert (Crawford et al., 2017).

8.2.4. Systemmykosen

Die häufigste Systemmykose in deutschsprachigen Ländern wird von *Aspergillus* hervorgerufen. Die disseminierte Form tritt bei Manifestation im ZNS mit Vestibularsyndrom, Parese und Ataxie auf. Auch Pilze der Gattung *Cryptococcus* und *Candida* verursachen -neben neuronalen Ausfallserscheinungen- ein Vestibularsyndrom. Die Diagnose kann mittels bildgebender Verfahren in Verbindung mit histologischen und kulturellen Erregernachweis gestellt werden. Die Behandlung erfolgt durch Itrakonazol oder Ketoconazol (Bauer, 2017).

8.2.5. Toxoplasmose/ Neosporose

Toxoplasma gondii und *Neospora caninum* sind intrazelluläre Protozoa, welche beim Hund und bei der Katze klinisch sehr ähnliche Krankheiten auslösen. Toxoplasmen besitzen zoonotisches Potential (Deplazes, 2017; Thomas, 2000). Die Welpen stecken

II. Literaturübersicht

sich transplazentär durch subklinisch infizierte Mütter an, adulte Tiere nehmen die Oozysten oral auf (Deplazes, 2017; Dubey, 1991). Schwerwiegende Verläufe mit hoher Mortalität werden bei unter einem Jahr alten Tieren beschrieben (Deplazes, 2017). Paraparese als das klinisch häufigste Symptom entsteht durch die in verschiedenen Geweben liegenden Tachyzoiten. Außerdem stehen Encephalomyelitis, Myositis und Dermatitis im Vordergrund, vestibuläre Dysfunktionen können aber auch auftreten (Cantile & Arispici, 2002). Der Nachweis erfolgt mit der Identifizierung des Parasiten in Geweben, mittels paariger Serumproben mit erhöhten IgG Antikörperkonzentrationen (vier Mal höherer Wert) beim Hund oder erhöhten IgM Antikörpern bei der Katze im Serum oder in zerebrospinaler Flüssigkeit. Die Therapie erfolgt mit Clindamycin über vier Wochen, auch über eine Kombination aus Trimethoprim, Sulfadiazine und Pyrimethamine wird berichtet. Bereits nach zwei Wochen Therapie können die Symptome nachlassen (Thomas, 2000).

8.2.6. Intoxikationen

Es gibt zahlreiche Medikamente, welche systemisch angewendet ototoxisches Potential besitzen. Bei den Antibiotika kommen beispielsweise Aminoglykoside in Frage, die gegen gramnegative Bakterien angewendet werden. Aminoglykoside kommen bei Septikämien oder Infektionen systemisch in Einsatz, bei Ohrinfektionen werden diese topisch aufgetragen. Durch die exzessive Produktion von freien Sauerstoffradikalen werden die vestibulären und cochleären Haarzellen geschädigt. Auch das Zytostatikum Cisplatin schädigt durch die Bildung von freien Sauerstoffradikalen, wodurch das endocochleäre Potential verändert wird, welches wiederum den N. vestibularis beeinträchtigt. Diese Effekte von Aminoglykosiden und Cisplatin können durch den Einsatz von Antioxidantien abgeschwächt werden, bei Cisplatin scheint aber auch die Wirkung auf neoplastische Zellen vermindert zu werden. Ebenso besitzt das am häufigsten angewendete Schleifendiuretikum Furosemid ototoxisches Potential, jedoch sind die Symptome im Gegensatz zu Aminoglykosiden und Cisplatin vorübergehend (Oishi et al., 2012). Auch die topische Applikation von zweiprozentiger Chlorhexidinlösung kann ototoxische Effekte auslösen, ebenso Ohrspülungen aufgrund

II. Literaturübersicht

von Otitiden, weil dadurch Bakterien in das Mittelohr geschwemmt werden können (Kent et al., 2010).

9. Neurektomie: Geschichte, Beschreibung OP-Techniken beim Mensch

Wie bereits beschrieben ist die Neurektomie eine Behandlungsmethode bei Morbus Menière und wird angewendet, wenn andere Therapien nicht ansprechen. Die erste Neurektomie wurde bereits 1889 von Fedor Krause an einem Patienten mit Tinnitus durchgeführt. Charles Harrison Frazier übernahm diesen Ansatz und war der erste, welcher mit einem posterioren Zugang über die Fossa den *N. vestibulocochlearis* eines an Morbus Menière leidenden Patienten durchtrennte. 1931 gelang es Kenneth McKenzie nur den vestibulären Part des Nerven zu kappen. Ab 1961 wurde die Operation durch den Einsatz von Mikroskopen erleichtert: William F. House, ein Pionier der Neurootologie, durchtrennte erstmals den vestibulären Nerv in einem mikrochirurgischen Setting. Mit der Zeit entwickelten sich verschiedene Herangehensweisen, beispielweise der sigmoidale, subokzipitale, translabyrinthärer oder retrolabyrinthärer Zugang oder der mittlere Fossa Zugang (Cisneros Lesser, 2017; Thomsen et al., 2000). Seit 1989 wird üblicherweise eine Kombination aus retrolabyrinthären und retrosigmoidalen Zugang durchgeführt (Perez et al., 2005).

Bei dem retrosigmoidalen Zugang wird der Schädel in der retromastoidalen Region und die darunterliegende Dura mater eröffnet. Das Kleinhirn wird beiseitegeschoben, um die cerebello-medulläre Zisterne freizulegen und die kranialen Nerven (IX, X und XI) darzustellen. Etwas mehr rostral in der Nähe des Meatus acusticus internus befinden sich der *N. facialis* und *N. vestibulocochlearis*. Der vestibuläre Anteil des VIII. Gehirnnervs unterscheidet sich farblich vom cochleären, da er etwas grauer erscheint. Mittels eines Mikrodissektors wird der *N. vestibularis* durchtrennt, der cochleäre Anteil bleibt dabei unbeschädigt. Die post-operativen Komplikationen sind sehr gering, es können beispielsweise Wundinfektionen oder eine transiente Fazialisparese auftreten (Li & Lai, 2008).

10. Neuronale Plastizität

Neuronale Plastizität ist die Fähigkeit des Gehirns sich sowohl strukturell als auch funktionell an einen Stimulus oder eine Läsion (z. B. eine Verletzung) anzupassen (Bernhardi et al., 2017). Strukturell bedeutet, dass sich die neuronalen Verbindungen neu organisieren, während sich bei funktioneller Plastizität die Verarbeitung des Inputs anstatt in dem beschädigten Areal in einem unbeschädigten Gehirnareal ereignet (Grafman, 2000; Mateos-Aparicio & Rodríguez-Moreno, 2019).

Lange hielt sich die Annahme, dass das Gehirn am Ende der Entwicklung ein unveränderbares Gebilde ist, welches im Erwachsenenalter keine neuen Neurone bilden kann (Bernhardi et al., 2017).

Eine der berühmtesten und ersten Theorien zur Neuroplastizität stammt aus den 1950er Jahren und wurde von Donald Olding Hebb aufgestellt. Laut seiner Theorie kommt es darauf an, wie oft ein Neuron mit einem anderen agiert. Wenn dies oft der Fall ist, reagieren diese auch öfter miteinander und die Synapse wird dadurch gestärkt:

“When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased. The most obvious and I believe the most probable suggestion concerning the way in which one cell could become more capable of firing another is that synaptic knobs develop and increase the area of contact between the afferent axon and efferent soma (...).” (Hebb, 1950)

Hebb basierte seine Theorie auf Beobachtungen, während Hubel und Wiesel 20 Jahre später ihre Annahmen mit Experimenten an Tieren überprüften: Sie nähten wenigen Wochen alten Katzenwelpen ein Auge zu und öffneten es nach drei Tagen wieder. Im visuellen Cortex konnten sie einen Abfall an Zellen feststellen, die von dem vorher beeinträchtigten Auge angesteuert wurden. An adulten Katzen, welche die gleiche Intervention erfuhren, konnten sie diese Effekte nicht feststellen. Daraus schlossen sie, dass es eine kritische Periode der „hohen Empfänglichkeit“ („high susceptibility“) gegenüber unilateraler visueller Deprivation zwischen der vierten und achten

II. Literaturübersicht

Lebenswoche gibt, welche ungefähr drei Monaten nach Geburt endet (Bernhardi et al., 2017; Hubel & Wiesel, 1970).

Diese Theorie der Neuroplastizität in der „kritischen Periode“ wurde von Michael Merzenich angezweifelt, welcher auch bei adulten Tieren plastische Vorgänge zur Kompensation im Gehirn nachwies: Sie durchtrennten den *N. medianus* der Hand von Nachtaffen (*Aotus trivirgatus*) und Totenkopffaffen (*Saimuri sciureus*) und kartierten mittels Mikroelektroden die kutane Abbildung verschiedener Regionen, welche von diesem Nerv innerviert wurden, im somatosensorischen Cortex vor und nach der Läsion. Erstaunlicherweise reorganisierte sich der Cortex nach der Läsion. So konnte die bislang herrschende Annahme widerlegt werden, dass sich das Gehirn nur in der Entwicklung verändert. Es konnte neuronale Plastizität auch bei adulten Individuen nachgewiesen werden (Bernhardi et al., 2017; Merzenich et al., 1984).

Tatsächlich werden täglich um die 700 neue Neurone in die bestehenden Netzwerke integriert, vor allem im Hippocampus und im Striatum. Diese Neurone entstehen aus neuronalen Stammzellen, welche zugleich proliferative Zellen und multipotente Zellen sind, die sich durch Zellteilung selbst erneuern und drei Zelllinien (Neurone, Astrozyten und Oligodendrozyten) bilden können (Hitier et al., 2016; Niklison-Chirou et al., 2020; Ribeiro & Xapelli, 2021).

11. Vestibuläre Plastizität

Vestibuläre Plastizität wird durch Verbindungen der Typ-I-Neurone und Interneurone ermöglicht, welche die vestibulären Kerne beider Seiten miteinander verbinden. Nach einem einseitigen Vestibularisausfall entsteht ein „Tonusungleichgewicht“. Durch die Kommissurverbindungen der Vestibulariskerne findet jedoch weiterhin ein beidseitiger Informationsaustausch statt. Mit der Zeit kann die nicht betroffene Seite das Tonusungleichgewicht ausgleichen, dies findet aber auf einem niedrigeren Niveau statt. Zusätzlich werden propriozeptive und optische Afferenzen vermehrt gestärkt (Hamann, 2009).

Während die Vestibulariskerne die statischen Defizite (bei Stillstand des Patienten) komplett kompensieren können, werden die dynamischen Defizite (bei Bewegung von Kopf und/oder Körper im Raum) vom Großhirn ausgehend nur teilweise kompensiert.

II. Literaturübersicht

Der Prozess der Kompensation erfolgt bei statischen Defiziten schneller, während die dynamischen Defizite einen längerfristigen Lernprozess erfordern. Interessanterweise benötigen Menschen im Vergleich zu Tieren deutlich länger bei der statischen Kompensation (drei Monate bis ein Jahr bei Menschen, eine Woche bei Ratten, sechs Wochen bei Katzen). Die Kompensation erfolgt nach Prinzipien der Restoration, Adaptation und Habituation. Bei der Restoration wird die ursprüngliche Funktion wieder vollständig hergestellt. Durch neue Handlungsmechanismen („new operating modes“) werden die fehlenden vestibulären ersetzt, einerseits durch Verhaltensanpassung, andererseits durch die vermehrte Integration anderer sensorischer Organe. Zuletzt wird bei der Habituation die Asymmetrie unterdrückt (Lacour et al., 2016).

11.1. Vestibuläre Neurogenese

Tighilet et al. konnten eine Neurogenese GABA-erger Neurone nach unilateraler Neurektomie zeigen (Tighilet et al., 2007). In einer Folgestudie bewiesen sie zusätzlich, dass die neugebildeten Neurone in den Plastizitätsmechanismen nach vestibulärer Läsion direkt miteingebunden wurden. Bei Tieren, welchen eine antimitotische Substanz in den vierten Gehirnvtrikel unmittelbar postoperativ infundiert wurde, stellten sie keine Zellproliferation im vestibulären Kerngebiet fest. In der Folge waren Haltung und Fortbewegung deutlich schlechter als in der Kontrollgruppe. Die ersten drei Wochen nach unilateraler vestibulärer Neurektomie (UVN) scheint eine kritische Phase der Kompensation zu sein, die von Neuroplastizitätsmechanismen geprägt ist (Dutheil et al., 2009).

Interessanterweise scheint die Art der Läsion eine wichtige Rolle zu spielen: In einer rezenten Vergleichsstudie mit unilateraler Labyrinthektomie (UL) und chemischer reversibler Blockade des *Nervus vestibularis* mittels Tetrodotoxin (TTX) konnten die soeben beschriebenen Effekte der vestibulären Kompensation nur bedingt gezeigt werden: Bromdesoxyuridin-positive (BrdU+) Zellen stiegen postoperativ bei UVN sprunghaft und signifikant an, während bei UL, TTX-induzierter Vestibulopathie oder Kontrolltieren kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Eine Voraussetzung der Neurogenese könnte die Entzündungsreaktion nach plötzlicher Deafferentierung des Nervs sein. Die darauf einsetzende schnelle Degeneration (auch

II. Literaturübersicht

Waller'sche Degeneration genannt) bedingt hohe Konzentrationen pro- und antiinflammatorischer Moleküle, welche Zellproliferation, -migration, -differenzierung, -überleben und die Integration der neuen Zellen in bestehende neuronale Netzwerke fördern (Dutheil et al., 2011; Tighilet & Chabbert, 2019). Grundsätzlich müssen drei Voraussetzungen gegeben sein, damit adulte Neurogenese in den vestibulären Kerngebieten stattfinden kann:

1. Das reduzierte Level der Erregbarkeit des deaffertierten vestibulären Milieus
2. Das Vorhandensein des brain derived neurotrophic factor (BDNF)
3. Das Vorhandensein von inflammatorischen Faktoren und dementsprechend kein Einsatz von anti-inflammatorischen Substanzen (Tighilet & Chabbert, 2019).

Die Symptome eines akuten vestibulären Syndroms verbessern sich aufgrund zentraler vestibulärer Kompensationsmechanismen über Tage bis Wochen (Lacour et al., 2016). Mittels Positronenemissionstomographie (PET) lassen sich die adaptiven Mechanismen nachvollziehen, indem bestimmte Gehirnareale und Mechanismen identifizierbar werden, die in der Neuroplastizität eine Rolle spielen (Grosch et al., 2021b; Zwergal et al., 2016; Zwergal et al., 2022).

Nicht nur können sich in den vestibulären Kerngebieten neue Neurone bilden, sondern es findet auch eine Restoration der Verbindungen zwischen Scarpa's Ganglion, *Utriculus* und *Sacculus* nach deren Trennung statt: Travo et al. zeigten dies in einem Experiment mit postnatalen, jung-adulten und adulten Ratten und Mäusen, denen die vestibulären Endorgane und das Scarpa Ganglion entfernt wurden. Diese Organe wurden co-kultiviert. Es zeigte sich ein Auswachsen von Neuriten vom Scarpa Ganglion ausgehend zu dem sensorischen Epithel des Vestibularapparats, welche schließlich Bouton-Kontakte zu den utrikulären Haarzellen und Calyx-Kontakte zu den Zellen der *Crista ampullaris* formten (Travo et al., 2012).

12. Akute unilaterale Vestibulopathien im Versuchstiermodell

Um eine akute unilaterale Vestibulopathie im Versuchstier hervorzurufen gibt es drei Möglichkeiten: die chemische Labyrinthektomie, die chirurgische Labyrinthektomie und die Neurektomie (Tab. 2).

12.1. Unilaterale Labyrinthektomie (UL)

Die unilaterale Labyrinthektomie (UL) ist ein Modell für progressive und partielle Deafferentierung, beispielsweise durch ototoxische Medikamente (Dutheil et al., 2011). Bei dieser Operationsmethode wird das vestibuläre Endorgan zerstört. Eine Möglichkeit hierbei ist ein Zugang über das ovale Fenster und die Entfernung des Vestibulums durch Kürettierung mittels Dentalhaken und Absaugung (Cass & Goshgarian, 1990; Cirelli et al., 1996; Kasri et al., 2004). Die Läsion ist präganglionär, also vor dem Ganglion scarpae, außerdem wird die Cochlea geschont. Es findet keine Degeneration der afferenten Fasern des *N. vestibularis* statt und im Verhaltensscoring zeigen die Tiere eine kürzere Erholungsphase als nach einer Neurektomie (Simon et al., 2020).

12.2. Chemische unilaterale Labyrinthektomie (cUL)

Sodium-Arsanilat (Atoxyl) weist nachweislich ototoxische Eigenschaften auf. Nach einer subkutanen Injektion konnte eine Degeneration der Typ-I-Haarzellen der Cristae ampullares beobachtet werden, außerdem wiesen die Haarzellen keine Mikrovilli an ihren Zelloberflächen auf (Anniko & Wersäll, 1977). Aufgrund der systemischen Intoxikation der Tiere und den damit einhergehenden Nebenwirkungen wurde die Methode der chemischen Labyrinthektomie (cUL) weiterentwickelt und die Haarzellen nur mehr lokal geschädigt: Durch eine transtympanische Injektion gelangt das Atoxyl in das Mittelohr und diffundiert von dort aus in das Innenohr (Kaufman et al., 1993). Bei dieser transtympanalen chemischen Labyrinthektomie ist der Symptompeak drei Tage nach Atoxyl-Applikation (Vignaux et al., 2012). Um schon direkt nach der OP die volle Symptomatik untersuchen zu können, wird vor der Atoxylapplikation eine Bupivacainlösung in das Mittelohr eingebracht und anschließend wieder aspiriert. Nach mehrmaligen Applizieren und Aspirieren wird auf demselben Weg die Atoxylösung appliziert und aspiriert. Die Tiere zeigen bereits nach dem Aufwachen starke vestibuläre Symptome (Zwergal et al., 2016).

Elektronenmikroskopisch erkennt man bereits zwei Stunden nach einer exzitatorischen Läsion (transtympanale Injektion von Kainsäure) eine Schwellung der calixförmigen Synapsen, welche in den ersten 24 Stunden zurückgeht. Dabei ziehen sich die afferenten Terminals von der Haarzelle zurück, gefolgt von Reparationsmechanismen zwölf

II. Literaturübersicht

Stunden nach der Läsion: Synaptophysin und Synapsin werden vermehrt exprimiert und es kommt zu einer Neuformung von Synapsen (Gaboyard-Niay et al., 2016).

Mittels [¹⁸F]FDG μ PET-Scans konnten dynamische Änderungen des regionalen Glukosestoffwechsels in den vestibulären Kernen, Vestibulocerebellum, Thalamus, im multisensorischen vestibulären Cortex, Hippocampus und in der Amygdala gezeigt werden (Zwergal et al., 2016). Außerdem konnte mittels [¹⁸F]GE180 eine Gliazellaktivierung im ipsiläsionalen *Nervus* und *Nucleus vestibularis* 7-15 Tage nach der OP festgestellt werden (Zwergal et al., 2017).

12.3. Unilaterale vestibuläre Neurektomie (UVN)

Die UVN ist ein Modell für eine plötzliche und strukturell totale Deafferentierung, wie sie zum Beispiel nach einer Operation zur Behandlung von Morbus Menière auftritt (Dutheil et al., 2011). Hierbei erfolgt der Zugang typischerweise über das Mittelohr. Die Bulla tympanica wird aufgebohrt und dadurch das Promontorium freigelegt. Unter Schonung der *A. stapedia* wird das Innenohr eröffnet und die Cochlea entfernt, welches den Zugang zum *N. vestibulocochlearis* ermöglicht. Dieser wird an dessen Austrittsstelle angesaugt und nah am Hirnstamm durchtrennt. Da hierbei auch das Ganglion Scarpa entfernt wird, spricht man von einer postganglionären Läsion. Technisch gesehen wird nicht nur eine „unilaterale vestibuläre Neurektomie“ durchgeführt, sondern auch eine „unilaterale vestibuläre Ganglionektomie“ (Li et al., 1995; Péricat et al., 2017). Die unilaterale Neurektomie, welche Li et al. beschreiben, schont hingegen das Scarpa-Ganglion (Li et al., 1995). Aufgrund des erleichterten Verständnisses wird die Nomenklatur von Pericat et al. übernommen, dessen Neurektomie auch eine Ganglionektomie beinhaltet.

Eine andere Möglichkeit ist der Zugang über die okzipitale Region: Der Schädel wird über der atlantooccipitalen Membran angebohrt. Die Medulla wird zur Seite geschoben und somit der Nerv im *Porus acusticus internus* freigelegt, welcher mit einem kleinen Haken durchtrennt wird (Hallén & Hamberger, 1964).

Die chirurgische Durchtrennung des Vestibularnervs (Neurotomie) oder Entfernung eines Stücks (Neurektomie) in Versuchstieren wurde in den 1960er Jahren erstmals durchgeführt. Hallén und Hamberger zeigten enzymatische Veränderungen in den

II. Literaturübersicht

Neuronen und Gliazellen im lateralen vestibulären Kern nach Neurotomie in Kaninchen (Hallén & Hamberger, 1964). Über die Jahre wurden Experimente an Guinea-Pavianen (*Papio papio*) (Kato et al., 1976; Lacour et al., 1976), Grasfröschen (*Rana temporaria*) (Dieringer & Precht, 1977), Katzen (*Felis catus*) (Tighilet et al., 2007), Mäusen (*Mus musculus*) (Simon et al., 2020) und Ratten (*Rattus norvegicus*) (El Mahmoudi et al., 2021; El Mahmoudi et al., 2023; Facchini et al., 2021; Marouane et al., 2020; Marouane et al., 2021; Péricat et al., 2017; Rastoldo et al., 2022) durchgeführt. Bereits 1976 konnten Lacour et al. den Kompensationsmechanismus zeitlich einteilen: Während der kritischen Phase der ersten 36 Stunden zeigten die Paviane die meisten Symptome (ipsilaterale Reflex-Hypoexzitabilität, contralaterale Reflex-Hyperexzitabilität, Kopfschiefhaltung, Nystagmus), gefolgt von der akuten Phase an Tag zwei bis sieben nach der OP (schneller aber unvollständiger Genesungsprozess; abgeschwächte Symptome der kritischen Phase) und schlussendlich der kompensierten Phase, welche mehrere Wochen andauert und nach der alle Symptome vollständig kompensiert sind (Lacour et al., 1976). Histologisch ist eine vermehrte Präsenz von Mikroglia und Astrozyten zu sehen, was durch eine Entzündungsreaktion erklärt werden kann (El Mahmoudi et al., 2021). Neben diesen Vorgängen spielt auch die Neurogenese eine Rolle: Immunohistochemische Färbungen (BrdU) zeigten neu gebildete GABA-Neurone in den deaffertierten

II. Literaturübersicht

vestibulären Kerngebieten, welche den Autoren nach in der vestibulären Kompensation involviert sind (Tighilet et al., 2007).

Tabelle 2: Vergleich UL, cUL und UVN (modifiziert nach Simon et al. 2020).

	UL	cUL	UVN
Cochlea	intakt	intakt	zerstört
Hörsinn	intakt	defekt (durch Perforation des Trommelfells)	defekt (durch Entfernung der Cochlea und Durchtrennung des N. cochlearis)
Vestibuläres Labyrinth	zerstört	intakt	intakt
Haarzellen des vest. Labyrinths	zerstört	zerstört	intakt
Ganglion scarpae	intakt	intakt	zerstört
Art der Läsion	präganglionär/peripher	präganglionär/peripher	postganglionär/zentral
Degeneration afferenter Fasern	nein	nein	ja
Verhaltensscore	kurze Erholungsphase	kurze Erholungsphase	längere Erholungsphase
Vestibuläre Funktion	gleich stark beeinträchtigt		

13. Postoperative Symptome

Unmittelbar nach dem Aufwachen postoperativ zeigen die Tiere eine starke Schwindelsymptomatik. Dies lässt sich auf eine verstärkte Ausschüttung von GABA in dem ipsiläsionalen medialen vestibulären Nucleus (MVN) zurückführen, während der contralaterale MVN keine Änderungen des GABA-Levels zeigt. Innerhalb von 48-96 Stunden normalisieren sich die GABA-Levels auf der ipsiläsionalen Seite, gleichzeitig lassen auch die klinischen Symptome wie Nystagmus, posturale Asymmetrie und Kopfschiefhaltung nach (Bergquist et al., 2008).

Weitere beschriebene Symptome sind Barrel Rolling, Retropulsion, Circling und Head Bobbing (Facchini et al., 2021; Marouane et al., 2020; Péricat et al., 2017). Desweiteren zeigen die Tiere ein Defizit im Tail Rotation Test und im Landing Reflex (Facchini et al., 2021; Rastoldo et al., 2021).

II. Literaturübersicht

13.1. Barrel Rolling

Unter Barrel Rolling versteht man eine Rotation der Ratte um die Längsachse, welche entweder spontan oder provoziert ausgelöst werden kann. Es ist das stärkste vestibuläre Symptom und tritt direkt nach dem Aufwachen der Tiere postoperativ auf. Es wird ein Zusammenhang mit den Schaltkreisen des inferioren Olivenkomplexes bei der Entwicklung des Barrel Rolling Symptoms vermutet (Saxon & White, 2006).

13.2. Retropulsion

Eine lineare Rückwärtsbewegung mit gleichzeitiger Krümmung des Rückens wird als Retropulsion charakterisiert.

13.3. Circling

Beim Circling zeigen die Tiere enge Kreisbewegungen zur Läsionsseite. Als Ursache dieser nur im Nager vorherrschenden Verhaltensweise liegt vermutlich eine elektrophysiologische Imbalance zwischen den vestibulären Nuclei zugrunde (Rastoldo et al., 2020). Auch scheint das Scarpa Ganglion eine Rolle in der Intensität des Circlings zu spielen: Tieren, bei denen das Scarpa Ganglion im Zuge einer unilateralen vestibulären Neurektomie geschont wurde, zeigten weniger spontanes Circling Verhalten als ganglionektomierte Tiere (Li et al., 1995).

13.4. Head Bobbing

Die Tiere zeigen eine schnelle Auf- und Abwärtsbewegung des Kopfes, die sich in eine zirkuläre Bewegung ausdehnen kann.

13.5. Kopfschiefhaltung

Aufgrund einer elektrophysiologischen Imbalance nach akuter unilateraler Vestibulopathie in den vestibulären Nuclei kommt es zu einer Kopfschiefhaltung. Zwei absteigende Bahnen sind für die Haltung verantwortlich: der mediale und der laterale vestibulospinale Trakt. Der laterale vestibulospinale Trakt besteht vor allem aus Axonen des lateralen vestibulären Nucleus, wohingegen sich der mediale mehrheitlich aus medialen Axonen zusammensetzt. Der laterale verläuft ipsilateral und innerviert die

II. Literaturübersicht

gesamten Muskeln entlang der Wirbelsäule, während der mediale auf die contralaterale Seite kreuzt und die Nackenmuskulatur innerviert. Bei beiden Bahnen steht eine exzitatorische Aktivierung der Extensoren im Vordergrund, wobei zusätzlich die Flexoren inhibiert werden. Bei einem einseitigen Ausfall des vestibulären Systems verschiebt sich das Gleichgewicht der beiden Bahnen: Es kommt in der Lendenmuskulatur zu einer ipsilateralen Flexion mit gleichzeitiger Hypertonie contralateral (linker vestibulospinaler Trakt). Aufgrund der Tatsache, dass die Fasern der medialen Bahn die Seite kreuzen, werden die Zervikalmuskeln contralateral vermehrt flektiert und ipsilateral extensiert. Dies resultiert in einer Kopfschiefhaltung in die Läsionsrichtung (Rastoldo et al., 2020).

14. Positronenemissionstomographie (PET)

Die PET ist ein Schnittbildverfahren, welches mittels radioaktiver Isotope Aussagen über physiologische und chemische Abläufe des Körpers zulässt.

14.1. Aufbau eines Atoms & Radioaktivität

Der Kern eines Atoms beinhaltet Protonen (p) und Neutronen (n), wobei in einem Atom die gleiche Anzahl an Elektronen wie Protonen in Bahnen um den Kern rotieren (Abb. 3). Die Ordnungszahl Z gibt die Anzahl an Protonen und Elektronen an. Die Massenzahl A ist die Anzahl an Nukleonen im Atom, also die Summe aus Protonen und Neutronen. Durch natürlichen oder künstlich erzeugten Protonen- oder Neutronenüberschuss im Kern sind einige Nuklide instabil und werden deshalb als Radionuklide bezeichnet. Diese senden radioaktive Strahlung aus und gehen dadurch in einen stabileren Kernzustand über. Die Bahnen der Elektronen werden als Schalen bezeichnet (K, L, M etc.), welche wiederum in Orbits unterteilt sind. In diesen kann nur eine begrenzte Anzahl an Elektronen kreisen (IAEA, 2015; Saha, 2010).

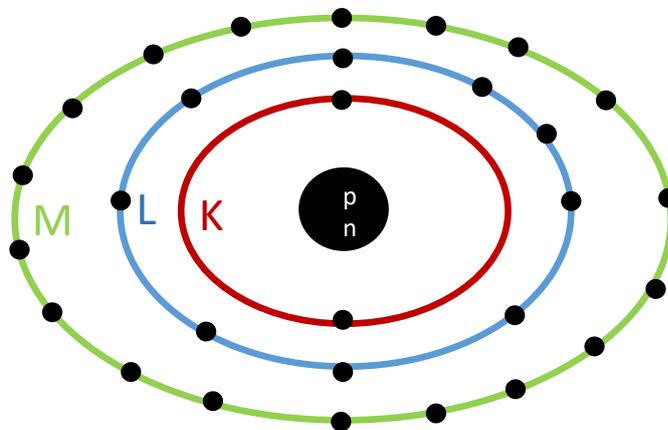


Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Atoms (angelehnt an Saha 2010)

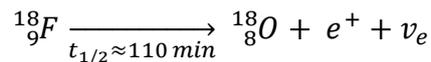
Es gibt verschiedene Arten des Zerfalls: α -Zerfall, β^- Zerfall, β^+ Zerfall, Protoneneinfang, innere Konversion und γ -Zerfall. Die PET-Bildgebung macht sich die Eigenschaften des β^+ Zerfalls zu Eigen: Besitzt ein Atom (P) einen Protonenüberschuss im Kern, so wirkt es diesem durch die spontane Umwandlung eines Protons in ein Neutron entgegen. Die Ordnungszahl (Z) vermindert sich hierbei um 1, während die Massenzahl (A) des

II. Literaturübersicht

Tochternuklids (D) unverändert bleibt. Die positive Ladung des Protons (bzw. die beim Zerfall überschüssige Energie) wird unter Aussendung eines Positrons e^+ (als Antiteilchen des Elektrons) und eines Neutrinos (ν_e) emittiert.



Im Fall von Fluor-18, einer der am häufigsten angewandten Radionukliden, sieht diese Gleichung wie folgt aus (IAEA, 2015; Saha, 2010; Schlegel et al., 2018):



14.2. Zerfall & Halbwertszeit

Eine radioaktive Substanz weist eine gewisse Anzahl an radioaktiven Zerfallsprozessen in einer Sekunde auf (= Aktivität), welche in der SI-Einheit Becquerel (Bq) gemessen wird. 1 Bq ist demnach ein Zerfall pro Sekunde ($1 \text{ Bq} = 1 \text{ s}^{-1}$). Die Wahrscheinlichkeit, dass im Atom ein Zerfallsprozess während einer bestimmten Zeitspanne t stattfindet, wird als Zerfallskonstante λ wiedergegeben. Die Anzahl der Atomkerne N zu einem gewissen Zeitpunkt t sinkt von einem Anfangswert ausgehend mit der Zeit t (Krieger, 2009).

$$N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

Daraus lässt sich die physikalische Halbwertszeit $t_{1/2}$ ableiten, welche das Zeitintervall angibt, bei dem die Aktivität/ Anzahl der Radionuklide einer Probe auf die Hälfte des Ausgangswerts gesunken ist. Die Halbwertszeit von Fluor-18 beträgt beispielsweise ca. 110 Minuten (siehe Tab. 3 und Abb. 4).

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Tabelle 3: Übersicht der gängigsten Radionuklide, welche in der PET-Bildgebung zum Einsatz kommen.

Radionuklid	Halbwertszeit (min)	Maximale Energie (MeV)
${}^{11}\text{C}$	20.4	0.96
${}^{18}\text{F}$	110	0.64
${}^{68}\text{Ga}$	68	1.89
${}^{82}\text{Rb}$	1.3	3.35

II. Literaturübersicht

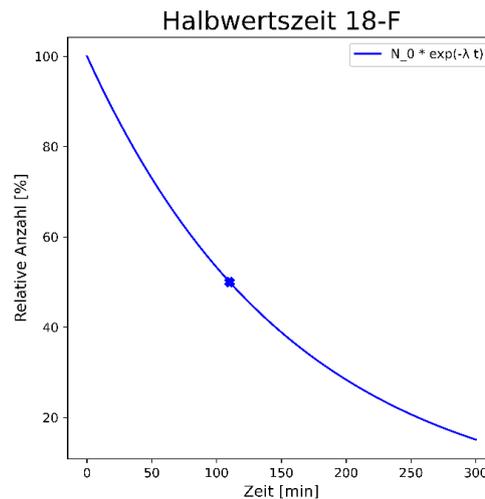


Abbildung 4: Halbwertszeit von ^{18}F ($t_{1/2} \approx 110$ min)

Darüberhinaus existiert für Tracermoleküle eine biologische Halbwertszeit. Diese berücksichtigt zusätzlich zum physikalischen Zerfall des Radionuklids die Ausscheidungs- und Eliminationsprozesse des Körpers, wie zum Beispiel fekale und urinale Exkretion oder Transpiration. Sie gibt die Zeitpanne an, an dem der Körper die Hälfte des Radiotracers eliminiert hat. Die effektive Halbwertszeit beinhaltet sowohl die physikalische, wie auch die biologische Halbwertszeit und wird am meisten von der kürzeren der beiden beeinflusst: Bei einer langen physikalischen Halbwertszeit und einer kurzen biologischen nähert sich die effektive Halbwertszeit der biologischen an und umgekehrt (Saha, 2010).

14.3. PET: Messprinzip

Bei der PET-Bildgebung wird die durch die Annihilation freiwerdende radioaktive γ -Strahlung genutzt (Abb. 5). Das Positron als Antiteilchen des Elektrons besitzt nur eine gewisse Lebensdauer, bis es auf ein Elektron trifft. Das freiwerdende Positron reagiert mit der Materie und wird dadurch vernichtet (Annihilation). Dabei entstehen zwei Gammaquanten, welche sich in einem Winkel von 180° mit 511 keV in entgegengesetzte Richtungen bewegen. Diese Gammaquanten werden von dem Detektorsystem registriert (Schlegel et al., 2018). Die Detektion basiert auf der Koinzidenzannahme: Nur, wenn beide Gammaquanten innerhalb eines Koinzidenzfensters (4-5 ns) und im 180° Winkel erfasst werden, wird das Signal registriert und angenommen, dass eine Annihilation in der Materie stattgefunden hat. Teilweise erreicht nur ein Photon den

II. Literaturübersicht

Detektor, da das andere vorher absorbiert, abgelenkt oder nicht vom Detektor erkannt wurde. Diese einzelnen Photonen werden vom Koinzidenzfenster eliminiert, ca. 97 % der einzelnen Photonen werden hierbei erfasst. Die Detektoren sind ringförmig um die Quelle angeordnet und bestehen aus kleinen Kristallen, die blockförmig angeordnet sind. Sie werden durch die Gammaquanten angeregt und setzen Licht frei. Dieses Licht wird an einen Photomultiplier weitergegeben, der die Photonen in einen elektrischen Impuls umwandelt (Basu et al., 2014; IAEA, 2015; Maqbool, 2017; Schlegel et al., 2018).

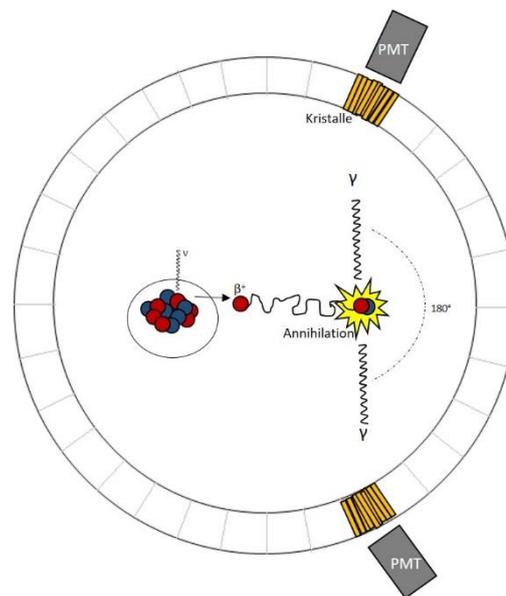


Abbildung 5: Aufbau und Messprinzip eines PET-Scanners: das freiwerdende Positron (β^+) legt einen Weg zurück bevor es unter Ausstrahlung zweier Gammaquanten annihiliert. Dieses Signal wird von den Szintillationskristallen erfasst und an eine Photomultiplier Tube (PMT) weitergegeben (modifiziert nach IAEA 2015, Schlegel et al. 2018).

15. Definition & Herstellung der Radiotracer

Radionuklide, die Positronen emittieren, werden oft mit Hilfe eines Zyklotrons hergestellt. Dieser wurde von Ernest Lawrence in Berkley, Californien, im Jahre 1934 erfunden. Vereinfacht beschrieben, werden die von einer Quelle produzierten Ionen in kreisförmigen Bewegungen durch ein elektrisches Feld im Vakuum beschleunigt, während ein Magnet diese Teilchen in einer kreisförmigen Bewegung hält. Durch die spiralförmige Bewegung vom Zentrum nach außen –also mit zunehmendem Radius– wird die Energie des Ions erhöht. Im Grunde ist die Energie des Ions vom Durchmesser des Zyklotrons bestimmt, meistens liegt die Energie jedoch bei weniger als 70 MeV. (International Atomic Energy Agency, 2009; Saha, 2010). Im Fall von Fluor-18 werden

II. Literaturübersicht

die im Zyklotron erzeugten Protonen auf $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ gelenkt, wodurch eine wässrige Lösung aus ^{18}F -Fluorid Ionen entsteht (Jacobson et al., 2015; Yu, 2006).

15.1. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Der Tracer *2- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2-deoxy-D-glucose}$* ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) ist einer der am häufigsten verwendeten Tracer in der PET-Bildgebung (Basu et al., 2014). Dabei ist die Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom des Glukoserings durch ein radioaktives Fluoridatom substituiert. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ wird wie Glukose in die Zellen aufgenommen und dort durch Hexokinase phosphoryliert. Anders als Glukose kann $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ anschließend nicht weiter metabolisiert werden, da die dafür notwendige 2'-Hydroxylgruppe fehlt. Es ist schließlich in der Zelle „gefangen“ („trapped“). Hier setzt das Fluor-18 Atom beim Zerfall ein Positron frei. Letztendlich wird $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ durch den Urin ausgeschieden (Basu et al., 2014; Gallagher et al., 1978; Yu, 2006).

15.2. Anwendungen $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$

$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ wird vor allem angewendet, um den Metabolismus von Gehirn, Herz und Tumoren darzustellen (Saha, 2010). Wichtig ist hierbei, dass sich $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ in allen Zellen anreichert, welche einen hohen Glukosemetabolismus aufweisen. Es konzentriert sich also auch vermehrt in Regionen mit Infektions- und Entzündungsgeschehen. Außerdem spielt der Glukose- und Insulinspiegel eine entscheidende Rolle: Bei Hyperglykämie und Hyperinsulinismus konkurriert die endogene Glukose mit $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, weshalb idealerweise der Blutglukosespiegel vor Injektion auf normalem Niveau sein sollte (Basu et al., 2014).

Bei Erkrankungen des ZNS ist $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ sehr nützlich, da es sich besonders in der grauen Substanz des Cortex, den Basalganglien und dem Thalamus anreichert. Im Gegensatz dazu weist das Kleinhirn einen etwas geringeren $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Metabolismus auf. Diese Eigenschaften sind beispielsweise nützlich bei der Differentialdiagnostik von Demenz. Bei der Alzheimer Demenz weisen die posterioren temporoparietalen Cortices und anterioren und mesialen Temporallappen einen verminderten Glukosemetabolismus auf. Auch bei Epilepsie kann $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ interiktal einen verminderten Glukosemetabolismus in den epileptogenischen Zonen darstellen (Lameka et al., 2016).

II. Literaturübersicht

In der Kardiologie hat [¹⁸F]FDG eine Indikation bei myokardialer Hibernation, Entzündungsvorgängen wie Endokarditis, Atherosklerose, myokardialem Infarkt und Sarkoidose (Sarikaya, 2015). Auch in der Onkologie ist [¹⁸F]FDG das Mittel der Wahl zur Evaluierung der Tumorausbreitung (Staging), zur Differenzierung zwischen benigne und maligne, zur präoperativen Planung uvm. Die Sensitivität der Detektion und Evaluierung von Rezidiven oder Metastasen bei Mammakarzinomen beträgt 83-100 % und ist demnach ein Tool zur Bewertung des Therapieerfolgs. Auch bei anderen onkologischen Krankheiten wie dem colorektalen Karzinom, Ösophaguskarzinom, Lungenkarzinom und Lymphom ist die [¹⁸F]FDG-PET Bildgebung unabdingbar geworden (Almuhaideb et al., 2011).

15.3. [¹⁸F]UCB-H

Der 2014 etablierte Tracer [¹⁸F]pyridyl(4-methoxyphenyl)iodonium ([¹⁸F]UCB-H) wurde aus dem Antiepileptikum Levetiracetam entwickelt und bindet an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) (Mercier et al., 2014). SV2A ist im Gegensatz zu den anderen Vesikelproteinen SV2B und SV2C in allen Gehirnregionen präsent (Serrano & Becker et al., 2019). Es moduliert die Kopplung zwischen Calciumeinstrom und Neurotransmitterabgabe, interagiert mit der extrazellulären Matrix und mit anderen Vesikelproteinen uvm. Eine Änderung der Bindung von [¹⁸F]UCB-H kann deshalb wie folgt interpretiert werden:

1. Eine veränderte synaptische Dichte, also die Anzahl dendritischer Fortsätze.
2. Eine veränderte Anzahl an Vesikeln in der Präsynapse, dem Aktivitätszustand der Synapse entsprechend.
3. Eine veränderte Anzahl an SV2A Kopien in den Vesikeln. (Rossi et al., 2022)

Generell wird eine reduzierte Bindung von [¹⁸F]UCB-H als ein Verlust an synaptischen Verbindungen angesehen (Warnock et al., 2014). Diese Darstellung der Änderung von synaptischen Verbindungen wird bei der präklinischen Erforschung von zahlreichen Krankheiten wie z. B. Epilepsie, Morbus Alzheimer, Depressionen, Schizophrenie oder aber auch beim Humanen Immundefizienzvirus (HIV) eingesetzt (Serrano et al., 2020; Serrano et al., 2022).

16. PET in Kombination mit CT

Um die Veränderungen im PET räumlich besser zuordnen zu können, wird die PET-Bildgebung mit der CT kombiniert. Um Positionsverschiebungen bei der Nutzung von zwei verschiedenen Geräten zu umgehen, gibt es integrierte PET/CT Systeme. Das CT ist hierbei vor dem PET montiert und rotiert 360° um den Patienten, während beide bildgebenden Systeme ein gemeinsames Bett nutzen (Saha, 2010).

17. Therapie

Im zweiten Teil dieser Doktorarbeit wird eine Therapie mit L-Thyroxin evaluiert, welche aufgrund der stoffwechselsteigernden Wirkung eine positive Einflussnahme auf die vestibuläre Kompensation nehmen sollte.

17.1. Levothyroxin

Thyroxin (T4) wird in der Schilddrüse mittels Jodanlagerung synthetisiert. Durch Dejodasen wird eines der vier Jod-Atome abgespalten und T4 wird zum aktiven T3 (3,5,3'-Trijodothyronin) (Kleine & Rossmann, 2021). Die Schilddrüsenhormone stimulieren den Stoffwechsel, haben durch Vasodilatation einen Einfluss auf den Kreislauf, fördern die Darmmotilität, erhöhen die glomeruläre Filtrationsrate, steigern den Energieverbrauch und spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung (Lang & Föllner, 2020).

Auch bei vestibulärer Schädigung zeigte das synthetische T4 Levothyroxin (L-Thyroxin) eine positive Wirkung: In den ersten Tagen nach einer UVN erholten sich die Tiere mit täglicher Thyroxininjektion schneller als die Kontrolltiere. Es konnte zudem eine erhöhte metabolische Aktivität in den ipsiläsionalen vestibulären Nuclei nach dem dritten Tag nachgewiesen werden (Rastoldo et al., 2022). Im Gegensatz dazu konnten Bringuier et al. nach einer cUL die bei der UVN beobachteten Effekte nicht hervorrufen: Die Tiere zeigten keine signifikante Verbesserung der Verhaltensparameter im Open Field, Support Surface Test, in der Verweildauer auf den Hinterbeinen und der Gewichtsverteilung auf der lateralen Achse. Die Autoren erklären die Unterschiede zur UVN mit der Art der Läsion, da eine UVN eine vermehrte Proliferation von Mikroglia, Oligodendrozyten und Astrozyten hervorruft. T4 wird demnach von Enzymen zu T3

II. Literaturübersicht

konvertiert, welche von diesen Zellen produziert werden, demnach ist bei verminderter glialer Proliferation nach cUL weniger aktives T3 in den vestibulären Nuclei vorhanden (Bringuier et al., 2022).

18. Arbeitshypothesen

Die vestibuläre Kompensation eignet sich gut als Modell um neuronalen Plastizitätsmechanismen auf den Grund zu gehen. Ziel dieser Arbeit ist es eine präganglionäre (cUL) mit einer postganglionären (UVN) vestibulären Läsion zu vergleichen: Der erste Teil dieser Arbeit fokussiert sich auf die Unterschiede in der adaptiven neuronalen Plastizität nach diesen Läsionen, die mit den Radiotracern [¹⁸F]FDG und [¹⁸F]UCB-H über einen Zeitraum von neun Wochen dargestellt werden. Im zweiten Teil werden therapeutische Ansätze getestet, welche die Neuroplastizitätsmechanismen anregen und somit die Kompensation beschleunigen sollen. In diesem Zusammenhang wird die Applikation von L-Thyroxin in der Frühphase nach UVN bezüglich der Wirkung auf das Kompensationsverhalten und die zerebrale adaptive Neuroplastizität getestet.

Die Fragen, welche in dieser Arbeit beantwortet werden sollen, sind folgende:

- Gibt es Unterschiede im Schweregrad der Läsion zwischen unilateraler chemischer Labyrinthektomie (cUL) und unilateraler Neurektomie (UVN)?
- Dauert die Kompensation nach UVN länger?
- Gibt es einen Unterschied im regionalen cerebralen Glukosemetabolismus und in der cerebralen synaptischen Dichte zwischen den beiden Modellen?
- Verkürzt L-Thyroxin die Latenz bis zur symptomatischen Kompensation nach UVN im Vergleich zu einer Kontrollbehandlung mit NaCl?
- Verändert L-Thyroxin den regionalen cerebralen Glukosemetabolismus bei Tieren nach UVN stärker als nach Sham-Therapie mittels NaCl?

III. MATERIAL UND METHODEN

Diese Dissertation entstand im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des LMU Klinikum der LMU München. Die Finanzierung erfolgte im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projektes „Structural and functional central vestibular plasticity: from understanding of mechanisms to therapeutic targets“ (01EO1401). Die Tierexperimente wurden wie im Antrag der Regierung Oberbayern unter dem Geschäftszeichen ROB-55.2-2532.Vet_02-20-191 genehmigt durchgeführt.

1. Chemikalien

Aqua ad injectabilia	Braun, Melsungen
Bupivacainhydrochlorid, Carbostesin® 0.25 %	Aspen Germany GmbH, München
Bupivacainhydrochlorid Monohydrat	Sigma-Aldrich, München
Dexpanthenol, Bepanthen®, Augensalbe	Bayer-Vital, Leverkusen
Isofluran, Isolfuran CP®	CP-Pharma, Burgdorf
Kaliumhydrogenkarbonat	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Ketamin 10 %, Injektionslösung	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg
Levothyroxin-Natrium, 514 µg Pulver und Lösungsmittel	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt
Lidocain, 1000 mg/50 ml	Panpharma GmbH, Trittau
Marbofloxacin, Marbocyl®	Vétoquinol, Ravensburg
Meloxicam, Metacam®	Boehringer Ingelheim, Ingelheim
Metamizol-Natrium, 500 g/ml 100 ml	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg
Natriumchlorid, NaCl ≥ 99.5 %	Roth, Karlsruhe

III. Material und Methoden

Natriumchloridlösung, NaCl 0.9 %	Fresenius Kabi, Bad Homburg
di-Natriumhydrogenphosphat Dihydrat	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Natriumhydrogen-4-aminophenylarsonat, Atoxyl	TCI Europe n.v., Zwijndrecht, Belgien
Paraformaldehyd, reinst, granuliert	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Xylazinhydrochlorid 20 mg/ml, Injektionslösung	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg

2. Lösungen

Ethylendiamintetraessigsäure	Merck, Darmstadt
Dinatriumdihydrogenethylendiamintetraacetat Osteosoft®	
Paraformaldehyd, 4 % in PBS pH 7.4	Alto Swiss GmbH, Zürich, Schweiz
Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (PBS)	Sigma-Adrich Chemie GmbH, Steinheim

3. Geräte

µPET-PET/CT	nanoScan® Mediso, Budapest, Ungarn
Absaugbeutel, ATMOS-Absaugbeutel	ATMOS Medizin Technik, Lenzkirch
Bohrer, K.1070-2 High Speed Rotatory Micromotor Kit	Foredom, Blackstone Industries, Bethel, Connecticut, USA
Chirurgiesauger, ATMOS C 451	ATMOS Medizin Technik, Lenzkirch
Dosimeter-Ring	AWST, Helmholtz Zentrum München
Kaltlichtquelle, Schott KL2500 LED	Schott AG, Mainz
Körper-(OSL-)Dosimeter	AWST, Helmholtz Zentrum München

III. Material und Methoden

Mikroskop, Leica M80 Stereomikroskop mit Kamera	Leica Mikrosysteme Vertrieb, Wetzlar
Nahtmaterial, Ethicon Prolene™, 6-0 (0,7 Ph. Eur.), TF-1	Ethicon by Johnson & Johnson MedTech, Norderstedt
Narkosegerät, Isofluran	Vet. Med. Vapor Drägerwerk, Lübeck
Open Field	Laborwerkstätte, LMU Klinikum Großhadern
Peristaltikpumpe, Dose it P910	INTEGRA Biosciences GmbH, Biebertal
Präzisionswaage, Typ 440-49N	Kern, Balingen

4. Software

EthoVision XT Version 13	Noldus Information Technology, Wageningen, Niederlande
InterviewFusion, 3.09.008.0000	Mediso, Medical Imaging Solutions, Budapest, Ungarn
GraphPad Prism, 10.1.2	GraphPad Software, Boston, Massachusetts, USA
MATLAB, v2011 (R2016a)	Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA
Nucline NanoScan, 3.04.018.000	Mediso, Medical Imaging Solutions, Budapest, Ungarn
PMOD, 4.004	PMOD Technologies LLC, Zürich, Schweiz
SPM12 (v6685 auf matlab-v2011)	Wellcome Trust Centre for NeuroImaging, Institute of Neurology University College London, UK

III. Material und Methoden

4.1. Versuchsaufbau

Um die regionale Glukoseaufnahme und die synaptische Plastizität im Gehirn der Tiere *in vivo* darzustellen, wurden Scans im μ PET/CT durchgeführt. Über einen Zeitraum von vier bzw. neun Wochen wurden insgesamt 40 Tiere mit einem bzw. zwei verschiedenen Tracern gemessen. Zusätzlich wurden Verhaltenstestungen mittels Open Field Analyse und klinischem Symptomscoring durchgeführt. Die Versuche wurden in zwei Teilen umgesetzt, wobei 24 Tiere für die Vergleichsstudie der cUL mit UVN verwendet wurden und 16 Tiere für die Therapiestudie mit L-Thyroxin.

4.1.1. Vergleich cUL vs. UVN

Bei dem Vergleich zwischen den beiden Operationstechniken wurden 24 Tiere operiert, wobei bei zwölf Tieren eine cUL und bei der anderen Hälfte eine UVN durchgeführt wurde. Die Tiere wurden präoperativ mittels $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ und $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ gescannt um einen Baselinewert zu ermitteln, anschließend wurden während der ersten vier Wochen postoperativ wöchentlich $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PETs durchgeführt. Die $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ PETs wurden zu fünf bzw. drei Zeitpunkten postoperativ durchgeführt (siehe Tab. 5 und Abb. 6). In der cUL Gruppe fielen an Woche 4-5 und Woche 7 die $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ -PETs aufgrund mangelnder Tracerverfügbarkeit aus. Die vier cUL Tiere, welche zu diesem Zeitpunkt gescannt werden konnten, wurden nicht in der Analyse inkludiert.

Tabelle 5: Tierzahlen und Zeitpunkte der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ und $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ -PET-Untersuchungen für die Gruppen cUL und UVN. Mit Stern (*) markierte Tiere wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

	$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$						$[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$					
	Baseline	d1-3	w1	w2	w3	w4	Baseline	w1-2	w3	w4-5	w7	w9
UVN	n=12	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11	n=12	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11
cUL	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=4 *	n=4 *	n=12

III. Material und Methoden

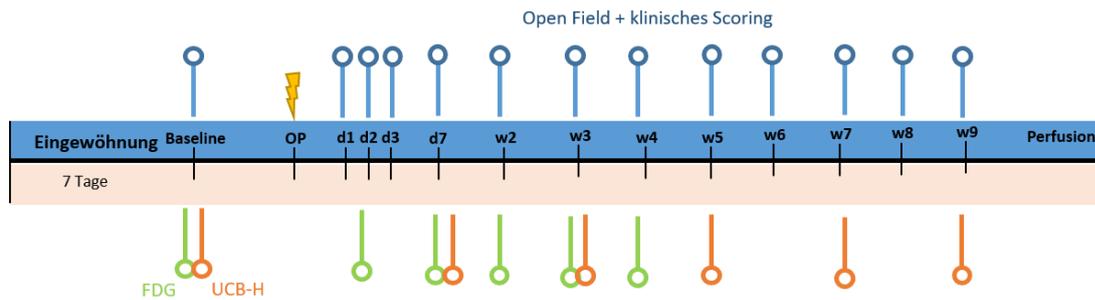


Abbildung 6: Versuchsdesign der Vergleichsstudie: Nach einer Eingewöhnungsphase von 7 Tagen folgten Baseline Scans mit [¹⁸F]FDG und [¹⁸F]UCB-H einhergehend mit Verhaltenstestungen im Open Field und klinischen Scoring. Nach der OP wurden an den Tagen (d) 1, d2, d3, d7, Woche (w) 2, w3, w4, w5, w6, w7, w8 und w9 Verhaltenstestungen durchgeführt. Die [¹⁸F]FDG-PETs fanden postoperativ an d1-3, d7, w2, w3 und w4 statt, während die [¹⁸F]UCB-H-PETs an 3 bzw. 5 postoperativen Zeitpunkten erfolgten. Am Ende des Experiments wurden die Tiere perfundiert.

4.1.2. UVN mit L-Thyroxintherapie

In der Therapiestudie mit L-Thyroxin erhielten acht Tiere am Tag der OP nach der Aufwachphase und in den ersten drei postoperativen Tagen eine intraperitoneale (i. p.) L-Thyroxininjektion (100 µg/kg), während die acht Sham-Tiere eine NaCl-Injektion erhielten (siehe Abb. 7). Ein Sham-Tier musste aufgrund mangelnder Symptome ausgeschlossen werden. Im Laufe von vier Wochen wurden die Ratten präoperativ (Baseline) und fünfmal postoperativ mittels [¹⁸F]FDG im µPET/CT untersucht (Tab. 6). Zur späteren Überprüfung des Thyroxinlevels im Serum wurde jedem Tier vor den PET-Scans ca. 1 ml Blut abgenommen.

Tabelle 4: Tierzahlen und Zeitpunkte der [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchungen für die Gruppen L-Thyroxin und Sham.

	[¹⁸ F]FDG					
	Baseline	d1-3	w1	w2	w3	w4
L-Thyroxin	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8
Sham	n=8	n=7	n=7	n=7	n=7	n=7

III. Material und Methoden

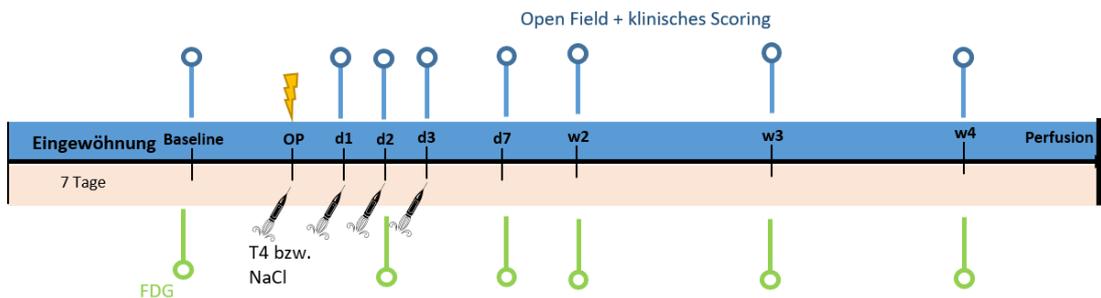


Abbildung 7: Versuchsdesign der Therapiestudie mit L-Thyroxin (T4) bzw. NaCl: Nach einer Eingewöhnungsphase von 7 Tagen folgten Baseline Scans mit [¹⁸F]FDG, Verhaltenstests im Open Field und klinisches Scoring. Nach der OP wurden an den Tagen (d) 1, d2, d3, d7, Woche (w) 2, w3 und w4 sowohl Verhaltenstests als auch [¹⁸F]FDG-PET-Scans durchgeführt. Die Therapie mit T4 bzw. NaCl erfolgte am Tag der OP (d0), sowie an den Tagen d1-d3.

4.2. Haltung der Ratten

40 männliche Ratten der Rasse Sprague Dawley wurden als Versuchstiere eingesetzt. Dieser Albino-Rattenstamm wurde bereits in vorherigen Studien eingesetzt. Sie zeichnen sich durch ihre hohe Umgänglichkeit und soziale Kompetenz aus. Die Tiere wurden von Charles River (Charles River Laboratories, Research Models and Services, Germany GmbH, Schweinfurt) aus einer spezifisch pathogenfreien Zucht geliefert. Nach einer mindestens einwöchigen Habituationsphase starteten die Experimente. Zum Zeitpunkt der Operation waren die Tiere im Durchschnitt 9,5 Wochen alt.

Die Käfige der Ratten standen in einem Tierraum, in welchem ausschließlich Ratten gehalten werden. Dieser ist in der Tierhaltung der Nuklearmedizin untergebracht, wobei es Zugangsbeschränkungen und eine Hygienebarriere im Sinne von Mänteln, Haube, Mundschutz und Handschuhen gibt. In dem Tierraum herrschte eine konstante Temperatur von 18-22 °C, eine Luftfeuchte von 45-55 % und ein Tag-Nacht-Rhythmus von 12 : 12 Stunden. Diese Parameter wurden täglich kontrolliert und wenn nötig angepasst. Zusätzlich wurden die Ratten täglich bezüglich ihres Gesundheitszustands kontrolliert und mit einem Scoresheet auf Körpergewicht, Allgemeinzustand, Verhalten und modellbedingte Symptome beurteilt, bei Bedarf wurde eine Therapie eingeleitet. Zur Gesundheitskontrolle wurden zwei weiblichen Sentineltieren des Stamms Lewis wöchentlich beim Käfigwechsel ein Löffel schmutziger Streu der Experimentaltiere beigemischt („dirty bedding“). Diese Sentinelratten wurden vierteljährlich eingeschickt und pathologisch, parasitologisch, bakteriologisch und viral auf Krankheiten (nach FELASA-Richtlinien) untersucht.

III. Material und Methoden

Die Tiere wurden in individually ventilated cages (IVCs) (Firma Tecniplast, Käfigtyp GR1800 Doppeldecker) paarweise untergebracht, welche eine nutzbare Fläche von 1862 cm² und eine Höhe von 38 cm aufwiesen (Abb. 8). Dieser zweistöckige Käfig wurden mit Espenholz (Firma Abedd) eingestreut und Beschäftigungsmaterial wurde in Form von zwei Kauhölzern (Firma Sniff), Papphäuschen (Firma Plexx), zwei Tunneln aus rotem Plastik und Nistmaterial angeboten. Die Ratten hatten Pelletfutter (Firma SSniff) ad libitum zu Verfügung, sowie zwei Wasserflaschen. Gelegentlich bekamen sie als positive Verstärkung (beispielsweise nach dem Käfigwechsel) eine Handvoll autoklavierter Haferflocken. Sollten die Tiere mehr als 10 % Gewicht verloren haben, wurden die Pellets mit Wasser zu einem Brei verrührt, Haferflocken und bei Bedarf Glukoselösung hinzugemischt. Die Käfige wurden einmal pro Woche gewechselt und das Enrichment ausgetauscht.



Abbildung 8: IVC Käfige des Typs GR1800 Doppeldecker mit Enrichment (2 rote Tunnel, 2 Kauhölzern und ein Papphäuschen).

4.3. Anästhesie

Die Ratten wurden zur Einleitung der Narkose in eine rote Plexiglasbox gesetzt, in welche ein zweiprozentiges Isofluran-Sauerstoffgemisch zugeführt wird. Bei der Einleitung wurde das Isofluran auf 4-5 % gestellt, um die Einleitung möglichst schnell und stressfrei zu gestalten. Nach wenigen Minuten wurde mittels Drehen der Box der Stellreflex

III. Material und Methoden

überprüft und das Tier bei der gewünschten Narkosetiefe herausgenommen. Die Ratte wurde auf eine Wärmematte gelegt, um die physiologische Körpertemperatur aufrechtzuerhalten. Die Zufuhr des Isofluran-Sauerstoffgemischs erfolgte durch eine Nasenmaske, wobei das Isofluran-Sauerstoffgemisch je nach Tiefe der Narkose auf 1-2 % und der O₂-Fluss auf 1-2 l/min eingestellt wurde. Die Narkosetiefe wurde durch den Zwischenzehenreflex und Lidschlussreflex überprüft. Zur Protektion der Augen diente eine dicke Schicht Augensalbe (Bepanthen®). Die Vitalparameter wurden während der Narkose spektorisch (Atemfrequenz, Atemtiefe, Hautfarbe) und palpatorisch (Herzspitzenstoß) überprüft.

Im Zuge der Perfusion wurden die Narkose der Tiere wie zuvor beschrieben zuerst in der Plexiglasbox eingeleitet und die Narkose mittels Nasemaske aufrechterhalten. Anschließend erhielten sie einen Katheter in die Schwanzvene und wurden intravenös mit Ketamin (120 mg/kg) und Xylazin (8 mg/kg) betäubt. Nach Sistieren der Atmung und der Reflexe wurden die Tiere für die Perfusion vorbereitet.

5. Unilaterale chemische Labyrinthektomie und Analgesie

Die Tiere erhielten 30 Minuten vor dem Hautschnitt eine subkutane Injektion von Metamizol (1 mg/kg) zur Analgesie, das Antibiotikum Marbofloxacin (2 mg/kg) und zur Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushalts 5 ml NaCl-Lösung als subkutanes Depot aufgeteilt in beide Kniefalten. Nach Schur und Desinfektion des Operationsfeldes wurden die Tiere in Seitenlage gelagert und ein Depot von 0,5 % Bupivacainlösung (Carbostesin®, 500 µl) ca. 1 cm dorsomedial am Ohrgrund zur Lokalanästhesie gesetzt. Nach einer Einwirkzeit von zehn Minuten und Überprüfen des Zwischenzehenreflexes wurde durch einen ca. 1 cm großen Hautschnitt das Operationsfeld eröffnet und unter Gewebeschonung durch stumpfe Präparation der äußere Gehörgang dargestellt. Anschließend wurde das Trommelfell durch den äußeren Gehörgang mittels einer gebogenen Pinzette perforiert und das Mittelohr somit eröffnet. Die vestibuläre Läsion erfolgte durch Injektionen einer 20 % Bupivacainlösung (150 µl) und 10 % Arsanilsäure (150 µl, Natriumhydrogenarsanilat, früherer Markenname Atoxyl), welche über jeweils 3 min mittels einer 26G-Nadel ins Mittelohr mehrmals appliziert und aspiriert wurden (siehe Abb. 9). Die Lösungen diffundierten dadurch über das ovale oder runde Fenster

III. Material und Methoden

zu den vestibulären Epithelien und bedingten eine Funktionsstörung (Vignaux et al., 2012). Bupivacain bedingt eine sofortige Störung, welche wieder reversibel ist, während Atoxyl eine protrahierte toxische Wirkung besitzt (einige Stunden bis ein Tag) und so eine irreversible Störung auslöst. Im Anschluss wurde das Operationsfeld gereinigt, die Muskeln wieder reponiert und die Wunde mit sterilem Nahtmaterial (Prolene™, Ethicon, 6-0) in Einzelknöpfen geschlossen. Die Tiere erhielten an den weiteren drei Tagen postoperativ Marbofloxacin (2 mg/kg) und Meloxicam (1 mg/kg) subkutan zweimal täglich.



Abbildung 9: Chemische unilaterale Labyrinthektomie. Das eröffnete OP-Feld während der mehrmaligen Applikation und Aspiration von Bupivacain und Arsanilsäure

6. Unilaterale Neurektomie und Analgesie

Die Operation erfolgte wie bei Pericat et al. beschrieben (Péricat et al., 2017). Dabei wurde der *N. vestibulocochlearis* am Austrittsort aus dem Hirnstamm durchtrennt. Im Zuge dessen wurde die Cochlea zerstört, die Tiere waren also auf einer Seite taub.

Um eine adäquate Analgesie zu gewährleisten, bekamen die Tiere 30 min. vor dem Hautschnitt eine subkutane Metamizolinjektion (1 mg/kg). Die Ratten wurden nach Einleitung in der Plexiglasbox auf die Operationsfläche gelegt (siehe Abb. 10A) und das Operationsfeld geschoren und desinfiziert (Betadin). An der Stelle des Hautschnitts wurde subkutan das Lokalanästhetikum Lidocain (Xylovet®, 4 mg/kg) injiziert und in die

III. Material und Methoden

darunterliegende Muskulatur einmassiert, der Hautschnitt erfolgte nach einer Einwirkzeit von mindestens 10 min und nach Überprüfen des Zwischenzehenreflexes. Das Tier wurde rechtsseitig liegend zu 2/3 auf den Rücken gelagert. Nach wiederholter zweiter Desinfektion des Operationsfelds erfolgte der 1 cm große Hautschnitt mittels einer Schere 0,5 cm kaudal der linken Ohrmuschel auf Höhe der *Bulla tympanica*. Der Schnitt wurde durch Spreizen der Schere erweitert und die *Subkutis* durch Spreizen losgelöst. Ein Alm-Retraktor spreizte Haut und *Subkutis* maximal. Der externe Hörkanal wurde im Verlauf verfolgt und der *M. digastricus venter caudalis* identifiziert. Unterhalb des Ansatzpunktes des *M. digastricus venter caudalis* befindet sich die *Bulla tympanica*. Die Muskeln wurden unter Schonung des *N. facialis* mittels eines Alm-Retraktors beiseitegeschoben und ein direkter Zugang zur *Bulla tympanica* freigelegt (siehe Abb. 10B). Die *Bulla tympanica* wurde von Gewebe befreit und mittels eines Bohrkopfs mit dem Durchmesser von 1,4 mm angebohrt. Dadurch wird das Mittelohr eröffnet und das Promontorium mit der darüber liegenden *A. stapedia* freigelegt. Das Loch wurde mit kreisförmigen Bewegungen erweitert (siehe Abb. 10C). Anschließend wurde mit einem Bohrkopf von Durchmesser 0,5 mm das Promontorium eröffnet. Unter Schonung der *A. stapedia* wurde das Bohrloch erweitert und austretende Flüssigkeit abgesaugt (siehe Abb. 10D). Sollte die *A. stapedia* hierbei verletzt worden sein, wurde jene kauterisiert. Nach Erweiterung des Bohrlochs im Promontorium wurde die Cochlea (siehe Abb. 10E) mittels einer gebogenen Nadel ausgehebelt und anschließend mit der Absaugung entnommen. Der Austrittsort des *N. vestibulocochlearis* war schließlich freigelegt. Mittels der Absaugung wurde der Nerv unter Spannung gebracht und der vestibuläre Teil unter Zuhilfenahme einer gebogenen Nadel (24G) durchtrennt (siehe Abb. 10F). Anschließend wurde das Operationsgebiet mit NaCl gespült und etwaige Gewebe- und Knochenreste mit der Absaugung entfernt. Die Muskeln wurden reponiert und die Wunde mit einem nicht resorbierbaren Faden der Stärke 6-0 (Prolene™, Ethicon) mittels Einzelknöpfen geschlossen. Nach anschließender wiederholter Desinfektion erhielten die Tiere als Antibiose subkutan Marbocyl (2 mg/kg), Meloxicam (1 mg/kg s. c.) und zum Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts subkutan ein Depot von 5 ml NaCl aufgeteilt in beide Kniefalten.

III. Material und Methoden

Zur erleichterten Futter- und Wasseraufnahme wurden den Tieren Gelpads in den Käfig gelegt, die Pellets wurden gemahlen und mit Wasser zu einem Brei verrührt. Um die Schmerzausschaltung postoperativ zu gewährleisten erhielten die Ratten drei Tage postoperativ Meloxicam (1 mg/kg s.c.) zweimal täglich. Zur Infektionsprophylaxe wurde die subkutane Marbocyl-Applikation einmal täglich während der ersten drei postoperativen Tage fortgesetzt.

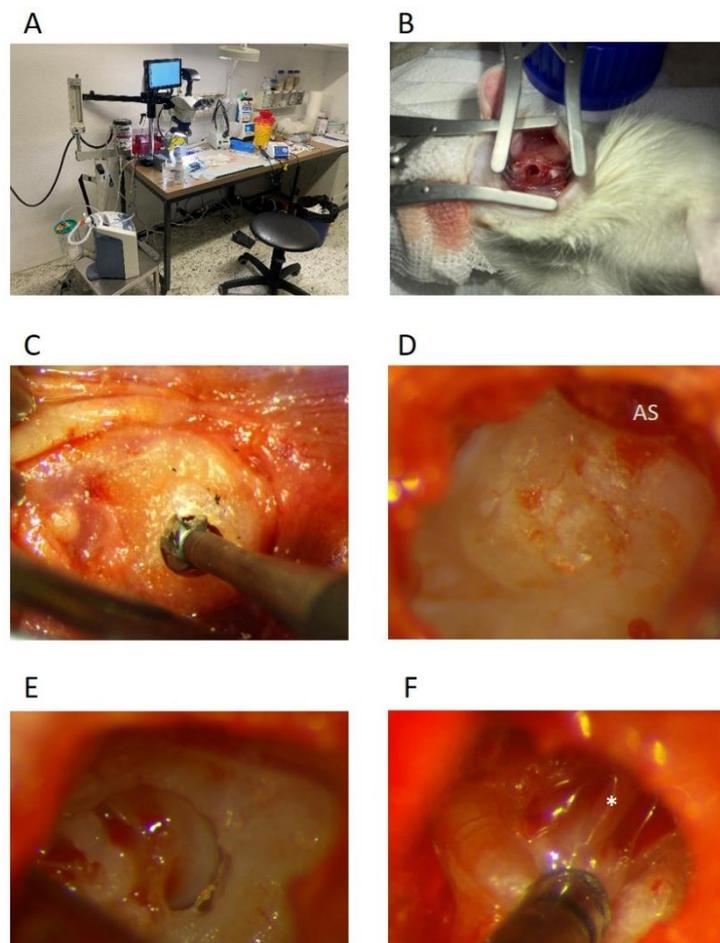


Abbildung 10: Neurektomie A: Aufbau des OP-Bereichs mit allen benötigten Geräten, B: Zugang zur Bulla tympanica, C: freigelegte Bulla tympanica kurz vor Eröffnung mittels Mikrobohrer, D: eröffnete Bulla tympanica mit Blick auf das Promontorium, A. stapedia (AS), E: Eröffnetes Promontorium mit Blick auf die Cochlea, F: vestibulocochleärer Nerv mit vestibulären Anteil (*).

7. Abbruchkriterien

Folgende Kriterien wurden als schwere Belastung definiert, was zu einem sofortigen Abbruch der Experimente führte:

1. Körpergewicht: Gewichtsreduktion mehr als 15 %
2. Allgemeinzustand: Tiere zittern, können sich nicht koordiniert bewegen, gekrümmte Körperhaltung, flache und angestrenzte Atmung, Verkrampfungen, Lähmungen (Rumpfmuskulatur, Extremitäten), angestrenzte Atemgeräusche, Tier fühlt sich kalt an.
4. Verhalten: Selbstisolation, Apathie, ausgeprägte Hyperkinetik bzw. Verhaltensstereotypen, Automutilation.
5. Modellbedingte Symptome: Eitrige Sekretion der Wunde, Hornhauttrübung, Cornea-Ulcus.
6. Reaktion auf Therapeutika: Hochgradiger Durchfall.
7. Ausbleiben der Symptome: Sollten drei Tage nach OP Zweifel am Gelingen der Operation aufgrund mangelnder Symptome bzw. Symptomstärke bestehen, wurden die Tiere aus dem Experiment genommen.

8. Perfusion

Zur histologischen Aufarbeitung wurde das Gewebe transkardial perfusionsfixiert mittels einer phosphatgepufferten Salzlösung (PBS) und vierprozentiger Paraformaldehydlösung (PFA).

Dazu wurden die Tiere in der roten Plexiglasbox mittels Isofluran-Sauerstoffgemischs eingeleitet, anschließend wurde ein Venenkatheter in die laterale Schwanzvene gesetzt und 0,6 ml Ketamin und 0,2 ml Xylazin intravenös verabreicht. Nach Sistieren der Atmung wurde der Thorax eröffnet und eine Knopfkanüle über den Apex des linken Ventrikels in die Aorta vorgeschoben. Das rechte Atrium wurde angeschnitten, um einen Abfluss zu gewährleisten. Durch eine Peristaltikpumpe wurde zuerst PBS-Lösung für 7 min durch den Kreislauf gepumpt um das Blut auszuspülen. Danach erfolgte die eigentliche Fixierung mittels 450 ml PFA. Nach ausreichender Fixierung wurde der Kopf vom Körper abgetrennt und alle Muskeln soweit vom Schädel präpariert, damit nur

III. Material und Methoden

mehr der Schädel ohne Unterkiefer übrigblieb. Um eine bessere Fixation und Entkalkung der in der Tiefe liegenden Strukturen zu gewährleisten, wurde beidseits die *Bulla tympanica* eröffnet und die Schädelkalotte dorsal zur Hälfte entfernt. Die Schädel wurden anschließend für 1-2 Tage in PFA gelagert und danach in eine EDTA-Entkalkungslösung (Osteosoft®) eingelegt, wo sie mindestens acht Wochen verblieben.

9. Euthanasie

Zur Euthanasie erhalten die Tiere nach einer tiefen Isoflurannarkose (wie zuvor beschrieben) eine Überdosis Xylazin (60 mg/kg) über einen Venenkatheter in die laterale Schwanzvene. Anschließend wurde nach ausbleibender Spontanatmung und eines nicht palpablen Herzschlags eine zervikale Dislokation durchgeführt.

10. Verhaltenstestungen

Um die Kompensationsmechanismen auch quantitativ nachzuweisen, wurden Verhaltenstestungen durchgeführt, welche sich bisher als gut etabliert erwiesen haben (Antons et al., 2021; Zwergal et al., 2017; Zwergal et al., 2022). Die Tiere wurden mittels eines klinischen Scoringsheets beurteilt und im Open Field auf Explorations- und Lokomotionsverhalten begutachtet. Die Aufwachphase wurde ebenfalls beurteilt und postoperative Testungen fanden immer in der Früh zwischen 6:00 und 11:00 statt, demnach unmittelbar vor den PET-CT-Scans. In den Therapiegruppen (L-Thyroxin bzw. Sham) fanden die verhaltensspezifischen Evaluierungen mindestens 30 Minuten nach der Therapie statt um den Einfluss etwaiger negativer Reaktionen (beispielsweise der Kanüleneinstich bei der L-Thyroxin bzw. NaCl-Gabe) auf die Verhaltensparameter auszuschließen. In den ersten drei Tagen erfolgte die analgetische und antibiotische Therapie nach den Verhaltenstestungen und PET-Scans, um eine etwaige Interaktion mit den Radiotracern zu verhindern.

10.1. Klinisches Scoring (nach Bergquist)

Das etablierte Scoresheet zur Testung der klinischen Symptome von Bergquist et al. (Bergquist et al., 2008) wurde mit Parametern des Verhaltensprotokolls von Péricat et al. (Péricat et al., 2017) ergänzt. Die Tiere wurden hierbei einzeln und nacheinander in

III. Material und Methoden

den Unterteil eines durchsichtigen Käfigs gesetzt, der durch Platzierung auf zwei Boxen ca. 50 cm über dem Tisch stand (siehe Abb. 11). Den Tieren wurde 10-20 s Zeit gegeben, um sich an die neue Umgebung zu adaptieren bevor die Testung begann. Die Tiere wurden aus ca. einem Meter Entfernung für 2 min gefilmt und weitere 3 min nur beobachtet und deren Verhalten protokolliert. Anschließend wurde eine Kombination aus Elevation Tail Rotation Test und Landing Reflex durchgeführt, wobei die Tiere in zwei Trials bei der Schwanzwurzel in die Höhe genommen wurden und anschließend aus ca. 10 cm Höhe wieder in den Käfig fallen gelassen wurden. Hierbei wurde der Vorgang von einer unter dem Käfig gelegenen Kamera gefilmt, um die korrekte Landung beurteilen zu können. Im Anschluss wurden die Tiere gewogen und das Vorhandensein eines Nystagmus kontrolliert.

Gemäß dem Protokoll von Bergquist et al. wurden drei Komponenten des vestibulären Defizits überprüft: Nystagmus, Kopfschiefhaltung und posturale Asymmetrie, jeweils mit einem Punkteschema von 10 Punkten maximal (0 = keine Symptomatik, 10 = stärkste mögliche Symptomatik). Bei Symptomen in Richtung der operierten Seite bekamen die Tiere Pluspunkte, auf die contralaterale Seite Minuspunkte.

10.1.1. Kopfschiefhaltung

Als Kopfschiefhaltung wird der Neigungswinkel zwischen einer gedachten Linie, welche beide Ohren verbindet, und der Horizontalen angesehen (siehe Abb. 11). Die maximale Punktzahl von 10 Punkten wurde bei einem Winkel von 90° vergeben. Bei 60° wurden 7 Punkte, bei 45° 5 Punkte verteilt.

III. Material und Methoden



Abbildung 11: Versuchsaufbau des klinischen Scorings (links) und Ratte mit Kopfschiefhaltung (rechts)

10.1.2. Posturale Asymmetrie

Die posturale Asymmetrie konzentriert sich auf den Stand der Tiere auf einer geraden Oberfläche. Bei der stärksten Ausprägung des Vestibularsyndroms (10 Punkte) haben die Tiere keinen festen Stand und rollen in Richtung der lädierten Seite („Barrel Rolling“). Bei einem provozierten Barrel Rolling durch Lufthauch oder Antippen bekommen die Ratten 9 Punkte. Die weitere Punkteverteilung richtet sich am Grad der Fortbewegungsneigung und des Standbilds (Tab. 7), wobei eine Fortbewegung mit dem Schleifen des Bauchs mit mindestens 6 Punkten beurteilt wurde.

Tabelle 5: Punkteverteilung für posturale Asymmetrie nach Bergquist et al. (2008).

Posturale Asymmetrie nur sichtbar bei Aufhebung des Tiers	1 Punkt
Asymmetrie fast nicht wahrnehmbar	2 Punkte
Tier in Bewegung, Neigung zur ipsiläsionalen Seite	3 Punkte
Tier in Bewegung, gelegentliches Fallen zur ipsiläsionalen Seite	4 Punkte
Tier in Bewegung, beidseitige Unterstützung der Gliedmaßen	5 Punkte
Tier in Bewegung, nur eine Seite wird zur Fortbewegung verwendet, ipsiläsionale Gliedmaßen unterstützen	6 Punkte
Unterstützung der Gliedmaßen ipsiläsional	7 Punkte
Liegende Position auf läsionaler Seite	8 Punkte
Barrel Rolling provoziert durch Luftzug/ leichtes Antippen	9 Punkte
Spontanes Barrel Rolling	10 Punkte

III. Material und Methoden

10.1.3. Nystagmus

Eines der Diagnostikkriterien für eine akute unilaterale Vestibulopathie beim Menschen ist der spontane periphere vestibuläre Nystagmus, der generell horizontal-torsionell und sich nach dem Wegfall visueller Fixierungspunkten verstärkt (Strupp & Bisdorff et al., 2022). Auch bei Ratten lässt sich postoperativ nach cUL ein Nystagmus beobachten, der nach ca. 6 Tagen verschwindet (Zwergal et al., 2016). Der Nystagmus wurde mittels Adspektion beurteilt, wobei ein spontaner Nystagmus mit 6-10 Punkten bewertet wurde (mit einem zusätzlichen Punkt pro 60 Schläge pro Minute). Konnte der Nystagmus nur durch externe Reize, wie beispielsweise durch einen Luftzug hervorgerufen werden, wurden 1-5 Punkte vergeben (mit einem zusätzlichen Punkt pro 60 Schläge pro Minute). Ein Tier mit einem spontanen Nystagmus von 120 Schlägen pro Minute erhielt demnach 7 Punkte.

10.2. Elevation Tail Rotation Test

Bei diesem Test wurde die Ratte an der Schwanzwurzel ca. 20 cm über den Boden mit dem Kopf nach unten gehalten für einige Sekunden und deren Verhalten beurteilt. Durch den Wegfall der propriozeptiven Reize der Fußsohle drehen sich die Tiere nach einseitiger vestibulärer Läsion um ihre Körperachse. Ein Kontrolltier ohne Läsion würde alle Beine ausstrecken und in der Körperachse stabil bleiben. Mehrere Umdrehungen um die Längsachse wurden mit 10 Punkten bewertet, eine halbe bis vollständige (180-360°) mit 8 Punkten und weniger als eine halbe Umdrehung (unter 180°) mit 6 Punkten (Zwergal et al., 2016).

10.3. Klinisches Scoring (nach Péricat)

Zusätzlich zu Kopfschiefhaltung, Nystagmus und Elevation Tail Rotation Test beobachteten Péricat et al. Verhaltensweisen, welche sie als Tumbling, Retropulsion, Circling, Head Bobbing und Head Tilt beschreiben und mittels Punktevergabe werten (siehe Tab. 8). Tumbling ist ein Synonym für Barrel Rolling und das am stärksten gewichtete Symptom. Dabei drehen sich die Tiere um die Längsachse, vergleichbar mit einem Fass, welches einen Abhang hinab rollt („Barrel Rolling“). Dieses Symptom lässt sich vor allem beim Aufwachen nach der OP und maximal in den ersten drei Tagen

III. Material und Methoden

postoperativ beobachten. Unter Retropulsion versteht man eine Rückwärtsbewegung der Tiere, welche aber üblicherweise nach einigen Tagen verschwindet. Circling sind zirkuläre Bewegungen, die einige Wochen anhalten können. Head Bobbing sind schnelle Auf- und Abbewegungen des Kopfes, welche in den ersten Tagen auch kreisförmig sein können. Diese Kopfbewegungen können ebenfalls mehrere Wochen anhalten und äußern sich vor allem, wenn die Ratte Rearing-Verhalten zeigt, also die Umgebung olfaktorisch wahrnimmt. Zuletzt beschreibt Péricat ebenfalls einen Head Tilt (=Kopfschiefhaltung), welcher im Symptomverlauf nicht verschwindet (Péricat et al., 2017).

Der Landing Reflex wurde modifiziert von Rastoldo et al. übernommen: Das Tier wurde im Zuge des Tail Rotation Tests zweimal hintereinander an der Schwanzbasis hochgenommen und aus 10 cm Höhe fallen gelassen. Normalerweise zeigen Ratten einen unbeeinträchtigten Landing Reflex, indem sie ihre Vordergliedmaßen ausstrecken und landen. Die Ratten mit einer vestibulären Läsion zeigen dieses Verhalten nicht und landen meistens mit dem Brustkorb auf der Seite liegend (Rastoldo et al., 2021). Pro erfolgreiche Landung wurde ein Punkt vergeben, wobei 0,5 Punkte für eine Landung mit zur Seite gespreizten Vordergliedmaßen angerechnet wurden. Verfehlten die Tiere eine Landung bekamen sie keinen Punkt. Es wurde ein Summenscore beider Trials gebildet.

Aufgrund der Stressbelastung bei der Durchführung des Landing Reflexes wurde darauf verzichtet diesen nach der Aufwachphase zu überprüfen. Zusätzlich wurde der Landing Reflex immer am Ende der Verhaltenstestungen durchgeführt, da ansonsten das Explorationsverhalten im Open Field und die anderen Verhaltensparameter hätten beeinflusst werden können.

III. Material und Methoden

Tabelle 6: Verhaltensweisen nach Péricat et al. (2017) und deren Gewichtung. Tumbling/ Barrel Rolling wird demnach mit 5 Punkten, Retropulsion mit 4 Punkten, Circling mit 3 Punkten, Head bobbing mit 2 Punkten und Head Tilt mit einem Punkt bewertet.



10.4. Open Field

Der Open Field Test ist ein etablierter Verhaltenstest, der auch zur Evaluierung des Angst- oder Explorationsverhaltens eingesetzt wird (Gould et al., 2009; Walsh & Cummins, 1976). Neben den typischen Parametern der Bewegung (Distanz, Geschwindigkeit etc.) können auch andere Verhaltensparameter wie zum Beispiel Grooming, Freezing, Rearing oder Aufenthaltsdauer in bestimmten Zonen analysiert werden (Gould et al., 2009).

Das Open Field ist ein 70 cm x 70 cm großes, leeres Viereck mit 36 cm hohen Wänden und ist mit schwarzer Folie ausgekleidet (Abb. 12). Die Tiere wurden dort einzeln hineingesetzt und die Bewegungen von einer oberhalb montierten Kamera für 10 min aufgezeichnet. Die Ratten bewegten sich dabei frei, vor Ablenkung durch den Experimentator waren sie durch einen schwarzen Vorhang geschützt. Mit der Erkennung von drei Körperpunkten (Schwanzwurzel, Körpermitte und Nasenspitze) wurden die Tiere vom System erfasst und getrackt. Eine Software (Noldus EthoVision XT13) berechnete Parameter wie mittlere Geschwindigkeit (cm/s), Fortbewegung bzw. Immobilität (%), den mittleren Drehwinkel und die Anzahl der Rotationen. Um die Tiere nicht zu überfordern und ungewollt Angstverhalten bei der ersten Messung (Baseline) zu provozieren, wurden sie nach einer Woche Eingewöhnungszeit für 10 min in das Open Field gesetzt. Das Open Field wurde nach jedem Durchgang gereinigt und desinfiziert.

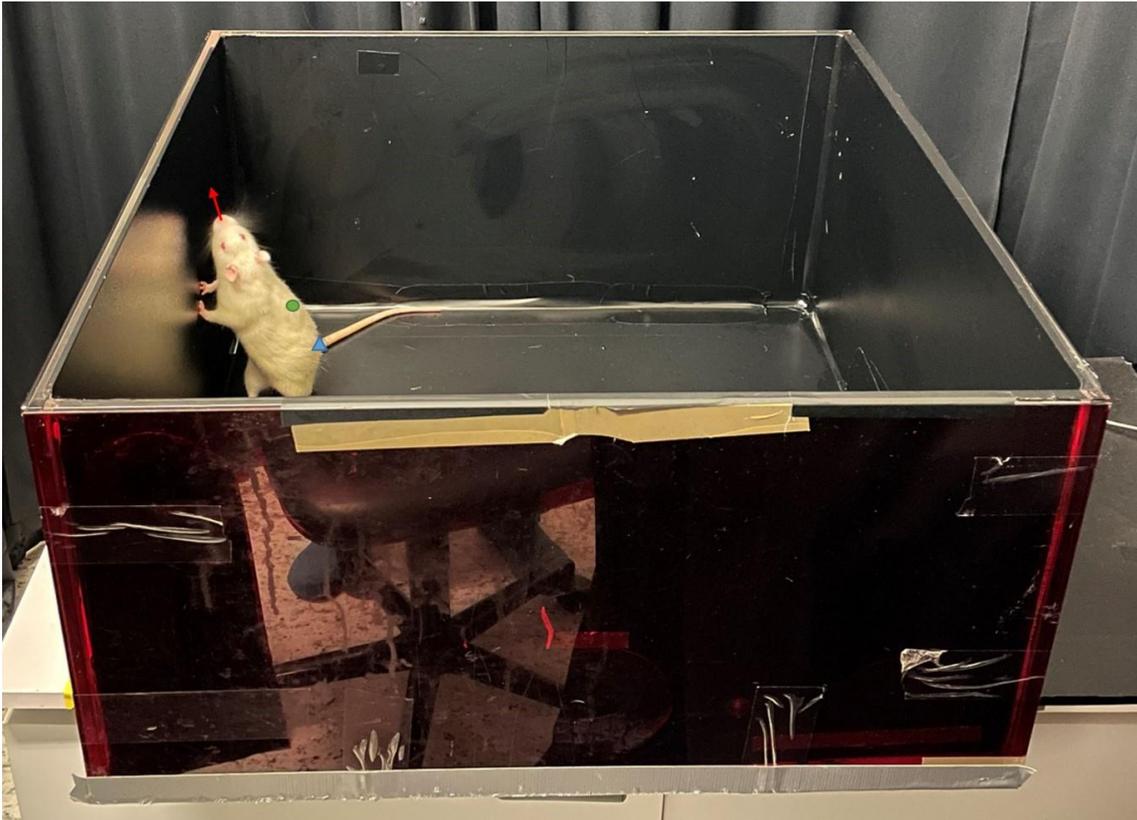


Abbildung 12: Open Field mit den Detektionspunkten „nose-point“ (roter Pfeil), „center-point“ (grüner Punkt) und „tail-base“ (blaues Dreieck).

11. Datenanalyse Verhaltensparameter

Die Daten wurden in GraphPad Prism (v10.1.2) mittels eines REML-Mehrebenenmodells (restricted maximum likelihood mixed-effects analysis, eine Variante der Mehrebenenanalyse) mit anschließender Bonferroni-Korrektur für multiples Testen analysiert und graphisch dargestellt. Die Mehrebenenanalyse kann im Gegensatz zur ANOVA (analysis of variance = Varianzanalyse) mit fehlenden Werten durchgeführt werden und liefert die gleichen p-Werte und Mehrvergleichstests wie die ANOVA mit wiederholten Messungen. Die Baselinemessungen beider Gruppen wurden gepoolt. Als fixed effects wurden die Zeitpunkte, die Operationsmethode und deren Interaktion (Zeitpunkt x Operationsmethode) gewählt, als random effects die einzelnen Tiere. Da es sich um mehrere Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten handelte, wurde keine Sphärizität angenommen. Es wurden sowohl die UVN Gruppe mit der cUL Gruppe, als auch die UVN Tiere zu den verschiedenen Zeitpunkten untereinander verglichen. Relevante statistische Ergebnisse wurden in den Abbildungen übernommen. In den

III. Material und Methoden

Abbildungen ist jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung und einzelne Werte als Punkte dargestellt.

12. μ PET/CT

Um die regionale cerebrale Glukoseaufnahme und die synaptische Plastizität im Gehirn der Tiere *in vivo* darzustellen, wurden Scans im μ PET/CT durchgeführt. Zur Veranschaulichung jener Parameter dienten die folgenden Radiotracer als Surrogat:

- [^{18}F]FDG (Glukosestoffwechsel)
- [^{18}F]UCB-H (Synapsendichte)

In der Vergleichsstudie erhielten 24 Ratten neben den Baseline Scans postoperativ [^{18}F]FDG über vier Wochen und [^{18}F]UCB-H-PETs über einen Zeitraum von neun Wochen. Dabei wurde darauf geachtet, dass zwischen den Aufnahmen beider Radiotracer mindestens ein Tag lag, damit sich die Tiere von der Narkose erholen konnten. In der Therapiestudie wurden bei 16 Ratten [^{18}F]FDG-PETs über eine Zeitspanne von vier Wochen durchgeführt.

Für die PET-Messungen wurde die Ratte in einem durchsichtigen Acryl-Container mittels des oben beschriebenen Isofluran-Sauerstoffgemischs eingeleitet, die Narkose wurde anschließend mittels 2 % Isofluran aufrechterhalten. Die Tiere lagen auf einer Wärmematte und erhielten zum Schutz der Kornea eine Augensalbe. Ein 23G-Venenkatheter wurde in der lateralen Schwanzvene platziert (Abb. 13). In der Thyroxin-Studie wurden den Tieren daraufhin ca. 1 ml Blut über den Katheter in ein EDTA-Röhrchen entnommen. Das Blut wurde anschließend zentrifugiert, das Plasma abpipetiert und eingefroren. Bei den Tieren der Neurektomie Vergleichsstudie entfiel dieser Schritt.

Den Tieren wurden im Anschluss 40 MBq des Tracers injiziert, welcher mit NaCl-Lösung verdünnt war. Unmittelbar nach der Injektion wurden die Tiere in eine Aufwachbox verbracht, um dort die Uptakezeit von 30 min zu verbringen. Zehn Minuten vor Ablauf der Uptakezeit wurden die Ratten wieder in der Isofluranbox eingeleitet, in den PET-CT-Scanner gelegt und mittels eines Konus am Kopfende fixiert. Die Narkose wurden im Scanner ebenfalls mit 2 % Isofluran aufrechterhalten, während eine im Bett

III. Material und Methoden

integrierte Wärmeversorgung die Tiere vor dem Auskühlen schützte. Nach dem CT wurde exakt 30 min nach der Injektion des Tracers das μ PET gestartet, welches für eine Zeitspanne von 30 min die Aktivität des Tracers im Tier aufzeichnete. Die statische Akquisitionszeit von Minute 30 bis Minute 60 nach Injektion hat sich sowohl für $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ (Serrano & Bahri et al., 2019) als auch für $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (Antons et al., 2022; Antons et al., 2023; Beck et al., 2014; Grosch et al., 2021a; Günther et al., 2015; Lindner et al., 2019; Zwergal et al., 2016) bewährt.



Abbildung 13: Injektion des Tracers (links) und μ PET/CT.

12.1. Datenrekonstruktion der μ PET-Bilder

Die Bilder wurden mittels der Nucline nanoScan Software rekonstruiert. Durch einen Algorithmus wurden die Bilder mit Zerfallskorrektur, Streuungskorrektur, Abschwächungskorrektur, Totzeitkorrektur und Empfindlichkeitsnormierung bearbeitet. Das CT-Bild diente dabei als Schwächungskorrektur. Die Auflösung der Bilder bestand aus $212 \times 212 \times 235$ Voxeln, wobei ein Voxel $0,4 \times 0,4 \times 0,4 \text{ mm}^3$ maß. Im Anschluss wurden die Bilder mittels der Bildanalysesoftware PMOD zurechtgeschnitten und das Gehirn somit ins Zentrum gerückt (Abb. 14). Anschließend wurde ein isotroper Gauß-Filter von 0,4 mm angewendet und die Bilder auf den Px-Rattenatlas (W. Schiffer)

III. Material und Methoden

mittels „rigid-matching“ co-registriert (Schiffer et al., 2006). Nach Normalisierung auf die mittlere Aktivität des gesamten Gehirns (SUV_R) wurden die Bilder mittels des PX-Rattenatlas in Hirnregionen segmentiert und die mittleren normalisierten Aktivitätswerte pro Hirnregion und Seite wurden berechnet.

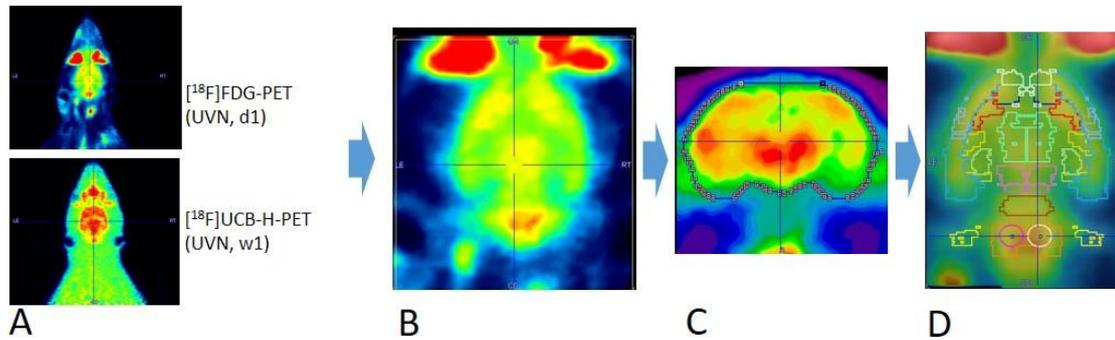


Abbildung 14: Pre-Processing mittels des Programms PMOD. A: [18F]FDG bzw. [18F]UCB-H-PET Rohdaten, B: [18F]FDG-PET zugeschnitten und 0,4 mm Gauss-Filter, C: [18F]FDG-PET normalisiert (SUV_R), D: [18F]FDG-PET co-registriert und segmentiert mittels Px-Rattenatlas (Schiffer et al., 2006).

12.2. Datenanalyse μ PET

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Software GraphPad Prism (v10.1.2) durchgeführt. Die mittleren Aktivitätswerte der Gehirnregionen aus den PETs wurden pro Gruppe mit den gepoolten Baselinewerten mittels eines REML-Modell (Restricted Maximum Likelihood) mit anschließender Bonferroni-Korrektur für multiples Vergleichen gegenübergestellt. Als fixed effects wurde der Zeitpunkt und die Operationsmethode gewählt, als random effect die Subjekte. Ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde dabei als signifikant betrachtet. Die prozentuelle Änderung der Aktivität (ΔSUV_{Rmax}) wurde mit folgender Formel errechnet:

$$\Delta SUV_{Rmax} = \frac{SUV_{Rmax_{timepoint\ p.o.}} - SUV_{Rmax_{Baseline}}}{SUV_{Rmax_{Baseline}}} \times 100\%$$

Die Ergebnisse wurden farblich dargestellt, wobei eine Abnahme in blau und eine Zunahme in rot codiert wurde. Eine leichte Ab- bzw. Zunahme lag demnach bei 5-10 %, eine mittlere bei 10-15 % und eine starke bei > 15 % im Vergleich zur Baseline.

Um die vorher errechneten Unterschiede auch graphisch darzustellen, wurden die PET-Daten mittels der Analysesoftware „statistical parametric mapping“ SPM12

III. Material und Methoden

(Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK) mit zweiseitigen t-tests für unabhängige (cUL vs. UVN bzw. T4 vs. Sham) und abhängige (BL vs. days/weeks) Stichproben voxelweise miteinander verglichen. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert von $p < 0,005$ festgelegt, selektiv wurde auch mittels eines p-Werts $p < 0,01$ beurteilt. Der manuell gesetzte Voxelgrenzwert war bei 20 Voxeln, somit wurden Cluster, welche unter diesen Grenzwert fielen nicht angezeigt. Eine Korrektur für multiples Testen wurde nicht angewandt, da die Korrektur zu harsch gewesen wäre und die SPM-Analyse nur zur Illustration diene.

III. Material und Methoden

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der Vergleichsstudie (UVN vs. cUL)

In der cUL Gruppe zeigten alle Tiere postoperativ adäquate Symptome (mind. 10 Punkte beim klinischen Scoring nach Péricat und positiver Tail Rotation Reflex), bei der UVN Gruppe musste ein Tier (ID8) aufgrund unzureichender Symptome ausgeschlossen werden.

1.1 Statistische Ergebnisse des klinischen Scorings (nach Péricat)

Im Vergleich des klinischen Scorings nach Péricat zwischen den Gruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den OP-Methoden. Im Vergleich mit der Baseline unterschieden sich beide Gruppen signifikant hinsichtlich des Punktescores während der ersten fünf Wochen (fixed effect „Timepoint“: $F = 97,60$, $p < 0,001$). Die cUL Tiere zeigten an Tag 2 einen zusätzlichen Symptompeak (siehe Abb. 15), die neurektomierten Ratten wiesen hingegen eine ausgeprägtere Symptomatik während der Aufwachphase auf (UVN: $12,818 \pm 2,223$; cUL: $11,0 \pm 1,595$), die sich im weiteren Verlauf über neun Wochen kontinuierlich verringerte. Am Ende des Experiments (Woche 9) waren die Punktescores annähernd identisch (UVN: $0,636 \pm 0,505$; cUL: $0,75 \pm 0,452$).

Clinical Scoring Péricat

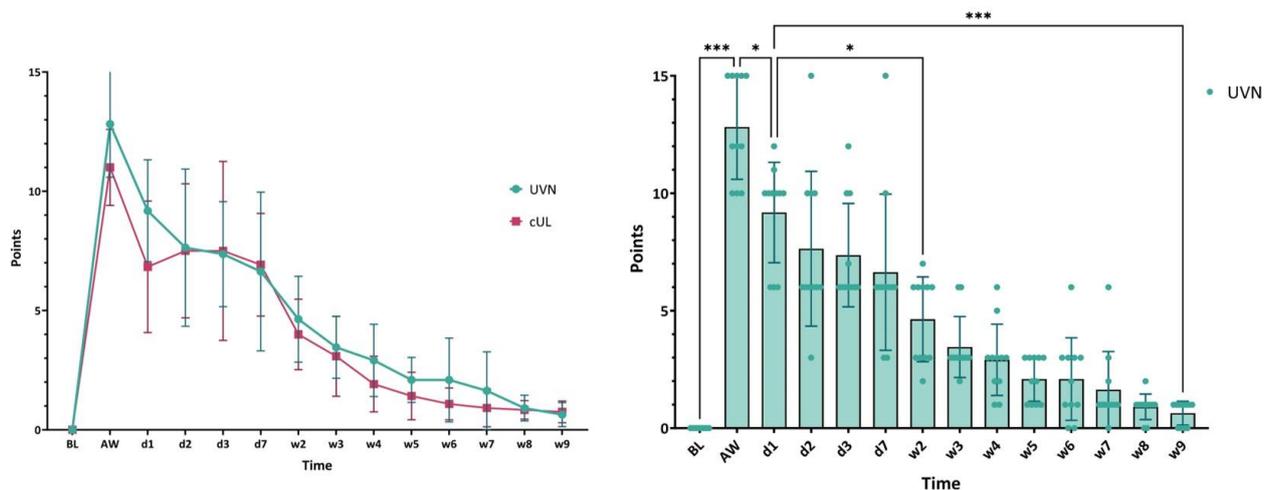


Abbildung 15: Ergebnisse des klinischen Scorings nach Péricat: Die Summenscores der beiden Gruppen (UVN in türkis und cUL in rot) zu den jeweiligen Zeitpunkten auf der linken Seite und die Einzelergebnisse der UVN-Gruppe auf der rechten Seite. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung. Individuelle Werte werden als Punkte abgebildet. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

IV. Ergebnisse

1.2 Statistische Ergebnisse des klinischen Scorings (nach Bergquist)

Auch im klinischen Scoring nach Bergquist zeigten beide Gruppen eine vergleichbare Entwicklung (Abb. 16). Im Vergleich zu der Baseline waren alle Parameter (Head Tilt, Nystagmus, Elevation Tail Rotation und Postural Assymetry) beider Gruppen statistisch signifikant.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand am ersten Tag beim Head Tilt (fixed-effect „Surgery method“: $F = 0,0815$, $p = 0,778$; UVN: $8,0 \pm 2,049$; cUL: $4,167 \pm 1,946$, $p = 0,002$). Zudem wiesen die cUL Ratten einen signifikant erhöhten Wert bei der Evaluation des Nystagmus im Vergleich zu den UVN Ratten auf (fixed-effect „Surgery method“: $F = 36,41$, $p < 0,001$; d1 UVN: $1,818 \pm 3,125$; d1 cUL: $6,833 \pm 2,209$, $p < 0,001$; d2 UVN: $0,000 \pm 0,000$; d2 cUL: $4,500 \pm 3,344$, $p < 0,001$).

Der zusätzliche Peak der cUL Gruppe bei der posturalen Asymmetrie war an Tag 3 erkennbar ($5,833 \pm 2,368$). Auffällig war zudem, dass die cUL Ratten beim Elevation Tail Rotation Test erst an Tag 2 die maximale Punktezahl erreichten (cUL: $9,667 \pm 1,155$) und diese über neun Wochen konstant hielten. Im Gegensatz dazu erreichten die neurektomierten Tiere die höchste Symptomausprägung bereits während der Aufwachphase nach der OP ($9,818 \pm 0,603$), bevor die Intensität allmählich abnahm.

IV. Ergebnisse

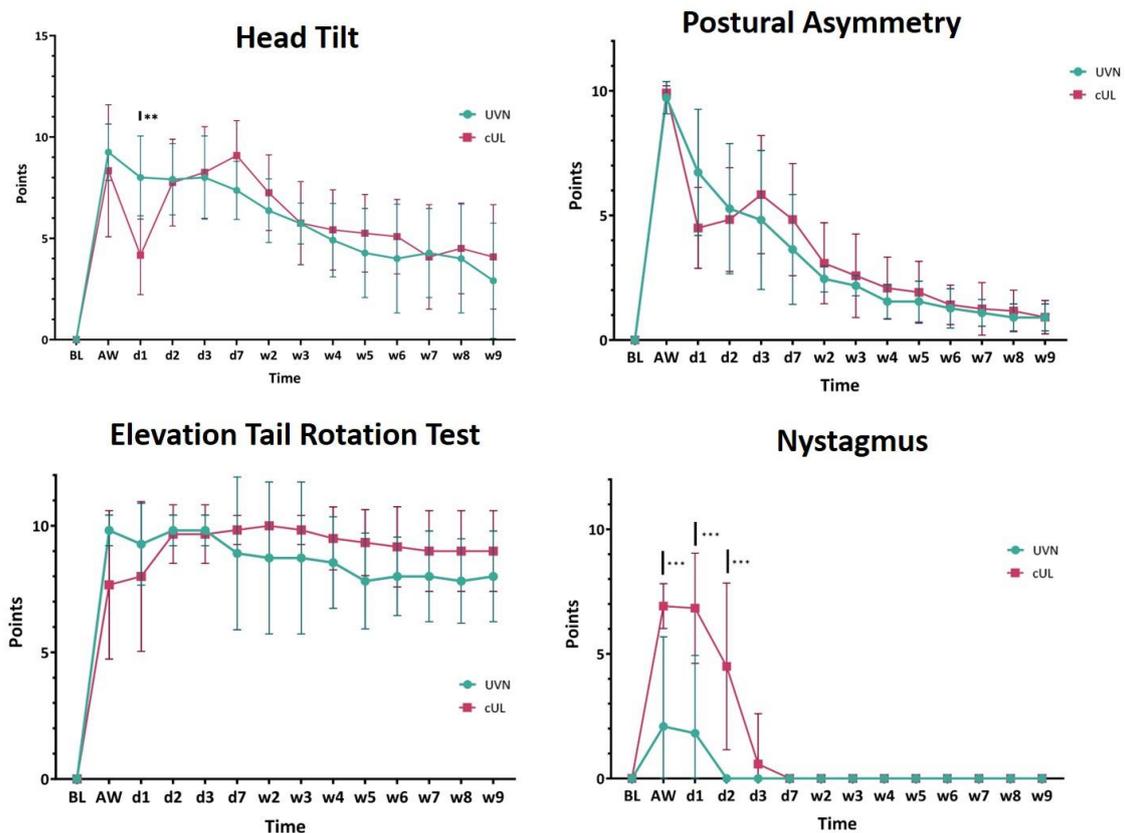


Abbildung 16: Klinisches Scoring nach Bergquist mit den Parametern Kopfschiefhaltung (Head Tilt), posturale Asymmetrie, Elevation Tail Rotation Test und Nystagmus in den Gruppen UVN (in türkis) und cUL (in rot) zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert (BL). Die Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. BL = Baseline, AW = Aufwachphase, d = Tag, w = Woche. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

1.3 Statistische Ergebnisse des Open Fields

Im Open Field unterschieden sich cUL und UVN Tiere im direkten Vergleich ebenfalls nicht signifikant. Auch im Vergleich mit der Baseline war der fixed-effect „Surgery method“ bei allen Parametern nicht statistisch signifikant (mean velocity: $F = 0,685$, $p = 0,412$; not moving %: $F = 1,154$, $p = 0,288$; rotation CCW: $F = 3,647$, $p = 0,062$; Turn angle: $F = 0,654$, $p = 0,423$).

Der fixed-effect „Timepoint“ zeigte hingegen für alle Parameter einen signifikanten Unterschied zur Baseline: Die mittlere Geschwindigkeit war in der UVN Gruppe in der ersten Woche etwas höher, ab Woche 2 zeigten jedoch die cUL Ratten eine gesteigerte mittlere Geschwindigkeit (Abb. 17A). Innerhalb der UVN Gruppe wurde an Tag 1 eine signifikante Reduktion der Geschwindigkeit im Vergleich mit der Baseline beobachtet

IV. Ergebnisse

(BL: 4,728 cm/s \pm 1,094; d1: 1,464 cm/s \pm 0,947, $p < 0,001$). Bis Tag 7 stieg die Geschwindigkeit über das Baselineniveau an (d7: 7,167 cm/s \pm 5,254, $p = 0,028$).

Die prozentuale Zeit, in der sich die Tiere nicht bewegten (Abb. 17B, Not Moving %), stieg signifikant von 60,049 % \pm 6,797 (Baseline) auf 83,404 % \pm 8,957 (UVN) und 83,856 % \pm 8,150 (cUL) an Tag 1 (beide $p < 0,001$). In Woche 9 glichen sich die Werte wieder den Ausgangswerten vor der OP an (UVN: 60,880 % \pm 10,629, $p > 0,999$; cUL: 59,520 % \pm 13,412, $p > 0,999$).

Auch bei den Rotationen gegen den Uhrzeigersinn (Abb. 17C, Rotation CCW) zeigte sich eine signifikante Steigerung zur Baseline (BL: 3,500 \pm 2,322 Rotationen). An Tag 7 war dieser Anstieg für beide Gruppen signifikant (UVN: 12,545 Rotationen \pm 27,083, $p = 0,012$; cUL: 13,333 Rotationen \pm 16,822, $p = 0,002$).

Der Drehwinkel beschreibt die relative Richtungsänderung in Bezug auf die Mittellinie der Ratte (Abb. 17D, Turn Angle). Positive Werte weisen auf eine Drehung gegen den Uhrzeigersinn (nach links) hin, negative auf eine Drehung nach rechts. Im Gegensatz zur Baseline ($-0,102^\circ \pm 0,245$) wiesen beide Gruppen postoperativ positive Werte auf (UVN d2: $1,133^\circ \pm 1,918$, $p = 0,245$; cUL d2: $1,340^\circ \pm 1,420$, $p = 0,063$).

IV. Ergebnisse

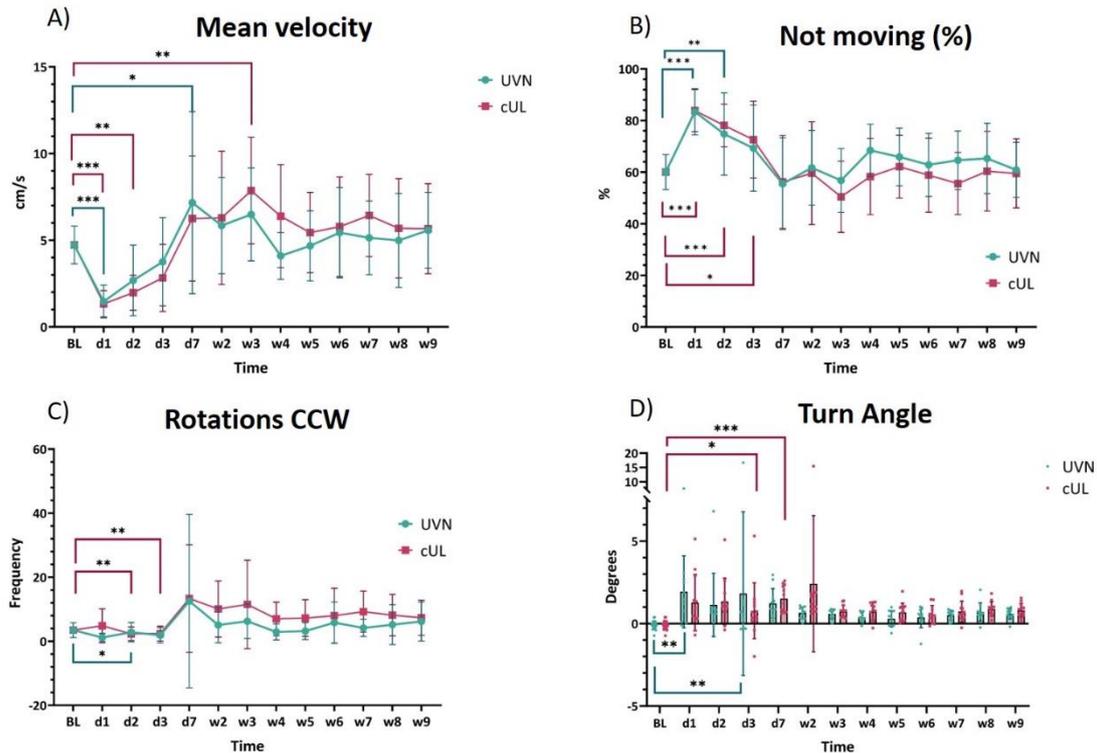


Abbildung 17: Verhaltensparameter im Open Field für UVN (türkis) und cUL (rot). A) Mittlere Geschwindigkeit (mean velocity), B) Prozent an Bewegungslosigkeit (not moving %) und C) Rotationen gegen den Uhrzeigersinn (CCW) und D) Turn angle (Drehwinkel) präoperativ und zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu 9 Wochen postoperativ. Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. BL = Baseline, d = Tag, w = Woche * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

1.4 [¹⁸F]FDG: Statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivitätswerte in selektierten Gehirnarealen

Die Analyse der mittleren Aktivität in den verschiedenen Hirnregionen im Vergleich zur gepoolten Baseline zeigte eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den Gruppen UVN und cUL. Sowohl der zeitliche Verlauf als auch die betroffenen Hirnregionen wiesen eine hohe Ähnlichkeit auf (siehe Tab. 9).

Die wenigen signifikanten Unterschiede im regionalen cerebralen Glukosemetabolismus zeigten sich in einer signifikanten vermehrten Aktivierung der linken Seite des visuellen Cortex der UVN Tiere an Tag 1 postoperativ (5,078 %, $p < 0,001$). Zudem wurde in der UVN Gruppe eine stärkere Aktivierung des linken inferioren Colliculus an Tag 7 (7,173 %, $p < 0,001$) und in Woche 2 (6,984 %, $p < 0,001$) festgestellt. In der cUL Gruppe war dieser Effekt nicht nachweisbar (Tag 7: 2,694 %, $p = 0,156$; Woche 2: 2,122 %, $p = 0,452$).

IV. Ergebnisse

Beide Gruppen wiesen eine vergleichbare und signifikante Deaktivierung des rechten inferioren Colliculus auf, die von Tag 1 bis Woche 4 anhielt (UVN: d1: -12,883 %, $p < 0,001$, w4: -12,224 %, $p < 0,001$; cUL: d1: -12,909 %, $p < 0,001$, w4: -11,650 %, $p < 0,001$). Der stärkste Effekt trat bei den UVN-Tieren an Tag 1 auf (-12,883 %), während er in der cUL Gruppe in Woche 2 (-13,626 %) am stärksten ausgeprägt war.

Ein ähnliches Muster zeigte sich bei den vestibulären Nuclei, die in beiden Gruppen beidseitig eine reduzierte Aktivität im Vergleich zur Baseline aufweisen. In der UVN Gruppe war eine Deaktivierung bereits an Tag 1 nachweisbar (links: -13,655 %, $p < 0,001$; rechts: -7,404 %, $p = 0,006$), während dieser Effekt in der cUL Gruppe erst ab Tag 7 auftrat (links: -9,466 %, $p < 0,001$; rechts: -7,310 %, $p = 0,003$).

Tabelle 7: Veränderungen des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCGM), welche mittels $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET in 19 Gehirnregionen (links und rechts) über vier Wochen für die Gruppen cUL und UVN gemessen wurde. Die mittleren normalisierten Aktivitätswerte (SUV_R) pro Hirnregion wurden mit dem Baselinewert verglichen. Relative Zunahme des rCGM wurde in rot (5-10%, 10-15%) und relative Abnahme in blau dargestellt (5-10%, 10-15%). * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

Brain region		$[^{18}\text{F}]$ FDG																			
		cUL										UVN									
		left					right					left					right				
		d1	d7	w2	w3	w4	d1	d7	w2	w3	w4	d1	d7	w2	w3	w4	d1	d7	w2	w3	w4
	Thalamus																				
	Hypothalamus																				
	Amygdala	***												*							
Basal ganglia	Striatum																				
	N. accumbens																				
	Olfactory									***					**						
	Auditory Cortex																				
	Insular Cortex																				
	Somatosensory Cortex																				
	Visual Cortex																				
	Orbitofrontal Cortex												***						*		
	Prefrontal Cortex												***						***		
	Frontal Association Cortex																				
	Motor Cortex																		*		
	Striatum																				
	Midbrain																				
	Cerebellum WM												**								
	Cerebellum GM				*																
	Colliculus inferior						***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
	Vestibular Nuclei	***	***	***	***		**	**	*			***	**	**	***	*	**	*			

1.5 $[^{18}\text{F}]$ UCB-H: Statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivitätswerte in selektierten Gehirnregionen

Die synaptische Dichte wurde mit Hilfe des Tracers $[^{18}\text{F}]$ UCB-H ermittelt (Tab. 10). Aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit des Tracers standen für eine Kohorte der cUL Gruppe an Woche 5 und 7 nicht genügend Daten zu Verfügung (n=4). Daher wurden diese Zeitpunkte für die cUL Gruppe aus der Analyse ausgeschlossen.

IV. Ergebnisse

Die größten Unterschiede zeigten sich in den vestibulären Kernen: Während die UVN Tiere bereits an Woche 1 einen signifikanten und persistierenden Synapsenverlust auf der linken Seite (w1: -5,793 %, $p < 0,001$, w3: -7,488 %, $p < 0,001$, w9: -7,469 %, $p < 0,001$) und ab Woche 3 auf der rechten Seite (w1: -3,895 %, $p = 0,019$, w3: -5,986 %, $p < 0,001$, w9: -6,823 %, $p < 0,001$) aufwiesen, trat dieser in der cUL Gruppe erst ab Woche 9 mit einer Abnahme über 5 % auf (links: w1: -0,637 %, $p > 0,999$, w3: -4,021 %, $p = 0,014$, w9: -4,496 %, $p = 0,005$; rechts: w1: -0,660 %, $p > 0,999$, w3: -4,759 %, $p = 0,003$, w9: -8,587 %, $p < 0,001$).

Darüber hinaus wiesen die neurektomierten Tiere eine signifikant höhere Synapsendichte im Präfrontalen Cortex ab Woche 1 auf der rechten Seite auf (rechts: w1: 4,578 %, $p = 0,002$, w3: 5,025 %, $p < 0,001$, w9: 6,593 %, $p < 0,001$).

In der weißen Substanz des rechten Cerebellums war der SV2A-Uptake in der UVN Gruppe an Woche 9 signifikant reduziert (rechts: w1: -2,046 %, $p = 0,375$, w3: -3,180 %, $p = 0,02$, w9: -5,088 %, $p < 0,001$).

Tabelle 8: Veränderungen der Synapsendichte, welche mittels [¹⁸F]UCB-H-PET in 19 Gehirnregionen (links und rechts) über neun Wochen für die Gruppen cUL und UVN gemessen wurde. Die mittleren normalisierten Aktivitätswerte (SUV_R) pro Hirnregion wurden mit dem Baselinewert verglichen. Zunahme des rCGM wurde in rot dargestellt (5-10%, 10-15%) und Abnahme in blau dargestellt (5-10%, 10-15%). * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

[¹⁸ F]UCB-H													
Brain region		cUL						UVN					
		left			right			left			right		
		w1	w3	w9	w1	w3	w9	w1	w3	w9	w1	w3	w9
	Thalamus												
	Hypothalamus												
	Amygdala												
Basal ganglia	Striatum												***
	N. accumbens			***						***			***
Hemispherical sensory networks	Olfactory			*									
	Auditory Cortex												
	Insular Cortex												
	Somatosensory Cortex												
	Visual Cortex												
Hemispherical motor networks	Orbitofrontal Cortex			***			***			***			***
	Prefrontal Cortex									***		***	***
	Frontal Association Cortex		**	***			***			***		*	***
	Motor Cortex												
	Striatum												***
Brainstem-cerebellar networks	Midbrain												
	Cerebellum WM												***
	Cerebellum GM												
	Colliculus Inferior												
	Vestibular Nuclei						***	***	***	***		***	***

IV. Ergebnisse

1.6 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ und $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$: Vergleichende statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivitätswerte in selektierten Gehirnregionen (UVN vs. cUL)

Im direkten Vergleich von UVN und cUL zeigten bei $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ vier Gehirnregionen eine signifikante Veränderung um mindestens 5 % (siehe Abb. 18): Im rechten und linken Motorcortex war der rCGM im Vergleich zu den cUL Tieren bei den UVN Tieren am ersten Tag signifikant erhöht (links: 5,625 %, $p = 0,034$; rechts: 6,133 % $p = 0,034$). Dagegen zeigte sich in den vestibulären Nuclei an Tag 1 eine deutliche Reduktion (links: -10,358 %, $p = 0,003$; rechts: -7,550 %, $p = 0,039$).

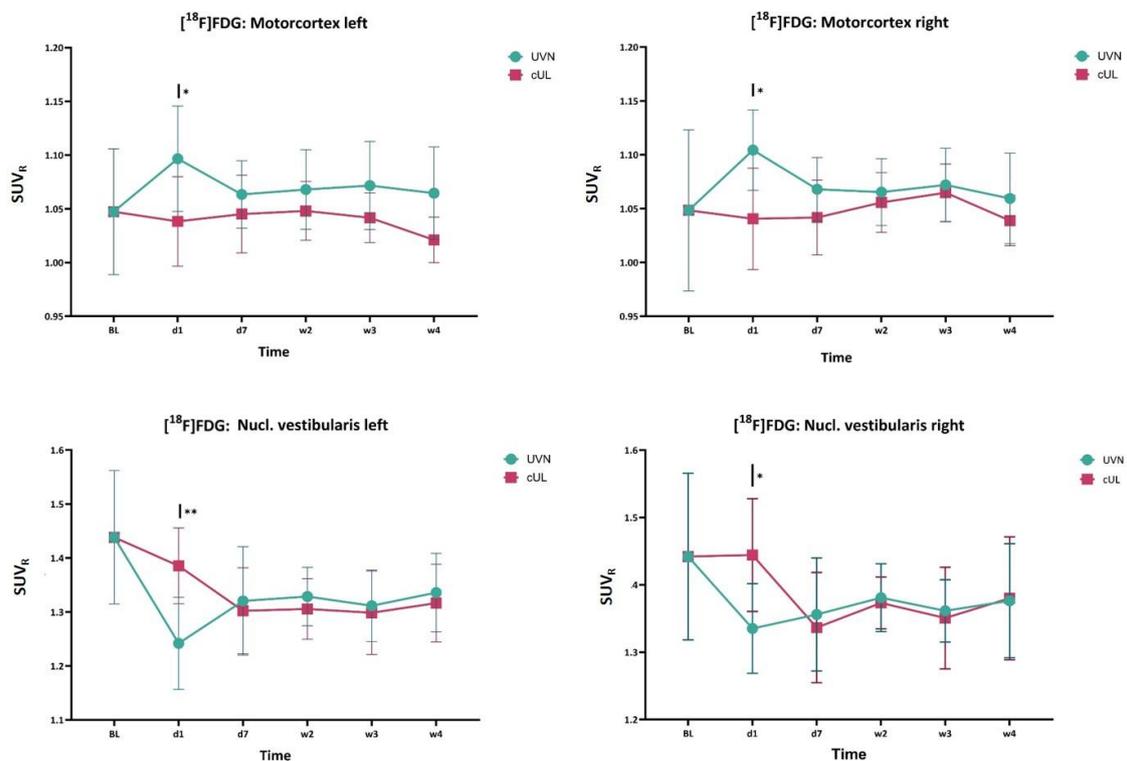


Abbildung 18: Veränderungen des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCGM), welche mittels $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET in den Regionen Motorcortex und Nuclei vestibulares (links und rechts) im direkten Vergleich der Gruppen UVN (türkis) und cUL (rot) über vier Wochen dargestellt sind. Die Werte sind als Mittelwert der mittleren normalisierten Aktivitätswerte (SUV_r) mit Standardabweichung abgebildet. BL = Baseline, d = Tag, w = Woche * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

IV. Ergebnisse

Beim Vergleich der Gehirnregionen zwischen UVN und cUL mittels [¹⁸F]UCB-H (siehe Abb. 19), zeigten die UVN Tiere in der ersten Woche nach der Operation einen signifikanten synaptischen Verlust im rechten frontalen Assoziationscortex (-5,457 %, p = 0,035), im linken *Ncl. vestibularis* (-5,189 %, p = 0,006) und im linken olfaktorischen Cortex (-5,555 %, p = 0,041).

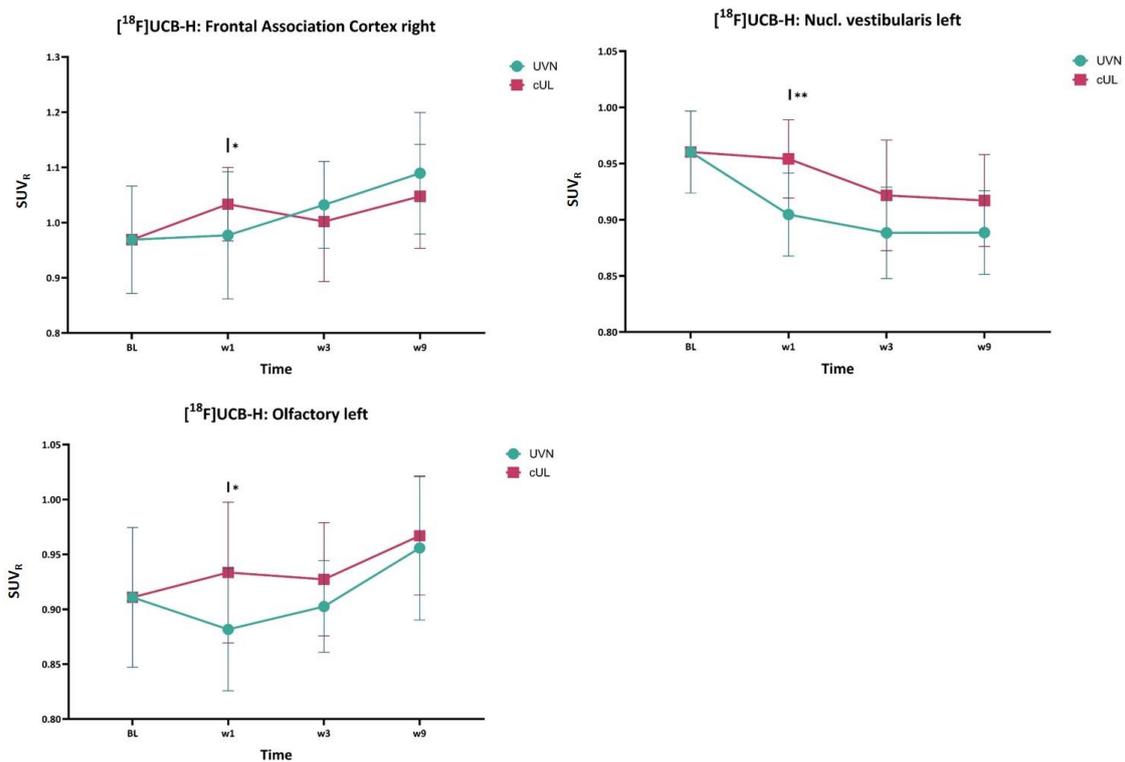


Abbildung 19: Veränderungen der synaptischen Dichte, welche mittels [¹⁸F]UCB-H-PET in den Regionen Frontalen Assoziationscortex rechts, Nucl. Vestibularis links und olfaktorischer Cortex links im direkten Vergleich der Gruppen UVN (türkis) und cUL (rot) über neun Wochen dargestellt sind. Die Werte sind als den Mittelwert der mittleren normalisierten Aktivitätswerte (SUV_r) mit Standardabweichung abgebildet. BL = Baseline, w = Woche * p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001.

IV. Ergebnisse

1.7 Statistische voxelweise Analyse

Auch in der statistischen voxelweisen Analyse mittels SPM ließen sich die berechneten Effekte darstellen: In den vestibulären Kerngebieten zeigte sich bereits an Tag 1 ein verminderter rCGM in beiden Gruppen, jedoch ist dieser in den UVN Ratten stärker ausgeprägt (Abb. 20). Während sich dieser Effekt in der UVN Gruppe im Verlauf auch auf Teile der contralateralen Kerngebiete ausdehnte, blieb er in der cUL Gruppe weitgehend auf die ipsiläsionale Seite beschränkt.

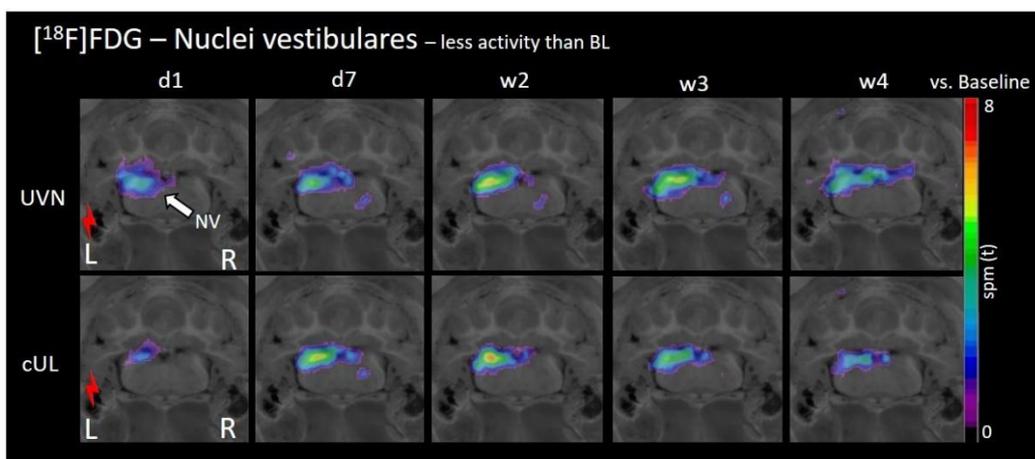


Abbildung 20: Darstellung des regionalen Glukosemetabolismus während der Zeitpunkte Tag 1 bis Woche 4 für die Gruppen UVN und cUL im Vergleich zu den Ausgangswerten der Baseline. Eine Verminderung des Glukosemetabolismus ist im linken Vestibulariskern bei beiden Gruppen zu erkennen. L: links, R: rechts, weißer Pfeil: Nucleus vestibularis. Die t-Werte wurden mittels t-tests der Zeitpunkte im Vergleich zu den Ausgangswerten ermittelt, ein Signifikanzniveau von $p < 0,005$ (unc.) wurde gewählt und die signifikanten Änderungen mit einem extended threshold von $k = 20$ Voxel dargestellt.

IV. Ergebnisse

Ein weiterer Unterschied zeigte sich im *Colliculus inferior* (Abb. 21): An Tag 7 kam es bei den neurektomierten Ratten zu einer verstärkten Aktivierung des linken *Colliculus inferior*. Darüber hinaus war über alle Zeitpunkte hinweg in beiden Gruppen eine verstärkte Aktivierung um die Eintrittsstelle des Nervs sowie in der Umgebung des vestibulären Apparats auf der linken Seite im Vergleich zum Baseline PET zu beobachten. Zusätzlich zeigte sich in den UVN Tieren eine vermehrte Aktivität im Motorkortex sowie im Frontalen Assoziationscortex

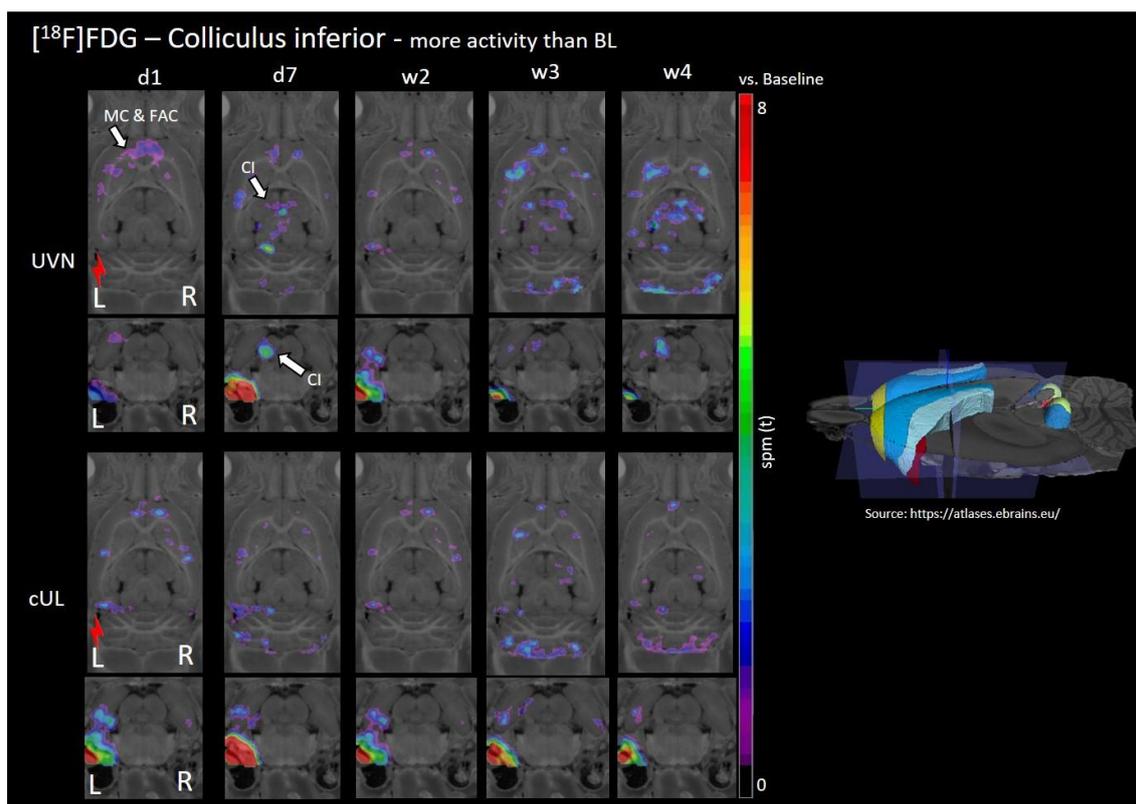


Abbildung 21: Darstellung des regionalen Glukosemetabolismus während der Zeitpunkte Tag 1 bis Woche 4 für die Gruppen UVN und cUL im Vergleich zu den Ausgangswerten der Baseline. Eine vermehrte Aktivität von $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ist im linken inferioren Colliculus (CI) in der UVN Gruppe an Tag 7 erkennbar. Ebenso im Motorcortex und Frontalen Assoziationscortex (MC & FAC) an Tag 7. L: links, R: rechts, CI: Colliculus inferior, MC: Motorcortex, FAC: Frontaler Assoziationscortex. Die t-Werte wurden mittels t-tests der Zeitpunkte im Vergleich zu den Ausgangswerten ermittelt, ein Signifikanzniveau von $p < 0,005$ (unc.) wurde gewählt und die signifikanten Änderungen mit einem extended threshold von $k = 20$ Voxel dargestellt.

IV. Ergebnisse

Analog zu den Ergebnissen des $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET zeigte sich auch im $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$ -PET eine verminderte Aktivität in den Nuclei vestibulares (Abb. 22). Während dieser Synapsenverlust in der UVN Gruppe schon ab Woche 1 sichtbar war, trat er in der cUL Gruppe erst ab Woche 3 auf. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt an Woche 9, wobei die stärkste Synapsenreduktion im Vergleich zur Baseline auf der linken Seite nachweisbar war.

Zusätzlich zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Cerebellum: In der UVN Gruppe begann der Synapsenverlust bereits ab Woche 3 und setzt sich bis Woche 9 fort. Dieser war in den neurektomierten Ratten stärker ausgeprägt und betraf beide Kleinhirnhemisphären.

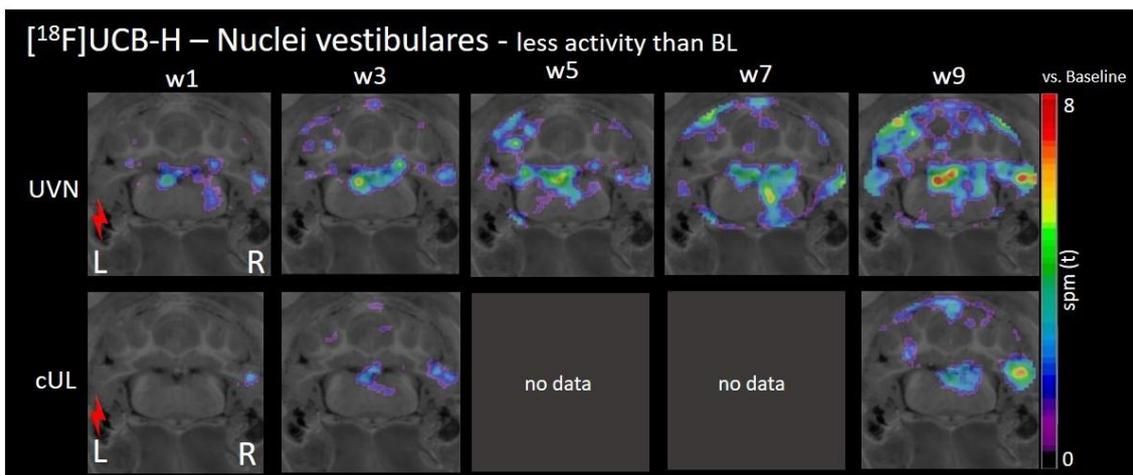


Abbildung 22: Darstellung der Änderung der Synapsenaktivität während der Zeitpunkte Woche 1 bis Woche 9 für die Gruppen UVN und cUL im Vergleich zu den Ausgangswerten der Baseline. Für Woche 5 und Woche 7 der cUL liegen keine Daten vor. Ein Synapsenverlust ist in den Nuclei vestibulares ab Woche 1 in der UVN Gruppe erkennbar, welcher sich in das Cerebellum ausweitet. L: links, R: rechts. Die t-Werte wurden mittels t-tests der Zeitpunkte im Vergleich zu den Ausgangswerten ermittelt, ein Signifikanzniveau von $p < 0,005$ (unc.) wurde gewählt und die signifikanten Änderungen mit einem extended threshold von $k = 20$ Voxel dargestellt.

IV. Ergebnisse

Ein weiterer Unterschied in der Synapsendichte zeigte sich in den Basalganglien (siehe Abb. 23). In der UVN Gruppe kam es ab Woche 3 zu einer zunehmenden Anreicherung von [¹⁸F]UCB-H im Striatum, die sich bis Woche 9 verstärkte. Das Maximum der Synapsendichte befand sich zu diesem Zeitpunkt, wobei die Veränderung ipsiläsional stärker ausgeprägt war.

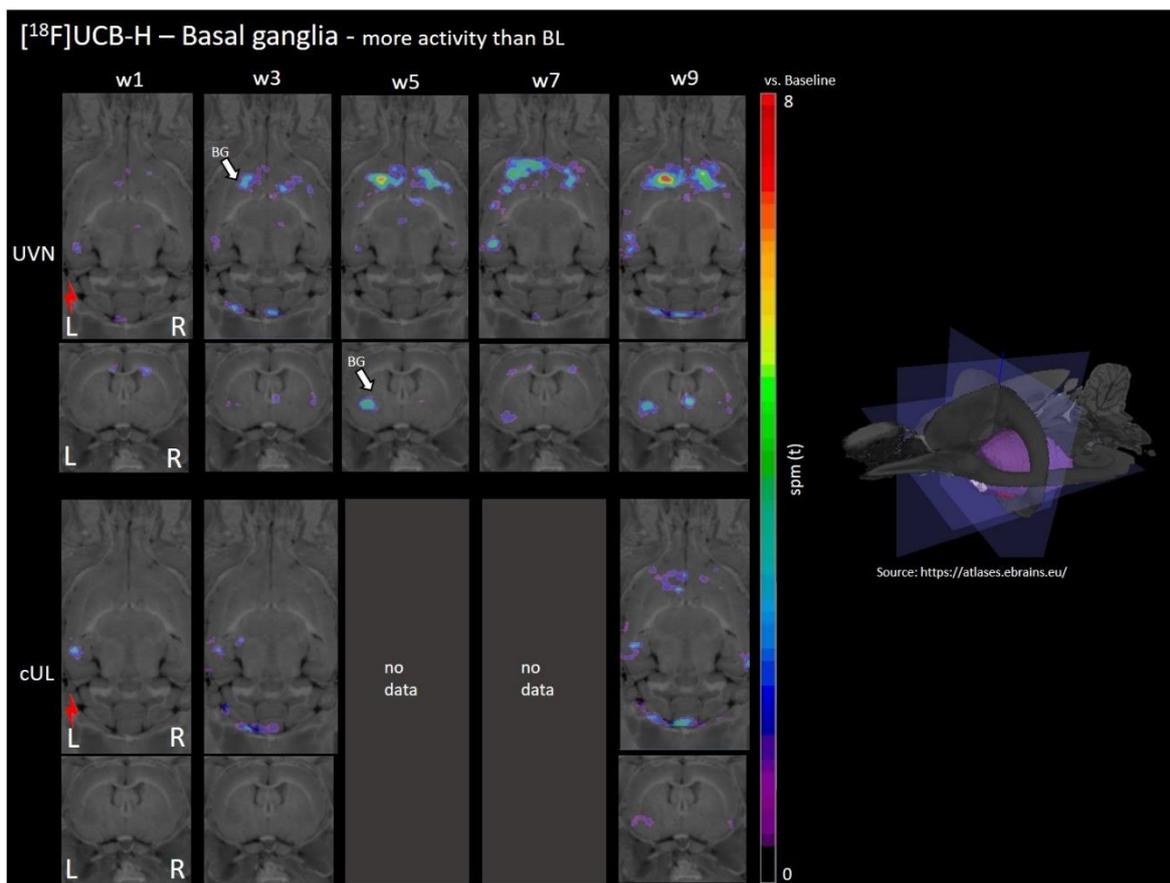


Abbildung 23: Darstellung der Änderung der Synapsendichte während der Zeitpunkte Woche 1 bis Woche 9 für die Gruppen UVN und cUL im Vergleich zu den Ausgangswerten der Baseline. Für Woche 5 und Woche 7 der cUL liegen keine Daten vor. Eine Erhöhung der Synapsendichte ist in den Basalganglien ab Woche 3 in der UVN Gruppe erkennbar, welche in Woche 9 das Maximum erreicht. L: links, R: rechts, BG: Basalganglien. Die t-Werte wurden mittels t-tests der Zeitpunkte im Vergleich zu den Ausgangswerten ermittelt, ein Signifikanzniveau von $p < 0,005$ (unc.) wurde gewählt und die signifikanten Änderungen mit einem extended threshold von $k = 20$ Voxel dargestellt.

IV. Ergebnisse

Beim direkten Vergleich zwischen UVN und cUL zeigte sich zusätzlich eine vermehrte Anreicherung von [¹⁸F]UCB-H im Thalamus an Woche 1 sowie in den Basalganglien in der UVN-Gruppe (Abb. 23). Zudem war nach UVN im somatosensorischen Cortex eine erhöhte Synapsendichte an Woche 3 zu beobachten, während dieser Effekt im Motorcortex erst in Woche 9 auftrat.

Ein deutlicher Synapsenverlust fand desweiteren in den UVN Tieren in den vestibulären Nuclei an Woche 1 statt (Abb. 24).

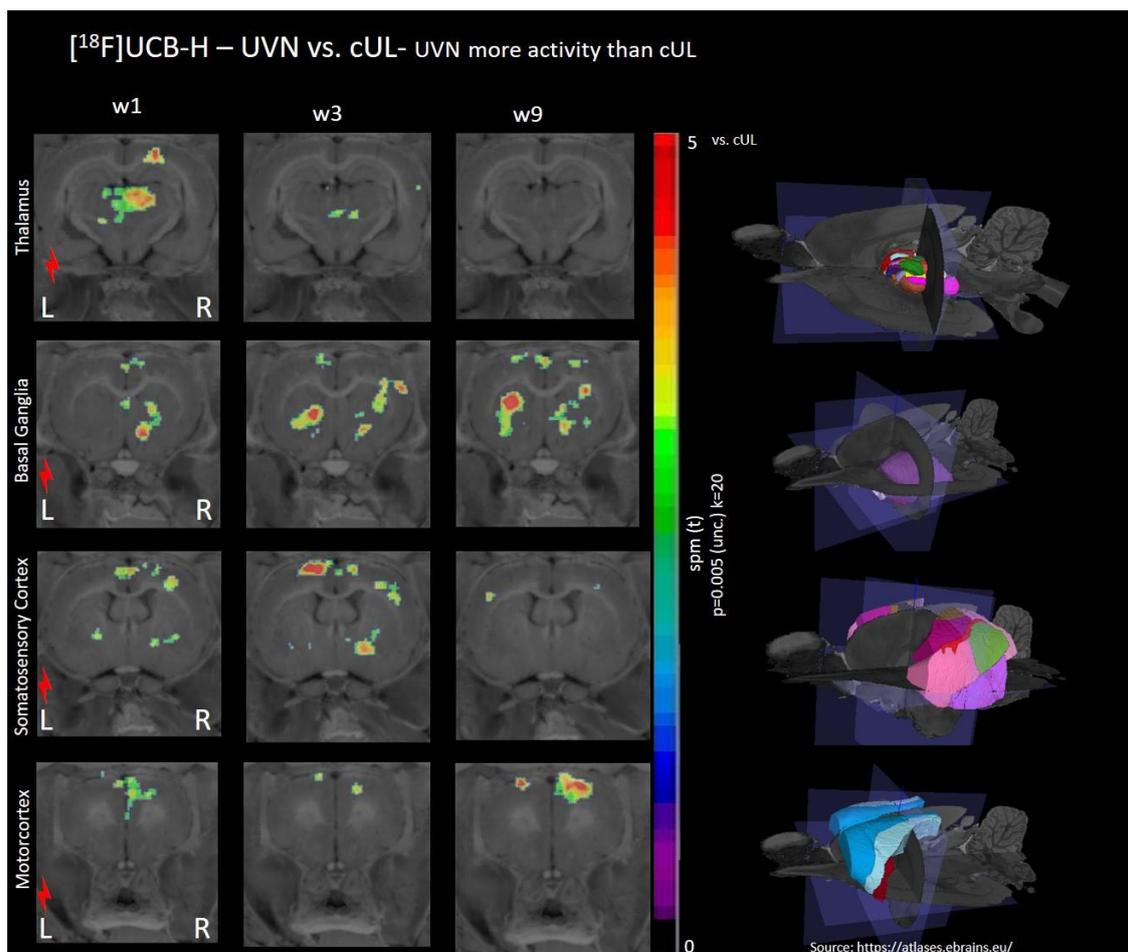


Abbildung 24: Darstellung der Änderung der Synapsendichte während der Zeitpunkte Woche 1, 3 und 9 der UVN im direkten Vergleich zur cUL Gruppe in den Regionen Thalamus, Basalganglien, somatosensorischen Cortex und Motorcortex. L: links, R: rechts, BG: Basalganglien. Die t-Werte wurden mittels t-tests zwischen UVN und cUL pro Zeitpunkt ermittelt, ein Signifikanzniveau von $p < 0,005$ (unc.) wurde gewählt und die signifikanten Änderungen mit einem extended threshold von $k = 20$ Voxel dargestellt.

IV. Ergebnisse

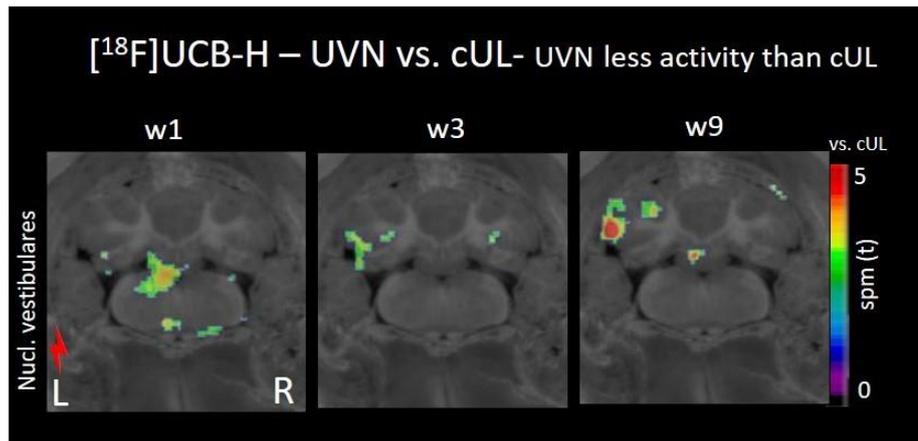


Abbildung 25: Darstellung der Änderung der Synapsendichte während der Zeitpunkte Woche 1, 3 und 9 der UVN im direkten Vergleich zur cUL Gruppe in den Nucl. vestibulares. L: links, R: rechts. Die t-Werte wurden mittels t-tests zwischen UVN und cUL pro Zeitpunkt ermittelt, ein Signifikanzniveau von $p < 0,005$ (unc.) wurde gewählt und die signifikanten Änderungen mit einem extended threshold von $k = 20$ Voxel dargestellt.

2. Ergebnisse der Therapiestudie mit 100 µg/kg L-Thyroxin nach UVN

In der T4-Gruppe zeigten alle Tiere postoperativ adäquate Symptome (mind. 10 Punkte beim klinischen Scoring nach Péricat und positiver Tail Rotation Reflex), nur in der Sham-Gruppe musste ein Tier mit unzureichenden Symptomen ausgeschlossen werden.

2.1 Statistische Ergebnisse des klinischen Scorings (nach Péricat)

Interessanterweise erreichten die T4-Tiere (grün) in der Aufwachphase einen höheren Summenscore als die Sham-Tiere (grau), obwohl die Thyroxin bzw. NaCl-Injektion am OP-Tag erst nach der Beurteilung des Verhaltens erfolgte (siehe Abb. 26). Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu ermöglichen, wurden die Summenwerte relativ zum Wert in der Aufwachphase normiert (siehe Abb. 27). Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die prozentualen Unterschiede im Vergleich zur Aufwachphase.

Die während den ersten drei Tagen postoperativ mit T4 therapierten Tiere zeigten im Verlauf von 30 Tagen eine geringere Symptomatik verglichen mit der Aufwachphase. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Besonders ausgeprägt waren die Differenzen zwischen dem Gruppen an Tag 1 und Tag 3.

IV. Ergebnisse

An Tag 1 reduzierten sich die Symptome der T4-Tiere im Vergleich zur Aufwachphase auf 57,875 % (SD = 24,032), während bei der Sham-Gruppe lediglich ein Rückgang auf 80,857 % (SD = 10,335) zu beobachten war. An Tag 3 erreichte die T4 Gruppe sogar nur noch 25,500 % des Wertes aus der Aufwachphase (SD = 2,828), während die Sham Gruppe auf 50,143 % (SD = 24,539) kam.

Zusätzlich zeigte sich ein schnellerer Abfall der Symptomstärke bei den T4 Tieren. Am Ende des Experiments an Tag 30, wiesen sowohl T4 als auch Sham-Ratten eine vergleichbare Ausprägung der vestibulären Symptome auf (T4: 11,625 % ± 6,435; Sham: 17,714 % ± 18,679).

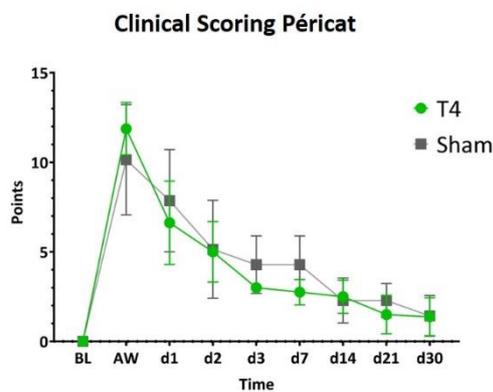


Abbildung 26: Summenscores des klinischen Scorings der T4-Gruppe (grün) und der Sham-Gruppe (grau) nach Péricat zu den jeweiligen Zeitpunkten.

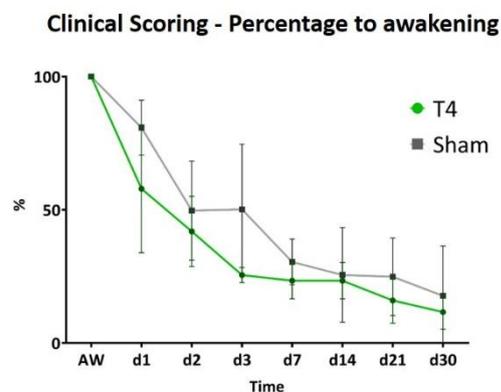


Abbildung 27: Prozentuelle Änderung des klinischen Scorings nach Péricat im Vergleich zur Aufwachphase zu den jeweiligen Zeitpunkten für T4 (grün) und Sham (grau).

2.2 Statistische Ergebnisse des klinischen Scorings (nach Berquist)

Auch im klinischen Scoring nach Bergquist erreichten die L-Thyroxin-Tiere etwas weniger Punkte, dieser Unterschied war aufgrund der großen Streuung beider Gruppen allerdings nicht signifikant (Abb. 28).

IV. Ergebnisse

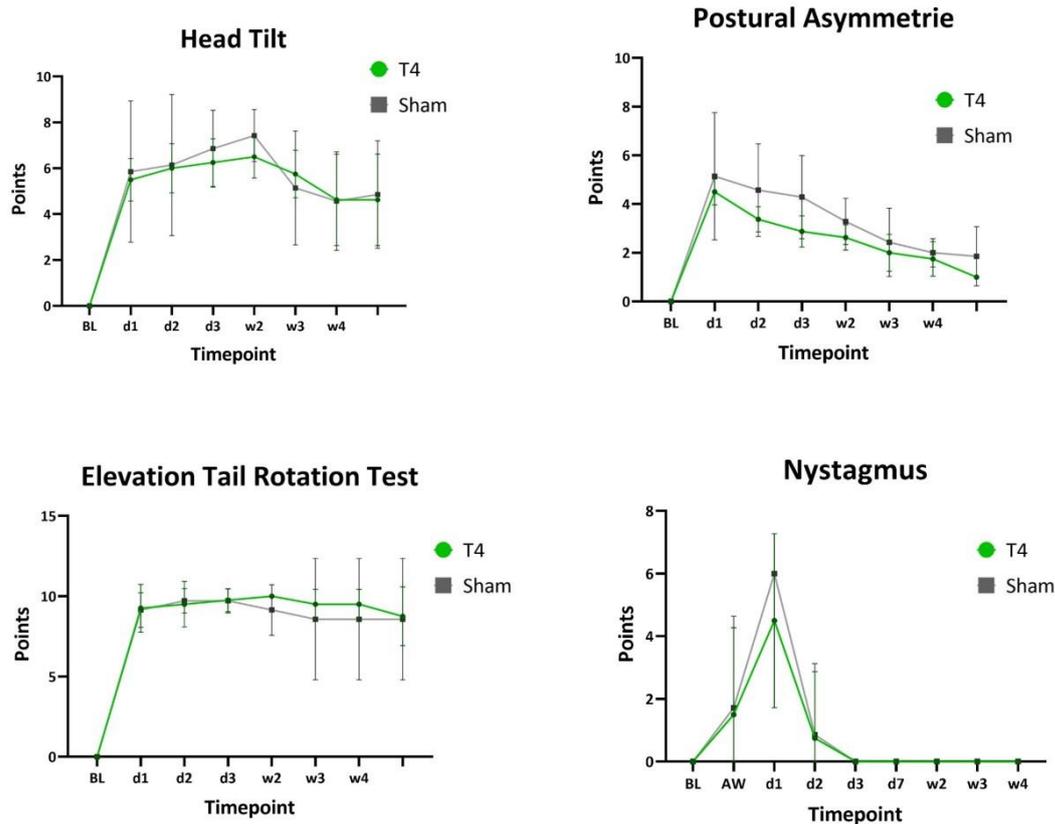


Abbildung 28: Klinisches Scoring nach Bergquist mit Kopfschiefhaltung (head tilt), posturale Asymmetrie, Elevation Tail Rotation Test und Nystagmus für die Gruppen T4 (grün) und Sham (grau).

2.3 Statistische Ergebnisse des Open Fields

Bei Betrachtung der mittleren Geschwindigkeit gab es zwischen der Therapie- und der Sham-Gruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede (fixed effect „Treatment“: $F = 0,031$, $p = 0,862$), jedoch war der Vergleich zwischen den Zeitpunkten statistisch signifikant (fixed effect „Time“: $F = 12,520$, $p < 0,001$). Beide Gruppen wiesen einen deutlichen Abfall der mittleren Lokomotionsgeschwindigkeit an Tag 1 (T4: $1,895 \text{ cm/s} \pm 1,076$, $p = 0,009$; Sham: $1,524 \text{ cm/s} \pm 0,994$, $p < 0,001$) und für die Sham-Tiere ebenfalls an Tag 2 ($1,806 \text{ cm/s} \pm 1,104$, $p = 0,004$) im Vergleich zur gepoolten Baseline (Abb. 29A) auf. Die gleiche Dynamik war auch in der prozentuellen Zeit, in der sich die Tiere nicht bewegen (Not Moving %), zu sehen (Abb. 29B), wobei sich die Sham-Tiere ebenfalls tendenziell weniger bewegten als die T4-Tiere. An Tag 1 bewegten sich sowohl T4 ($78,239 \% \pm 9,476$, $p = 0,012$) als auch Sham-Tiere ($83,413 \% \pm 8,536$, $p < 0,001$) weniger im Vergleich zur gepoolten Baseline ($63,825 \% \pm 11,683$). Die Rotationen entgegen des Uhrzeigersinns (Rotations CCW), also in die Richtung der Läsion, gingen in beiden

IV. Ergebnisse

Gruppen im Vergleich mit der gepoolten Baseline ($14,333 \pm 8,731$) deutlich zurück (Tag 1 T4: $11,875 \pm 13,632$, $p > 0,999$; Tag 1 Sham; $8,857 \pm 9,788$, $p > 0,999$) bevor sie an Tag 7 über Baselineniveau anstiegen (Tag 7 T4: $16,875 \pm 13,010$, $p > 0,999$; Tag 7 Sham: $28,286 \pm 27,189$, $p = 0,031$). Der relative Drehwinkel war im Vergleich mit der gepoolten Baseline ($1,199 \pm 4,823$) an Tag 2 für die Sham-Gruppe höher (Tag 2 T4: $0,488 \pm 0,791$, $p > 0,999$; Tag 2 Sham: $3,482 \pm 5,708$, $p = 0,012$).

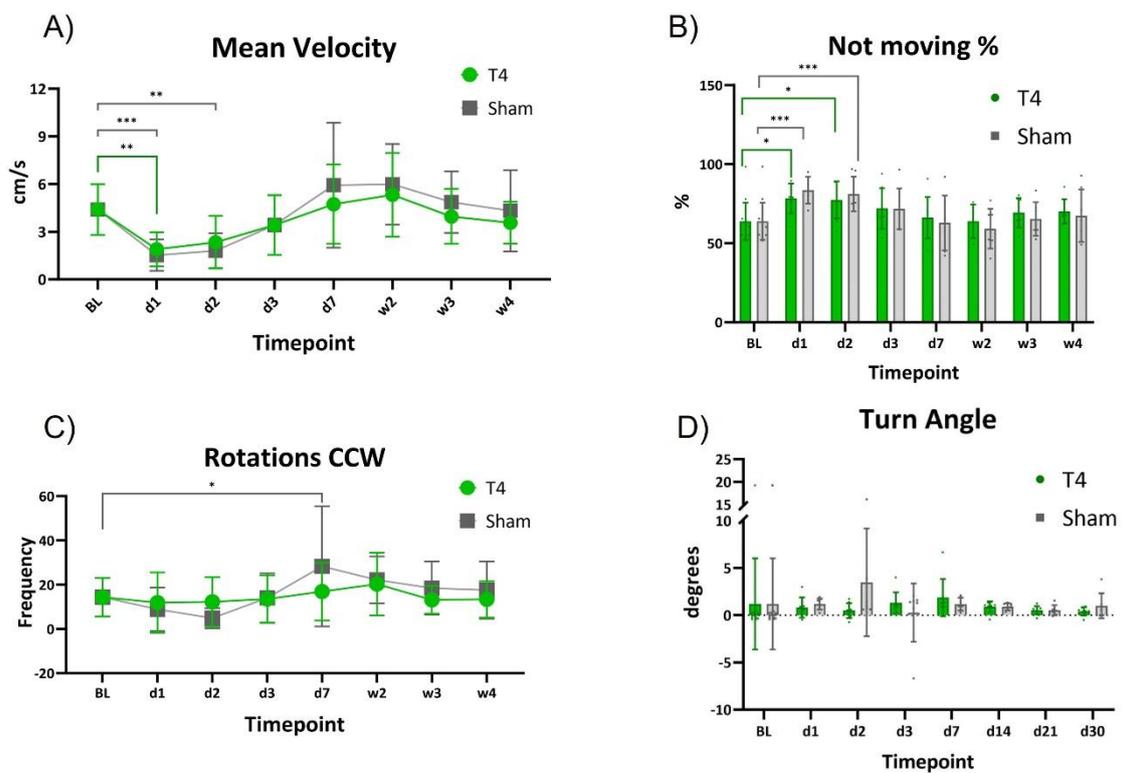


Abbildung 29: Verhaltensparameter im Open Field für die mit T4 (grün) und Sham (grau) behandelten Gruppen. A) Mittlere Geschwindigkeit (mean velocity), B) Prozent an Bewegungslosigkeit (not moving %) C) Rotationen gegen den Uhrzeigersinn (CCW) und D) Turn angle (Drehwinkel) präoperativ und zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu vier Wochen postoperativ. Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. BL = Baseline, d = Tag, * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

IV. Ergebnisse

2.4 [18F]FDG: Statistische Analyse der mittleren normalisierten Aktivitätswerte in selektierten Gehirnregionen

Nach Therapie mittels L-Thyroxin während der ersten drei Tage postoperativ gab es wenige Unterschiede im rCGM im Vergleich zu den Kontrolltieren relativ zur Baseline (Tab. 11). In beiden Gruppen kam es schon an Tag 1 zu einer verminderten Aktivität im rechten inferioren Colliculus (UVN: d1: -11,127 %, $p < 0,001$, d7: -11,441 %, $p < 0,001$, w2: -12,376 %, $p < 0,001$, w3: -11,864 %, $p < 0,001$, w4: -12,561 %, $p < 0,001$; cUL: d1: -14,560 %, $p < 0,001$, d7: -11,219 %, $p < 0,001$, w2: -12,629 %, $p < 0,001$, w3: -11,128 %, $p < 0,001$, w4: -9,457 %, $p < 0,001$). Der linke *Colliculus inferior* war allerdings bei der T4-Gruppe schon an Tag 1 (5,060 %, $p = 0,017$), in der Sham Gruppe erst an Tag 7 (7,330 %, $p < 0,001$) vermehrt angeregt. Desweiteren zeigten nur die Sham-Ratten an Tag 1 einen Rückgang des rCGM in beiden vestibulären Kernen (links: -9,522 %, $p = 0,019$; rechts: -5,155 %, $p = 0,356$). Ein Anstieg des Glukosemetabolismus fand in der Sham-Gruppe an Tag 1 im rechten und linken soamtosensorischen und präfrontalen Cortex und im rechten Motorcortex statt.

Tabelle 11: Veränderungen des rCGM, welcher mittels [18F]FDG-PET in 19 Gehirnregionen (links und rechts) über vier Wochen für die Gruppen T4 und Sham gemessen wurde. Die mittleren normalisierten Aktivitätswerte (SUV_R) pro Hirnregion wurden mit dem Baselinewert verglichen. Zunahme des rCGM wurden in rot dargestellt (5-10%, 10-15%) und Abnahme in blau dargestellt (5-10%, 10-15%). * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

Brain region		[18F]FDG																			
		Sham								T4											
		left				right				left				right							
	d1	d7	w2	w3	w4	d1	d7	w2	w3	w4	d1	d7	w2	w3	w4	d1	d7	w2	w3	w4	
	Thalamus		***	**	***	***		**		***	**		**	***	***	***		*	*	**	*
	Hypothalamus					*				**											
	Amygdala	*							*										*		
Basal ganglia	Striatum															**					
	N. accumbens																				
Hemispherical sensory networks	Olfactory										**			*							
	Auditory Cortex																				
	Insular Cortex																				
	Somatosensory Cortex	***					***														
	Visual Cortex																				
Hemispherical motor networks	Orbitofrontal Cortex																				
	Prefrontal Cortex	**					***				**					**			*		
	Frontal Association Cortex																				
	Motor Cortex						*														
	Striatum											**									
Brainstem-cerebellar networks	Midbrain																				
	Cerebellum WM	*									***										
	Cerebellum GM																				
	Colliculus inferior		***	**		**	***	***	***	***	***	*	***	***	**	**	***	***	***	***	***
	Vestibular Nuclei	*																			

IV. Ergebnisse

Die Unterschiede im direkten Vergleich der Therapiegruppe mit der Sham-Gruppe pro Region zu den fünf Zeitpunkten waren nur in den Regionen Amygdala rechts und auditiver Cortex rechts signifikant (Tab. 12 und Abb. 30). Im Vergleich zu den Sham-Ratten wiesen die mit L-Thyroxin therapierten Tiere einen höheren rCGM in der rechten Amygdala an Tag 1 auf (7,790 %, $p = 0,023$), desweiteren im rechten auditiven Cortex ebenfalls an Tag 1 (6,141 %, $p = 0,019$). Der einzige Rückgang an Aktivität war im linken insulären Cortex zu beobachten, jedoch hier über alle vier Wochen mit dem Maximum in Woche 2 (-12,789 %, $p > 0,999$).

Tabelle 12: Veränderungen des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (CGM) der L-Thyroxintiere im Vergleich zu den Sham-Tieren mittels $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET in 19 Gehirnregionen (links und rechts) über vier Wochen. Die mittleren normalisierten Aktivitätswerte (SUV_R) pro Hirnregion wurden an den Untersuchungstagen zwischen den mit T4- und Sham-behandelten Tieren verglichen. Zunahme des rCGM wurden in rot dargestellt (5-10%, 10-15%) und Abnahme in blau dargestellt (-10%, 10-15%). * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

Brain region		$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$												
		left					right							
		d1	d7	w2	w3	w4	d1	d7	w2	w3	w4			
	Thalamus													
	Hypothalamus													
	Amygdala							*						
Basal ganglia	Striatum													
	N. accumbens													
Hemispherical sensory networks	Olfactory Cortex													
	Auditory Cortex							*						
	Insular Cortex													
	Somatosensory Cortex													
	Visual Cortex													
Hemispherical motor networks	Orbitofrontal Cortex													
	Prefrontal Cortex													
	Frontal Association Cortex													
	Motor Cortex													
	Striatum													
Brainstem-cerebellar networks	Midbrain													
	Cerebellum WM													
	Cerebellum GM													
	Colliculus Inferior													
	Vestibular Nuclei													

IV. Ergebnisse

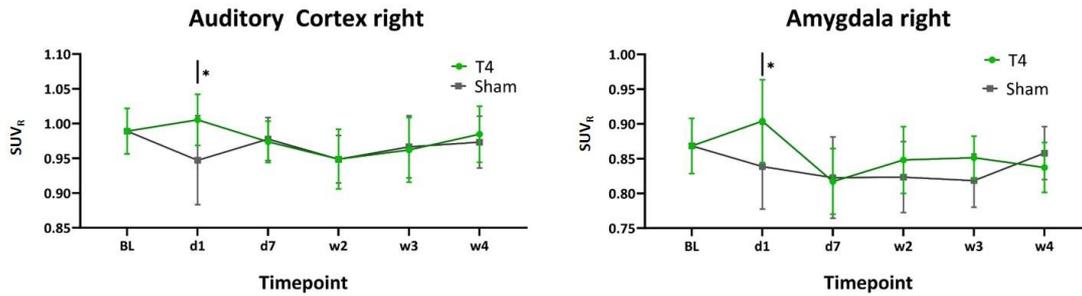


Abbildung 30: Veränderungen des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCGM), welche mittels [¹⁸F]FDG-PET im auditiven Kortex (rechts) und in der Amygdala (rechts) zwischen den T4 (grün) und Sham-Gruppen (grau) über vier Wochen direkt verglichen wurden. Die Werte sind als den Mittelwert der mittleren normalisierten Aktivitätswerte (SUV_R) mit Standardabweichung abgebildet. BL = Baseline, d = Tag, w = Woche * p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001.

2.5 Statistische voxelweise Analyse

In der voxelweisen statistischen Analyse mittels t-tests (p = 0,01, unc., extended threshold = 20 voxel) zeigten die mit L-Thyroxin therapierten Tiere einen vermehrten Glukosemetabolismus auf der rechten Seite (siehe Abb. 31). Im Speziellen sah man dies in der Region der vestibulären Nuclei, im rechten Colliculus inferior, im auditiven und entorhinalen Cortex. Diese Dynamik war jedoch nur an Tag 1 sichtbar und ließ sich an den folgenden Scantagen nicht mehr so deutlich darstellen.

Bei Betrachtung der Aktivitätsminderung der T4-Ratten im Vergleich zu den Sham-Ratten fiel der deutliche Rückgang an Aktivität im somatosensorischen Cortex an Tag 1 auf (Abb. 32). Außerdem wurde in Woche 4 im Bereich der ventralen Hippocampuskommissur weniger Glukose metabolisiert.

IV. Ergebnisse

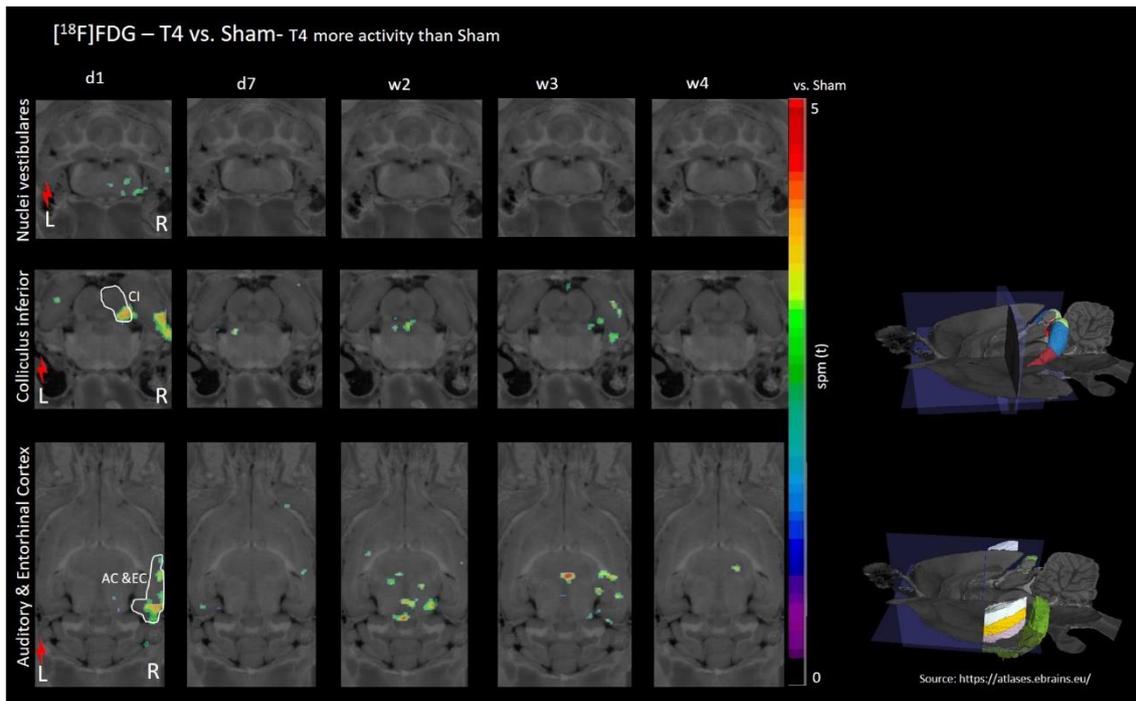


Abbildung 31: Darstellung der Änderung des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCGM) während der Zeitpunkte Tag 1 bis Woche 4 der L-Thyroxin Gruppe im Vergleich zur Sham-Gruppe. Es liegt eine vermehrte Aktivität in der Region der Nuclei vestibulares, des rechten Colliculus inferior und des auditiven und entorhinalen Cortex an Tag 1 vor. Die t-Werte wurden mittels unabhängigen t-tests der Zeitpunkte im Vergleich mit den Werten der Sham-Tiere ermittelt, ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (unc.) wurde gewählt und die signifikanten Änderungen mit einem extended threshold von $k = 20$ Voxel dargestellt. CI = Colliculus inferior, AC = auditiver Cortex, EC = entorhinaler Cortex, L = links, R = rechts., d = Tag, w = Woche, roter Blitz = Läsionsseite.

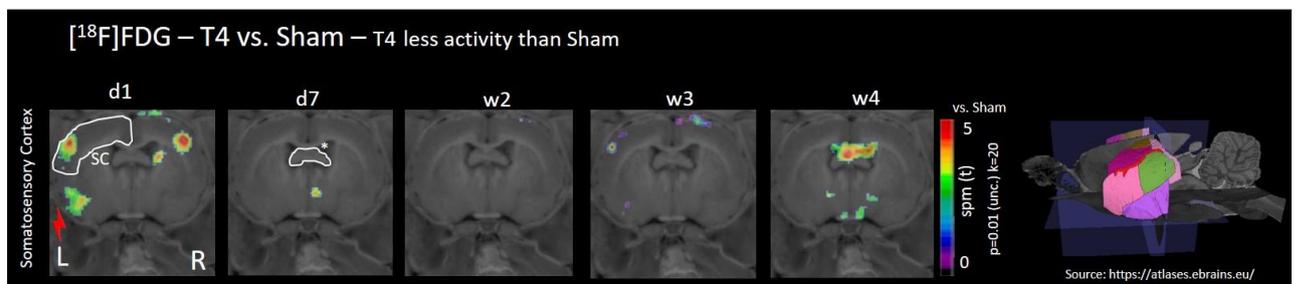


Abbildung 32: Darstellung der Änderung des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCGM) während der Zeitpunkte Tag 1 bis Woche 4 der L-Thyroxin Gruppe im Vergleich zur Sham-Gruppe. Es liegt eine verminderte Aktivität im somatosensorischen Cortex (SC) an Tag 1 und in der ventralen Hippocampuskommissur (*) in Woche 4 vor. Die t-Werte wurden mittels unabhängigen t-tests der Zeitpunkte im Vergleich mit den Werten der Sham-Tiere ermittelt, ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (unc.) wurde gewählt und die signifikanten Änderungen mit einem extended threshold von $k = 20$ Voxel dargestellt. SC = somatosensorischer Cortex, * = ventrale Hippocampuskommissur, L = links, R = rechts., d = Tag, w = Woche, roter Blitz = Läsionsseite.

V. DISKUSSION

Ziel dieser Doktorarbeit war es einerseits, das bereits etablierte Modell der unilateralen chemischen Labyrinthektomie mit der unilateralen vestibulären Neurektomie zu vergleichen. Die beiden Operationsmethoden wurden hinsichtlich ihrer Unterschiede und Gemeinsamkeiten in Bezug auf die klinische Symptomatik und die adaptive funktionelle und strukturelle zerebrale Plastizität untersucht. Dabei wurde die PET/CT-Technologie eingesetzt, um neurobiologische Prozesse der Plastizität auf Ganzhirnebene *in vivo* und im Zeitverlauf nachzuverfolgen. Hierbei diente [¹⁸F]FDG als Surrogat für den regionalen Glukosemetabolismus und [¹⁸F]UCB-H als Marker für die synaptische Dichte. Jedes Tier fungierte aufgrund der präoperativen Baselinescans als Kontrolltier und die longitudinalen Messungen über vier bzw. neun Wochen ermöglichten die Darstellung des Verlaufs der cerebralen Kompensation nach unilateraler vestibulärer Läsion. Dies trug auch im Sinne der 3R-Prinzipien nach Russell und Burgh (*replacement, reduction, refinement*) zu einer Reduktion der Tierzahl bei (Russell & Burch, 1959).

Im ersten Teil der Arbeit wurden demnach zwölf Tiere der cUL unterzogen, während an zwölf Tieren das neue Modell der UVN angewendet wurde. Beide Gruppen wurden neben den Verhaltenstestungen auch mit [¹⁸F]FDG-PETs und [¹⁸F]UCB-H-PETs sowohl prä- als auch in den ersten vier bzw. neun Wochen postoperativ untersucht.

Der zweite Teil der Doktorarbeit widmete sich einer Therapiestudie im Zuge derer UVN Tieren 100 µg/kg L-Thyroxin in der akuten Phase der Kompensation verabreicht wurde. Die Ergebnisse dieser Gruppe (n = 8) wurden mit einer Kontrollgruppe aus Tieren (n = 8) verglichen, die mit NaCl behandelt wurden (Sham). Auch hier wurden Verhaltensuntersuchungen und [¹⁸F]FDG-PETs herangezogen, um die Auswirkung der Therapie über vier Wochen zu bewerten. Im Folgenden werden die Ergebnisse eingeordnet.

1. UVN vs. cUL

1.1 Klinisches Scoring und Open Field

Beide Modelle der unilateralen Vestibulopathie zeigten direkt nach dem Aufwachen die typischen und erwartbaren Symptome: Barrel Rolling, Retropulsion, Circling, Head Bobbing und Kopfschiefhaltung. Alle Verhaltensweisen wurden in der Literatur sowohl nach chemischer Labyrinthektomie (Antons et al., 2023; Gaboyard-Niay et al., 2016; Vignaux et al., 2012; Zwergal et al., 2016; Zwergal et al., 2017) als auch nach Neurektomie (El Mahmoudi et al., 2021; El Mahmoudi et al., 2023; Facchini et al., 2021; Marouane et al., 2020; Marouane et al., 2021; Péricat et al., 2017; Rastoldo et al., 2020; Rastoldo et al., 2021; Rastoldo et al., 2022; Tighilet et al., 2007) beschrieben. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand jedoch in einem zweiten Symptom-Peak an d3 bei den cUL-Tieren. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits histologisch unter dem sensorischen Epithel große Vakuolen sichtbar, desweiteren sind die Calyx und Bouton Nervenkontakte stark angeschwollen (Vignaux et al., 2012). Diese Veränderungen dürften sich erst in den ersten drei Tagen nach der transtympanalen Injektion des Atoxyl entwickeln, nachdem die kurzfristige Wirkung des Bupivacain wegfällt. In einer Studie wurde der Effekt von Bupivacain auf die äußeren Haarzellen der Cochlea nachgewiesen: Nach einer transtympanischen Injektion zeigten sich Änderungen der Schwellenwerten einer Hirnstammaudiometrie (ABR) 30 min bis 1 h nach Exposition, die Schwellenwerte normalisierten sich jedoch nach 3-7 h und waren nach 24-48 h auf den Ausgangswert zurückgekehrt (Anniko et al., 2010). Eine ähnliche Dynamik scheint auch für die Haarzellen des Vestibularorgans zu gelten, wobei an Tag 1-2 die Wirkung des Bupivacains am Abklingen ist, während die Schädigung mittels Atoxyl noch nicht maximal fortgeschritten ist. Im Modell der chemischen Labyrinthektomie erfolgt die Schädigung deshalb graduell, wohingegen es nach vestibulärer Neurektomie zu einem plötzlichen und kompletten Ausfall der Reizweiterleitung kommt (Lacour et al., 2009). In einem direkten Vergleich eines präganglionären (UL) und postganglionären (UVN) Läsionsmodells in der Maus zeigen die Autoren ähnliche Ergebnisse im klinischen Scoring: Die neurektomierten Tiere weisen eine höhere Punktzahl auf als die labyrinthektomierten Tiere (Simon et al., 2020).

V. Diskussion

Erstaunlicherweise wiesen die neurektomierten Tiere eine statistisch signifikant geringere Frequenz bei der Evaluation des spontanen Nystagmus auf als die chemisch labyrinthektomierten Tiere. Dies widerspricht der Literatur, welche von einer beinahe doppelt so hohen Frequenz eines Spontannystagmus nach Neurektomie im Vergleich zur Labyrinthektomie bei Katzen (Cass & Goshgarian, 1991) und Mäusen (Simon et al., 2020) berichten. Eine mögliche Erklärung dieser diskrepanten Ergebnisse könnte in der Methodik der Detektion des Nystagmus liegen: In der hier vorgelegten Studie wurde der Nystagmus nur visuell beurteilt, also die Schläge mit freiem Auge gezählt. Aufgrund der höheren Schlagfrequenz, welche nach einer Neurektomie berichtet wurde, könnte das menschliche Auge diese Schläge nicht mehr wahrgenommen haben und deshalb das Vorhandensein eines spontanen Nystagmus unentdeckt bleiben. Eine Studie aus Dublin von Haarlem et al. konnte aufzeigen, dass es große individuelle Abweichungen im Unterscheiden zwischen Lichtblitzen und konstanten Lichtsignal gibt: Einige Teilnehmer sahen bei einem Lichtblinken mit einer Frequenz von 30 Hz schon ein konstantes Lichtsignal, während ein Teilnehmer sogar Signale von 60 Hz als Einzelsignale wahrnehmen konnte (Haarlem et al., 2024). Obwohl beim Nystagmus derart hohe Frequenzen nicht erreicht werden (Simon et al. 2020: max 0,5 Hz; Cass & Goshgarian et al. 1991: max. 1,3 Hz), ist der Kontrast bei der Betrachtung des Auges wesentlich geringer als bei der Unterscheidung von Lichtsignalen. Demnach wäre eine video-unterstützte Auswertung besser geeignet, um einen hochfrequenten Nystagmus verlässlich zu detektieren, beispielsweise mittels Video-Okulographie (Beraneck et al., 2012; Simon et al., 2020; Simon et al., 2021).

Auch im Open Field zeigten beide Gruppen nach der OP eine drastische Reduktion der mittleren Geschwindigkeit an Tag 1. An den Tagen 1-3 bewegten sich die Tiere nicht oder nur sehr wenig um stabil zu bleiben und kein Barrel rolling auszulösen. Diese kritische Periode wird auch von Marouane et al. beschrieben, wonach die Ratten in dieser Zeit ihre Stabilität durch Erhöhung der Bodenkontaktfläche maximieren (Marouane et al., 2020). Der Parameter "mittlere Geschwindigkeit" entwickelte sich ebenfalls wie erwartet: Nach einem signifikanten Abfall während der ersten 2-3 Tagen postoperativ stieg die Lokomotionsgeschwindigkeit ab Tag 7 über Baselinenniveau an. Dies deckte sich mit den bisherigen Ergebnissen der Open Field Testungen nach UVN (El Mahmoudi et

V. Diskussion

al., 2021; Facchini et al., 2021; Grosch et al., 2021b; Rastoldo et al., 2020; Rastoldo et al., 2022) und nach cUL (Grosch et al., 2021b; Lindner et al., 2019). Durch einen Anstieg der Lokomotionsgeschwindigkeit werden absteigende vestibuläre Inputs gehemmt und automatische Bewegungsmuster vom Rückenmark ausgehend verstärkt (Brandt et al., 1999).

Die Symptome der Kopfschiefhaltung, der posturalen Asymmetrie und der Zunahme des Drehwinkels sind durch einen geschädigten vestibulospinalen Reflex erklärbar: Eine unilaterale Vestibulopathie führt zu einer Hypotonie der Extensormuskeln auf der ipsilateralen Seite. Gleichzeitig kommt es zu einer Hypertonie der Extensormuskulatur auf der contralateralen Seite, die Tiere fallen demnach auf die Seite der Läsion. Im Gegensatz dazu kommt es im Bereich der Nackenmuskulatur zu einer Verstärkung der Extensoren ipsilateral und einer Verstärkung der Flexormuskulatur contralateral, worauf eine Kopfschiefhaltung in Richtung der lädierten Seite folgt (Hain & Helminski, 2014; Rastoldo et al., 2020).

1.2 Adaptive cerebrale Neuroplastizität nach UVN und cUL

Die Analyse des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCGM) zeigte nur wenige Unterschiede zwischen den beiden OP-Methoden. Im direkten Vergleich von UVN mit cUL fand sich in UVN-Ratten an Tag 1 eine vermehrte Aktivierung des bilateralen Motorcortex und ein verminderter Glukosemetabolismus in den vestibulären Nuclei.

Desweiteren war in beiden Gruppen der rechte inferiore Colliculus zu allen postoperativen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baseline signifikant deaktiviert, bei der cUL fand sich das Maximum jedoch nicht an Tag 1, sondern in Woche 1 nach Operation. Dieser verspätete Peak lässt sich mit dem zuvor beschriebenen verzögerten Wirkeintritt des Atoxyls erklären. Die verminderte Aktivität im contralateralen inferioren Colliculus entsteht einerseits durch die Schädigung des Hörsinns und andererseits ist dieser auch an der vestibulären Plastizität beteiligt. Bei der UVN wird, um einen Zugang zum vestibulären Anteil des Nervs zu schaffen, die Cochlea herausgenommen, während bei der cUL die ototoxischen Substanzen nicht nur die Haarzellen des Vestibularapparats, sondern auch die der Cochlea schädigen. Desweiteren wird durch

V. Diskussion

die transtympanale Injektion das Trommelfell beschädigt. Im Zuge der auditiven Reizweiterleitung kreuzt der größte Teil der auditiven Nervenfasern des zweiten Neurons auf die contralaterale Seite zum *Nucleus olivaris* bzw. den *Nuclei lemnisci laterales* und zieht anschließend zum *Colliculus inferior* (Zenner, 2005). Das vestibuläre System -als multisensorisches Netzwerk- integriert den Hörsinn, wie Studien zur optokinetischen Stimulationen zeigen: Dabei wird neben des medialen vestibulären Kerns gesunder Tiere auch der ipsilaterale inferiore Colliculus und contralaterale superiore Colliculus angeregt (Leong et al., 2019). Desweiteren konnte nach einseitiger Ablation der Cochlea eine vermehrte Expression von miRNA, welche synaptische Plastizität fördert, im ipsilateralen inferioren Colliculus nachgewiesen werden (Ho Lee et al., 2022). Demnach könnte der verminderte Glukosemetabolismus im contralateralen Colliculus inferior auch mit dem wegfallenden audiovestibulären Input im Zusammenhang stehen.

In den vestibulären Nuclei zeigten beide Gruppen eine signifikante Verminderung des rCGM beidseits, in den UVN Tieren war die Abnahme im linken Nucleus bereits an Tag 1 mit 13 % im Vergleich zur Baseline besonders ausgeprägt, während eine wesentliche Abnahme in der cUL Gruppe erst an Tag 7 auftrat (-9,5 %). Die selbe Dynamik spiegelte sich auch in der Änderung der synaptischen Plastizität wieder: Im Gegensatz zur cUL zeigten die UVN Tiere schon nach der ersten (ipsiläsional) bzw. dritten (contraläsional) Woche postoperativ eine signifikante Reduktion von synaptischer Dichte in den vestibulären Nuclei. Diese Ergebnisse bestätigen die immunhistologischen Untersuchungen des vestibulären Nucleus von Raymond et al. bei unilateral neurektomierten Katzen: In der ersten Woche postoperativ zeigen die Tiere einen Synapsenverlust von 35 % am ipsiläsionalen Nucleus, welcher sich nach drei Wochen auf 14 % verbessert (Raymond et al., 1991). Aufgrund des vermehrten rCGM im visuellen, orbitofrontalen, präfrontalen und motorischen Cortex an Tag 1 werden diese Regionen möglicherweise nach der Neurektomie kompensatorisch aktiviert. Da der vestibuläre Input auf einer Seite nach UVN sofort und komplett reduziert ist, werden Plastizitätsmechanismen vorwiegend in den höheren, supratentoriellen vestibulären Netzwerken stärker aktiviert. Dies wird einerseits im direkten Vergleich der Gruppen mittels [¹⁸F]FDG untermauert: An Tag 1 stieg der rCGM im Motorcortex in der UVN im

V. Diskussion

Vergleich zur cUL-Gruppe stärker kompensatorisch an. Desweiteren zeigten [¹⁸F]UCB-H-Scans eine signifikant erhöhte Synapsendichte im frontalen Assoziationscortex, orbitofrontalen Cortex und präfrontalen Cortex schon ab Woche 3 bzw. 5 in der UVN Gruppe.

Überdies war in der UVN Gruppe an Tag 1 einen signifikanten Anstieg des rCGM im visuellen, orbitofrontalen und präfrontalen Cortex zu sehen. Diese Miteinbeziehung verschiedener supratentorieller Netzwerke ist ein integraler Bestandteil der vestibulären Plastizität: Nach vestibulärer Beeinträchtigung findet eine Verlagerung der Bewegungsverarbeitung zum visuellen und somatosensorischen System statt (Eulenburg et al., 2010; Grosch et al., 2021b; Zwergal et al., 2016). Desweiteren weist eine höhere Aktivität im präfrontalen Cortex auf eine Herabregulierung vestibulärer Inputs hin (McCarthy et al., 2023). Auch der vermehrte Glukosemetabolismus und die erhöhte Synapsendichte im Striatum und Nucleus accumbens weisen auf Plastizitätsmechanismen der motorischen Verarbeitung hin. Die Basalganglien spielen eine wichtige Rolle in der multisensorischen Integration, welche in der Planung, der Ausführung und der Kontrolle von Bewegungen involviert ist und cortikale und subcortikale Inputs miteinander schleifenförmig verbindet (Lanciego et al., 2012; Stiles & Smith, 2015). Dies wird von den Ergebnissen im Open Field unterstützt: Nach einem Abfall der Lokomotionsgeschwindigkeit in den ersten drei postoperativen Tagen, bewegten sich die Tiere ab Tag 7 schneller als vor der Baselinemessung fort. Dies könnte ein Treiber der synaptischen Plastizität in den motorischen Netzwerken -wozu auch die Basalganglien gehören- sein.

Ähnliche Synapsenmuster mit einer verstärkten [¹⁸F]UCB-H Bindung im orbitofrontalen, präfrontalen und Frontalen Assoziationscortex lassen sich auch nach bilateraler Labyrinthektomie darstellen (Antons et al., 2021).

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden liegt in der Art des Modells: Die UVN stellt ein komplettes und abruptes Läsionsmodell dar, wohingegen die cUL ein inkomplettes und protrahiertes Modell ist. Desweiteren wird in der UVN das Scarpa Ganglion entfernt (= postganglionär), während der vestibuläre Nerv bei der cUL intakt bleibt

V. Diskussion

(= präganglionär). Bei der postganglionären Schädigung kommt es demnach zu einer schnellen und kompletten Degeneration der vestibulären Afferenzen (Kunkel & Dieringer, 1994). Simon et al. argumentieren desweiteren, dass die UVN eine Wallersch'sche Degeneration auslöst und wiederum eine erhöhte Entzündungsaktivität in den vestibulären Nuclei hervorruft (Simon et al., 2020). Jedoch kann auch nach cUL eine Entzündungsreaktion durch vermehrte Aktivierung von Gliazellen (Zwergal et al., 2017) und erhöhte Exprimierung von TNF α (Liberge et al., 2010) nachgewiesen werden. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in der UVN das Ausmaß der synaptischen Schädigung höher zu sein scheint und es demnach zu einer verstärkten synaptischen Degradation in Hirnstamm-Kleinhirnetzwerken bei vermehrter synaptischer Rekrutierung supratentorieller Netzwerke kommt. Bei Betrachtung des rCGM gibt es allerdings keine relevanten Unterschiede. Auch die Verhaltensparameter sind mit geringen zeitdynamischen Unterschieden in der Akutphase bezüglich des Verlaufs der Kompensation zwischen den Modellen gleich. Demnach ist in der Zukunft bei Evaluierung mittels Verhaltensdaten und [^{18}F]FDG das chemische Läsionsmodell zu bevorzugen: Die geringe OP-Dauer und der weniger invasive Zugang stellen hierbei die größten Vorteile dar. Dagegen ist das Neurektomiemodell aufgrund der markanteren Synapsenveränderungen bei Untersuchungen hinsichtlich der synaptischen Dichte besser geeignet.

2. Effekte einer Therapie mit L-Thyroxin auf die Verhaltenskompensation und adaptive Plastizität nach UVN

In der Therapiestudie wurden den T4-Tieren direkt nach dem Aufwachen und in den folgenden drei Tagen 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ L-Thyroxin intraperitoneal verabreicht, die Sham-Tiere erhielten intraperitoneale Injektionen mit NaCl.

Thyroidhormone sind in der Regulierung von Stoffwechselprozessen unerlässlich. Unter Einwirkung von TRH (thyrotropin releasing hormone) aus dem paraventriculären Nucleus im Hypophalamus wird aus der Hypophyse TSH (Thyroid-stimulierendes Hormon) freigesetzt, welches die Freisetzung des Prohormons T4 und geringe Mengen des aktiven Metaboliten T3 aus der Schilddrüse unter Anlagerung von Jod reguliert. Nach der Freisetzung von T4 bindet es an Plasmaproteine, wodurch es eine höhere

V. Diskussion

Plasmahalbwertszeit als T₃ aufweist. Mittels transmembranen Transporterproteinen wird T₄ anschließend in die Zelle transportiert und durch die Abspaltung eines Jodatoms durch Dejodasen in das wirksame Derivat T₃ umgewandelt. In der Zelle bindet T₃ anschließend an die im Kern exprimierten Thyroxinrezeptoren (Chemburkar et al., 2010; Giammanco et al., 2020; Kleine & Rossmannith, 2021; Lang & Föllner, 2020; van der Spek et al., 2017). Aufgrund der exprimierten Thyroxinrezeptoren (TR) im Zellkern erfolgt die Wirkung durch die Beeinflussung der DNA-Transkription, wodurch langfristig der Stoffwechsel reguliert wird. Diese Thyroxinrezeptoren werden in zwei Kategorien unterteilt, TR α und TR β , welche auch im ZNS zu finden sind (Shulga & Rivera, 2013). Jedoch gibt es auch nicht-genomische Wirkungsweisen, wobei die Targets keine TRs im Zellkern, sondern TRs an der Zelloberfläche oder im Zytoplasma sind und die Wirkung innerhalb von Sekunden bis Minuten sehr viel schneller eintritt (Bassett et al., 2003; Shulga & Rivera, 2013).

Diese stoffwechselsteigernden Eigenschaften von Thyroxin sollten in der Therapiestudie genutzt werden, um die vestibulären Plastizitätsmechanismen zu beschleunigen und die widersprechenden Ergebnisse von Rastoldo et al. im gleichen Modell mit einer zehnfachen höheren Dosierung zu testen. Aufgrund der Tatsache, dass die T₄-Tiere in der Aufwachphase eine höhere Summe im klinischen Scoring als die Sham-Tiere erreichten, wurden die Ergebnisse als prozentuale Änderung im Vergleich zur Aufwachphase errechnet. Dabei zeigte sich ein ähnlich starker Rückgang der Symptome in der T₄-Gruppe am ersten Tag im Vergleich zur Sham-Gruppe (23 %). Im Vergleich berichten Rastoldo et al. eine signifikante Reduktion um 30 %. Unsere Ergebnisse sind aufgrund der hohen Streuung und der niedrigen Anzahl an Individuen (T₄: n = 8, Sham: n = 7) nicht signifikant.

In der Auswertung des regionalen Glukosemetabolismus zeigten sich die stoffwechselfördernden Eigenschaften der L-Thyroxingabe nur an Tag 1 mit einem signifikant erhöhten [¹⁸F]FDG-Signal im rechten auditiven Cortex und der rechten Amygdala im Vergleich zu den Sham-Tieren. Zusätzlich wiesen die vestibulären Nuclei an Tag 1 einen vermehrten Glukosemetabolismus auf. Da die Aktivierung nur an Tag 1 stattfindet und neben den vestibulären Nuclei auch der auditive Cortex involviert ist, könnte daraus geschlossen werden, dass eine L-Thyroxintherapie tatsächlich die

V. Diskussion

vestibuläre Kompensation fördert. Der auditive Cortex befindet sich in unmittelbarer Nähe vom PIVC und bei der Aktivierung des vestibulären Systems mittels galvanischer Stimulation konnte eine gleichzeitige Aktivierung auditiver Areale festgestellt werden (Bense et al., 2001). Diese Unterscheidung zwischen PIVC und auditiven Cortex ist mittels des hier verwendeten Schiffer Atlas nicht möglich, da dieser nur den auditiven Cortex beinhaltet (Schiffer et al., 2006).

Aufgrund der Ergebnisse lässt sich eine Tendenz zur kurzfristigen Verbesserung der Symptomatik unter L-Thyroxintherapie erkennen. Wegen der niedrigen Tierzahl pro Gruppe ist jedoch eine statistisch valide Aussage diesbezüglich nicht zu treffen, nichtsdestotrotz werden die Ergebnisse im Folgenden eingeordnet: Der direkte Vergleich zwischen der Therapie- und der Shamgruppe konnte nicht so deutliche Veränderungen, wie Rastoldo et al. sie aufzeigten, vorweisen, obwohl die Dosis um das 10-fach höhere gewählt war. Auch eine Studie von Bringuier et al. kann die deutlichen antiverginösen Effekte von Thyroxin bei einem Modell mit unilateraler chemischer Labyrinthektomie nicht replizieren: Die therapierten Tiere zeigen ebenfalls keine signifikante Verbesserung im Open Field oder im klinischen Scoring. Desweiteren kommen die Autoren zur Schlussfolgerung, dass eine niedrigere Dosis (1 µg/kg) einen höheren, wenngleich auch nicht signifikanten Effekt auf posturo-lokomotorische Parameter hat als die Dosierungen 5 µg/kg, 10 µg/kg und 0,1 µg/kg (Bringuier et al., 2022). Eine mögliche Erklärung wäre der negative Feedback-Mechanismus, der bei einem höheren Thyroxin Serumlevel in Kraft tritt und die Ausschüttung von TRH aus dem paraventriculären Nucleus des Hypothalamus hemmt (Chiamolera & Wondisford, 2009). Der Effekt, dass niedrigere Level an Thyroxin neuroprotektive Effekte im Gegensatz zu hohen Dosierungen auslösen, wird auch von Shulga et al. bestätigt: In axotomierten Kulturen aus dem Hippocampus bewirkt eine niedrigerere Dosierung (1 µM) Thyroxin eine signifikante Hochregulierung des BDNF mRNA Levels, während eine höhere Dosierung von 10 µM einen negativen Effekt darauf hatte (Shulga et al., 2009). BDNF ist ein neurotropher Faktor und für die Gehirnentwicklung, Plastizitätsmechanismen und kognitive Funktionen wie Lernen oder Gedächtnis zuständig. Es ist sowohl an Thrombozyten gebunden und zirkuliert auch frei im Blutplasma. Der Name ist etwas irreführend, da BDNF nicht nur im Gehirn sondern auch in skelettalen Muskeln, im

V. Diskussion

Endothel der Blutgefäße, in Lunge, in Blase und im Gastrointestinaltrakt produziert wird (Walsh & Tschakovsky, 2018). BDNF spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Neurogenese und vestibulären Kompensation, was in einem Modell der UVN mit nachfolgender BDNF-Infusionstherapie eindrucksvoll dargestellt wird: Die präoperative posturale Stabilität ist nach BDNF-Therapie schneller wiederhergestellt (22 vs. 48 Tage), zudem verdoppelte sich beinahe die Zahl an Astrozyten und Mikroglia im vestibulären Nucleus (Dutheil et al., 2016).

Dies lässt darauf schließen, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung für Thyroxin nach unilateraler vestibulärer Schädigung nicht linear verläuft, sondern möglicherweise einen „inversen U-förmigen“ Zusammenhang aufweist. Dabei nehmen die positiven Effekte mit steigender Dosierung bis zu einem gewissen Punkt zu, während sie ab einer bestimmten Dosierung und bei zunehmender Dosierung wieder abfallen (Baldi & Bucherelli, 2005). Dieses Phänomen lässt sich beispielsweise bei Konsumation von Alkohol beobachten: Bei niedriger Dosierung wird das Neuroimmunsystem durch eine Herabregulierung proinflammatorischer und eine Heraufregulierung anti-inflammatorischer Zytokinen gestärkt, desweiteren steigen neurotrophe Faktoren wie BDNF an, was wiederum die Neuroplastizität fördert. Im Gegensatz dazu bewirken hohe Konzentrationen von Alkohol das genaue Gegenteil (Tizabi et al., 2018).

Auch ApTOLL, ein TLR4 Aptamer, welcher Entzündungsvorgänge nach einem ischämischen Schlaganfall im Mausmodell reduziert, weist eine umgekehrt U-förmige Dosiswirkungskurve auf: Bei einer Dosis von 0,45 mg/kg wird das Infarktvolume und somit Gehirnschädigung und neurofunktionelle Beeinträchtigung am deutlichsten verringert (Aliena-Valero et al., 2024).

Die Therapie mit 100 µg/kg L-Thyroxin nach unilateraler Neurektomie ist ein Teil einer derzeit noch laufenden größeren Dosis-Findungs-Studie, bei der L-Thyroxin in verschiedenen Dosierungen am unilateralen chemischen vestibulären Läsionsmodell getestet wird. Bislang zeigten die Dosierungen von 100 µg/kg und 50 µg/kg nach cUL ähnliche Ergebnisse wie in dieser Studie. Allerdings konnte die Dosierung 25 µg/kg zumindest im Open Field und bei Analyse des rCGM schon deutlich bessere Resultate liefern als nach Gabe anderer Dosierungen bzw. NaCl, wenngleich bei allen Gruppen

V. Diskussion

(inklusive der UVN-T4/Sham Gruppe) die Tierzahl von acht Tieren pro Gruppe um mindestens vier Tiere pro Gruppe erhöht werden muss.

3. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Neurektomiemodell eine ähnliche Dynamik in den Verhaltensparametern des klinischen Scorings und Open Fields wie das seit einigen Jahren verwendete chemische Labyrinthektomiemodell aufweist. Auch in den PET-Scans mit [¹⁸F]FDG zeigen sich wenige Unterschiede im regionalen Glukosemetabolismus. Im Gegensatz dazu finden sich stärkere Veränderungen der Synapsendichte im [¹⁸F]UCB-H-PET nach UVN im Vergleich zu cUL. Die Anwendung der genannten Modelle bei zukünftigen Experimenten sollte sich nach dem Zielparameter richten. Verhaltensveränderungen und funktionelle Neuroplastizität im [¹⁸F]FDG-PET können gut über das weniger invasive cUL-Modell abgebildet werden, während strukturelle synaptische Plastizitätsprozesse besser im UVN-Modell zu untersuchen sind. Insgesamt ist allerdings zu betonen, dass die Mechanismen der adaptiven zerebralen Neuroplastizität unabhängig vom vestibulären Schädigungsmechanismus (axonal postganglionär komplett vs. sinnesepithelial präganglionär inkomplett) qualitativ ähnlich ablaufen, was auf eine konservierte gemeinsame Kaskade von adaptiven Plastizitätsmechanismen hindeutet.

Die Therapiestudie mit L-Thyroxin zeigte in der aktuell untersuchten Dosierung keinen signifikanten Einfluss auf die Verhaltenskompensation nach UVN. Allerdings muss einschränkend angemerkt werden, dass die Zahl der Versuchstiere bislang im Vergleich zu anderen pharmakologischen Verhaltensuntersuchungen vergleichsweise klein war. Im Ausblick sollte eine höhere Anzahl an Individuen untersucht werden und auch eine niedrigere Dosierung von L-Thyroxin erwogen werden, da es durchaus nicht-lineare Dosis-Wirkungseffekte geben könnte.

V. Diskussion

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Doktorarbeit war es, 1) die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der vestibulären Kompensation sowie die damit verbundenen Plastizitätsmechanismen im Gehirn bei zwei unilateralen vestibulären Läsionsmodellen in der Ratte darzustellen und 2) die Wirkung einer Therapie mit L-Thyroxin im Vergleich zu NaCl in der akuten Phase nach vestibulärer Läsion auf die nachfolgende vestibuläre Kompensation zu evaluieren. Für den ersten Versuchsteil wurden jeweils zwölf Tiere der unilateralen vestibulären Neurektomie (UVN) und der unilateralen chemischen Labyrinthektomie (cUL) unterzogen. Die Veränderungen des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCGM) wurden seriell mittels $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, die Veränderungen in der cerebralen synaptischen Dichte mittels $[^{18}\text{F}]\text{UCB-H-PETs}$ gemessen. Zusätzlich wurden wöchentliche Verhaltenstestungen im Open Field und mittels eines klinischen Scoringsystems für vestibuläre Asymmetrie durchgeführt. Im Vergleich der beiden Modelle zeigten die Tiere eine ähnliche Kompensation im klinischen Scoring und in den Verhaltensdaten aus dem Open Field. Der rCGM war in beiden Gruppen vergleichbar, lediglich die synaptischen Veränderungen waren in der UVN-Gruppe insbesondere in den supratentoriellen Regionen und vestibulären Kerngebieten stärker ausgeprägt.

Im zweiten Versuchsteil erhielten jeweils acht Tiere eine L-Thyroxin (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht) oder NaCl-Injektion i. p. während der ersten drei Tagen postoperativ. Über einen Zeitraum von vier Wochen wurden serielle $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$ -Untersuchungen und Verhaltenstestungen durchgeführt.

Nach der L-Thyroxintherapie konnten keine signifikanten Unterschiede in den Verhaltensdaten gezeigt werden. Es wurde in der Therapiegruppe allenfalls eine Tendenz zur schnelleren Kompensation des vestibulären Ausfalls beobachtet. In den $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$ -Untersuchungen bewirkte die L-Thyroxintherapie einen verbesserten Glukosestoffwechsel an Tag 1 in den vestibulären Kernen im Vergleich zur Kontrollgruppe, desweiteren auch im rechten auditiven Cortex.

Zusammenfassend eignen sich beide Modelle zur präklinischen experimentellen Untersuchung des Effekts einer unilateralen peripher-vestibulären Schädigung. Die UVN ruft dabei ausgeprägtere synaptische Veränderungen hervor. Eine abschließende

VI. Zusammenfassung

Aussage zur Wirkung von L-Thyroxin auf die vestibuläre Komposition sollte erst nach einer Erweiterung der Tierversuchszahl und Untersuchung zusätzlicher Dosierungen getroffen werden.

VII. SUMMARY

The aim of this thesis was 1) to describe the differences and similarities in the vestibular compensation and the underlying mechanisms of brain plasticity in two vestibular lesion models in the rat and 2) to evaluate the effect of L-thyroxine treatment compared to NaCl during the acute phase after a vestibular lesion on the subsequent vestibular compensation.

In the first part of the study, 24 animals underwent a unilateral chemical labyrinthectomy (cUL) or a unilateral vestibular neurectomy (UVN). Changes in regional glucose metabolism (rCGM) were measured by serial [¹⁸F]FDG-PET, changes in cerebral synaptic density by [¹⁸F]UCB-H-PET. In addition, weekly behavioural assessments in the open field and clinical scoring of vestibular asymmetry were performed. Comparing the two models, the animals showed similar compensation in clinical scoring and open field behavioural data. Regional cerebral glucose metabolism was comparable in both groups, but synaptic changes were more pronounced in the UVN group, particularly in the supratentorial regions and vestibular nuclei.

In the second part of the study, 16 animals received either L-thyroxine or NaCl injections for 3 days postoperatively. Over a period of four weeks, they also underwent [¹⁸F]FDG PET scans examination and behavioural analysis.

After L-thyroxine therapy, there were no significant differences in behavioural data; there was a trend towards faster compensation of vestibular loss in the therapy group. In the [¹⁸F]FDG PET scans, L-thyroxine therapy resulted in improved rCGM at day 1 in the vestibular nuclei and the right auditory cortex compared to the control group.

Both models are suitable as models for studying the effect of acute unilateral vestibulopathies, with neurectomy causing more pronounced synaptic changes. A conclusion on the effect of L-thyroxine on vestibular compensation should be drawn only after expanding the number of animals and testing additional doses.

VII. Summary

VIII. QUELLENVERZEICHNIS

- Albiin, N., Hellström, S., Salén, B. & Stenfors, L. E. (1983) "The stapedial artery in the rat. A microscopical study under normal conditions and in otitis media with effusion", *Acta anatomica*, Vol. 115, No. 2, S. 134–140.
- Aliena-Valero, A., Hernández-Jiménez, M., López-Morales, M. A., Tamayo-Torres, E., Castelló-Ruiz, M., Piñeiro, D., Ribó, M. & Salom, J. B. (2024) "Cerebroprotective Effects of the TLR4-Binding DNA Aptamer ApTOLL in a Rat Model of Ischemic Stroke and Thrombectomy Recanalization", *Pharmaceutics*, Vol. 16, No. 6.
- Almuhaideb, A., Papathanasiou, N. & Bomanji, J. (2011) "¹⁸F-FDG PET/CT Imaging In Oncology", *Annals of Saudi Medicine*, Vol. 31, No. 1, S. 3–13.
- Anniko, M., Stenqvist, M., Pettersson, Å. & Heilbronn, E. (2010) "Alpha-Bungarotoxin Inhibits Outer Hair Cell Motility in situ", *ORL*, Vol. 57, No. 2, S. 105–109.
- Anniko, M. & Wersäll, J. (1977) "Experimentally (atoxyl) induced ampullar degeneration and damage to the maculae utriculi", *Acta oto-laryngologica*, Vol. 83, 5-6, S. 429–440.
- Antons, M., Lindner, M., Eilles, E., Günther, L., Delker, A., Branner, C., Krämer, A., Beck, R., Oos, R., Wuehr, M., Ziegler, S., Strupp, M. & Zwergal, A. (2023) "Dose- and application route-dependent effects of betahistine on behavioral recovery and neuroplasticity after acute unilateral labyrinthectomy in rats", *Frontiers in neurology*, Vol. 14, S. 1175481.
- Antons, M., Lindner, M., Grosch, M., Oos, R., Palumbo, G., Brendel, M., Ziegler, S., Bartenstein, P., Dieterich, M. & Zwergal, A. (2021) *Structural and Functional Neuroplasticity Following Bilateral Vestibular Loss: A Longitudinal [¹⁸F]-UCB-H/[¹⁸F]-FDG Dual Tracer Rat Study*.
- Antons, M., Lindner, M., Grosch, M., Oos, R., Palumbo, G., Brendel, M., Ziegler, S., Bartenstein, P., Dieterich, M. & Zwergal, A. (2022) "Longitudinal (18)UCB-H/(18)FFDG imaging depicts complex patterns of structural and functional neuroplasticity following bilateral vestibular loss in the rat", *Scientific reports*, Vol. 12, No. 1, S. 6049.
- Baldi, E. & Bucherelli, C. (2005) "The inverted "u-shaped" dose-effect relationships in learning and memory: modulation of arousal and consolidation", *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine*, Vol. 3, No. 1, S. 9–21.
- Bassett, J. H. D., Harvey, C. B. & Williams, G. R. (2003) "Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions", *Molecular and cellular endocrinology*, Vol. 213, No. 1, S. 1–11.
- Basu, S., Hess, S., Nielsen Braad, P.-E., Olsen, B. B., Inglev, S. & Høilund-Carlsen, P. F. (2014) "The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging", *PET clinics*, Vol. 9, No. 4, 355–70, v.
- Bauer, J. (2017) "Pilz- und Algeninfektionen", in Kohn, B., Schwarz, G., Niemand, H. G. & Allenspach, K. (Hg.) *Praktikum der Hundeklinik*, 12. Aufl., Stuttgart, Enke Verlag, S. 408–416.

VIII. Quellenverzeichnis

- Beck, R., Günther, L., Xiong, G., Potschka, H., Böning, G., Bartenstein, P., Brandt, T., Jahn, K., Dieterich, M., Strupp, M., La Fougère, C. & Zwergal, A. (2014) "The mixed blessing of treating symptoms in acute vestibular failure — Evidence from a 4-aminopyridine experiment", *Experimental Neurology*, Vol. 261, S. 638–645 [Online]. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.08.013.
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T. & Dieterich, M. (2001) "Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI)", *Journal of Neurophysiology*, Vol. 85, No. 2, S. 886–899.
- Beraneck, M., Bojados, M., Le Séac'h, A., Jamon, M. & Vidal, P.-P. (2012) "Ontogeny of mouse vestibulo-ocular reflex following genetic or environmental alteration of gravity sensing", *PLoS one*, Vol. 7, No. 7, e40414.
- Bergquist, F., Ludwig, M. & Dutia, M. B. (2008) "Role of the commissural inhibitory system in vestibular compensation in the rat", *The Journal of physiology*, Vol. 586, No. 18, S. 4441–4452.
- Bernhardi, R. von, Bernhardi, L. E. & Eugenín, J. (2017) "What Is Neural Plasticity?", *Advances in experimental medicine and biology*, Vol. 1015, S. 1–15.
- Boenninghaus, H.-G. & Lenarz, T. (2012) "Anatomie und Physiologie", in Lenarz, T. & Boenninghaus, H.-G. (Hg.) *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, S. 6–28.
- Brandt, T. & Dieterich, M. (1999) "The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 871, S. 293–312.
- Brandt, T. & Dieterich, M. (2019) "Thalamocortical network: a core structure for integrative multimodal vestibular functions", *Current opinion in neurology*, Vol. 32, No. 1, S. 154–164.
- Brandt, T., Strupp, M. & Benson, J. (1999) "You are better off running than walking with acute vestibulopathy", *The Lancet*, Vol. 354, No. 9180, S. 746.
- Bringuier, C. M., Hatat, B., Boularand, R., Chabbert, C. & Tighilet, B. (2022) "Characterization of Thyroid Hormones Antivertigo Effects in a Rat Model of Excitotoxically-Induced Vestibulopathy", *Frontiers in neurology*, Vol. 13, S. 877319.
- Cantile, C. & Arispici, M. (2002) "Necrotizing cerebellitis due to *Neospora caninum* infection in an old dog", *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, Vol. 49, No. 1, S. 47–50.
- Cass, S. P. & Goshgarian, H. G. (1990) "Increased glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in astrocytes within the lateral vestibular nucleus of the cat following labyrinthectomy and vestibular neurectomy", *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, Vol. 99, 3 Pt 1, S. 221–227.
- Cass, S. P. & Goshgarian, H. G. (1991) "Vestibular compensation after labyrinthectomy and vestibular neurectomy in cats", *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol. 104, No. 1, S. 14–19.
- Chemburkar, S. R., Deming, K. C. & Reddy, R. E. (2010) "Chemistry of thyroxine: an historical perspective and recent progress on its synthesis", *Tetrahedron*, Vol. 66, No. 11, S. 1955–1962 [Online]. DOI: 10.1016/j.tet.2009.12.044.

VIII. Quellenverzeichnis

- Chiamolera, M. I. & Wondisford, F. E. (2009) "Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism", *Endocrinology*, Vol. 150, No. 3, S. 1091–1096.
- Cirelli, C., Pompeiano, M., D'Ascanio, P., Arrighi, P. & Pompeiano, O. (1996) "c-fos Expression in the rat brain after unilateral labyrinthectomy and its relation to the uncompensated and compensated stages", *Neuroscience*, Vol. 70, No. 2, S. 515–546.
- Cisneros Lesser, J. C. (2017) "The Surgical Treatment of Vertigo - A Historical Perspective", *International Archives of Otorhinolaryngology*, Vol. 21, No. 2, S. 178 [Online]. DOI: 10.1055/s-0037-1599241.
- Clarke, A. H. (2007) "Das vestibuläre System — eine Kurzbeschreibung", in Biesinger, E. & Iro, H. (Hg.) *Schwindel*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, S. 9–22.
- Cole, S. R. & Honaker, J. A. (2022) "Benign paroxysmal positional vertigo: Effective diagnosis and treatment", *Cleveland Clinic journal of medicine*, Vol. 89, No. 11, S. 653–662.
- Crawford, A. H., Stoll, A. L., Sanchez-Masian, D., Shea, A., Michaels, J., Fraser, A. R. & Beltran, E. (2017) "Clinicopathologic Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 24 Cats With Histopathologically Confirmed Neurologic Feline Infectious Peritonitis", *Journal of veterinary internal medicine*, Vol. 31, No. 5, S. 1477–1486.
- Deplazes, P. (2017) "Parasitäre Infektionen", in Kohn, B., Schwarz, G., Niemand, H. G. & Allenspach, K. (Hg.) *Praktikum der Hundeklinik*, 12. Aufl., Stuttgart, Enke Verlag, S. 395–408.
- Dieringer, N. & Precht, W. (1977) "Modification of synaptic input following unilateral labyrinthectomy", *Nature*, Vol. 269, No. 5627, S. 431–433.
- Dieterich, M. & Brandt, T. (2015) "The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1343, S. 10–26.
- Dieterich, M. & Eckhardt-Henn, A. (2004) "Neurologische und somatoforme Schwindelsyndrome", *Der Nervenarzt*, Vol. 75, No. 3, S. 281–302.
- Dieterich, M., Obermann, M. & Celebisoy, N. (2016) "Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo", *Journal of neurology*, 263 Suppl 1, S82-9.
- Dubey, J. P. (1991) "Toxoplasmosis--an overview", *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 22 Suppl, S. 88–92.
- Dutheil, S., Brezun, J. M., Leonard, J., Lacour, M. & Tighilet, B. (2009) "Neurogenesis and astrogenesis contribution to recovery of vestibular functions in the adult cat following unilateral vestibular neurectomy: cellular and behavioral evidence", *Neuroscience*, Vol. 164, No. 4, S. 1444–1456 [Online]. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.09.048.
- Dutheil, S., Lacour, M. & Tighilet, B. (2011) "Neurogenic Potential of the Vestibular Nuclei and Behavioural Recovery Time Course in the Adult Cat Are Governed by the Nature of the Vestibular Damage", *PLOS ONE*, Vol. 6, No. 8, e22262.

VIII. Quellenverzeichnis

- Dutheil, S., Watabe, I., Sadlaoud, K., Tonetto, A. & Tighilet, B. (2016) "BDNF Signaling Promotes Vestibular Compensation by Increasing Neurogenesis and Remodeling the Expression of Potassium-Chloride Cotransporter KCC2 and GABAA Receptor in the Vestibular Nuclei", *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, Vol. 36, No. 23, S. 6199–6212.
- El Mahmoudi, N., Laurent, C., Péricat, D., Watabe, I., Lapotre, A., Jacob, P.-Y., Tonetto, A., Tighilet, B. & Sargolini, F. (2023) "Long-lasting spatial memory deficits and impaired hippocampal plasticity following unilateral vestibular loss", *Progress in Neurobiology*, Vol. 223, S. 102403 [Online]. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2023.102403.
- El Mahmoudi, N., Rastoldo, G., Marouane, E., Péricat, D., Watabe, I., Tonetto, A., Hautefort, C., Chabbert, C., Sargolini, F. & Tighilet, B. (2021) "Breaking a dogma: acute anti-inflammatory treatment alters both post-lesional functional recovery and endogenous adaptive plasticity mechanisms in a rodent model of acute peripheral vestibulopathy", *Journal of Neuroinflammation*, Vol. 18, No. 1, S. 183.
- Eulenburg, P. zu, Caspers, S., Roski, C. & Eickhoff, S. B. (2012) "Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex", *NeuroImage*, Vol. 60, No. 1, S. 162–169.
- Eulenburg, P. zu, Stoeter, P. & Dieterich, M. (2010) "Voxel-based morphometry depicts central compensation after vestibular neuritis", *Annals of neurology*, Vol. 68, No. 2, S. 241–249.
- Facchini, J., Rastoldo, G., Xerri, C., Péricat, D., El Ahmadi, A., Tighilet, B. & Zennou-Azogui, Y. (2021) "Unilateral vestibular neurectomy induces a remodeling of somatosensory cortical maps", *Progress in Neurobiology*, Vol. 205, S. 102119 [Online]. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2021.102119.
- Fazl, A. & Fleisher, J. (2018) "Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review", *Seminars in pediatric neurology*, Vol. 25, S. 2–9.
- Fetter, M. (2007) "Vestibulo-Ocular Reflex", in *Developments in Ophthalmology : Dev Ophthalmol*, S. 35–51.
- Fetter, M., Rizos, T. & Strupp, M. (2016) "Schwindel", in Hacke, W. (Hg.) *Neurologie*, 465-479.
- Fossum, T. W. (2009) "Ohr", in Fossum, T. W., Fossum, T. W. & Duprey, L. P. (Hg.) *Chirurgie der Kleintiere*, 2. Aufl., München, Jena, Elsevier, Urban et Fischer, S. 307–334.
- Gaboyard-Niay, S., Travo, C., Saleur, A., Broussy, A., Brugeaud, A. & Chabbert, C. (2016) "Correlation between afferent rearrangements and behavioral deficits after local excitotoxic insult in the mammalian vestibule: a rat model of vertigo symptoms", *Disease models & mechanisms*, Vol. 9, No. 10, S. 1181–1192.
- Gallagher, B. M., Fowler, J. S., Gutterson, N. I., MacGregor, R. R., Wan, C. N. & Wolf, A. P. (1978) "Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of ¹⁸F 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose", *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Vol. 19, No. 10, S. 1154–1161.

VIII. Quellenverzeichnis

- Giammanco, M., Di Liegro, C. M., Schiera, G. & Di Liegro, I. (2020) "Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals", *International journal of molecular sciences*, Vol. 21, No. 11.
- Goddard, J. C. & Fayad, J. N. (2011) "Vestibular neuritis", *Otolaryngologic clinics of North America*, Vol. 44, No. 2, 361-5, viii.
- Gould, T. D., Dao, D. T. & Kovacsics, C. E. (2009) "The Open Field Test", in Gould, T. D. (Hg.) *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice*, Totowa, NJ, Humana Press, S. 1–20.
- Grafman, J. (2000) "Conceptualizing functional neuroplasticity", *Journal of Communication Disorders*, Vol. 33, No. 4, S. 345–356 [Online]. DOI: 10.1016/S0021-9924(00)00030-7.
- Grosch, M., Lindner, M., Bartenstein, P., Brandt, T., Dieterich, M., Ziegler, S. & Zwergal, A. (2021a) "Dynamic whole-brain metabolic connectivity during vestibular compensation in the rat", *NeuroImage*, Vol. 226, S. 117588 [Online]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117588.
- Grosch, M., Lindner, M., Bartenstein, P., Brandt, T., Dieterich, M., Ziegler, S. & Zwergal, A. (2021b) "Dynamic whole-brain metabolic connectivity during vestibular compensation in the rat", *NeuroImage*, Vol. 226, S. 117588.
- Guldin, W. O. & Grüsser, O. J. (1998) "Is there a vestibular cortex?", *Trends in Neurosciences*, Vol. 21, No. 6, S. 254–259.
- Günther, L., Beck, R., Xiong, G., Potschka, H., Jahn, K., Bartenstein, P., Brandt, T., Dutia, M., Dieterich, M., Strupp, M., La Fougère, C. & Zwergal, A. (2015) "N-acetyl-L-leucine accelerates vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy by action in the cerebellum and thalamus", *PloS one*, Vol. 10, No. 3, e0120891.
- Haarlem, C. S., O'Connell, R. G., Mitchell, K. J. & Jackson, A. L. (2024) "The speed of sight: Individual variation in critical flicker fusion thresholds", *PloS one*, Vol. 19, No. 4, e0298007.
- Hagendorf, N. (2015) "Impfmüdigkeit und Nachweishürden – Herausforderungen bei der Staupe", *kleintier konkret*, Vol. 18, No. 04, S. 2–7.
- Hain, T. C. & Helminski, J. (2014) "Anatomy and Physiology of the Normal Vestibular System", in Herdman, S. J. & Clendaniel, R. A. (Hg.) *Vestibular Rehabilitation*, New York, NY, F. A. Davis Company.
- Hallén, O. & Hamberger, A. (1964) "Quantitative Enzymatic Changes in Neurons and Glia of the Lateral Vestibular Nucleus During Central Compensation After Unilateral Vestibular Neurotomy", *Acta oto-laryngologica*, Vol. 58, 1-6, S. 183–190.
- Hamann, K.-F. (2009) "Vestibuläre Kompensation : Grundlagen und klinische Bedeutung", *HNO*, Vol. 57, No. 5, S. 487–502.
- Hebb, D. O. (1950) "The organization of behavior: A neuropsychological theory. New York: John Wiley and Sons, Inc., 1949. 335 p. \$4.00", *Science Education*, Vol. 34, No. 5, S. 336–337.

VIII. Quellenverzeichnis

- Hitier, M., Sato, G., Zhang, Y., Zheng, Y., Besnard, S., Smith, P. F. & Curthoys, I. S. (2016) "Anatomy and surgical approach of rat's vestibular sensors and nerves", *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 270, S. 1–8 [Online]. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2016.05.013.
- Hitier, M., Zhang, M., Labrousse, M., Barbier, C., Patron, V. & Moreau, S. (2013) "Persistent stapedia arteries in human: from phylogeny to surgical consequences", *Surgical and radiologic anatomy : SRA*, Vol. 35, No. 10, S. 883–891.
- Ho Lee, C., Woon Kim, K., Min Lee, S. & Young Kim, S. (2022) "Downregulated miRNAs associated with auditory deafferentation and compensatory neural plastic changes following single-sided deafness in the inferior colliculi of rats", *Gene*, Vol. 845, S. 146822 [Online]. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146822.
- Hopf, H. C. (2006) "Physiologie des vestibulookulären Reflexes", in Hopf, H. C. (Hg.) *Erkrankungen der Hirnnerven: 60 Tabellen*, Stuttgart, New York, Thieme.
- Hoskin, J. L. (2022) "Ménière's disease: new guidelines, subtypes, imaging, and more", *Current opinion in neurology*, Vol. 35, No. 1 [Online]. Verfügbar unter https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2022/02000/M_ni_re_s_disease__new_guidelines,_subtypes,.15.aspx.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1970) "The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens", *The Journal of physiology*, Vol. 206, No. 2, S. 419–436.
- IAEA (2015) *Nuclear medicine physics: A handbook for teachers and students* [Online], Vienna, IAEA. Verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=4853246>.
- International Atomic Energy Agency (2009) "Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods", *Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods*, 978-92-0-106908-5 [Online]. Verfügbar unter <https://www.iaea.org/publications/7892/cyclotron-produced-radionuclides-physical-characteristics-and-production-methods>.
- Jacobson, O., Kiesewetter, D. O. & Chen, X. (2015) "Fluorine-18 radiochemistry, labeling strategies and synthetic routes", *Bioconjugate chemistry*, Vol. 26, No. 1, S. 1–18.
- Jang, M., Mann, F. A., Bukoski, A., Dodam, J. R. & Lee, I. (2020) "Effect of Midazolam on Vestibular Signs in Two Geriatric Dogs with Vestibular Disease", *Journal of the American Animal Hospital Association*, Vol. 56, No. 4, e56402.
- Jeong, S.-H., Kim, H.-J. & Kim, J.-S. (2013) "Vestibular neuritis", *Seminars in neurology*, Vol. 33, No. 3, S. 185–194.
- Kahane, P., Hoffmann, D., Minotti, L. & Berthoz, A. (2003) "Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study", *Annals of neurology*, Vol. 54, No. 5, S. 615–624.
- Karatas, M. (2008) "Central vertigo and dizziness: epidemiology, differential diagnosis, and common causes", *The neurologist*, Vol. 14, No. 6, S. 355–364.
- Kasri, M., Picquet, F. & Falempin, M. (2004) "Effects of unilateral and bilateral labyrinthectomy on rat postural muscle properties: the soleus", *Experimental Neurology*, Vol. 185, No. 1, S. 143–153.

VIII. Quellenverzeichnis

- Kato, Y., Igarashi, M., Takahashi, M. & Wright, W. K. (1976) "Effect of vestibular deafferentation upon positional nystagmus in the squirrel monkey", *The Journal of Laryngology & Otology*, Vol. 90, No. 7, S. 629–638 [Online]. DOI: 10.1017/S0022215100082530.
- Kaufman, G. D., Anderson, J. H. & Beitz, A. J. (1993) "Otolith-brain stem connectivity: evidence for differential neural activation by vestibular hair cells based on quantification of FOS expression in unilateral labyrinthectomized rats", *Journal of Neurophysiology*, Vol. 70, No. 1, S. 117–127.
- Kent, M., Platt, S. R. & Schatzberg, S. J. (2010) "The neurology of balance: function and dysfunction of the vestibular system in dogs and cats", *Veterinary journal (London, England : 1997)*, Vol. 185, No. 3, S. 247–258.
- Khan, S. & Chang, R. (2013) "Anatomy of the vestibular system: A review", *NeuroRehabilitation*, Vol. 32, S. 437–443.
- Kim, H.-J., Park, J. & Kim, J.-S. (2021) "Update on benign paroxysmal positional vertigo", *Journal of neurology*, Vol. 268, No. 5, S. 1995–2000.
- Kleine, B. & Rossmannith, W. G. (2021) *Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie*, 4. Aufl., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Kohn, B., Schwarz, G., Niemand, H.G. & Allenspach, K. (Hg.) (2017) *Praktikum der Hundeklinik*, 12. Aufl., Stuttgart, Enke Verlag.
- Kornberg, M., Klopmann, T. von & Bley, T. (2017) "Neurologische Erkrankungen", in Kohn, B., Schwarz, G., Niemand, H. G. & Allenspach, K. (Hg.) *Praktikum der Hundeklinik*, 12. Aufl., Stuttgart, Enke Verlag, S. 1028–1084.
- Kraeling, M. (2014) "Proposed treatment for geriatric vestibular disease in dogs", *Topics in companion animal medicine*, Vol. 29, No. 1, S. 6–9.
- Krieger, H. (2009) *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*, 5. Aufl., Berlin, Springer Spektrum.
- Kunkel, A. W. & Dieringer, N. (1994) "Morphological and electrophysiological consequences of unilateral pre- versus postganglionic vestibular lesions in the frog", *Journal of comparative physiology. A, Sensory, neural, and behavioral physiology*, Vol. 174, No. 5, S. 621–632.
- Lacour, M., Dutheil, S., Tighilet, B., Lopez, C. & Borel, L. (2009) "Tell me your vestibular deficit, and i'll tell you how you'll compensate", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1164, S. 268–278.
- Lacour, M., Helmchen, C. & Vidal, P.-P. (2016) "Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend", *Journal of neurology*, 263 Suppl 1, S54-64.
- Lacour, M., Roll, J. P. & Appaix, M. (1976) "Modifications and development of spinal reflexes in the alert baboon (*Papio papio*) following an unilateral vestibular neurotomy", *Brain Research*, Vol. 113, No. 2, S. 255–269 [Online]. DOI: 10.1016/0006-8993(76)90940-9.
- Lameka, K., Farwell, M. D. & Ichise, M. (2016) "Chapter 11 - Positron Emission Tomography", in Masdeu, J. C. & González, R. G. (Hg.) *Handbook of Clinical Neurology : Neuroimaging Part I*, Amsterdam, Elsevier, S. 209–227.

VIII. Quellenverzeichnis

- Lanciego, J. L., Luquin, N. & Obeso, J. A. (2012) "Functional neuroanatomy of the basal ganglia", *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, Vol. 2, No. 12, a009621.
- Lang, F. & Föllmer, M. (2020) "Schilddrüsenhormone", in Brandes, R., Lang, F. & Schmidt, R. F. (Hg.) *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*, 32. Aufl., Berlin, Springer.
- Le, T. N., Westerberg, B. D. & Lea, J. (2019) "Vestibular Neuritis: Recent Advances in Etiology, Diagnostic Evaluation, and Treatment", *Advances in oto-rhino-laryngology*, Vol. 82, S. 87–92.
- Lempert, T. & Brevern, M. von (2019) "Vestibular Migraine", *Neurologic clinics*, Vol. 37, No. 4, S. 695–706.
- Leong, A. T. L., Gu, Y., Chan, Y.-S., Zheng, H., Dong, C. M., Chan, R. W., Wang, X., Liu, Y., Tan, L. H. & Wu, E. X. (2019) "Optogenetic fMRI interrogation of brain-wide central vestibular pathways", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 116, No. 20, S. 10122–10129.
- Li, C.-S. & Lai, J.-T. (2008) "Evaluation of retrosigmoid vestibular neurectomy for intractable vertigo in Ménière's disease: an interdisciplinary review", *Acta neurochirurgica*, Vol. 150, No. 7, 655-61; discussion 661 [Online]. DOI: 10.1007/s00701-007-1462-0.
- Li, H., Godfrey, D. A. & Rubin, A. M. (1995) "Comparison of surgeries for removal of primary vestibular inputs: A combined anatomical and behavioral study in rats", *The Laryngoscope*, Vol. 105, No. 4, S. 417–424.
- Liberge, M., Manrique, C., Bernard-Demanze, L. & Lacour, M. (2010) "Changes in TNF α , NF κ B and MnSOD protein in the vestibular nuclei after unilateral vestibular deafferentation", *Journal of Neuroinflammation*, Vol. 7, S. 91.
- Lindner, M., Gosewisch, A., Eilles, E., Branner, C., Krämer, A., Oos, R., Wolf, E., Ziegler, S., Bartenstein, P., Brandt, T., Dieterich, M. & Zwergal, A. (2019) "Ginkgo biloba Extract EGb 761 Improves Vestibular Compensation and Modulates Cerebral Vestibular Networks in the Rat", *Frontiers in neurology*, Vol. 10, S. 147.
- Lopez, C. & Blanke, O. (2011) "The thalamocortical vestibular system in animals and humans", *Brain Research Reviews*, Vol. 67, No. 1, S. 119–146 [Online]. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.12.002.
- Magnan, J., Özgirgin, O. N., Trabalzini, F., Lacour, M., Escamez, A. L., Magnusson, M., Güneri, E. A., Guyot, J. P., Nuti, D. & Mandalà, M. (2018) "European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease", *The journal of international advanced otology*, Vol. 14, No. 2, S. 317–321 [Online]. DOI: 10.5152/iao.2018.140818.
- Maqbool, M (Hg.) (2017) *An Introduction to Medical Physics*, Cham, Springer International Publishing.
- Marouane, E., El Mahmoudi, N., Rastoldo, G., Péricat, D., Watabe, I., Lapôtre, A., Tonetto, A., Xavier, F., Dumas, O., Chabbert, C., Artzner, V. & Tighilet, B. (2021) "Sensorimotor Rehabilitation Promotes Vestibular Compensation in a Rodent Model of Acute Peripheral Vestibulopathy by Promoting Microgliogenesis in the Deafferented Vestibular Nuclei", *Cells*, Vol. 10, No. 12.

VIII. Quellenverzeichnis

- Marouane, E., Rastoldo, G., El Mahmoudi, N., Péricat, D., Chabbert, C., Artzner, V. & Tighilet, B. (2020) "Identification of New Biomarkers of Posturo-Loomotor Instability in a Rodent Model of Vestibular Pathology", *Frontiers in neurology*, Vol. 11 [Online]. Verfügbar unter <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00470>.
- Martella, V., Elia, G. & Buonavoglia, C. (2008) "Canine Distemper Virus", *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol. 38, No. 4, S. 787–797 [Online]. DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.02.007.
- Mateos-Aparicio, P. & Rodríguez-Moreno, A. (2019) "The Impact of Studying Brain Plasticity", *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Vol. 13 [Online]. Verfügbar unter <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2019.00066>.
- McCarthy, B., Datta, S., Sesa-Ashton, G., Wong, R., Henderson, L. A., Dawood, T. & Macefield, V. G. (2023) "Top-down control of vestibular inputs by the dorsolateral prefrontal cortex", *Experimental brain research*, Vol. 241, 11-12, S. 2845–2853.
- McCrea, R., Gdowski, G. & Luan, H. (2001) "Current concepts of vestibular nucleus function: transformation of vestibular signals in the vestibular nuclei", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 942, S. 328–344.
- Mercier, J., Archen, L., Bollu, V., Carré, S., Evrard, Y., Jnoff, E., Kenda, B., Lallemand, B., Michel, P., Montel, F., Moureau, F., Price, N., Quesnel, Y., Sauvage, X., Valade, A. & Provins, L. (2014) "Discovery of Heterocyclic Nonacetamide Synaptic Vesicle Protein 2A (SV2A) Ligands with Single-Digit Nanomolar Potency: Opening Avenues towards the First SV2A Positron Emission Tomography (PET) Ligands", *ChemMedChem*, Vol. 9, No. 4, S. 693–698.
- Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A. & Zook, J. M. (1984) "Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys", *The Journal of comparative neurology*, Vol. 224, No. 4, S. 591–605.
- Moser, T. & Zenner, H.-P. (2019) "Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindung des Menschen", in Brandes, R., Lang, F. & Schmidt, R. F. (Hg.) *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, S. 712–720.
- Niklison-Chirou, M. V., Agostini, M., Amelio, I. & Melino, G. (2020) "Regulation of Adult Neurogenesis in Mammalian Brain", *International journal of molecular sciences*, Vol. 21, No. 14.
- Obermann, M. (2013) "Chronischer Schwindel aus neurologischer Sicht", *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, Vol. 138, No. 6, S. 269–274.
- Oishi, N., Talaska, A. E. & Schacht, J. (2012) "Ototoxicity in dogs and cats", *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, Vol. 42, No. 6, S. 1259–1271.
- Perez, R., Ducati, A., Garbossa, D., Benech, F., Fontanella, M. M., Canale, A. & Albera, R. (2005) "Retrosigmoid approach for vestibular neurectomy in Meniere's disease", *Acta neurochirurgica*, Vol. 147, No. 4, 401-4; discussion 404 [Online]. DOI: 10.1007/s00701-004-0431-0.

VIII. Quellenverzeichnis

- Péricat, D., Farina, A., Agavnian-Couquiaud, E., Chabbert, C. & Tighilet, B. (2017) "Complete and irreversible unilateral vestibular loss: A novel rat model of vestibular pathology", *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 283, S. 83–91 [Online]. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.04.001.
- Radulescu, S. M., Humm, K., Eramanis, L. M., Volk, H. A., Church, D. B., Brodbelt, D. & O'Neill, D. G. (2020) "Vestibular disease in dogs under UK primary veterinary care: Epidemiology and clinical management", *Journal of veterinary internal medicine*, Vol. 34, No. 5, S. 1993–2004.
- Ranalli, P. (2019) "An Overview of Central Vertigo Disorders", *Advances in oto-rhino-laryngology*, Vol. 82, S. 127–133.
- Rastoldo, G., El Mahmoudi, N., Marouane, E., Pericat, D., Watabe, I., Toneto, A., López-Juárez, A., Chabbert, C. & Tighilet, B. (2021) "Adult and endemic neurogenesis in the vestibular nuclei after unilateral vestibular neurectomy", *Progress in Neurobiology*, Vol. 196, S. 101899 [Online]. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101899.
- Rastoldo, G., Marouane, E., El Mahmoudi, N., Péricat, D., Bourdet, A., Timon-David, E., Dumas, O., Chabbert, C. & Tighilet, B. (2020) "Quantitative Evaluation of a New Posturo-Locomotor Phenotype in a Rodent Model of Acute Unilateral Vestibulopathy", *Frontiers in neurology*, Vol. 11 [Online]. Verfügbar unter <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00505>.
- Rastoldo, G., Marouane, E., El-Mahmoudi, N., Péricat, D., Watabe, I., Lapotre, A., Tonetto, A., López-Juárez, A., El-Ahmadi, A., Caron, P., Fraysse, M.-J. E., Chabbert, C., Zwergal, A. & Tighilet, B. (2022) "L-Thyroxine Improves Vestibular Compensation in a Rat Model of Acute Peripheral Vestibulopathy: Cellular and Behavioral Aspects", *Cells*, Vol. 11, No. 4.
- Raymond, J., Ez-Zaher, L., Demêmes, D. & Lacour, M. (1991) "Quantification of synaptic density changes in the medial vestibular nucleus of the cat following vestibular neurectomy", *Restorative neurology and neuroscience*, Vol. 3, No. 4, S. 197–203.
- Reiß, M. (2019) *Facharztwissen HNO-Heilkund: Differenzierte diagnostik und therapie*, 2. Aufl., Berlin, Springer.
- Ribeiro, F. F. & Xapelli, S. (2021) "An Overview of Adult Neurogenesis", *Advances in experimental medicine and biology*, Vol. 1331, S. 77–94.
- Rossi, R., Arjmand, S., Bærentzen, S. L., Gjedde, A. & Landau, A. M. (2022) "Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A: Features and Functions", *Frontiers in neuroscience*, Vol. 16, S. 864514.
- Rossmeis, J. H. (2010) "Vestibular disease in dogs and cats", *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, Vol. 40, No. 1, S. 81–100.
- Russell, W. M. S. & Burch, R. L. (1959) *The principles of humane experimental technique*, London: Methuen & Co. Ltd.
- Saha, G. B. (2010) *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations*, New York, NY, Springer New York.
- Sarikaya, I. (2015) "Cardiac applications of PET", *Nuclear Medicine Communications*, Vol. 36, No. 10 [Online]. Verfügbar unter https://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/Fulltext/2015/10000/Cardiac_applications_of_PET.2.aspx.

VIII. Quellenverzeichnis

- Saxon, D. W. & White, G. (2006) "Episodic vestibular disruption following ablation of the inferior olive in rats: Behavioral correlates", *Behavioural brain research*, Vol. 175, No. 1, S. 128–138 [Online]. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.08.014.
- Schiffer, W. K., Mirrione, M. M., Biegón, A., Alexoff, D. L., Patel, V. & Dewey, S. L. (2006) "Serial microPET measures of the metabolic reaction to a microdialysis probe implant", *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 155, No. 2, S. 272–284 [Online]. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2006.01.027.
- Schlegel, W., Karger, C. & Jäkel, O. (2018) *Medizinische Physik: Grundlagen - Bildgebung - Therapie - Technik*, Berlin, Springer Spektrum.
- Schmeißer, M., Schumann, S. & Ulfing, N. (2020) *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Schmidt, RF, Lang, F & Thews, G (Hg.) (2005) *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie ; mit 78 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]*, 29. Aufl., Berlin, Heidelberg, Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Serrano, M. E., Bahri, M. A., Becker, G., Seret, A., Germonpré, C., Lemaire, C., Giacomelli, F., Mievis, F., Luxen, A., Salmon, E., Rogister, B., Raedt, R. & Plenevaux, A. (2020) "Exploring with ¹⁸FUCB-H the in vivo Variations in SV2A Expression through the Kainic Acid Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy", *Molecular imaging and biology*, Vol. 22, No. 5, S. 1197–1207.
- Serrano, M. E., Bahri, M. A., Becker, G., Seret, A., Mievis, F., Giacomelli, F., Lemaire, C., Salmon, E., Luxen, A. & Plenevaux, A. (2019) "Quantification of (¹⁸)FUCB-H Binding in the Rat Brain: From Kinetic Modelling to Standardised Uptake Value", *Molecular imaging and biology*, Vol. 21, No. 5, S. 888–897.
- Serrano, M. E., Becker, G., Bahri, M. A., Seret, A., Mestdagh, N., Mercier, J., Mievis, F., Giacomelli, F., Lemaire, C., Salmon, E., Luxen, A. & Plenevaux, A. (2019) "Evaluating the In Vivo Specificity of (¹⁸)FUCB-H for the SV2A Protein, Compared with SV2B and SV2C in Rats Using microPET", *Molecules (Basel, Switzerland)*, Vol. 24, No. 9.
- Serrano, M. E., Kim, E., Petrinovic, M. M., Turkheimer, F. & Cash, D. (2022) "Imaging Synaptic Density: The Next Holy Grail of Neuroscience?", *Frontiers in neuroscience*, Vol. 16, S. 796129.
- Shulga, A., Blaesse, A., Kysenius, K., Huttunen, H. J., Tanhuanpää, K., Saarma, M. & Rivera, C. (2009) "Thyroxin regulates BDNF expression to promote survival of injured neurons", *Molecular and Cellular Neuroscience*, Vol. 42, No. 4, S. 408–418 [Online]. DOI: 10.1016/j.mcn.2009.09.002.
- Shulga, A. & Rivera, C. (2013) "Interplay between thyroxin, BDNF and GABA in injured neurons", *Neuroscience*, Vol. 239, S. 241–252.
- Simon, F., Pericat, D., Djian, C., Fricker, D., Denoyelle, F. & Beraneck, M. (2020) "Surgical techniques and functional evaluation for vestibular lesions in the mouse: unilateral labyrinthectomy (UL) and unilateral vestibular neurectomy (UVN)", *Journal of neurology*, Vol. 267, No. 1, S. 51–61.

VIII. Quellenverzeichnis

- Simon, F., Tissir, F., Michel, V., Lahlou, G., Deans, M. & Beraneck, M. (2021) "Implication of Vestibular Hair Cell Loss of Planar Polarity for the Canal and Otolith-Dependent Vestibulo-Ocular Reflexes in *Celsr1(-/-)* Mice", *Frontiers in neuroscience*, Vol. 15, S. 750596.
- Stiles, L. & Smith, P. F. (2015) "The vestibular-basal ganglia connection: balancing motor control", *Brain Research*, Vol. 1597, S. 180–188.
- Strupp, M., Bisdorff, A., Furman, J., Hornibrook, J., Jahn, K., Maire, R., Newman-Toker, D. & Magnusson, M. (2022) "Acute unilateral vestibulopathy/ vestibular neuritis: Diagnostic criteria", *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, Vol. 32, No. 5, S. 389–406.
- Strupp, M., Brandt, T. & Dieterich, M. (2022) *Vertigo - Leitsymptom Schwindel*, 3. Aufl., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg; Springer.
- Strupp, M., Dieterich, M., Zwergal, A. & Brandt, T. (2015) "Peripheral, central and functional vertigo syndromes", *Der Nervenarzt*, Vol. 86, No. 12, 1573-84; quiz 1585-6.
- Strupp, M., Długaiczek, J., Ertl-Wagner, B. B., Rujescu, D., Westhofen, M. & Dieterich, M. (2020) "Vestibular Disorders", *Deutsches Arzteblatt international*, Vol. 117, No. 17, S. 300–310.
- Strupp, M. & Magnusson, M. (2015) "Acute Unilateral Vestibulopathy", *Neurologic clinics*, Vol. 33, No. 3, 669-85, x.
- Thomas, W. B. (2000) "Vestibular dysfunction", *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, Vol. 30, No. 1, 227-49, viii.
- Thomsen, J., Berner, B. & Tos, M. (2000) "Vestibular neurectomy", *Auris, nasus, larynx*, Vol. 27, No. 4, S. 297–301 [Online]. DOI: 10.1016/s0385-8146(00)00076-6.
- Tighilet, B., Brezun, J. M., Dit Duflo Sylvie, G., Gaubert, C. & Lacour, M. (2007) "New neurons in the vestibular nuclei complex after unilateral vestibular neurectomy in the adult cat", *European Journal of Neuroscience*, Vol. 25, No. 1, S. 47–58.
- Tighilet, B. & Chabbert, C. (2019) "Adult neurogenesis promotes balance recovery after vestibular loss", *Progress in Neurobiology*, Vol. 174, S. 28–35 [Online]. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.01.001.
- Tizabi, Y., Getachew, B., Ferguson, C. L., Csoka, A. B., Thompson, K. M., Gomez-Paz, A., Ruda-Kucerova, J. & Taylor, R. E. (2018) "Low Vs. High Alcohol: Central Benefits Vs. Detriments", *Neurotoxicity research*, Vol. 34, No. 4, S. 860–869.
- Travo, C., Gaboyard-Niay, S. & Chabbert, C. (2012) "Plasticity of Scarpa's Ganglion Neurons as a Possible Basis for Functional Restoration within Vestibular Endorgans", *Frontiers in neurology*, Vol. 3, S. 91.
- van der Spek, A. H., Fliers, E. & Boelen, A. (2017) "The classic pathways of thyroid hormone metabolism", *Molecular and cellular endocrinology*, Vol. 458, S. 29–38.
- Vignaux, G., Chabbert, C., Gaboyard-Niay, S., Travo, C., Machado, M. L., Denise, P., Comoz, F., Hitier, M., Landemore, G., Philoxène, B. & Besnard, S. (2012) "Evaluation of the chemical model of vestibular lesions induced by arsanilate in rats", *Toxicology and applied pharmacology*, Vol. 258, No. 1, S. 61–71 [Online]. DOI: 10.1016/j.taap.2011.10.008.

VIII. Quellenverzeichnis

- Walsh, J. J. & Tschakovsky, M. E. (2018) "Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions", *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, Vol. 43, No. 11, S. 1095–1104.
- Walsh, R. N. & Cummins, R. A. (1976) "The Open-Field Test: a critical review", *Psychological bulletin*, Vol. 83, No. 3, S. 482–504.
- Walther, L. E. (2005) "Gestörtes Gleichgewicht. Wiederherstellende Verfahren bei gestörtem Gleichgewicht", *Laryngo- rhino- otologie*, 84 Suppl 1, S70-91.
- Warnock, G. I., Aerts, J., Bahri, M. A., Bretin, F., Lemaire, C., Giacomelli, F., Mievis, F., Mestdagh, N., Buchanan, T., Valade, A., Mercier, J., Wood, M., Gillard, M., Seret, A., Luxen, A., Salmon, E. & Plenevaux, A. (2014) "Evaluation of 18F-UCB-H as a novel PET tracer for synaptic vesicle protein 2A in the brain", *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Vol. 55, No. 8, S. 1336–1341.
- Wijesinghe, R., Protti, D. A. & Camp, A. J. (2015) "Vestibular Interactions in the Thalamus", *Frontiers in neural circuits*, Vol. 9, S. 79.
- Yu, S. (2006) "Review of F-FDG Synthesis and Quality Control", *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, Vol. 2, No. 4, e57.
- Zenner, H. P. (2005) "Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen", in Schmidt, R. F., Lang, F. & Thewst, G. (Hg.) *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, S. 334–356.
- Zwergal, A., Günther, L., Brendel, M., Beck, R., Lindner, S., Xiong, G., Eilles, E., Unterrainer, M., Albert, N. L., Becker-Bense, S., Brandt, T., Ziegler, S., La Fougère, C., Dieterich, M. & Bartenstein, P. (2017) "In Vivo Imaging of Glial Activation after Unilateral Labyrinthectomy in the Rat: A 18FGE180-PET Study", *Frontiers in neurology*, Vol. 8, S. 665.
- Zwergal, A., Lindner, M., Grosch, M. & Dieterich, M. (2022) "In vivo neuroplasticity in vestibular animal models", *Molecular and cellular neurosciences*, Vol. 120, S. 103721.
- Zwergal, A., Schlichtiger, J., Xiong, G., Beck, R., Günther, L., Schniepp, R., Schöberl, F., Jahn, K., Brandt, T., Strupp, M., Bartenstein, P., Dieterich, M., Dutia, M. B. & La Fougère, C. (2016) "Sequential (18)FFDG μ PET whole-brain imaging of central vestibular compensation: a model of deafferentation-induced brain plasticity", *Brain structure & function*, Vol. 221, No. 1, S. 159–170.

VIII. Quellenverzeichnis

IX. DANKSAGUNG

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während der letzten Jahre unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mentor Herrn Prof. Dr. Andreas Zwergal, der mir nicht nur das Vertrauen entgegenbrachte, eine neue chirurgische Methode zu etablieren, sondern mir auch die Möglichkeit eröffnete, diese in Frankreich zu erlernen. Durch diese Erfahrung konnte ich nicht nur wertvolle Verbindungen zu anderen Wissenschaftlern knüpfen, sondern auch mein fachliches Wissen erweitern. Für seine kontinuierliche Unterstützung und seine fachliche Expertise bin ich ihm sehr dankbar.

Ebenso danke ich meinem Doktorvater an der tierärztlichen Fakultät, Herrn Prof. Dr. Kaspar Matiasek, für seine eingebrachten Ideen und die bereichernden fachlichen Gespräche, die maßgeblich zum Fortschritt dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein großer Dank gilt dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), welche die Finanzierung und Durchführung dieser Studie ermöglicht hat.

Desweiteren danke ich Frau Dr. Melissa Antons für die ausgezeichnete Einarbeitung und ihre stets geduldige und kompetente Unterstützung. Ihre Erreichbarkeit und Einfühlsamkeit bei Fragen und Problemen hat mir den Einstieg deutlich erleichtert und mir ermöglicht, Herausforderungen erfolgreich zu meistern und meine Ziele schneller zu erreichen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Emna Marouane, PhD, die sich trotz eigener Arbeitsbelastung die Zeit nahm, mir die Neurektomie beizubringen und die auch später stets für Fragen zur Verfügung stand. Ihre Geduld und Hilfsbereitschaft sind nicht selbstverständlich und haben mir sehr geholfen.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein, Herrn Prof. Dr. Dr. Matthias Brendel und Herrn Prof. Dr. Rudolf Werner für die Bereitstellung meines Arbeitsplatzes. Ihre wertvolle Kooperation und die konstruktive Zusammenarbeit haben maßgeblich dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit in diesem Rahmen realisieren konnte.

Ebenso möchte ich Frau Prof. Dr. Sibylle Ziegler, Herrn Prof. Dr. Guido Böning und Frau Dr. Astrid Delker meinen Dank für ihre Unterstützung aussprechen. Oft haben ihre Anregungen mich auf Aspekte aufmerksam gemacht, die verbessert werden mussten oder die nicht wie erwartet funktionierten. Ihre fachliche Expertise haben meine Arbeit erheblich vorangebracht und wertvolle Impulse geliefert.

Auch gilt mein Dank dem Team der Radiochemie für die Herstellung der Radiotracer und die Terminkoordination, ohne die ich die PET/CT-Scans nicht hätte durchführen können. Darüber hinaus danke ich Herrn Felix Lindheimer für das Korrekturlesen und seine hilfreichen fachlichen Anmerkungen, vor allem bzgl. der Radiotracerherstellung.

Bei Frau Karin Wind-Mark bedanke ich mich für die Unterstützung bei den rechtlichen Rahmenbedingungen des Tierversuchsantrags, die Organisation und der Durchführung der Experimente. Desweiteren danke ich Frau Rosel Oos für ihren Einsatz bei den Scans,

IX. Danksagung

welche mir insbesondere in den ersten Scantagen eine immense Entlastung bot. Ihre effiziente Organisation, Zuverlässigkeit und ihr Engagement haben wesentlich zum reibungslosen Ablauf beigetragen. Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau Giovanna Palumbo. Sie war stets eine verlässliche Anlaufstelle bei technischen Problemen und hat dadurch so manche Scantage gerettet. Ich bin allen dreien für ihre Unterstützung, ihren Einsatz und ihre Geduld äußerst dankbar. Ohne sie wären viele Herausforderungen, die im Rahmen dieser Arbeit auftraten, kaum zu bewältigen gewesen.

Besonderer Dank gilt meinen Kolleginnen Lea Kunze, Sandra Resch, Marlies Härtel, Rebecca Schäfer und Manvir Lalia für die gegenseitige fachliche und moralische Unterstützung. Ich konnte wegen jedes noch so kleinen Problems immer zu euch kommen und ihr habt mir geholfen auch schwierige Phasen zu meistern. In guter Erinnerung behalte ich unsere Kaffee- und Teepausen, in denen wir nicht nur unsere Projekte besprochen, sondern auch gemeinsam unseren Schokoladenvorrat dezimiert haben. Im Laufe der Jahre seid ihr zu echten Freundinnen geworden und ihr habt diese Zeit nicht nur erleichtert, sondern wesentlich bereichert.

Zu guter letzt danke ich meinen Eltern und Freunden, die mich auf all meinen Wegen begleitet und unterstützt haben. Ihr wart stets eine verlässliche Stütze, habt mich ermutigt und mir den Rücken freigehalten, damit ich meine Ziele verfolgen konnte. Ihr habt mir nicht nur die Möglichkeit gegeben, meinen eigenen Weg zu gehen, sondern auch die Kraft, Herausforderungen zu meistern und niemals aufzugeben. Ohne euch wäre ich nicht dort, wo ich heute bin und dafür bin ich euch unendlich dankbar.