Untersuchung frequenzabhängiger Hirnaktivierungen in der funktionellen Kernspintomographie des Menschen während galvanischer Stimulation

Dissertation

Dipl. Inform. Univ. Thomas Stephan

2005

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Brandt FRCP

Untersuchung frequenzabhängiger Hirnaktivierungen in der funktionellen Kernspintomographie des Menschen während galvanischer Stimulation

Dissertation

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

vorgelegt von

Dipl. Inform. Univ. Thomas Stephan

aus München

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin:	Prof. Dr. M. Dieterich
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Dieringer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. Büttner-Ennever
	Prof. Dr. H. Brückmann
	Prof. Dr. Dr. F. Holsboer
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. Sandra Bense
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	09.08.2005

Danksagung

Meiner Doktormutter Prof. Marianne Dieterich sowie Prof. Thomas Brandt danke ich für die wertvolle Unterstützung, die inhaltlichen Diskussionen, und die Bereitstellung der Ressourcen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Der Abteilung für Neuroradiologie am Klinikum Großhadern danke ich für die Bereitstellung der Messzeiten am Kernspintomographen.

Besonderer Dank gilt auch den Versuchspersonen, die an den Untersuchungen teilgenommen haben, und allen Kollegen aus der Neurologischen Klinik des Klinikums Grosshadern, die mir mit Rat, Tat und wertvollen Diskussionen bei den Vorbereitungen, Messungen und Auswertungen zur Seite standen.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung 4

2. Einführung 5

2.1 Der vestibulo-okuläre Reflex 5

2.2 Galvanische vestibuläre Stimulation (GVS) 7

2.2.1 Einleitung 7

2.2.2 Historisches 8

2.2.3 Praktische Durchführung und Anpassung an die Kernspintomographie 9

2.3 Funktionelle Kernspintomographie 11

2.3.1 Der BOLD-Effekt 11

2.3.2 Von der Physiologie zur Aktivierungskarte 13

2.3.2.1 Datenerhebung 13

2.3.2.2 Bewegungskorrektur 14

2.3.2.3 Normalisierung 14

2.3.2.4 Glättung 16

2.3.2.5 Statistische Auswertung 16

3. Experimente: GVS mit Wechselstrom in der fMRT 18

3.1 Einführung 18

3.2 Methoden 19

3.2.1 Untersuchtes Personenkollektiv 19

3.2.2 Versuchsaufbau und experimenteller Ablauf 20

3.2.3 Funktionelle Kernspintomographie 20

3.2.4 Befragung der Versuchspersonen 21

3.2.5 Zusammenhang zwischen Stimulationsfrequenz und wahrgenommener Positionsänderung 21

3.2.6 Datenverarbeitung 22
3.2.6.1 Vorverarbeitung der Bilddaten 22
3.2.6.2 Statistische Auswertung der Bilddaten 23
3.3 Ergebnisse 24
3.3.1 Wahrnehmungen der Probanden während der Stimulation . . 24
3.3.2 Aktivierungen 26
3.3.2.1 Aktivierungen bei Stimulation mit 0.1 Hz 26
3.3.2.2 Aktivierungen bei Stimulation mit 0.3 Hz 26
3.3.2.3 Aktivierungen bei Stimulation mit 0.8 Hz 26
3.3.2.4 Aktivierungen bei Stimulation mit 1.0 Hz 27
3.3.2.5 Aktivierungen bei Stimulation mit 2.0 Hz 27
3.3.2.6 Aktivierungen bei Stimulation mit 5.0 Hz 27
3.3.2.7 Konjunktionsanalyse der Aktivierungen aller Frequenzen 28
3.3.3 Deaktivierungen 29
3.3.3.1 Deaktivierungen bei Stimulation mit 0.1 Hz 29
3.3.3.2 Deaktivierungen bei Stimulation mit 0.3 Hz 29
3.3.3.3 Deaktivierungen bei Stimulation mit 0.8 Hz 29
3.3.3.4 Deaktivierungen bei Stimulation mit 1.0 Hz 29
3.3.3.5 Deaktivierungen bei Stimulation mit 2.0 Hz 31
3.3.3.6 Deaktivierungen bei Stimulation mit 5.0 Hz 31
3.3.3.7 Konjunktionsanalyse der Deaktivierungen aller Frequenzen 31
3.3.4 Korrelationsanalysen 33
3.3.4.1 Linearer Anstieg des BOLD-Signals mit der Stimulationsfrequenz 33
3.3.4.2 Linearer Abfall des BOLD-Signals mit der Stimulationsfrequenz 33
3.3.4.3 Linearer Anstieg des BOLD-Signals mit dem Inversen der Stimulationsfrequenz 33
3.3.4.4 Linearer Abfall des BOLD-Signals mit dem Inversen der Stimulationsfrequenz 33
3.3.5 Hemisphärentests 34
3.4 Diskussion 35
3.4.1 Aktivierungen 36

3.4.2 Korrelationsanalysen 37
3.4.3 Deaktivierungen 39

4. Ausblick 42

Anhang 43

A. Tabellen 44

Literaturverzeichnis 50

Lebenslauf 56

1 Zusammenfassung

Mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) wurden die Hirnaktivierungen während galvanisch vestibulärer Stimulation mit Wechselströmen (AC-GVS) unterschiedlicher Frequenzen untersucht. Ein Kollektiv von 28 Normalpersonen wurde mit sinusförmigen Wechselströmen unterschiedlicher Frequenzen gereizt (Amplitude $\pm 2.5mA$, verwendete Frequenzen: 0.1 Hz, 0.3 Hz, 0.8 Hz, 1.0 Hz, 2.0 Hz und 5.0 Hz). Eine wesentliche Fragestellung an dieses Experiment war ob für vestibuläre Kortexareale eine Tonotopie (Abbildung unterschiedlicher Frequenzen auf unterschiedliche Orte) existiert. Eine solche Abbildung ist für das auditorische System bekannt, hier wird die Wahrnehmung von Tönen unterschiedlicher Frequenz in verschiedenen Anteilen des auditorischen Kortex verarbeitet. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob die an der Verarbeitung vestibulärer Reize beteiligten Kortexareale frequenzabhängig reagieren, ob sich also die Stärke der fMRT-Antworten in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz ändert.
Unabhängig von der verwendeten Stimulationsfrequenz führte AC-GVS zu den bereits aus früheren Arbeiten bekannten Aktivierungen in einem Netzwerk multisensorischer Hirnareale. Eine Abbildung unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen auf unterschiedliche Orte im Kortex konnte nicht nachgewiesen werden. Durch Korrelationsanalysen konnten frequenzabhängige fMRT-Antworten in Gyrus supramarginalis, posterolateralem Thalamus, Kleinhirnwurm, hinterer Insel und in der Hippocampusregion nachgewiesen werden. Von diesen Regionen ist bekannt, daß sie an der Verarbeitung vestibulärer Informationen beteiligt sind und eine Rolle im Zusammenhang mit Navigationsaufgaben sowie der Raumorientierung von Kopf und Körper spielen.

2 Einführung

2.1 Der vestibulo-okuläre Reflex

Um während Kopfbewegungen eine stabile visuelle Wahrnehmung zu ermöglichen, ist es erforderlich, den Blick im Raum zu stabilisieren. Die meisten Kopfbewegungen liegen in einem Geschwindigkeitsbereich von 1 bis 5 Hz (Grossman et al. 1988). Damit ist das visuelle System nicht mehr in der Lage eine Blickstabilisierung allein durch Auswertung des Bildes auf der Retina durchzuführen. Dies wird vielmehr durch den vestibulo-okulären Reflex (VOR), einen Reflexbogen von den Labyrinthorganen zu den Augenmuskeln, erreicht. Der VOR initiiert bei Kopfbewegungen kompensatorische Augenbewegungen in entgegengesetzter Richtung und stabilisiert damit die visuelle Szene auf der Retina. Das Verhältnis der Amplituden von Augen- und Kopfrotation wird dabei als *Gain* des VOR bezeichnet. Ausmaß und Richtung

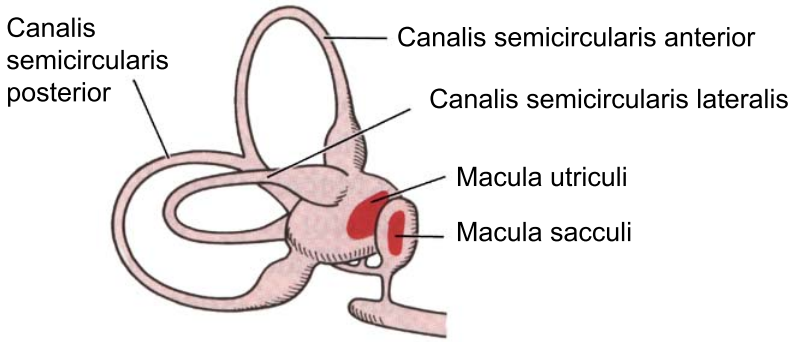

Abb. 2.1: Schematische Darstellung der Bogengänge und Otolithen des menschlichen Vestibularorgans. Die drei Bogengänge (Canalis semicircularis anterior, posterior und lateralis) stehen nahezu senkrecht aufeinander und können so Rotationsbeschleunigungen in allen Raumebenen wahrnehmen. Auch die Otolithen (Sacculus, Utriculus) sind rechtwinklig zueinander angeordnet. Die Macula utriculi reagiert auf horizontal gerichtete, die Macula sacculi auf vertikal gerichtete Kräfte. (Aus: (Zilles und Rehkämper 1998))

von Kopfbewegungen werden durch das Gleichgewichtsorgan im Innenohr detektiert.

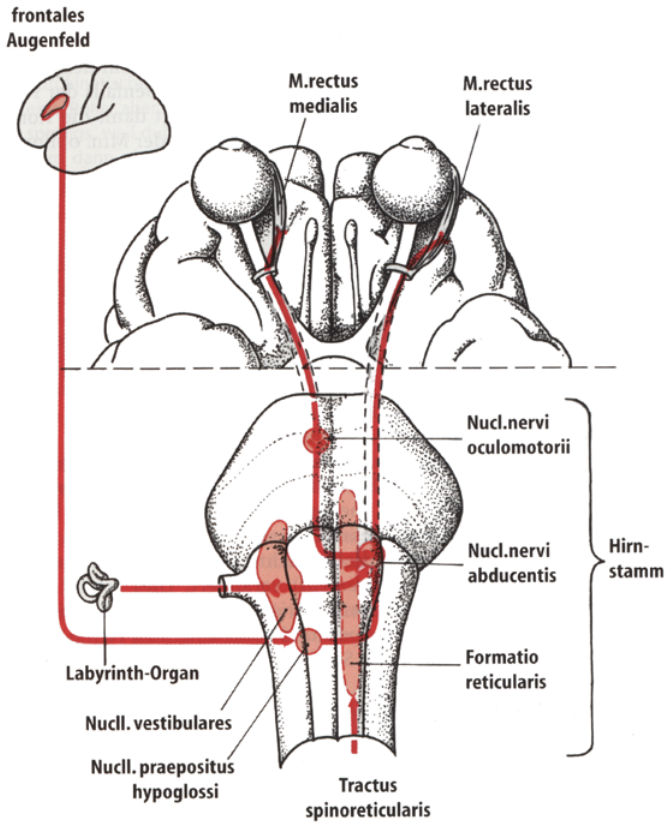

Abb. 2.2: Neuronale Verschaltung des Vestibularapparates mit den extraokulären Augenmuskeln. Um konjugierte Bewegungen möglich zu machen, müssen synergistische Muskeln parallel aktiviert werden. Zusätzliche Informationen aus kortikalen Arealen wie beispielsweise den frontalen Augenfeldern ermöglichen die sinnvolle Koordination von Kopf- und Augenbewegungen im dreidimensionalen Raum. Die Propriozeptoren der Halsmuskulatur liefern über den Tractus spinoreticularis zusätzliche Informationen über die Kopfhaltung. (aus: (Zilles und Rehkämper 1998))

Dieses besteht aus 3 Bogengängen, welche in der Lage sind Rotationsbeschleunigungen zu messen, sowie aus den Otolithen (Sakkulus, Utriculus), die Translationsbeschleunigungen und Lageänderungen bezüglich der Schwerkraft messen können (Abbildung 2.1). Die Bogengänge sind nahezu senkrecht zueinander angeordnet, so daß sie auf Rotationen in allen Raumebenen reagieren können. Die Zugrichtungen der extraokulären Augenmuskeln liegen in ähnlichen Ebenen wie die Bogengänge. Jeder dieser Muskeln ist über den Drei-Neuronen-Reflexbogen des VOR mit dem entsprechenden Bogengang verschaltet. Die Information über eine Kopfbeschleunigung wird also vom Bogengang über das vestibuläre Ganglion zum Vestibulariskern (erstes Neuron), vom Vestibulariskern zum okulomotorischen Kern (Nuclei oculomotorius, trochlearis und abducens; zweites Neuron) und von dort zum Augenmuskel

übertragen (Abbildung 2.2). Diese Verschaltung über den VOR ermöglicht die zur Blickstabilisierung erforderlichen kurzen Latenzen ($< 16ms$) (Maas et al. 1989). Um jedoch in vollem Umfang die visuelle Umwelt stabil zu halten und Scheinbewegungen (sogenannte Oszillopsien) zu vermeiden, sind zusätzlich zu dem beschriebenen Reflexbogen noch weitere Systeme und Verbindungen erforderlich. Um beispielsweise den Blick auf einem Blickziel halten zu können, werden zusätzlich zur Information über Richtung und Stärke der Kopfbewegung auch Informationen über den Abstand des fixierten Objektes im Raum benötigt, da die Rotationsachse des Kopfes nicht identisch zur Rotationsachse der Augen ist. Auch während einer Bewegung mit konstanter Geschwindigkeit ist eine Blickstabilisierung durch den oben beschriebenen Mechanismus nicht möglich, da weder Bogengänge noch Otolithen, welche ja lediglich Beschleunigungen messen können, in diesem Fall ein Signal liefern. Hier ist also eine interne Repräsentation der momentanen Geschwindigkeit erforderlich, die durch Kombination der Informationen aus verschiedenen Systemen (z.B. visuelles, vestibuläres oder auditorisches System) gebildet werden muss.
Im Jahre 1820 wurde erstmals von Purkinje (Purkinje 1820) festgestellt, daß durch Rotation des Körpers Augenbewegungen ausgelöst werden. Ein Zusammenhang zwischen diesen Augenbewegungen und dem Vestibularorgan wurde allerdings erst von Flourens (Flourens 1830) demonstriert.
Heute können aufgrund der Kenntnis des VOR und der daran beteiligten Mechanismen viele Erkrankungen mit vestibulärer Symptomatik mit Hilfe von nichtinvasiven Methoden diagnostiziert werden. Die Beobachtung und Analyse der Augenbewegungen von Patienten unter verschiedenen Reizbedingungen und deren Abweichungen von den erwarteten Mustern kann in vielen Fällen bereits Rückschlüsse auf Art und vor allem Ort einer Läsion erlauben.

2.2 Galvanische vestibuläre Stimulation (GVS)

2.2.1 Einleitung

Bei der glavanischen Stimulation des vestibulären Systems wird ein elektrischer Reizstrom über dem Vestibularnerven am Kopf appliziert. Hierzu werden Elektroden beidseits des Kopfes auf dem Warzenfortsatz des Schläfenbeins (Processus mastoideus) angebracht. Beim Einschalten des Reizstromes werden durch De- bzw. Hyperpolarisationseffekte am Gleichgewichtsnerven (Nervus vestibularis) Augenbewegungen sowie der galvanisch induzierte Schwindel ausgelöst. Diese Augenbewegungen setzen

sich aus verschiedenen Komponenten zusammen:

1. horizontale Komponenten: tonische Deviation in Richtung Anode, mit zusätzlichem horizontalem Nystagmus mit Schlagrichtung (Richtung der schnellen Komponente des Nystagmus) zur Kathode.

2. rotatorische Komponenten: tonische Verrollung des Auges, wobei die Oberseite des Auges zur Anode hin rotiert. Die tonische Verrollung des Auges ist ebenfalls von einem rotatorischen Nystagmus mit Schlagrichtung zur Kathode überlagert.

Der empfundene Schwindel äußert sich entsprechend als Kipp- bzw. Drehempfinden zur Seite der Kathode (vgl. Abschnitt 3.3.1).
Im Abschnitt 3 dieser Arbeit wird ausschließlich mit bilateraler galvanisch vestibulärer Reizung gearbeitet, es wurde also gleichzeitig über beiden Proc. mastoidei stimuliert, auf einer Seite kathodisch, auf der anderen Seite anodisch. Um gezielt die Leitfähigkeit der vestibulären Neurone einer Seite zu testen, könnte man wahlweise auch unilateral stimulieren. Dazu wird nur eine der beiden Elektroden über dem Mastoid, die andere an einem neutralen Punkt im Genick oder am Unterarm angebracht.

2.2.2 Historisches

Galvani berichtete im Jahr 1791 von einer "neuen Art" von Elektrizität. Er bemerkte Muskelkontraktionen an präparierten Fröschen, wenn er zwischen Nerven und Muskeln eine Verbindung durch eine Kombination verschiedener leitender Metalle herstellte. Galvani vermutete die Quelle der Elektrizität im Tier und nahm an, daß diese im Gehirn erzeugt, über die Nerven zum Muskel transportiert und dort gespeichert würde (Galvani 1791). Volta postulierte im Jahr 1793 (Volta 1793), daß die von Galvani beschriebenen Phänomene auf die äußere Einwirkung von Elektrizität zurückzuführen seien. Er führte die Entstehung der Elektrizität auf den Kontakt der unterschiedlichen Metalle zurück, konnte aber noch keine Erklärung dafür geben, wie dabei Elektrizität entstünde. Er begann damals in Selbstversuchen seine Sinnesorgane galvanisch zu reizen. Die vermutlich erste Beschreibung einer vestibulären Wahrnehmung bei galvanischer Stimulation stammt von Richard Fowler (Fowler 1793); er führte zwei verschiedene Metalle in seine Gehörgänge ein und stellte zwischen diesen eine leitende Verbindung her. Die Absicht seines Experimentes lag damals allerdings darin, eine akustische Sensation auszulösen, was

aufgrund der verfügbaren Stromstärken mißlang. Die Erfindung der Batterie durch Volta (Volta 1800) ermöglichte die Reizung mit höheren Stromstärken. Ab diesem Zeitpunkt wurde die galvanische Stimulation des Gehörapparates häufig zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Dabei wurde von Grapengiesser ausdrücklich über Schwindel als Nebenwirkung dieser Stimulation berichtet (Grapengiesser 1801). Die ersten systematischen Untersuchungen des "galvanischen Schwindels" führte Purkinje in Selbstversuchen durch (Purkinje 1827); er berichtete von einer scheinbaren Bewegung umgebender Objekte (Oszillopsie) bei Anwendung der Stimulation im Hellen. Die vermutlich erste Beschreibung des galvanischen Nystagmus mit Oszillopsien ist in der Arbeit von Eduard Hitzig aus dem Jahre 1871 zu finden. Hitzig beschreibt hier unter anderem sowohl die Schlagrichtung des Nystagmus zur Kathode hin, als auch tonische Effekte (Hitzig 1871). Detailierte Untersuchungen der quantitativen Effekte der galvanischen Stimulation auf Augenbewegungen wurden allerdings erst viel später durch geeignete Meßverfahren ermöglicht. Die früheren Messtechniken wie die Elektrookulographie erlaubten nur die Registrierung von horizontalen und vertikalen Augenbewegungen, während die Augentorsion (Rotation) nicht erfaßt wurde. Diese tritt aber bei GVS besonders deutlich auf. Die Videookulographie ermöglicht heute die Messung von Augenbewegungen in allen 3 Dimensionen und damit auch das präzise Studium der tonischen Augenverrollung und des galvanischen Nystagmus (Zink et al. 1998; MacDougall et al. 2002; Jahn et al. 2003). Die Kombination der GVS mit bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Kernspintomographie ermöglicht das Studium kortikaler Reaktionen auf diese Stimulation. Untersuchungen mit Gleichstrom wurden bereits von Bucher et al. (1998), Lobel et al. (1998) und Bense et al. (2001) durchgeführt.

2.2.3 Praktische Durchführung und Anpassung an die Kernspintomographie

Bei der Durchführung der galvanischen Reizung während der funktionellen Kernspintomographie müssen zwei grundsätzliche Probleme bedacht werden:

1. Eine Beeinträchtigung der Versuchsperson durch Spannungen, welche durch die in der MRT verwendeten Gradientenfelder in den mit den Elektroden verbundenen Leitungen induziert werden könnten, muß ausgeschloßen werden.

2. Der verwendete Versuchsaufbau darf nicht zu einer Verschlechterung der Qualität der MR-Bilder führen.

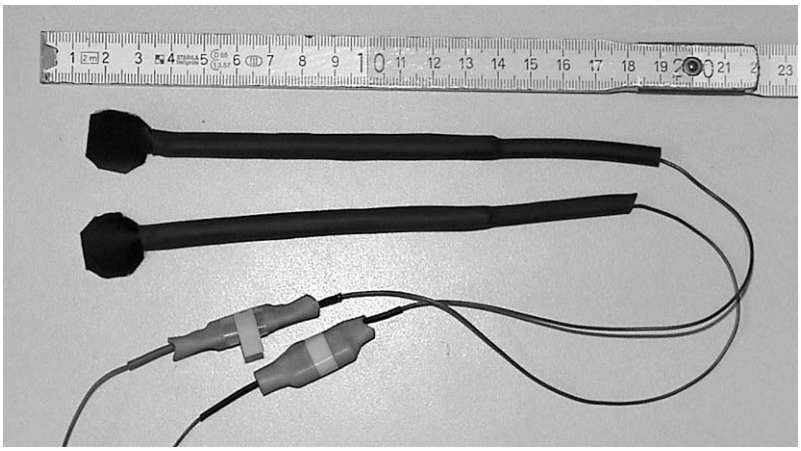

Abb. 2.3: Die für die Stimulation in der fMRT entwickelten Elektroden. Ein Kern aus gerollter Karbonfolie wird mit einem Schrumpfschlauch überzogen. Die Kontaktflächen sind mit selbstklebendem, leitfähigen Elektrodengel versehen, ein Widerstand von 470 Ω beugt der Entstehung von unkontrollierten Stromflüßen durch magnetische Wechselfelder vor. In die Zuführungsleitungen sind zusätzliche LC-Glieder integriert, um die Weiterleitung hochfrequenter Signale zu unterbinden.

Die in bisherigen Experimenten ausserhalb der MRT-Umgebung (Zink et al. 1997; Zink 1998) verwendeten vergoldeten Metallelektroden konnten aus technischen Gründen in der MRT nicht verwendet werden. Zum einen würde das in den Elektroden enthaltene Metall zu Auslöschungen in den MRT-Bildern führen; zum anderen könnten durch die Gradientenfelder in den Elektroden Ströme induziert werden, die eine Gefährdung für den Probanden darstellen könnten. Wir entwickelten für unseren Versuchsaufbau spezielle Einweg-Elektroden aus Karbonfolie (vgl. Abb. 2.3 und 2.4), da diese aufgrund des Eigenwiderstandes der Folie bereits zur Vermeidung von induzierten Strömen beitragen. Handelsübliche TENS Elektroden (Skintact TT-143) mit selbstklebender Gel-Beschichtung wurden gerollt und an einem Ende zu einer Kontaktfläche zugeschnitten. In das andere Ende der Elektrode wurde ein Widerstand (470 Ω) eingerollt, der an das Zuführungskabel angelötet wurde. Die gesamte Elektrode (mit Ausnahme der Kontaktfläche) wurde zur Isolation mit einem Schrumpfschlauch überzogen. Durch diese Konstruktion konnte sichergestellt werden, daß sich keine metallhaltigen Bauteile in unmittelbarer Nähe des untersuchten Kopfbereiches befinden. Darüber hinaus stellt die Kombination aus dem Eigenwiderstand der Karbonfolie und dem vorgeschalteten 470 Ω Widerstand (Gesamtwiderstand ca. 1 kΩ) einen ausreichend guten Schutz vor induzierten Strömen dar. Zur zusätzlichen Vermeidung der Weiterleitung hochfrequenter Signale über das Stimulationskabel wurden LC-Glieder (abgestimmt auf 64 MHz) sowie

Abb. 2.4: Platzierung der Elektroden über dem Processus mastoideus. Die mit selbstklebendem, leitfähigem Gel versehene Kontaktfläche der Elektroden wird auf die gereinigte und entfettete Haut aufgeklebt.

eine Mantelwellensperre in die Leitung integriert.

2.3 Funktionelle Kernspintomographie

Dieser Abschnitt soll eine kurze Einführung in die Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie geben. Hierzu wird in Abschnitt 2.3.1 zunächst der BOLD-Effekt, der die physikalische Grundlage des interessierenden Bildkontrastes darstellt erläutert. Danach wird in Abschnitt 2.3.2 auf die Verarbeitungsschritte eingegangen, die auf die Bilddaten angewendet werden, um die gewünschten Aktivierungskarten zu erhalten. Auf eine Darstellung der Funktionsweise der Kernspintomographie an sich wird hier bewußt verzichtet, da sie den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Eine Einführung in die Technik und Funktionsweise der Kernspintomographie ist in Krestel (1988), Schild (1990) oder Hendrix (2003) zu finden.

2.3.1 Der BOLD-Effekt

Funktionelle Kernspintomographie wird heute vorwiegend unter Ausnutzung des sogenannten 'Blood Oxygenation Level Dependent' Effektes (BOLD-Effekt) durchgeführt. Abgebildet wird hierbei eine Änderung des MRT Signals, welche durch

Veränderungen im Verhältnis von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin im Blut zustande kommt. Diese Substanzen dienen dabei sozusagen als körpereigenes Kontrastmittel.
Gesteigerte neuronale Aktivität in einer Gehirnregion ist an einen gesteigerten Energieverbrauch in dieser Region gebunden. Die physiologischen Vorgänge zur Bereitstellung dieser Energie laufen unter Verbrauch von Sauerstoff ab. Erhöhte neuronale Aktivität geht folglich mit einem lokal erhöhten Sauerstoffbedarf einher. Um diesen Bedarf zu decken, ist wiederum ein erhöhter regionaler Blutfluß erforderlich. Der Sauerstoff wird in der Lunge an das Hämoglobin im Blut gebunden und zum Ort des Verbrauchs transportiert, wobei man zwischen Oxyhämoglobin (welches Sauerstoff gebunden hat) und Deoxyhämoglobin (welches keinen Sauerstoff gebunden hat) unterscheidet. Oxyhämoglobin ist diamagnetisch, während das deoxygenierte Hämoglobin paramagnetisch ist (Pauling und Coryell 1936). Eine Änderung der Oxygenierung des Hämoglobins ist also mit einer Veränderung der lokalen Verzerrungen eines umgebenden Magnetfeldes verbunden. Da genau solche Magnetfelder in der MRT zur Gewinnung der Bildinformation verwendet werden, wirkt sich eine Veränderung des Sauerstoffgehaltes des Blutes auch auf die gewonnene Bildinformation aus.
Bereits 1890 wurde von dem Physiologen Arthur Sherrington gezeigt, daß eine Stimulation des Gehirns einen erhöhten lokalen Blutfluß verursacht (Jezzard et al. 2001). Er beobachtete allerdings auch, daß der Anstieg der Sauerstoffversorgung den Anstieg des Sauerstoffverbrauches übertraf. Das bedeutet, daß lokal erhöhte neuronale Aktivität aufgrund dieses Überangebotes zu einer erhöhten Konzentration von Oxyhämoglobin relativ zu der des Deoxyhämoglobins führt. Da das Deoxyhämoglobin als paramagnetische Substanz zu einer Auslöschung von MRT Signalen führt, beobachtet man bei Verwendung einer MRT-Sequenz, welche für lokale Suszeptibilitätsänderungen sensitiv ist (T2* gewichtete Sequenz), eine geringfügige Aufhellung im MRT Bild (bis zu 4%) in Regionen mit gesteigerter neuronaler Aktivität.
Die Technik des BOLD-fMRI bildet also neuronale Aktivität und deren Änderungen nicht direkt ab, sondern über den Umweg der Sauerstoffsättigung durch Blutflußänderung, also über die hämodynamische Antwort auf die neuronale Aktivität. Ein Beispiel für den erwarteten Zeitverlauf der hämodynamischen Antwort auf einen Stimulationsblock ist in Abbildung 2.5 gegeben.

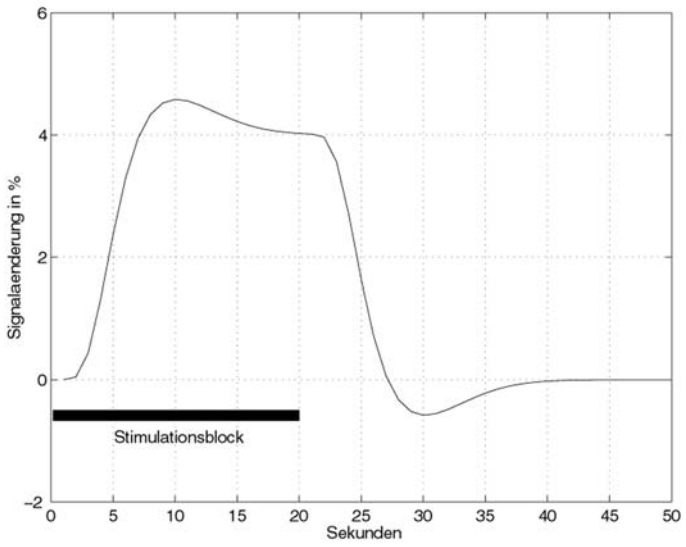

Abb. 2.5: Beispiel für den erwarteten Zeitverlauf der hämodynamischen Antwort im MRT auf einen Stimulationsblock von 20 Sekunden Länge. Um ein solches Antwortmodell zu generieren, wird die Rechteckfunktion, welche den Stimulusblock beschreibt, mit einem hinterlegten Modell der Hämodynamik verknüpft. Das Modell der erwarteten hämodynamischen Antwort kann schließlich verwendet werden, um in realen Messdaten nach Korrelationen mit dieser Funktion zu suchen.

2.3.2 Von der Physiologie zur Aktivierungskarte

2.3.2.1 Datenerhebung

Da die in der fMRT zu erwartenden Signaländerungen im Verhältnis zum überlagerten Rauschen relativ gering sind, ist es notwendig, durch mehrere Messwiederholungen und statistische Verfahren die gesuchten Effekte nachzuweisen. Ein üblicher experimenteller Ablauf ist die Messung einer Zeitserie, also vieler aufeinanderfolgender MRT-Bilder, die in einem festen zeitlichen Abstand aufgenommen werden. Während dieser Messung wird der zu untersuchende Parameter in Blöcken variiert, also beispielsweise eine visuelle Stimulation in einem festen Ablauf von Stimulation und Ruhebedingung präsentiert. Typische Blocklängen liegen zwischen 16 und 25 Sekunden, abhängig von den Gegebenheiten des Experiments und den Möglichkeiten des verwendeten Tomographen. Auch die Anzahl der Wiederholungen eines solchen Blockes (und damit der Länge der Zeitserie) hängt von den experimentellen Rahmenbedingungen und der verwendeten Stimulation ab. In dem in dieser Arbeit (Abschnitt 3) beschriebenen Experiment wurden Blöcke mit einer Länge von 22.5 Sekunden jeweils 8 mal wiederholt.

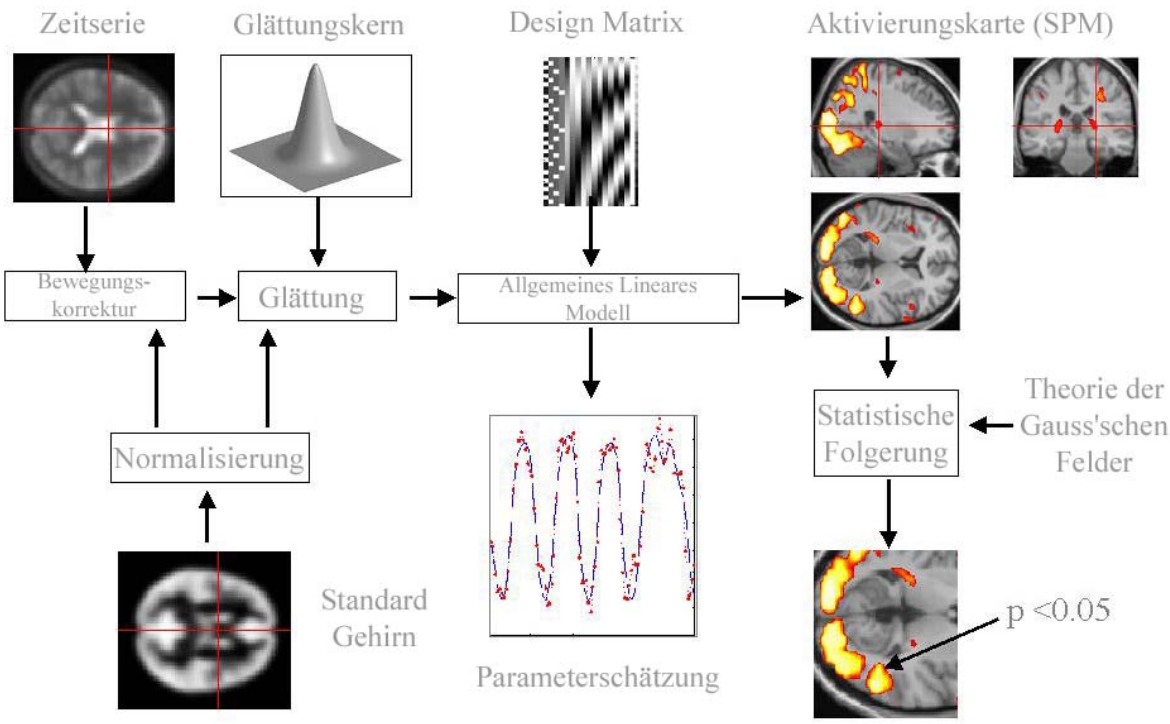

Abb. 2.6: Übersicht über die Verarbeitungsschritte einer fMRT Auswertung (Quelle: (SPM 1999))

2.3.2.2 Bewegungskorrektur

Während der Messung einer oder mehrerer aufeinanderfolgender Zeitserien treten, auch bei sorgfältig fixiertem Kopf und hochmotivierten Probanden, Kopfbewegungen auf. Um diese zu korrigieren, wird zunächst eine Bewegungskorrektur der Daten durchgeführt (Abbildung 2.6, "Bewegungskorrektur"; Friston et al. 1995b). Der Algorithmus der Bewegungskorrektur versucht für jeden einzelnen Volumendatensatz der Zeitserie eine Transformationsmatrix zu errechnen, welche diesen Datensatz bestmöglich auf den ersten Datensatz der Zeitserie abbildet. Diese Transformationsmatrix enthält eine mathematische Beschreibung der nötigen Translationen und Rotationen (jeweils 3 Parameter für die 3 Raumachsen), um die Unterschiede zwischen den Bildinhalten zu minimieren. Ein solches Verfahren wird allgemein auch als Koregistrierung bezeichnet.

2.3.2.3 Normalisierung

Um nicht nur Aussagen über Einzelpersonen treffen zu können, ist es erforderlich, die Daten von Probandengruppen statistisch zu untersuchen. Da jedoch die Anatomie

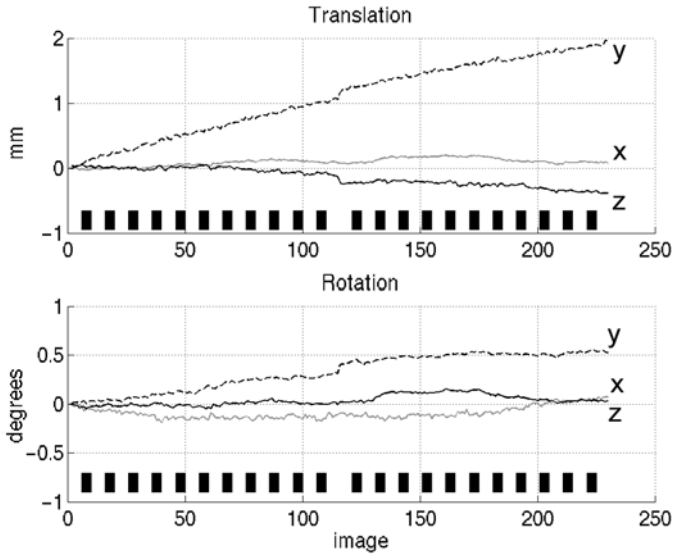

Abb. 2.7: Beispiel für die Ausgabe der Bewegungskorrektur zu einem fMRT Experiment. Es wurden 6 Bewegungsparameter ermittelt: 3 Translationen (obere Grafik) und 3 Rotationen (untere Grafik). Quelle (Stephan et al. 2002)

des Gehirns starke individuelle Variationen aufweist, ist es notwendig, die Bildaten jeder einzelnen Versuchsperson in einen standardisierten Koordinatenraum zu überführen. Dies wird durch *Normalisierung* der Bilddaten auf ein Standardgehirn erreicht (Abbildung 2.6, "Normalisierung"; Friston et al. 1995b). Der Algorithmus für die Normalisierung versucht, ähnlich zu dem in der Bewegungskorrektur angewendeten Verfahren, die Unterschiede zwischen zwei Bildern zu minimieren. In diesem Fall werden die Unterschiede zwischen dem Bild des Standardgehirns (das sog. *Template*) und dem Bild des Gehirns des Probanden minimiert. Da bereits durch die Bewegungskorrektur sichergestellt wurde, dass alle Datensätze eines Probanden in Form und Lage übereinstimmen, muß dieser Verarbeitungsschritt nicht für jeden, sondern nur für einen einzigen, repräsentativen Volumendatensatz des Probanden ausgeführt werden. Üblicherweise verwendet man hierzu ein Mittelwertbild aus allen (bewegungskorrigierten) Bildern der entsprechenden Versuchsperson. Um die Transformation dieses Mittelwertbildes in den Koordinatenraum des Standardgehirns zu berechnen, wird im Prinzip das gleiche mathematische Verfahren verwendet wie für die Bewegungskorrektur, allerdings werden hier nicht nur Translationen und Rotationen zugelassen, um die Bilder in Übereinstimmung zu bringen. Hier werden zusätzlich noch Skalierungen und Scherungen erlaubt, sowie in gewissen Grenzen auch lokale Verformungen des Bildinhaltes.

Jede Neuberechnung der Bildinhalte erfordert auch eine Interpolation von Hel-

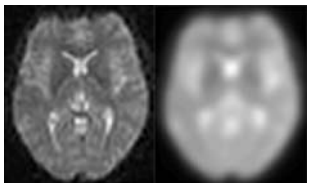

Abb. 2.8: Wirkungsweise der Bildglättung am Beispiel einer transversalen Schicht aus einer funktionellen MRT-Zeitserie, links die originale Schicht, rechts die selbe Schicht nach einer Glättung mit einem Gausskern der Größe 12 mm

ligkeitswerten und damit einen Informations- und Qualitätsverlust. Deshalb werden die Transformationsparameter der Bewegungskorrektur und der Normalisierung zunächst durch Matrixmultiplikation zu einer einzigen Transformationsmatrix verknüpft. Diese wird dann auf die Bilddaten angewendet, um beide Operationen mit nur einer einzigen Bildinterpolation durchführen zu können.

2.3.2.4 Glättung

Eine Glättung der Bildinhalte (Abbildung 2.6, "Glättung", Abbildung 2.8) ist ein in der Bildverarbeitung üblicher Verarbeitungsschritt, um das Verhältnis von Signal zu Rauschen zu verbessern. Dabei erhält man durch eine stärkere Glättung eine höhere Unterdrückung von Rauschanteilen, jedoch verliert man gleichzeitig Bildinformationen. Ein weiterer Nebeneffekt der Bildglättung in der fMRT ist das Verwischen von geringfügigen Variabilitäten in der individuellen funktionellen Anatomie der Versuchspersonen. Aktivierungen, deren Ort zwischen den Versuchspersonen geringfügig variiert, können so in der Gruppenauswertung trotzdem detektiert werden. Die Bildglättung wird durch Faltung der Bildinhalte mit einem 3-dimensionalen Gausskern realisiert, wobei die Größe des Gausskernes (in mm) die Stärke der Glättung angibt.

2.3.2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der funktionellen Bilddaten erfolgt separat für jede Volumeneinheit (Voxel). Mit Hilfe eines Allgemeinen Linearen Modelles (Friston et al. 1995a) und einem Satz von Referenzfunktionen wird abgeschätzt, in welchem Maße das Signal eines Voxels durch Linearkombinationen der Referenzfunktionen erklärt werden kann (Abbildung 2.6, "Allgemeines Lineares Modell"). Die Referenzfunktionen können dabei entweder ein Modell der aufgrund der experimentellen Modifikationen zu erwartenden Signaländerungen enthalten ("Covariates of interest"), oder

Modelle von Störgrößen, welche man aus den Daten entfernen möchte ("Covariates of no interest", z.B. Bewegungsparameter). Die Referenzfunktionen werden dazu als Spalten einer sogenannten *Designmatrix* an SPM übergeben. Als Ergebnis der Berechnungen erhält man zunächst die abgeschätzten Parameter für die einzelnen Spalten der Designmatrix und damit auch für die entsprechenden Referenzfunktionen. Diese Parameter können durch die Formulierung von sogenannten *Kontrasten* gewichtet werden, um beispielsweise den Einfluß einer experimentellen Bedingung darzustellen und die nicht interessierenden Referenzfunktionen auszublenden.
Das Ergebnis wird in Form einer Karte von T-Werten für jedes Voxel ausgegeben, welche durch Anwendung einer Signifikanzschwelle unmittelbar zu Schlussfolgerungen herangezogen werden kann. Die direkte Anwendung einer Signifikanzschwelle ist allerdings nur zulässig, wenn man eine genaue anatomische Hypothese über den Ort der zu erwartenden Antwort hat. Liegt keine solche Hypothese vor, muss eine Signifikanzschwelle angewendet werden, welche für multiples Testen korrigiert wurde, da nicht nur ein einziger statistischer Test durchgeführt wurde, sondern das Ergebnis durch sehr viele, voneinander unabhängige Tests erzeugt wurde. In einem typischen fMRT-Experiment würde die Anzahl der unabhängigen Tests beispielsweise der Anzahl der Voxel pro Messvolumen entsprechen, also z.B. $64 * 64\, Voxel * 32\, Schichten = 131072\, Voxel$. Würde man als Schwellenwert für die Betrachtung der Ergebnisse beispielsweise $p \leq 0.05$ wählen, so dürfte man allein zufallsbedingt eine Anzahl von 6554 $(131072 * 0.05)$ aktivierten Voxeln erwarten, selbst wenn die zugrunde liegenden Daten keinerlei tatsächliche Aktivierung enthalten. Fehlt eine klare Hypothese bezüglich des Ortes eines erwarteten Ergebnisses, ist also der korrigierte Schwellenwert zu verwenden. Allerdings ist es nicht erforderlich für die gesamte Anzahl der Voxel im Meßvolumen zu korrigieren, da die Signale aus zueinander benachbarten Voxeln nicht vollständig voneinander unabhängig sind. Vielmehr besitzen die Daten eine gewisse *Glätte*, welche durch Anwendung der Bildglättung noch erhöht werden kann (vgl. 2.3.2.4). Durch SPM wird automatisch die Glätte der Daten abgeschätzt, und die Größe der sogenannten *Resolution Elements* (RESELS) ermittelt, welche stets größer oder gleich der Voxelgröße ist. Die Korrektur für multiples Testen wird dann aufgrund der ermittelten Anzahl der RESELS durchgeführt (Abbildung 2.6, "Theorie der Gauss'schen Felder"; Friston et al. 1995a).

3 Experimente: GVS mit Wechselstrom in der fMRT

3.1 Einführung

Aus früheren Hirnaktivierungsstudien ist bereits ein kortikales und subkortikales Netzwerk multisensorischer Areale bekannt, welche für die Verarbeitung vestibulärer Informationen beim Menschen von Bedeutung sind. Zu diesem Netzwerk zählen nach heutigem Kenntnisstand die hintere Insel (Insuläre Gyri IV und V), das daran angrenzende retroinsuläre Gebiet, Teile des Gyrus temporalis superior, des temporoparietalen Kortex, der Basalganglien sowie das anteriore Zingulum. Diese Studien verwendeten unterschiedliche vestibuläre Reize, zum Beispiel die kalorische Ohrspülung (Bottini et al. 1994; Dieterich und Brandt 2001), die vorwiegend den horizontalen Bogengang stimuliert, oder die galvanische Stimulation (Bucher et al. 1998; Lobel et al. 1998; Bense et al. 2001), die auf den gesamten Gleichgewichtsnerven wirkt. Die vestibuläre Wahrnehmung natürlicher Bewegungs- und Beschleunigungsvorgänge erfolgt für niedrige Frequenzbereiche (unterhalb von 0.1 Hz) vorwiegend über die Otolithen, Beschleunigungen mit höherer Frequenz (oberhalb 0.1 Hz) werden sowohl über die Otolithen als auch über die Bogengänge wahrgenommen (Fernández und Goldberg 1971, 1976).
Man geht davon aus, daß die GVS sowohl Bogengangs- als auch Otolithenafferenzen reizt. Bis heute ist allerdings ungeklärt, zu welchen Anteilen dies geschieht. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, daß die durch die GVS ausgelöste Augenverrollung zu etwa 80% von Bogengangsafferenzen und zu etwa 20% von Otolithenafferenzen ausgeht (Schneider et al. 2000). Goldberg und Kollegen wiesen am Affen nach, daß die irregulären Afferenzen eine höhere Sensitivität für galvanische Reizung aufwiesen als die regulären Afferenzen (Goldberg et al. 1984). Daraus ergibt sich die weitere Frage, ob es bei GVS zu einer unterschiedlichen Stimulation von

irregulären und regulären Afferenzen und damit frequenzabhängig zu verschiedenen Bogengangs- und Otolithenantworten kommt.
Für das auditorische System ist bekannt, daß die Wahrnehmung von Tönen unterschiedlicher Frequenz in verschiedenen Anteilen des primären auditorischen Kortex verarbeitet wird (Bilecen et al. 1998). Die erste Fragestellung an unser Experiment war, ob eine solche Tonotopie (Abbildung unterschiedlicher Frequenzen auf unterschiedliche Orte) auch für vestibuläre Kortexareale existiert. Darüber hinaus sollte die Frage geklärt werden, ob die beteiligten Kortexareale frequenzabhängig reagieren, ob sich also die Stärke der BOLD-Antwort in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz ändert.

3.2 Methoden

3.2.1 Untersuchtes Personenkollektiv

In dieser Studie wurden insgesamt 28 rechtshändige Probanden untersucht. Aufgrund technischer Limitierungen konnten nicht alle gewünschten Frequenzen in einer Messung getestet werden, so dass die Versuchspersonen in zwei Gruppen (Experiment A, Experiment B) aufgeteilt werden mußten.
In Experiment A wurden 15 Probanden (10 Frauen, 5 Männer) untersucht. Die Daten von zwei Probanden mussten aufgrund einer Fehlfunktion des MR-Tomographen, die von zwei weiteren Probanden aufgrund deutlicher stimuluskorrelierter Kopfbewegungen aus der Analyse ausgeschlossen werden. Es gingen also die Datensätze von 11 Probanden (9 Frauen, 2 Männer, Alter: 29.9 ± 8.6 Jahre) aus Experiment A in die Auswertung ein.
Für Experiment B wurden 13 Probanden untersucht (3 Frauen, 10 Männer). In dieser Gruppe mußten die Daten von 3 Probanden von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, da in diesen Datensätzen ebenfalls stimuluskorrelierte Kopfbewegungen festgestellt wurden. Für Experiment B kamen also die Daten von 10 Probanden (2 Frauen, 8 Männer, Alter: 28.2 ± 2.5 Jahre) zur Auswertung.
Keine der untersuchten Personen wies eine Erkrankung des vestibulären oder cochleären Systems oder eine andere Erkrankung des zentralen Nervensystems auf. Auch stand keine der Versuchspersonen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter dem Einfluß von Drogen oder zentral wirksamen Medikamenten. Die Studien wurden mit Zustimmung der Ethikkomission der Ludwig-Maximilians Universität durchgeführt. Vor der Untersuchung gaben alle Versuchspersonen nach einem Aufklärungsgespräch

ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

3.2.2 Versuchsaufbau und experimenteller Ablauf

Die mögliche Dauer einer fMRT-Untersuchung ist aufgrund technischer und probandenbezogener Faktoren (z.B. Aufmerksamkeit, Ermüdung) limitiert. Auf der anderen Seite wird eine möglichst hohe Anzahl von Messwiederholungen angestrebt, um signifikante Ergebnisse zu erlangen. Um die Länge der Untersuchungen in Grenzen zu halten, wurden in jeder Gruppe 3 unterschiedliche Stimulationsfrequenzen verwendet. In Experiment A wurden die Frequenzen 0.1 Hz, 1.0 Hz und 5.0 Hz appliziert, in Experiment B die Frequenzen 0.3 Hz, 0.8 Hz und 2.0 Hz. Die Probanden wurden nach der tomographischen Untersuchung zu ihren vestibulären Wahrnehmungen während der Stimulationen befragt (vgl. Abschnitt 3.2.4).

3.2.3 Funktionelle Kernspintomographie

Die tomographischen Aufnahmen wurden auf einem handelsüblichen Klinikscanner (Siemens Magnetom Vision) mit einer magnetischen Feldstärke von 1.5 Tesla durchgeführt. Die Versuchspersonen wurden in Rückenlage auf der Liege des Kernspintomographen platziert, der Kopf in ein Vakuumkissen gebettet und die Stirn mit Klebeband an der Kopfspule fixiert, um Kopfbewegungen während der Untersuchung zu reduzieren. Die Probanden lagen mit geschlossenen Augen in dem abgedunkelten Raum und trugen Gehörschutz (Ohrstöpsel und Kopfhörer). Wir verwendeten eine T2* gewichtete Gradientenecho Sequenz (**E**cho**p**lanar **I**maging, EPI), um pro Volumen 32 transversale Schichten aufzunehmen. Somit wurde der gesamte Kortex und das Kleinhirn erfaßt. Die verwendeten Aufnahmeparameter waren:

- Zeitlicher Abstand zwischen den Volumenakquisitionen: 4500 ms
- Gesichtsfeld (Field of View): 240 mm
- Matrix: 64x64 Voxel
- Voxelgröße: 3.75 x 3.75 x 3.75 mm^3

Während jeder Messung wurden zwei aufeinanderfolgende Zeitserien gemessen (2 x 9min 45s), jede davon umfaßte 130 Volumenakquisitionen. Die ersten fünf Volumen jeder Zeitserie wurden verworfen, um die Messung nicht durch T1 Sättigungseffekte zu verfälschen. GVS wurde in alternierenden Blöcken von jeweils 5 Volumen Dauer

appliziert, also jeweils 5 Volumenakquisitionen unter GVS im Wechsel mit 5 Akquisitionen ohne Stimulation (Ruhebedingung). In den Stimulationsblöcken wurden die verschiedenen Frequenzen in randomisierter Reihenfolge appliziert. Im Anschluß an die funktionellen Messungen wurde von jeder Versuchsperson ein T1-gewichteter Datensatz (MPRAGE-Sequenz) mit hoher anatomischer Genauigkeit (isotrope Voxelgröße von $1mm^3$) aufgenommen, um später eine exakte Lokalisation der Aktivierungen für jedes Individuum vornehmen zu können.

3.2.4 Befragung der Versuchspersonen

Nach der Untersuchung wurden die Versuchspersonen zu ihren Erfahrungen und Empfindungen während der Stimulationen standardisiert befragt. Jeder Proband beantwortete zu jeder verwendeten Stimulationsfrequenz folgende Fragen:

- Die Stimulation habe ich bemerkt/nicht bemerkt
- Ich habe eine Bewegung meines
  - Kopfes
  - ganzen Körpers

  wahrgenommen
- Falls Bewegung wahrgenommen wurde, welcher Art war diese Bewegung (Schaukeln, Vibration, andere)?
- Um welche Achse wurde eine Bewegung wahrgenommen (Körperlängsachse, Achse durch Nase und Hinterkopf, andere)?
- sonstige Empfindungen / Wahrnehmungen?

Von den 28 untersuchten Versuchspersonen konnten 23 verwertbare Aussagen zu ihren Erfahrungen während der Untersuchung machen (17 der 21 Probanden, deren Daten zur Auswertung kamen, 8 aus Experiment A, 9 aus Experiment B).

3.2.5 Zusammenhang zwischen Stimulationsfrequenz und wahrgenommener Positionsänderung

Geht man von der Hypothese aus, daß das durch die GVS am Gleichgewichtsnerven applizierte Signal die Geschwindigkeit der gleichzeitig wahrgenommenen Kopfbewegung kodiert, dann kann man dieses Signal für GVS mit Wechselströmen der

Amplitude a und Frequenz f als Funktion der Zeit t formulieren:

$$s(t) = a \cdot \sin(f \cdot 2\pi \cdot t) \tag{3.1}$$

Bewegt sich ein Objekt mit der Geschwindigkeit $s(t)$, so kann man seine Position zum Zeitpunkt t als das Integral über die Geschwindigkeit ausdrücken:

$$\int_{t=0}^{\infty} s(t) = -\frac{a}{2\pi} \cdot \frac{1}{f} \cdot (\cos(f \cdot 2\pi \cdot t) + 1) \tag{3.2}$$

Angenommen wir untersuchen ein Gehirnareal, welches auf Änderungen der absoluten Kopfposition im Raum reagiert. Die erwartete neuronale Aktivität in dieser Region sollte dann durch Gleichung 3.2 beschrieben werden. Ändert man die Stimulationsfrequenz f um einen Faktor δ_f, dann würde sich demnach die erwartete Modulation der neuronalen Aktivität um den Faktor $-\frac{1}{\delta_f}$ ändern, da die Amplitude der Funktion in Gleichung 3.2 mit dem Faktor $-\frac{1}{f}$ multipliziert wird (der Faktor $\frac{a}{2\pi}$ bleibt von einer Änderung der Frequenz unberührt und kann deshalb vernachlässigt werden).
Durch die Verwendung unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen in der fMRT und anschliessende Korrelation des BOLD-Signales mit dem Faktor $-\frac{1}{f}$ sollten sich also Hirnareale ermitteln lassen, welche mit der Verarbeitung von *positionsabhängigen Signalen* in Zusammenhang stehen.
Da die GVS nicht die Empfindung einer Linearbeschleunigung sondern im Wesentlichen die Wahrnehmung einer Rotation um eine durch den Kopf verlaufende Achse auslöst, entsprechen die wahrgenommenen Bewegungen eher einer Richtungsänderung, nicht einer Positionsänderung im Raum.

3.2.6 Datenverarbeitung

3.2.6.1 Vorverarbeitung der Bilddaten

Zur Auswertung der funktionellen Bilddaten verwendeten wir SUN-Workstations (Sun Microsystems) und die Matlab Software SPM99 (SPM 1999). Um geringfügige Kopfbewegungen während der Untersuchung zu korrigieren, wurde jedes Volumen der Zeitserien auf das jeweils erste Volumen einer Untersuchung ausgerichtet (vgl. Abschnitt 2.3.2.2). Der Algorithmus für dieses sogenannte *Realignment* ist bei Friston (Friston et al. 1995b) beschrieben. Anschließend wurden die Bilddaten auf ein Standardhirn normalisiert (Friston et al. 1995b). Hierzu wurde ein Template des

Montral Neurological Institutes verwendet, welches in SPM99 enthalten ist (vgl. Abschnitt 2.3.2.3). Alle in dieser Arbeit aufgeführten stereotaktischen Koordinaten beziehen sich also auf den MNI-Koordinatenraum, der dem im Talairach-Atlas verwendeten ähnlich ist (Talairach und Tournoux 1988). Während der Normalisierung wurden die Bilddaten auf eine Auflösung von 2x2x2 mm^3 interpoliert. Um hochfrequentes Rauschen zu unterdrücken sowie geringfügige Variabilitäten der Hirnanatomie zwischen den Probanden zusätzlich zu kompensieren, wurden die Bilddaten vor der statistischen Auswertung mit einem Gaus'schen Filter geglättet. Hierzu wurde für Einzelauswertungen eine Filtergröße von 8 mm, für Gruppenauswertungen eine Filtergröße von 12 mm verwendet.

3.2.6.2 Statistische Auswertung der Bilddaten

Statistische Aktivierungskarten (**S**tatistical **P**arametric **M**ap, SPM) wurden für jedes Voxel separat berechnet. Hierzu verwendet SPM99 das in Abschnitt 2.3.2.5 besprochene allgemeine lineare Modell und eine hämodynamische Modellierung der Stimulationsperioden des Experimentes (Friston et al. 1995a). Für die Gruppenauswertung wurden die Daten der einzelnen Probanden zunächst auf ein repräsentatives Bild pro Proband und Bedingung reduziert (*Condition-images*). Diese Condition-images der verschiedenen Probanden wurden dann in einem zweiten Schritt mit SPM99 ausgewertet, um die Aktivierungskarten für die Gruppen zu erhalten. Dieser zweistufige Ansatz ermöglicht es, nicht nur Aussagen über die untersuchte Personengruppe, sondern auch über die Gesamtpopulation zu machen, aus der die Probanden rekrutiert worden sind (*Random Effects Modell*; Frison und Pocock 1992; Woods 1996). Dies war insbesondere notwendig, da die Daten aus zwei Probandenkollektiven miteinander verglichen werden sollten (Experiment A, B).
Über lineare Kontraste erzeugten wir Aktivierungskarten für die Haupteffekte aller Frequenzen, jeweils verglichen mit der Ruhebedingung (Subtraktionsanalysen). Weitere Kontraste testeten auf den linearen Anstieg und Abfall des BOLD Signales mit der Stimulationsfrequenz sowie mit dem Inversen der Stimulationsfrequenz (Korrelationsanalysen). Darüber hinaus wurde mit Hilfe einer Konjunktionsanalyse auf Signalanstiege (Aktivierungen) und Signalabfälle (Deaktivierungen), die allen Stimulationsfrequenzen gemeinsam sind, getestet. Um eventuelle Hemisphärendifferenzen nachzuweisen, wurden die Condition-Images horizontal gespiegelt und für alle oben angeführten Kontraste gegen die originalen Condition-Images getestet. Alle Aktivierungen über einem Schwellenwert von $p \leq 0.05$, (korrigiert für multiples

Testen) wurden als signifikant angesehen. Für Deaktivierungen und Korrelationsanalysen wurde ein Schwellenwert von $p \leq 0.001$ festgelegt.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Wahrnehmungen der Probanden während der Stimulation

Obwohl nach der Teilnahme an den Versuchen alle Probanden nach ihren Erfahrungen während der galvanischen Stimulation befragt worden sind, konnten nicht alle Probanden auf alle im Fragebogen gestellten Fragen verwertbare Antworten geben. Im Durchschnitt waren 77% (± 6%) der Antworten einer befragten Person verwertbar. Vor allem zur Stimulation mit 5.0 Hz konnten lediglich 67% der Versuchspersonen eine klare Beschreibung ihrer Empfindungen abgeben. Die Wahrnehmungen während der Stimulation mit den Frequenzen von 0.1 Hz bis 1.0 Hz wurden von allen Versuchspersonen als Eigenbewegungsempfinden in Form von Schaukelbewegungen beschrieben. Dies war für 2.0 Hz nur noch bei 91%, für 5.0 Hz bei 50% der Versuchspersonen der Fall.
Keine der Versuchspersonen empfand eine Eigenbewegung um die Pitch-Achse (Achse durch beide Ohren).
Von den Probanden, welche ein Eigenbewegungsempfinden während der Stimulationen mit 0.1 Hz bis 2.0 Hz angegeben hatten, empfanden 63% (± 12%) eine Bewegung um die Yaw-Achse (Körperlängsachse), 28% (± 9%) eine Bewegung um die Roll-Achse (Achse durch Nase und Hinterkopf). Die Wahrnehmungen während der Stimulation mit 5.0 Hz wurden von 60% der Probanden entweder als Vibration des Kopfes oder als "Zupfen" an den Elektroden beschrieben.
Auf die Frage, ob eine wahrgenommene Eigenbewegung als Bewegung des ganzen Körpers oder lediglich des Kopfes empfunden wurde, gaben 59% (±28%) eine Bewegung des ganzen Körpers, 15% (±11%) eine Kopfbewegung an. In 15% (± 18%) der Fälle konnten die Versuchspersonen diese Frage nicht eindeutig beantworten.

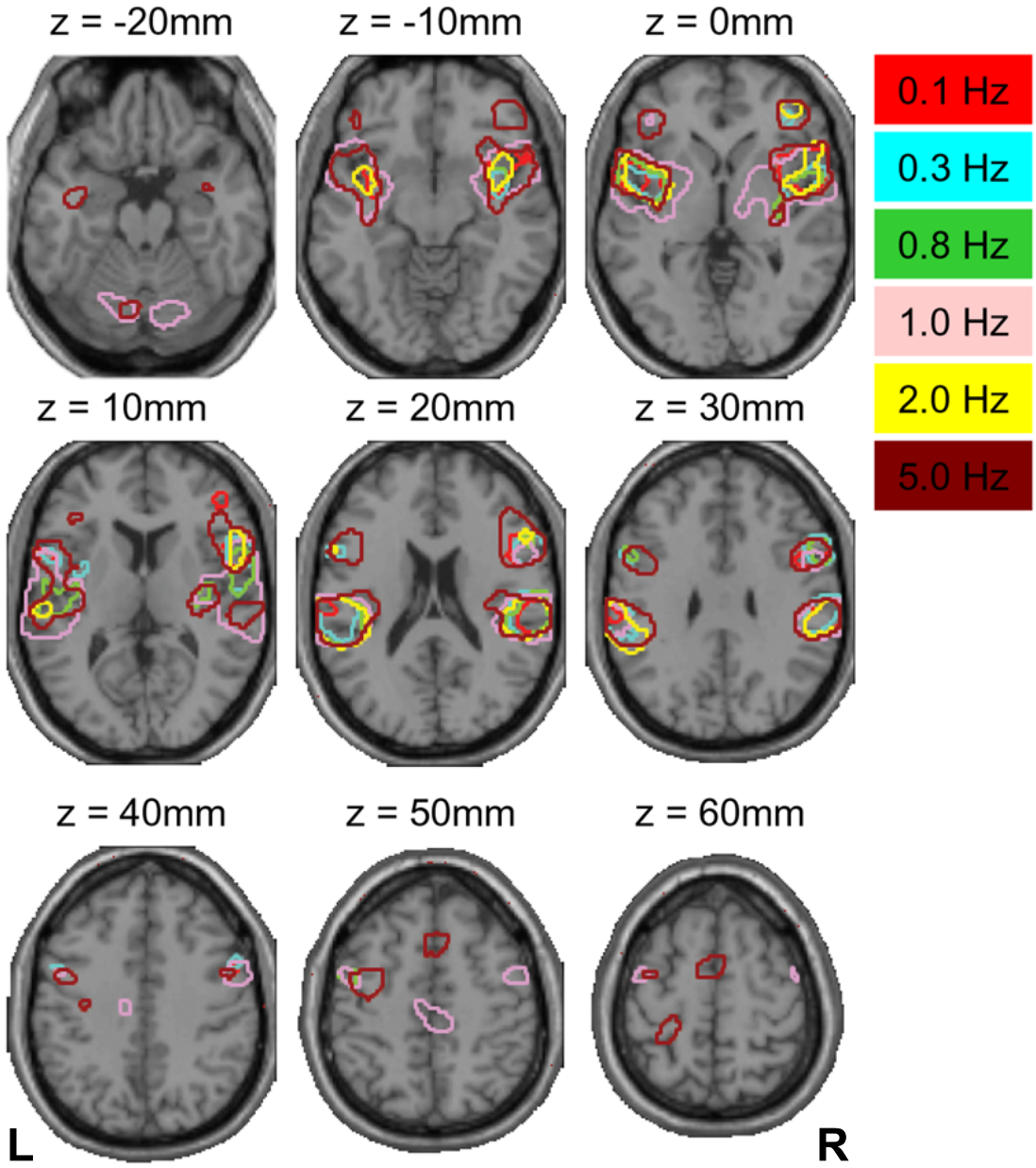

Abb. 3.1: Darstellung der gefundenen Aktivierungen für die einzelnen Stimulationsfrequenzen (Umgrenzung, Frequenzen farblich kodiert). Die funktionellen Karten der Gruppenauswertung wurden auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ (korrigiert für multiples Testen) erzeugt und auf ein Standardgehirn überlagert.

3.3.2 Aktivierungen

3.3.2.1 Aktivierungen bei Stimulation mit 0.1 Hz

Bilaterale Aktivierungen wurden im Gyrus supramarginalis (BA 40) gefunden, wobei in der rechten Hemisphäre eine größere Anzahl von Voxeln aktiviert war als in der linken Hemisphäre (R 737, L 171 Voxel, Abb. 3.1, rot umrandet). Weitere Aktivierungen lagen bilateral in Gyrus praecentralis (BA 44/6, Abb. 3.1, z=10-30) (der Cluster in der rechten Hemisphäre reichte bis in die superioren Anteile des Gyrus praecentralis und in den Gyrus frontalis inferior hinein), sowie in der Insel (rechts: inferiore Anteile der insulären Gyri I-V; links: inferiore Anteile der insulären Gyri II-V).
Wir fanden unilaterale Aktivierungen in den rechten Gyri frontalis inferior und medius (BA 45/46/47), sowie im Lobulus VI der linken Kleinhirnhemisphäre, bis nach Crus II reichend (Tab. A.2).

3.3.2.2 Aktivierungen bei Stimulation mit 0.3 Hz

Bilaterale Aktivierungen wurden in Gyrus supramarginalis und Sulcus lateralis (BA 40) gefunden, wobei der Cluster in der rechten Hemisphäre größer war (R 1171, L 853 Voxel). Bilaterale Aktivierungen der insulären Gyri III/IV reichten bis in den Gyrus frontalis inferior und Gyrus praecentralis hinein (BA 44/6, R 1517, L 745 Voxel).
Eine unilaterale Aktivierung wurde im rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45) gefunden (Abbildung 3.1, blau umrandet, Tab. A.3).

3.3.2.3 Aktivierungen bei Stimulation mit 0.8 Hz

Es wurden bilaterale Aktivierungen im Gyrus supramarginalis (BA 40) nachgewiesen, welche in die benachbarten Teile des Sulcus lateralis, den Gyrus temporalis superior (BA 22) und die hintere Insel (rechts IV/V, links II/IV/V) hineinreichten, sowie eine Aktivierung im Sulcus praecentralis (BA 44/6), die bis in den Gyrus frontalis inferior sowie in Gyrus paecentralis reichte. In der linken Hemisphäre war die Aktivierung des Sulcus praecentralis nicht mit den übrigen Aktivierungen verbunden (R 1931 Voxel, L 2156 Voxel) (Abbildung 3.1, grün umrandet, Tab. A.4).

3.3.2.4 Aktivierungen bei Stimulation mit 1.0 Hz

Bilaterale Aktivierungen fanden sich im Gyrus supramarginalis (BA 40), der Cluster reichte auch in den Sulcus lateralis, den Gyrus temporalis superior, Gyrus frontalis inferior (BA 22/45) und in die Insel (rechts: insuläre Gyri I-V, links: insuläre Gyri II-V) hinein (R 7247 Voxel, L 5776 Voxel). Darüber hinaus erstreckte sich diese Aktivierung in Teile des Putamen beidseits, rechts auch in den anterioren Thalamus. Weitere beidseitige Aktivierungen wurden in Sulcus praecentralis (auf der rechten Seite bis in den Gyrus frontalis inferior hineinreichend) sowie in Lobulus VI und Crus I der Kleinhirnhemisphären nachgewiesen. Es gab auch eine kleine Überlappung mit Lobulus VII des Kleinhirnwurmes (Abbildung 3.1, rosa umrandet, Tab. A.5).

3.3.2.5 Aktivierungen bei Stimulation mit 2.0 Hz

Bilaterale Aktivierungen wurden in den Gyri supramarginales (BA 40) und den angrenzenden Teilen der Sulci laterales gefunden. In der linken Hemisphäre reichte diese Aktivierung nach Gyrus temporalis superior hinein (L 1519 Voxel, R 993 Voxel). Weitere beidseitige Aktivierungen waren in der Insel lokalisiert (links: Gyri III-V, rechts: untere Anteile der Gyri I-V). Die Inselaktivierung erstreckte sich in beiden Hemisphären auch in den Gyrus temporalis superior, in der rechten Hemisphäre in den Gyrus frontalis inferior (BA 45). Im Sulcus praecentralis (BA 45/6) wurde ebenfalls beidseits eine Aktivierung gefunden. Diese war in der rechten Hemisphäre mit dem insulären Cluster verbunden.
Die einzige unilaterale Aktivierung dieses Kontrastes war ein Cluster im rechten Gyrus frontalis inferior und medialis (BA 10/44/46) (Abbildung 3.1, gelb umrandet, Tab. A.6).

3.3.2.6 Aktivierungen bei Stimulation mit 5.0 Hz

Wir fanden eine bilaterale Aktivierung des Gyrus supramarginalis (BA 40), die jeweils auch in Sulcus lateralis, Gyrus temporalis superior (BA 42/22), Gyrus frontalis inferior, die insulären Gyri I-V, und den Sulcus praecentralis (BA 44/6) hineinreichten. Weitere bilaterale Aktivierungen lagen im Gyrus frontalis inferior (BA 47/45, R 675 Voxel, L 345 Voxel), und im Gyrus frontalis medialis (BA 6, supplementärmotorisches Areal, SMA).
Unilaterale Aktivierungen zeigten sich in den medialen Anteilen des linken Gyrus postcentralis. Cerebelläre Aktivierungen lagen in Vermis VI und VII, bis nach Crus I

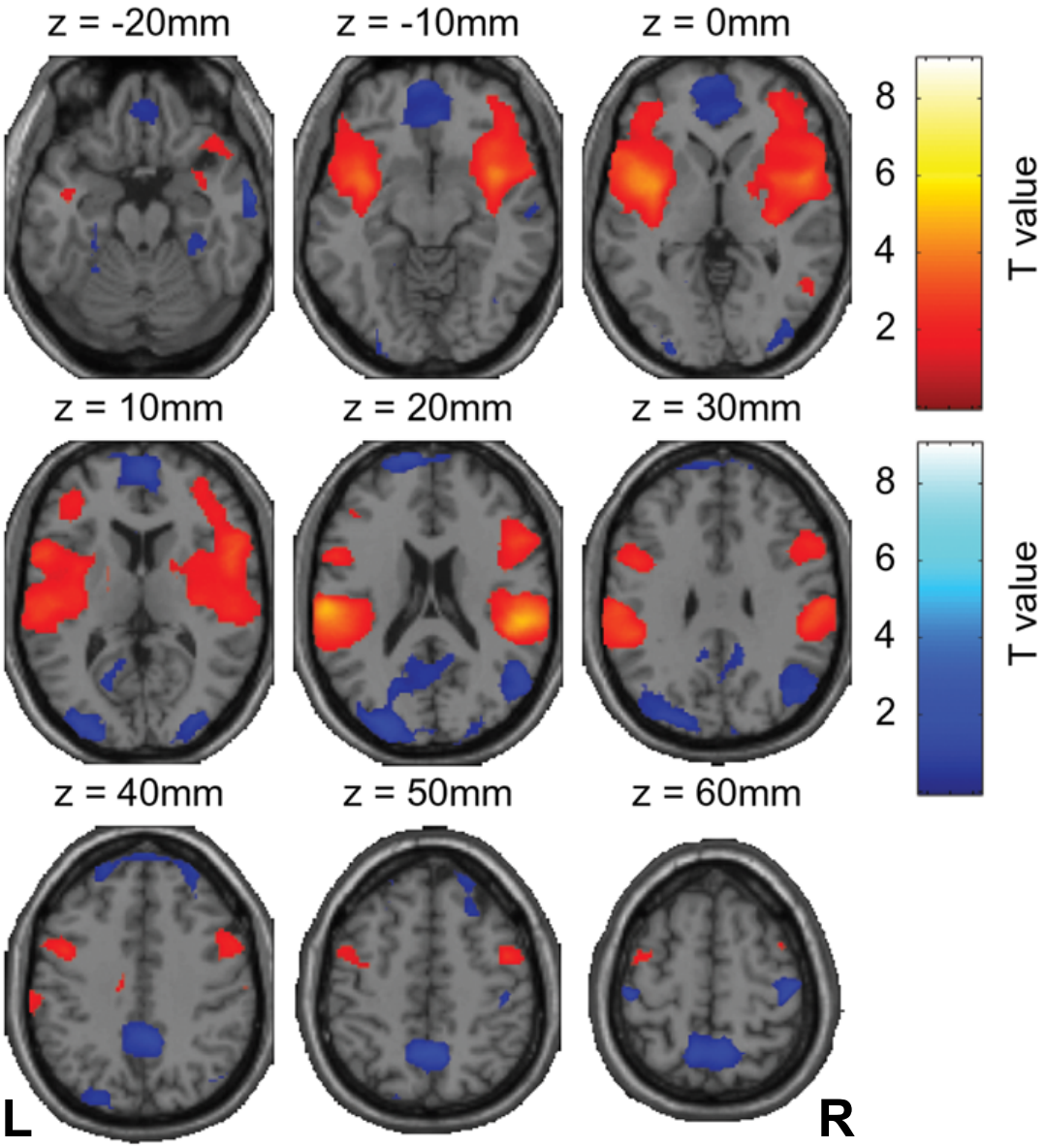

Abb. 3.2: Ergebnisse der Konjunktionsanalyse der Aktivierungen (rot) und Deaktivierungen (blau) aller verwendeten Stimulationsfrequenzen. Die funktionellen Karten der Gruppenauswertung wurden auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ (korrigiert für multiples Testen) erzeugt und auf ein Standardgehirn überlagert.

und in Lobulus VI der linken Kleinhirnhemisphäre hineinreichend, sowie in Lobulus VI der rechten Kleinhirnhemisphäre (Abbildung 3.1, braun umrandet, Tab. A.7).

3.3.2.7 Konjunktionsanalyse der Aktivierungen aller Frequenzen

Die Konjunktionsanalyse zeigt die Gemeinsamkeiten der Aktivierungen der unterschiedlichen Frequenzen. Wir fanden einen bilateralen, den Sulcus lateralis umschlie-

ßenden Aktivierungscluster mit einem Maximum am posterioren Ende des Sulcus lateralis. Dieser Cluster beinhaltete auch den Gyrus supramarginalis und die oberen Anteile des Gyrus temporalis superior. Weitere lokale Maxima dieses Clusters lagen in der hinteren und vorderen Insel (Gyri I-V), den unteren Anteilen des Gyrus temporalis superior, in Gyrus frontalis inferior und medius, und im Sulcus paecentralis. Unilaterale Aktivierungen lagen im mittleren Zingulum und Gyrus frontalis medialis (BA 6, SMA) der linken Hemisphäre, sowie im rechten Gyrus temporalis medius und inferior (BA 37/19) (Abbildung 3.2, Tab. A.1).

3.3.3 Deaktivierungen

3.3.3.1 Deaktivierungen bei Stimulation mit 0.1 Hz

Die Stimulation mit 0.1 Hz löste eine bilaterale Deaktivierung des Gyrus postcentralis (BA 1/2/3) aus (Abbildung 3.3, blau umrandet, z=30 bis 40mm, Tab. A.2).

3.3.3.2 Deaktivierungen bei Stimulation mit 0.3 Hz

Die Karte dieses Kontrastes zeigte einen Cluster der die Lobuli IV und V des Kleinhirnwurmes und die Lobuli IV und V beider Kleinhirnhemisphären enthielt. Dieser Cluster dehnte sich beidseits bis in den Gyrus lingualis und den Sulcus calcarinus (BA 19/17, Abb. 3.3, grün, z=-10 bis 10mm) aus. Ebenfalls bilateral deaktiviert war der Precuneus (BA 7), in der linken Hemisphäre weiter posterior/superior gelegen (L 103 Voxel, R 43 Voxel).
Unilaterale Deaktivierungen traten im rechten Gyrus temporalis medius (BA 21), im rechten Gyrus frontalis superior / medius (BA 8) und im linken Gyrus angularis (BA39) auf (Abbildung 3.3, grün umrandet, Tab. A.3).

3.3.3.3 Deaktivierungen bei Stimulation mit 0.8 Hz

Eine bilaterale Deaktivierung wurde im Precuneus (BA 7) gefunden. Unilaterale Deaktivierungen waren im rechten Lobulus paracentralis (BA 5) und im linken Sulcus frontalis superior (BA 8, z=40mm) lokalisiert (Abbildung 3.3, hellgrün umrandet, Tab. A.4).

3.3.3.4 Deaktivierungen bei Stimulation mit 1.0 Hz

Bilaterale Deaktivierungen lagen in Gyrus occipitalis medius und im Sulcus calcarinus (BA 19/17). In der rechten Hemisphäre reichte diese Deaktivierung bis in

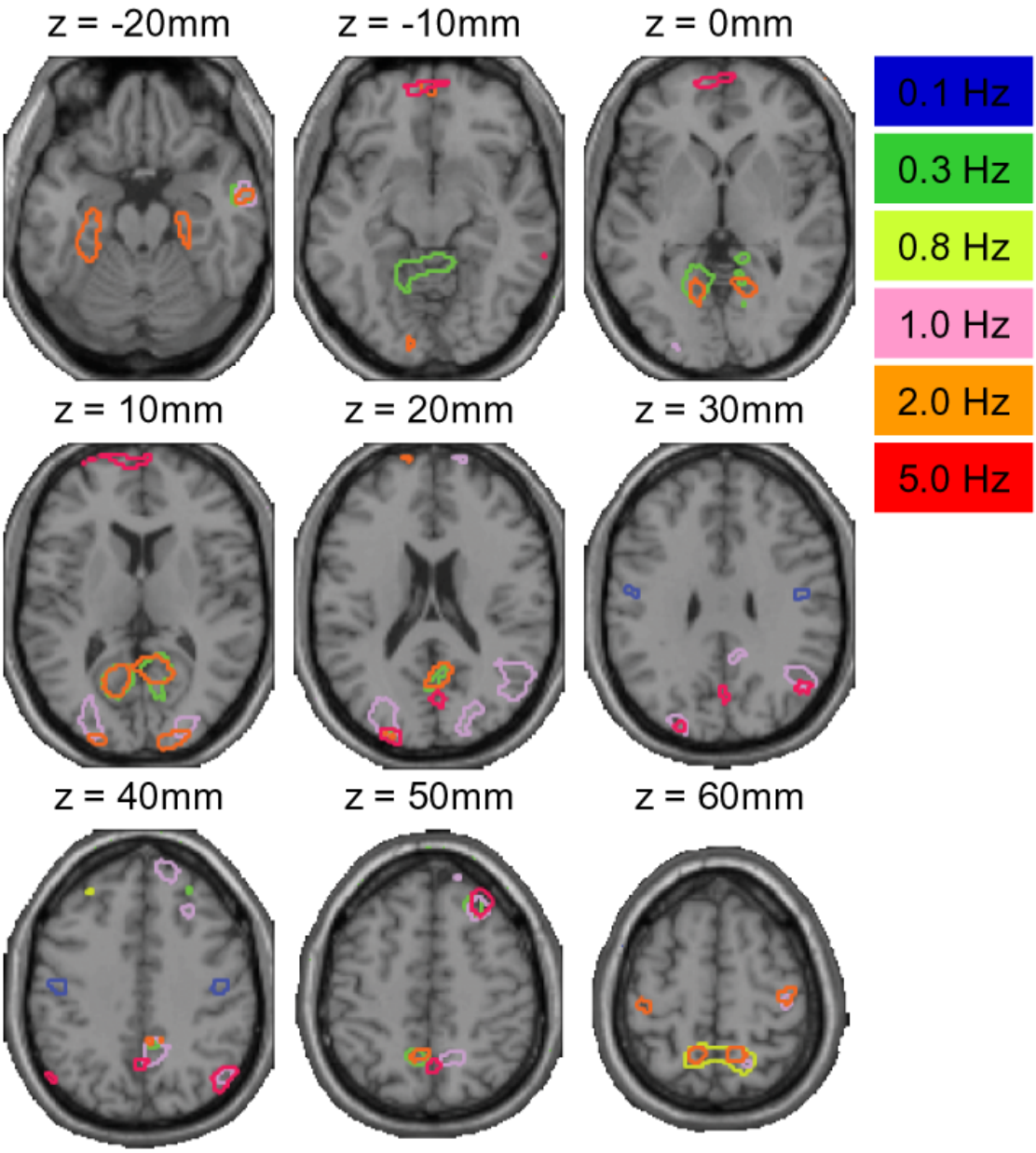

Abb. 3.3: Darstellung der gefundenen Deaktivierungen für die einzelnen Stimulationsfrequenzen (Umrandungen, farblich markiert). Die funktionellen Karten der Gruppenauswertung wurden auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$ erzeugt und auf ein Standardgehirn überlagert.

den Cuneus (BA 18) hinein. Eine weitere bilaterale Deaktivierung reichte über Hemisphärenspalt und Sulcus parietooccipitalis hinweg bis in den Cuneus und Precuneus (BA 18) hinein.

Alle unilateralen Deaktivierungen dieses Kontrastes lagen in der rechten Hemisphäre: Zwei getrennte Cluster nahe des Temporalpols über Gyrus temporalis medius und

inferior (BA 20/21), im Gyrus frontalis superior (zwei Cluster, BA 8 und BA 10), im Gyrus frontalis medius (BA 8), im Precuneus (BA 7), im Gyrus angularis (bis nach Gyrus temporalis medius und superior, BA 39, hineinreichend) und im Gyrus praecentralis (BA 4) (Abbildung 3.3, rosa umrandet, Tab. A.5).

3.3.3.5 Deaktivierungen bei Stimulation mit 2.0 Hz

Es traten bilaterale Deaktivierungen im Gyrus lingualis und Sulcus calcarinus (BA 19/17) auf, die in beiden Hemisphären bis in den Cuneus (BA 18) hineinreichten. Ebenfalls beidseits deaktiviert waren Precuneus, Lobulus paracentralis (BA 7), Gyrus praecentralis (BA 6) und Gyrus frontalis medialis (BA 10). Darüber hinaus lag ein Cluster in der Hippocampusregion (BA 35/36) in beiden Hemisphären, der in der linken Hemisphäre bis in den Gyrus fusiformis (BA 20) hineinreichte. Einseitige Deaktivierungen traten in der linken Hemisphäre im Gyrus lingualis (BA 18), Gyrus occipitalis medius (BA 18) und Gyrus frontalis superior (BA 10) auf, in der rechten Hemisphäre in den polaren Anteilen des Gyrus temporalis medius (BA 21) (Abbildung 3.3, orange umrandet, Tab. A.6).

3.3.3.6 Deaktivierungen bei Stimulation mit 5.0 Hz

Bilaterale Deaktivierungen wurden an den Temporalpolen (Gyrus temporalis medius und inferior, BA 21/38) gefunden, sowie in der Hippocampusregion (BA36), im Gyrus angularis / Lobulus parietalis inferior (BA 39/40, R 253, L 21 Voxel) und im Lobulus parietalis superior (BA 7). Weitere Deaktivierungen lagen bilateral im Cuneus und reichten in den Sulcus parietooccipitalis und den Precuneus (BA 18/31) hinein. Ein separater Deaktivierungscluster lag in beiden Precunei und reichte über den Hemisphärenspalt hinweg(BA 7). Einseitige Deaktivierungen wurden im Gyrus frontalis medialis (BA 10) und im Gyrus occipitalis medius (BA 19) der linken Hemisphäre, sowie im Gyrus frontalis superior / medius (BA 8/6), Gyrus fusiformis und Hippocampus (BA 20/36), und Gyrus temporalis inferior / medius (BA 37/21) der rechten Hemisphäre gefunden (Abbildung 3.3, rot umrandet, Tab. A.7).

3.3.3.7 Konjunktionsanalyse der Deaktivierungen aller Frequenzen

Die Konjunktionsanalyse der durch alle Frequenzen hervorgerufenen Deaktivierungen zeigte bilaterale Deaktivierungscluster in Precuneus (BA 7), Gyrus praecentralis nahe des Sulcus centralis (BA 4), Gyrus occipitalis medius (BA 18/19), Gyrus temporalis medius (BA 21). Der Cluster im Gyrus temporalis medius erstreckte sich

in der rechten Hemisphäre bis in die polaren Regionen des Temporallappens (BA 20). Es wurden weitere bilaterale Deaktivierungen im Gyrus parahippocampalis gefunden, welche bis in den Hippocampus und den Gyrus fusiformis hineinreichten. Unilaterale Deaktivierungen fanden sich im rechten Gyrus frontalis medius und superior (BA 8), bis in den Gyrus frontalis medialis (BA 9/10) hineinreichend, im linken Gyrus frontalis superior (BA 10), und im rechten Gyrus temporalis medius (BA 39) (Abbildung 3.2, blaue Cluster, Tab. A.1).

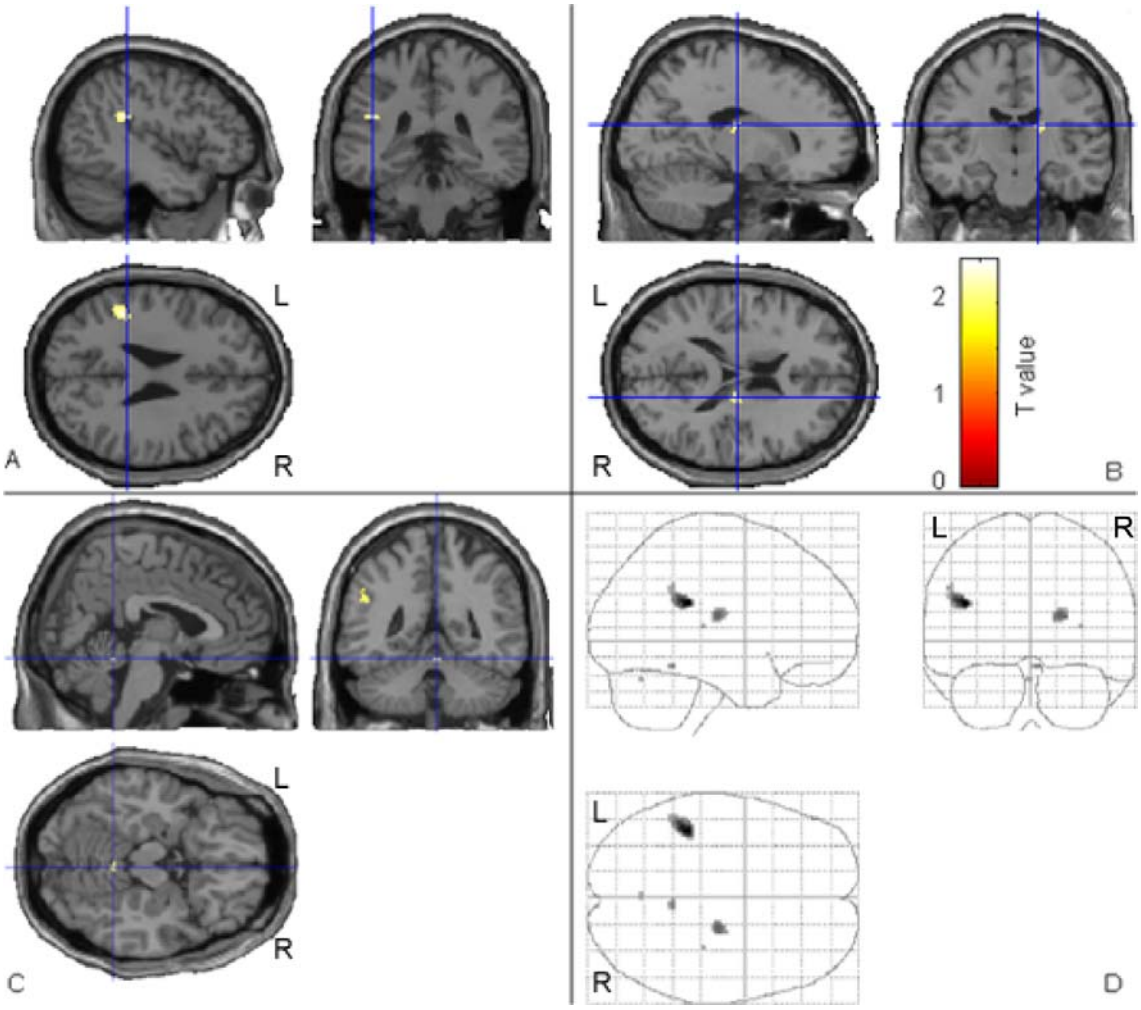

Abb. 3.4: Ergebnis des Tests auf linearen Anstieg des BOLD Singales mit steigender Stimulationsfrequenz. Die funktionelle Karte dieser Gruppenauswertung wurde auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$ erzeugt und auf ein Standardgehirn überlagert. Eine signifikante Korrelation wurde im linken Gyrus supramarginalis (A), im rechten posterolateralen Thalamus (B), in Lobulus III des Kleinhirnwurmes (C) sowie in der rechten hinteren Insel (D) nachgewiesen.

3.3.4 Korrelationsanalysen

3.3.4.1 Linearer Anstieg des BOLD-Signals mit der Stimulationsfrequenz

Ein linearer Anstieg des BOLD-Signales mit der Stimulationsfrequenz wurde im linken Gyrus supramarginalis (BA 40, x,y,z = [-42; -36; 24], t-value = 2.46, n = 93 Voxel), im rechten posterolateralen Thalamus (x,y,z = [18; -16; 18], t-value = 2.14, n = 34 Voxel), in Lobulus III und VI des Kleinhirnwurmes (Lobulus III: x,y,z = [4; -46; -16], t-value = 2.04, n = 5; Lobulus VI: x,y,z = [0; -66; -24], t-value = 1.93, n = 2 Voxel), und in der rechten hinteren Insel (Gyrus V; x,y,z = [32; -26; 10], t-value = 1.91, n = 1 Voxel) nachgewiesen (Abbildung 3.4).

3.3.4.2 Linearer Abfall des BOLD-Signals mit der Stimulationsfrequenz

Ein linearer Abfall des BOLD-Signales mit ansteigender Stimulationsfrequenz wurde im linken Gyrus parahippocampalis / Uncus (BA 36/28, x,y,z = [-18; 2; 32], t-value = 2.79, n = 248 Voxel) sowie im linken Gyrus fusiformis (BA 19, x,y,z = [-32; -70; -16], t-value = 2.27, n = 48 Voxel) gefunden.

3.3.4.3 Linearer Anstieg des BOLD-Signals mit dem Inversen der Stimulationsfrequenz

Ein Anstieg des BOLD-Signales mit dem Inversen der Stimulationsfrequenz ($1/f$) wurde im linken Gyrus parahippocampalis / Uncus (BA 35/28, x,y,z = [-22;2;-38], t-value = 2.64, n = 150 Voxel), im rechten Lobulus parietalis superior (BA 7, x,y,z = [34;-50;68], t-value = 2.09, n = 14 Voxel) sowie im linken Gyrus fusiformis (BA 19, x,y,z = [-34;-68;-16], t-value = 2.04, n = 10 Voxel) nachgewiesen.

3.3.4.4 Linearer Abfall des BOLD-Signals mit dem Inversen der Stimulationsfrequenz

Eine signifikante Korrelation des BOLD-Signales mit dem negativen Inversen der Stimulationsfrequenz ($-1/f$) wurde beidseits im posterolateralen Thalamus gefunden. In der linken Hemisphäre dehnte sich der Cluster bis zur Capsula interna, Corpus geniculatum, Putamen, und der hinteren Insel (Gyrus V) aus. Der Cluster in der rechten Hemisphäre beinhaltete die oberen Anteile des posterolateralen Thalamus, Corpus geniculatum und Gyrus temporalis transversus / hintere Insel (Gyrus V) (links: x,y,z = [-18; -20; 4], t-value = 2.64, n = 267 Voxel; rechts: x,y,z = [20; -18; 16], t-value = 2.46, n = 165 Voxel).

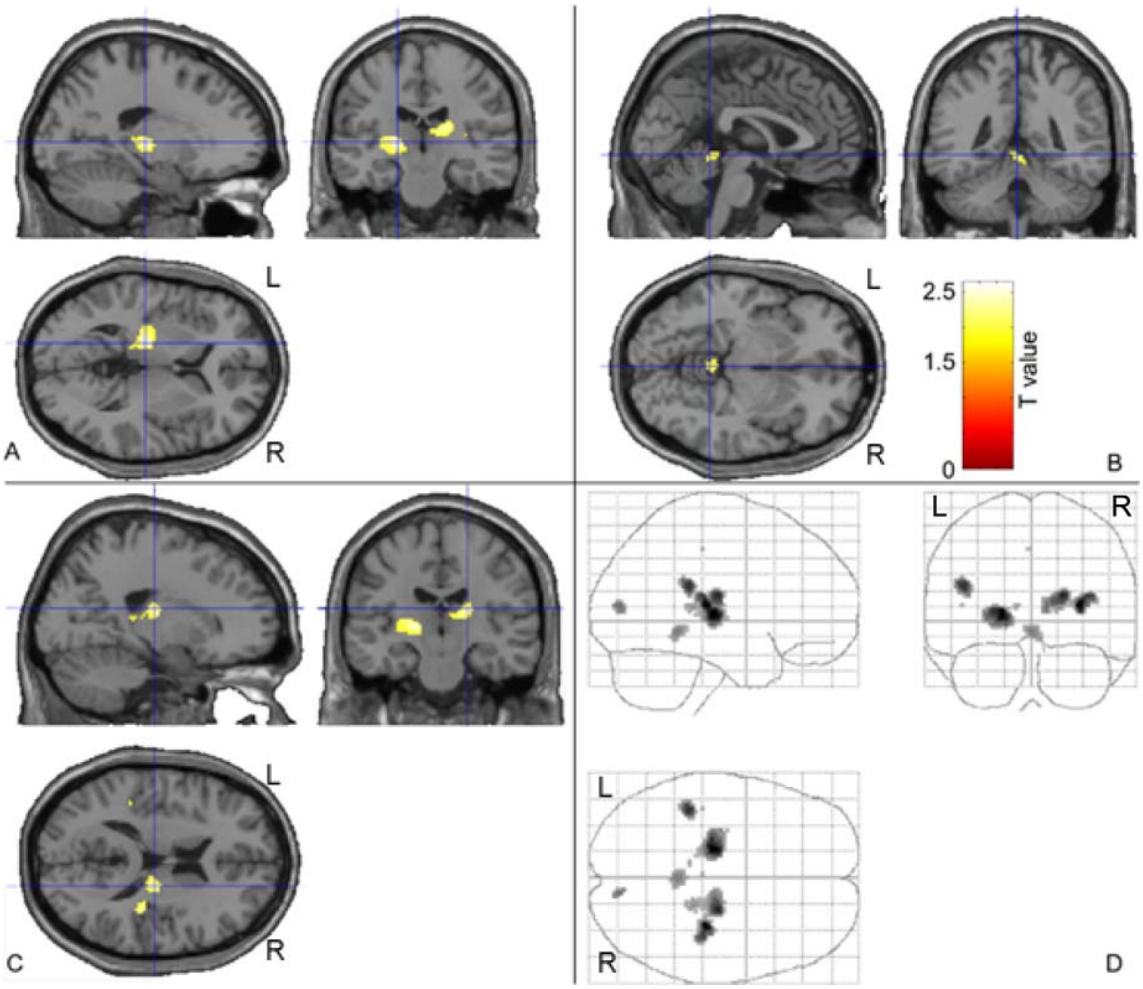

Abb. 3.5: Ergebnis des Tests auf Korrelation der BOLD Singale mit dem negativen Inversen der Stimulationsfrequenz ($-1/f$). Setzt man die Annahme voraus, daß während galvanischer Stimulation mit Frequenz f das Ausmaß der wahrgenommenen Positionsänderung dem Faktor $1/f$ folgt, so zeigt das Resultat dieses Tests Areale, deren BOLD Signal mit zunehmender Positionsänderung abnimmt. Die funktionelle Karte dieser Gruppenauswertung wurde auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$ erzeugt und auf ein Standardgehirn überlagert.

Weitere Cluster lagen im linken Gyrus supramarginalis (BA 40, x,y,z = [-44; -36; 22], t-value = 2.41, n = 73 Voxel), im rechten Sulcus calcarinus (BA 17, x,y,z = [10; -80; 10], t-value = 2.17, n = 20 Voxel), sowie in den Lobuli IV und V des Kleinhirnwurmes (x,y,z = [0; -44; 6], t-value = 2.12, n = 53 Voxel) (Abbildung 3.5).

3.3.5 Hemisphärentests

Hemisphärendifferenzen des BOLD-Signales wurden nur in der Konjunktionsanalyse der Aktivierungen aller Frequenzen gefunden. Signifikant stärkere BOLD-Signalunterschiede

in der rechten Hemisphäre als in der linken Hemisphäre wurde im Gyrus frontalis inferior / insulärer Gyrus I (BA 45/38), im Gyrus frontalis medius (BA 10), im Gyrus frontalis superior (BA 6), Gyrus supramarginalis (BA 40), im anterioren Zingulum (BA 32) und im Gyrus occipitalis (BA 19) festgestellt. Stärkere BOLD-Signalunterschiede in der linken Hemipshäre als in der rechten Hemisphäre wurden im Gyrus temporalis medius und Gyrus angularis (BA 21/39), Gyrus precentralis (BA 6), Gyrus temporalis inferior (BA 20) und superior (BA 41/22), und im Lobulus parietalis superior (BA 7) gefunden.
Wir konnten keine signifikanten Hemisphärenunterschiede in den Aktivierungsmustern der einzelnen Frequenzen nachweisen.

3.4 Diskussion

Vergleicht man die Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster der unterschiedlichen verwendeten Stimulationsfrequenzen untereinander, so zeigt sich auf den ersten Blick für alle Frequenzen ein sehr ähnliches Bild. Bei genauerer Betrachtung finden sich Unterschiede während der Stimulation mit 5.0 Hz (Aktivierungen), sowie während der Stimulation mit 1.0 und 2.0 Hz (Deaktivierungen). Diese Unterschiede werden im Folgenden diskutiert (Abschnitt 3.4.1 und 3.4.3).
Für das auditorische System kennt man sowohl beim Menschen (Bilecen et al. 1998; Zilles und Rehkämper 1998) als auch bei Tieren (Affe: Morel et al. 1993; Kaas und Hackett 1998, Katze: Clopton et al. 1974) eine kortikale Frequenzabbildung. Reize mit unterschiedlichen Frequenzen werden an unterschiedlichen Orten der Grosshirnrinde verarbeitet. Im auditorischen System erfolgt eine Aufschlüsselung eines Reizes in verschiedene Frequenzanteile bereits in der Schnecke des Innenohres, die Information erreicht also den Kortex bereits in einer nach Frequenzen aufgeschlüsselten Form. Ein Hinweis auf eine solche topographische Abbildung verschiedener Frequenzen auf verschiedene Orte des Kortex konnte in dieser Arbeit für das vestibuläre System nicht nachgewiesen werden. Diese Studie bestätigt die Annahme, daß es im vestibulären System keinen solchen Mechanismus gibt, sieht man einmal davon ab, daß Frequenzen unter 0.1 Hz vorwiegend über die Otolithen, höhere Frequenzen (über 0.1 Hz) sowohl über die Otolithen als auch über die Bogengänge wahrgenommen werden (Fernández und Goldberg 1971). Die hier verwendeten Stimulationsfrequenzen liegen also in einem Frequenzbereich der sowohl von Otolithen, als auch von Bogengängen wahrgenommen werden kann. Goldberg und Kollegen zeigten in einer Arbeit am Affen (Goldberg et al. 1984), daß die GVS direkt die vestibulären Af-

ferenzen reizt, die frequenzspezifischen mechanischen Eigenschaften der periphären Vestibulärorgane kommen bei dieser Stimulation also nicht zum Tragen. Sie zeigten zwar, daß irreguläre Neurone eine höhere Sensitivität für die GVS aufweisen, jedoch enthalten sowohl die Afferenzen der Bogengänge, als auch die der Otolithen zu jeweils etwa 30 % Fasern die als irregulär klassifiziert werden können.

3.4.1 Aktivierungen

Die bereits in einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe während Stimulation mit Gleichstrom (direct currents, DC) gefundenen Aktivierungsmuster (Bense et al. 2001) wurden in der vorliegenden Studie bestätigt. Darüber hinaus konnten zusätzliche Areale identifiziert werden. Unsere frühere Studie mit DC-GVS identifizierte ein Netzwerk kortikaler und subkortikaler Strukturen, die in die Verarbeitung vestibulärer Informationen eingebunden sind. Dazu gehörten der paramediane und posterolaterale Thalamus, das Putamen, die Gyri temporalis superior (BA 22), Gyrus temporalis medius (BA 37), die Kleinhirnhemisphären und der inferiore Parietallappen (BA 40, entsprechend des in der vorliegenden Studie gefundenen Gyrus supramarginalis). Darüber hinaus wurden kortikale Areale gefunden, die sich okulomotorischen Funktionen zuordnen lassen, wie das frontale Augenfeld (Gyrus praecentralis, BA 6), praefrontaler Kortex (Gyrus frontalis medius, BA 46/9). Weitere Strukturen wie das vordere Zingulum und die vorderen Anteile der Insel können autonomen Funktionen zugeordnet werden.
Zusätzlich zu diesen Ergebnissen wurden in der vorliegenden Studie großflächige Aktivierungen gefunden, welche die Inselregion und retroinsuläre Areale beider Hemisphären umfaßten. Bilaterale Aktivierungen lagen im Gyrus supramarginalis (BA 40) und den oberen Anteilen des Gyrus temporalis superior, im Sulcus lateralis, in allen insulären Gyri, im unteren und mittleren gyrus frontalis (BA 45/46), im Sulcus praecentralis (BA 6/9), im Zingulum (BA 23) sowie in der SMA. Unilaterale Aktivierungen wurden im Gyrus temporalis inferior und medius (BA 37/19) gefunden. Dieses im Vergleich zur Vorgängerstudie erweiterte Aktivierungsmuster ist vermutlich auf mehrere Gründe zurückzuführen: Erstens auf die Verwendung des Wechselstromreizes, der eine andere Empfindung von Eigenbewegung bei den Probanden auslöste als Gleichstromreize. Zweitens wurde die Sensitivität der Messung durch eine größere Anzahl von Versuchspersonen erhöht. Drittens minimiert AC-GVS durch die ständige Umpolung der Stromflussrichtung die bereits bei Bense et al. (2001) beschriebenen nociceptiven Effekte der galvanischen Reizung und bietet

damit die Möglichkeit, höhere Stromstärken zu applizieren.
Die höchste verwendete Frequenz (5 Hz) stellte eine Ausnahme vom typischen Aktivierungsmuster der übrigen Frequenzen dar. Die meisten Versuchspersonen empfanden während dieser Stimulation keine vestibuläre Eigenbewegung, sondern lediglich ein Vibrieren des Kopfes. Das durch diese Stimulation hervorgerufene Aktivierungsmuster entsprach zwar weitgehend den durch die übrigen Frequenzen hervorgerufenen Mustern, allerdings wurden hier zusätzliche Aktivierungen im linken Gyrus postcentralis und in der SMA gefunden; diese Aktivierungen traten nur während der Stimulation mit 5 Hz auf (Abbildung 3.1). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Empfindungen der Versuchspersonen, die von einer unangenehmen Vibration des Kopfes oder einem Zupfen an den Elektroden berichteten. Derlei Empfindungen führen zwangsläufig zu einer Aktivierung des somatosensorischen Kortex (Gyrus postcentralis). Die zusätzliche Aktivierung der SMA könnte man als Vorbereitung posturaler Reaktionen und stabilisierender Ausgleichsbewegungen interpretieren.
Die Tatsache, daß Informationen aus Otolithen und Bogengängen in den selben Kortikalen Arealen, sogar in den selben Anteilen dieser Areale verarbeitet werden, unterstützt die Hypothese, daß Bogengangs- und Otolithensignale bereits auf Ebene des Hirnstammes, z.B. in den Vestibulariskernen (Dickman und Angelaki 2002), zusammengeführt werden und die Grosshirnrinde bereits als integrierte Information erreichen. Offenbar stimmt auch die kortikale Repräsentation regulärer und irregulärer Afferenzen überein.

3.4.2 Korrelationsanalysen

Durch die Korrelationsanalyse zwischen BOLD Signal und Stimulationsfrequenz wurden zwei Areale identifiziert: der rechte posterolaterale Thalamus und der linke Gyrus supramarginalis (BA 40). Von beiden Arealen ist sowohl vom Affen als auch vom Menschen bekannt, daß sie an der Verarbeitung vestibulärer Informationen beteiligt sind (Dieterich und Brandt 1993; Faugier-Grimaud und Ventre 1989). Der posterolaterale Thalamus enthält vestibuläre Kerngebiete, die als Relaisstation für aufsteigende Bahnen vom Hirnstamm zu vestibulären Kortexarealen dienen. Beim Affen wurde neuronale Aktivität im Nucleus ventralis posterior durch vestibuläre Bogengangsstimuli ausgelöst (Büttner et al. 1977). Beim Menschen führen Läsionen im Thalamus durch Infarkte zu vestibulären klinischen Zeichen wie z.B. einem Abweichen der subjektiven visuellen Vertikalen oder zu einer Lateropulsion des Körpers (Dieterich und Brandt 1993).

Der Gyrus supramarginalis im parietalen Kortex des Affen (auch als Area 7 bezeichnet) hat ipsilaterale Verbindungen zu 3 Thalamuskernen: dem Nucleus ventralis posteroinferior, zum Pars magnocellularis des Corpus geniculatum mediale sowie zu bestimmten intralaminaren Thalamuskernen, die vestibuläre und okulomotorische Signale verarbeiten (Faugier-Grimaud und Ventre 1989). Beim Affen führten Läsionen in Area 7 zu einer Beeinträchtigung des VOR-Gains bei sinusförmiger Rotation des ganzen Körpers (Ventre und Faugier-Grimaud 1986). Die Hypothese, daß Teile des inferioren parietalen Kortex des Menschen in ihrer Funktion Area 7 des Affen entsprechen könnten, wird durch Beobachtungen an Patienten mit Läsionen in der Umgebung von BA 40 unterstützt. Diese Patienten zeigten signifikante Asymmetrien des VOR, die bei rechtshemisphärischen Läsionen mit Hemi-Neglect Syndrom am signifikantesten waren (Ventre-Dominey et al. 2003). Dies spricht für eine Interaktion der kortikalen Verarbeitung vestibulärer Funktionen und raumbezogener Informationen beim Menschen.
Um BOLD-Signale zu identifizieren, deren Intensität mit der Amplitude wahrgenommener Positionsänderungen korreliert, wurden Tests auf Korrelation der BOLD-Signale mit dem negativen Inversen der Stimulationsfrequenz ($-1/f$) durchgeführt (vgl. Abschnitt 3.2.5). Auf diese Weise wurden Korrelationen im posterolateralen Thalamus, im Putamen, im Gyrus supramarginalis (BA 40) sowie in der retroinsulären Region gefunden. Von allen diesen Regionen ist bereits bekannt, daß sie an der Verarbeitung vestibulärer Signale beteiligt sind (Bense et al. 2001; Dieterich et al. 2003). Weitere Korrelationen wurden für Lobuli IV/V des Kleinhirnwurmes (Culmen) gefunden. Eine Aktivierung dieser Region wurde bereits bei okulomotorischen Aufgaben wie z.B. horizontalen Sakkaden oder optokinetischem Nystagmus beschrieben (Dieterich et al. 2000), jedoch nicht während Suppression des optokinetischen Nystagmus durch Punktfixation. Dieses Areal scheint also okulomotorische Funktionen zu repräsentieren, welche ebenfalls durch die GVS mit torsionellen Augenbewegungen stimuliert werden (Schneider et al. 2000; Zink et al. 1998).
Der posterolaterale Thalamus wurde in anderen Bildgebungsstudien am Menschen bereits als vestibulär assoziiertes Areal beschrieben (Bense et al. 2001; Dieterich et al. 2003). In der Literatur sind verschiedene Arbeiten zu finden, welche den inferioren parietalen Kortex (BA 40) während kalorischer Stimulation des horizontalen Bogenganges (Suzuki et al. 2001; Fasold et al. 2002; Dieterich et al. 2003) oder während GVS des Vestibularnerven (Lobel et al. 1998; Bense et al. 2001) identifizierten. Die positive Korrelation der BOLD-Signale aus BA 40 mit der Frequenz der GVS ist

ebenso wie die Tatsache, daß dieses Areal durch alle verwendeten Stimulationsbedingungen aktiviert wurde, ein weiterer Hinweis darauf, daß es sich bei BA 40 um ein wichtiges multisensorisch-vestibuläres Areal in einem Netzwerkes multisensorisch-vestibulärer Areale handelt. Den Ergebnissen dieser Studie nach zu urteilen, ist es in die Verarbeitung frequenz- bzw. geschwindigkeitsbezogener vestibulärer Signale eingebunden.

3.4.3 Deaktivierungen

Vergleicht man alle in dieser Studie verwendeten Stimulationsfrequenzen, so war das Muster der negativen BOLD-Signaländerungen (Deaktivierungen) weitgehend einheitlich. Es wurden bilaterale Deaktivierungen im Precuneus und im primär visuellen Kortex gefunden. Diese Deaktivierungen bestätigen die Resultate von PET (Positronen Emissions Tomographie) Untersuchungen (Wenzel et al. 1996; Brandt et al. 1998), in denen eine inhibitorische visuell-vestibuläre Interaktion gefunden wurde. Da das vestibuläre System lediglich Beschleunigungen wahrnehmen kann, jedoch rein physikalisch nicht in der Lage ist, konstante Geschwindigkeiten zu messen, müssen vestibuläre Wahrnehmungen durch visuell gewonnene Informationen ergänzt werden, damit man sich ein klares Bild über die eigene Bewegung im Raum machen kann. Stehen die Informationen dieser beiden sensorischen Systeme zueinander im Widerspruch, so wird eine Interaktion nötig, die möglicherweise durch eine Gewichtung der sensorischen Signale erfolgen könnte. Die Stimulationen im vorliegenden Experiment erzeugten einen solchen Widerspruch, da die Versuchspersonen zwar eine Eigenbewegung wahrgenommen haben, jedoch nicht die entsprechenden visuellen und propriozeptiven Eindrücke. In diesem Fall erscheint es sinnvoll, sich auf die Sinneseindrücke eines Systemes zu verlassen und das andere System zu inhibieren. Derartige Deaktivierungen des visuellen Systems während vestibulärer Stimulation wurden in der PET bereits beschrieben (Wenzel et al. 1996). Auch der umgekehrte Fall, eine Deaktivierung vestibulärer Kortexareale bei gleichzeitiger visueller Aktivierung bei visueller Bewegungsreizung wurde bereits beschrieben (Brandt et al. 1998). Es gibt auch Hinweise darauf, daß derartige inhibitorische Interaktionen nicht nur zwischen verschiedenen sensorischen Systemen stattfinden, sondern auch innerhalb des visuellen Systemes in Form einer inhibitorischen visuo-visuellen Interaktion bei halbseitiger visueller Bewegungsreizung (Brandt et al. 2000).
Eine Ausnahme vom ansonsten einheitlichen Deaktivierungsmustern der unterschiedlichen Frequenzen bildete die Stimulationsfrequenz 0.1 Hz, bei dieser Frequenz fan-

den sich bilaterale Deaktivierungen im Gyrus postcentralis. Ähnliche Deaktivierungen wurden in einer anderen Studie auch unter GVS mit Gleichstrom gefunden (Bense et al. 2001). Sie können am besten dadurch interpretiert werden, daß sich das Konzept reziproker inhibitorischer Interaktionen zwischen verschiedenen sensorischen Systemen auch auf den somatosensorischen Kortex ausweiten läßt, und nicht allein auf visuelles und vestibuläres System beschränkt ist. Das Muster aus simultaner Aktivierung des vestibulären und Deaktivierung des visuellen und somatosensorischen Kortex kann allerdings, abhängig von der verwendeten Stimulationsbedingung variieren, wie in der vorliegenden Studie bei Stimulation mit 5.0 Hz. Hier wurde anstelle der Deaktivierung eine Aktivierung somatosensorischer Kortexareale gefunden. Diese Stimulationsfrequenz wurde von den meisten Versuchspersonen als eine Vibration des Kopfes empfunden und damit als ein Reiz der möglicherweise eine somatosensorische Komponente beinhaltet. Eine weitere Abweichung vom allgemeinen Deaktivierungsmuster aller Frequenzen wurde für die Frequenzen 1.0 Hz und 2.0 Hz gesehen. Hier traten zusätzliche Deaktivierungen in der Praezentralregion auf, die wahrscheinlich auf eine Inhibition des motorischen Kortex schließen lassen. Diese beiden Stimulationsfrequenzen lösten bei den Versuchspersonen eine starke Eigenbewegungsempfindung um die Yaw-Achse aus. Eine solche Wahrnehmung müßte unter Alltagsbedingungen zu starken posturalen Reaktionen führen, welche jedoch im MR-Scanner unterdrückt werden mußten.

Die in dieser Studie gefundenen Deaktivierungen in der Hippocampusregion (Hippocampus und Gyrus parahippocampalis) sind in sofern überraschend, als man nach Kenntnis bisheriger Forschungsergebnisse eine Aktivierung dieser Region erwarten müßte. Es ist bekannt, daß die Hippocampusregion vestibuläre Signale empfängt (Vitte et al. 1996) und eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit räumlichem Gedächtnis, Navigation und Eigenbewegung spielt (Burgess et al. 2002; Kohler et al. 2002; Berthoz 1997). In einer Übersichtsarbeit, die sich mit dem Beteiligung des Hippocampus am räumlichen Gedächtnis beschäftigt, kamen Burgess und Kollegen zu folgendem Schluß (Burgess et al. 2002): *Während der Parahippocampus in die Verarbeitung räumlicher Szenen eingebunden ist, scheint der rechte Hippocampus vorwiegend für das Gedächtnis für Orte innerhalb einer Umgebung zuständig zu sein, der linke Hippocampus eher für kontextabhängiges episodisches oder autobiographisches Gedächtnis.* Einzelzellableitungen im Hippocampus von Affen identifizierten Zellen, die auf Bewegungen des ganzen Körpers und auf visuelle Bewegung reagierten. Einige dieser Zellen reagierten auf lineare Bewegungen, einige auf Rotationen

(0.125 Hz, vertikale Körperachse), manche reagierten selektiv auf vestibuläre Stimuli, andere auf visuelle Stimuli oder eine Kombination von beidem (O'Mara et al. 1994). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen haben andere Studien mit vestibulärer Stimulation eine bilaterale Aktivierung des Hippocampus beschrieben (Vitte et al. 1996; Suzuki et al. 2001). Allerdings verwendeten diese Studien kalorische Reizung des horizontalen Bogenganges und keine galvanische Stimulation mit Wechselstrom. Aktivierungen des Hippocampus sind auch im Einklang mit einer Bildgebungsstudie an Londoner Taxifahrern, in der ein Anstieg des Volumens der grauen Substanz im posterioren Hippocampus mit steigender beruflicher Expertise nachgewiesen wurde, bei gleichzeitiger Abnahme des Volumens des anterioren Hippocampus (Maguire et al. 2000). Es stellt sich also die Frage, warum in der vorliegenden Arbeit Deaktivierungen des Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis während AC-GVS gefunden wurden. Da in der vorangegangenen Studie mit Gleichstrom-GVS weder Aktivierungen noch Deaktivierungen der Hippocampusregion nachgewiesen wurden, wäre es denkbar, daß die vorliegenden Deaktivierungen auf die Anwendung sinusförmiger Stromprofile zurückzuführen sind. Eine detailierte Begründung läßt sich aber momentan nicht angeben. Eine hypothetische Erklärung wäre, daß die örtliche Auflösung unserer Bildgebungsdaten in dieser Region aufgrund lokaler Magnetfeldinhomogenitäten nicht ausreichend ist, um zwischen vorderen und hinteren Anteilen des Hippocampus zu unterscheiden. Eine weitere denkbare Erklärung ist, daß die GVS mit Wechselstrom, im Gegensatz zu Ganzkörperrotationen oder kalorischer Reizung, kein relevantes Signal für das räumliche Gedächtnis darstellt. O'Mara und Kollegen (O'Mara et al. 1994) fanden Zellantworten nur bei klarer Rotation oder Linearbewegung. Da die GVS mehr die Empfindung einer Kipp- (Gleichstrom) oder Schaukelbewegung (Wechselstrom) auslöst, jedoch keine wirkliche Rotation oder Translation wäre es denkbar, daß diese Wahrnehmung im Vergleich zu den Signalen anderer sensorischer Systeme als irreführend eingestuft wurde, was eine Deaktivierung der Hippocampusregion verursacht haben könnte.

4 Ausblick

Die galvanische Stimulation mit Wechselstrom stellt eine Möglichkeit dar, zu genau definierten Zeitpunkten und über längere Zeiträume hinweg eine vestibuläre Stimulation in der fMRT anzuwenden. Von besonderem Interesse ist dabei aus meiner Sicht die Interaktion der vestibulären Stimulation, und damit des vestibulären Systems, mit anderen sensorischen Systemen. Denkbare Experimente könnten beispielsweise die Interaktion zwischen GVS und gleichzeitig applizierten visuellen Bewegungsreizen in unterschiedlichen Richtungen (gleich- und gegensinnig) untersuchen. Auch wäre es interessant, den Einfluß der galvanischen Stimulation auf die bereits bekannten Aktivierungsmuster anderer okulomotorischer, visueller oder vestibulärer Stimulationen, wie z.B. optokinetisch augelösten Nystagmus oder Zirkularvektion, zu untersuchen. Solche Interaktionen sind insbesondere interessant, wenn einander widersprechende sensorische Reize unterschiedlicher Intensität appliziert werden, um verschiedene Abstufungen von Konfliktsituationen sowie den quantitativen Einfluß der beteiligten Systeme zu untersuchen.
Ein Beispiel für die Untersuchung der Interaktion zwischen GVS und einer anderen Stimulation ist eine von Fink und Kollegen in Kooperation mit unserem Labor durchgeführte Studie (Fink et al. 2003) zu den Wechselwirkungen zwischen einer Aufgabe zur Raumorientierung (Halbierung von Linien) und GVS. Die kombinierte Aufgabenstellung erforderte das Zusammenspiel von rechtem inferiorem Parietallappen und dorsolateralem Frontallappen.
Um eine Zuordnung zwischen bestimmten Hirnfunktionen und bestimmten Neuronenverbänden oder Hirnregionen zu treffen ist es also sinnvoll, die Hirnaktivität während der Interaktion unterschiedlicher Reize zu untersuchen. Mit der GVS in der MRT steht ein solcher Reiz zur Verfügung.

ANHANG

A Tabellen

Clustersize	Brain Region	BA	x	y	z	T value
Activations						
11313	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus, superior temporal gyrus**	**40/39**	**52**	**-30**	**22**	**5,51**
	Insular gyri I-V		40	6	-8	4,27
	Superior temporal gyrus	22	52	4	2	4,11
	Inferior / middle frontal gyrus	45/46	44	96	-6	2,79
	Middle frontal gyrus, precentral sulcus	6/9	50	2	44	2,90
9895	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus, superior temporal gyrus**	**40/39**	**-58**	**-22**	**22**	**5,37**
	Insular gyri I-V		-38	0	-2	4,69
	Lateral sulcus		-48	-20	16	3,75
	Inferior / middle frontal gyrus	45/46	-34	44	0	2,12
	Precentral sulcus, middle frontal gyrus	6/9	-46	6	36	3,17
34	**Anterior cingulum**	**31**	**-10**	**-16**	**38**	**1,98**
105	**Middle / inferior temporal gyrus**	**37**	**54**	**-60**	**2**	**1,72**
	Inferior temporal gyrus	19	50	-54	-2	1,64
4	**Medial frontal gyrus**	**6**	**-8**	**0**	**70**	**1,35**
Deactivations						
6240	**Precuneus**	**7**	**6**	**-58**	**56**	**2,22**
	Precuneus	7	-4	-58	56	1,96
	Precuneus	7	2	-52	46	1,87
418	**Precentral gyrus / central sulcus**	**4**	**44**	**-18**	**66**	**2,02**
181	**Precentral gyrus / central sulcus**	**4**	**-42**	**-26**	**66**	**2,00**
3808	**Middle / superior frontal gyrus**	**8**	**26**	**30**	**46**	**1,71**
	Medial frontal gyrus	9/10	2	60	12	1,59
	Superior frontal gyrus	10	-14	66	20	1,59
626	**Middle temporal gyrus**	**21**	**64**	**-4**	**-24**	**1,59**
	Middle temporal gyrus	21	62	-14	-12	1,04
	Temporal pole	20	44	14	-36	1,00
1052	**Middle temporal gyrus**	**39**	**54**	**-68**	**20**	**1,35**
	Middle temporal gyrus	39	42	-72	26	1,32
	Middle temporal gyrus	39	56	-68	28	1,19
619	**Middle occipital gyrus**	**18/19**	**28**	**-94**	**6**	**1,29**
	Middle occipital gyrus	18	32	-86	10	1,22
	Middle occipital gyrus	18	40	-82	2	1,16
89	**Middle temporal gyrus**	**21**	**-62**	**-22**	**-14**	**0,90**
133	**Parahippocampal gyrus / hippocampus**	**35**	**28**	**-36**	**-18**	**0,87**
	Parahippocampal gyrus / hippocampus		36	-32	-20	0,78
114	**Parahippocampal gyrus / hippocampus**	**35**	**-22**	**-48**	**-16**	**0,76**
	Parahippocampal gyrus / hippocampus	36/37	-32	-52	-16	0,75
	Parahippocampal gyrus / hippocampus	35	-28	-34	-22	0,65

Tab. A.1: Aktivierungen und Deaktivierungen der Gruppenauswertung, Konjunktionsanalyse über alle Frequenzen.

Clustersize	Brain Region	BA	x	y	z	T value
Activations						
737	**Supramarginal gyrus**	**40**	**62**	**-24**	**26**	**7,37**
403	**Cerebellum VI, Crus II**	**--**	**-26**	**-66**	**-30**	**7,26**
2152	**Inferior frontal gyrus**	**47**	**54**	**6**	**4**	**7,2**
	Inferior frontal / precentral gyrus	44/6	56	10	12	6,75
	Insula (I-V, inferior parts)		38	6	-8	6,41
	Precentral gyrus	6	54	10	26	6,08
573	**Precentral gyrus**	**6**	**-52**	**4**	**2**	**6,62**
	Insula (IV/V, inferior parts)	--	-34	-2	-8	5,48
	Insula (III/IV, inferior parts)	--	-38	6	-8	4,86
171	**Supramarginal gyrus**	**40**	**-66**	**-22**	**26**	**6,2**
71	**Inferior / middle frontal gyrus**	**45/46**	**44**	**40**	**8**	**5,12**
	Inferior frontal gyrus	47	42	38	-6	4,69
Deactivations						
118	**Postcentral gyrus**	**1/2/3**	**46**	**-14**	**36**	**4,34**
125	**Postcentral gyrus**	**1/2/3**	**-48**	**-14**	**40**	**4,1**

Tab. A.2: Aktivierungen und Deaktivierungen der Gruppenauswertung für Stimulation mit Wechselstrom bei einer Frequenz von 0.1 Hz.

Clustersize	Brain Region	BA	x	y	z	T value
Activations						
1171	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus**	**40**	**54**	**-30**	**24**	**7,15**
	Supramarginal gyrus, lateral sulcus	40	58	-18	24	6,83
1517	**Precentral sulcus, Precentral gyrus, inferior frontal gyrus**	**44/6**	**60**	**10**	**28**	**7,13**
	Precentral gyrus, inferior frontal gyrus	44/6	56	6	6	7,1
	Insula III/IV	--	40	0	-6	6,38
853	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus**	**40**	**-58**	**-22**	**22**	**6,7**
	Supramarginal gyrus, lateral sulcus	40	-50	-34	22	5,32
745	**Insula III/IV**	**--**	**-34**	**0**	**6**	**5,91**
	Insula III/IV	--	-42	-2	0	5,81
	Precentral sulcus, inferior frontal gyrus, Precentral gyrus	44/6	-58	12	18	5,65
35	**inferior frontal gyrus**	**45**	**40**	**40**	**2**	**5,13**
Deactivations						
1701	**Cerebellum IV/V, Vermis IV/V**	**--**	**-10**	**-48**	**-8**	**4,25**
	Lingual gyrus, Calcrine sulcus	19/17	-14	-62	6	4,21
	Cerebellum IV/V, Vermis IV/V	--	4	-46	-8	3,99
	Lingual gyrus, Calcrine sulcus	19/17	10	-56	10	3,66
147	**Middle temporal gyrus**	**21**	**58**	**-4**	**-18**	**4,17**
103	**Precuneus**	**7**	**-10**	**-56**	**54**	**3,79**
94	**Superior / medial frontal gyrus**	**8**	**26**	**30**	**50**	**3,64**
	Superior / medial frontal gyrus	8	28	40	40	3,27
43	**Precuneus**	**7**	**6**	**-50**	**42**	**3,40**
13	**Angular gyrus**	**39**	**-34**	**-78**	**34**	**3,30**

Tab. A.3: Aktivierungen und Deaktivierungen der Gruppenauswertung für Stimulation mit Wechselstrom bei einer Frequenz von 0.3 Hz.

Clustersize	Brain Region	BA	x	y	z	T value
Activations						
1983	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus**	**40**	**-50**	**-22**	**18**	**7,34**
	Supramarginal gyrus, lateral sulcus	40	-50	-36	22	6,47
	Superior temporal gyrus, lateral sulcus, reaching into Insula III/IV/V	22	-52	0	4	6,24
1931	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus**	**40**	**54**	**-30**	**22**	**6,97**
	Superior temporal gyrus, lateral sulcus	22	58	4	8	6,4
	Insula IV/V	--	38	2	-6	6,03
	Precentral sulcus, Precentral gyrus, Inferior frontal gyrus	44/6	58	10	30	5,98
173	**Precentral gyrus**	**6**	**-46**	**-2**	**54**	**5,57**
	Precentral sulcus, Precentral gyrus, Inferior frontal gyrus	44/6	-54	12	30	4,99
	Precentral gyrus	6/4	-50	2	38	4,8
Deactivations						
600	**Precuneus**	**7**	**-8**	**-54**	**58**	**4,28**
	Precuneus	7	16	-58	60	4,23
41	**Paracentral lobule**	**5**	**10**	**-32**	**70**	**3,65**
12	**Superior frontal sulcus**	**8**	**-30**	**40**	**38**	**3,38**

Tab. A.4: Aktivierungen und Deaktivierungen der Gruppenauswertung für Stimulation mit Wechselstrom bei einer Frequenz von 0.8 Hz.

Clustersize	Brain Region	BA	x	y	z	T value
Activations						
7247	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus**	**40**	**54**	**-28**	**22**	**11,48**
	Inferior frontal gyrus, Superior temporal gyrus	22/45	54	4	2	10,31
	Insula I-V	--	38	4	-8	8,39
	Precentral sulcus, Precentral gyrus, Middle frontal gyrus	6/9	54	0	42	6,93
	Putamen	--	22	2	0	6,73
	Thalamus	--	14	-12	2	5,94
5776	**Inferior frontal gyrus, Superior temporal gyrus**	**22/45**	**-54**	**2**	**2**	**9,7**
	Lateral sulcus, Superior temporal gyrus	22	-48	-20	14	9,57
	Lateral sulcus, Superior temporal gyrus	22	-60	-20	18	8,99
	Supramarginal gyrus, lateral sulcus	40	-52	-34	16	8,10
	Insula II-V	--	-34	2	-4	7,68
	Putamen	--	-30	2	2	7,57
193	**Precentral sulcus, Precentral gyrus, Middle frontal gyrus**	**6/9**	**-44**	**-4**	**56**	**6,71**
	Precentral gyrus	6	-48	2	42	4,85
361	**Cerebellum VI, Crus I**	**--**	**14**	**-74**	**-22**	**6,44**
	Vermis VII	--	8	-72	-32	4,87
467	**Cerebellum VI**	**--**	**-24**	**-62**	**-26**	**6,43**
	Cerebellum Crus I	--	-10	-72	-24	6,21
	Cerebellum VI	--	-18	-68	-24	6,12
265	**Cingular gyrus**	**24**	**-10**	**-18**	**44**	**6,2**
	Cingular gyrus	32	6	-26	48	5,78
12	**Inferior frontal gyrus**	**45**	**-42**	**38**	**2**	**4,89**
Deactivations						
180	**Temporal pole, inferior temporal gyrus**	**20**	**44**	**0**	**-42**	**4,07**
751	**Calcarine sulcus, middle occipital gyrus**	**17**	**-28**	**-78**	**18**	**4,05**
	middle occipital gyrus	19	-26	-90	10	3,74
	middle occipital gyrus	19	-22	-90	24	3,74
175	**Superior frontal gyrus**	**8**	**16**	**50**	**42**	**4,02**
	Superior frontal gyrus	8	12	56	38	3,55
157	**Temporal pole, medial temporal gyrus**	**21**	**60**	**-4**	**-22**	**4,00**
	Temporal pole, medial temporal gyrus	21	54	12	-28	3,62
191	**Middle frontal gyrus**	**8**	**30**	**28**	**48**	**4,00**
338	**Cuneus**	**18**	**20**	**-92**	**14**	**3,98**
	Calcarine sulcus	17	22	-78	18	3,63
	Middle occipital gyrus	18/19	30	-80	18	3,53
392	**Precuneus**	**7**	**10**	**-56**	**44**	**3,93**
	Precuneus	7	18	-58	56	3,80
	Precuneus	7	10	-46	34	3,57
605	**Angular gyrus**	**39**	**42**	**-54**	**26**	**3,90**
	Medial / superior temporal gyrus	39	50	-58	24	3,84
	Medial temporal gyrus	39	48	-66	20	3,65
31	**Superior frontal gyrus**	**10**	**20**	**68**	**16**	**3,54**
60	**Precentral gyrus**	**4**	**46**	**-20**	**66**	**3,50**
	Precentral gyrus	4	42	-24	60	3,38
25	**Parieto occipital sulcus, Precneus, Cuneus**	**18**	**0**	**-66**	**26**	**3,37**

Tab. A.5: Aktivierungen und Deaktivierungen der Gruppenauswertung für Stimulation mit Wechselstrom bei einer Frequenz von 1.0 Hz.

Clustersize	Brain Region	BA	x	y	z	T value
Activations						
1519	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus**	**40**	**-58**	**-22**	**22**	**7,76**
	Supramarginal gyrus, Superior temporal gyrus	39/40	-48	-36	22	7,66
993	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus**	**40**	**54**	**-30**	**22**	**7,7**
871	**Insula III-V, Superior temporal gyrus**	**--**	**-36**	**0**	**-2**	**6,65**
929	**Superior temporal gyrus**	**22**	**54**	**6**	**4**	**6,04**
	Insula I-V, inferior parts	--	40	4	-8	6,01
	Inferior frontal gyrus	45	54	14	6	5,19
	Precentral sulcus	45/6	56	22	16	5,13
102	**Middle frontal gyrus, Inferior frontal gyrus**	**10/44/46**	**42**	**44**	**2**	**5,37**
41	**Inferior frontal gyrus**	**44/45**	**-58**	**12**	**18**	**4,99**
	Inferior frontal gyrus	45/47	-62	10	4	4,85
Deactivations						
1010	**Lingual gyrus, Calcrine sulcus**	**19/17**	**-14**	**-64**	**6**	**4,20**
	Lingual gyrus, Calcrine sulcus	19/17	10	-56	8	4,18
	Cuneus	18	-8	-76	18	3,18
341	**Hippocampal gyrus, Fusiform gyrus**	**35/36/20**	**-32**	**-34**	**-22**	**4,05**
	Hippocampal gyrus	35/36	-28	-20	-22	3,81
168	**Cuneus, middle occipital gyrus**	**17/18/19**	**22**	**-96**	**8**	**3,96**
	Cuneus	18	14	-98	12	3,64
331	**Precuneus, Paracentral lobule**	**7**	**-8**	**-54**	**56**	**3,88**
	Precuneus, Paracentral lobule	7	14	-54	60	3,81
	Precuneus, Paracentral lobule	7	-14	-54	64	3,59
159	**Precentral gyrus**	**6**	**42**	**-20**	**64**	**3,86**
67	**Lingual gyrus**	**18**	**-14**	**-88**	**-12**	**3,78**
	Lingual gyrus	18	-24	-88	-14	3,50
67	**Hippocampal gyrus**	**35/36**	**26**	**-24**	**-22**	**3,64**
65	**Precentral gyrus**	**6**	**-42**	**-24**	**60**	**3,64**
111	**Medial occipital gyrus**	**18/19**	**-24**	**-98**	**8**	**3,57**
	Medial occipital gyrus	18/19	-22	-92	16	3,53
57	**Medial temporal gyrus, temporal pole**	**21**	**62**	**-4**	**-18**	**3,56**
30	**Superior frontal gyrus**	**10**	**-14**	**68**	**18**	**3,52**
63	**Medial frontal gyrus**	**10**	**0**	**62**	**-6**	**3,47**

Tab. A.6: Aktivierungen und Deaktivierungen der Gruppenauswertung für Stimulation mit Wechselstrom bei einer Frequenz von 2.0 Hz.

Clustersize	Brain Region	BA	x	y	z	T value
Activations						
6343	**Supramarginal gyrus, lateral sulcus**	**40**	**52**	**-28**	**28**	**9,39**
	Superior temporal gyrus	22	54	6	2	8,28
	Precentral sulcus, Precentral gyrus, Inferior frontal gyrus	44/6	52	10	20	7,89
	Inferior frontal gyrus	45	48	28	18	6,58
	Insula I-V	--	38	6	-8	7,13
5901	**Superior temporal gyrus**	**22**	**-52**	**2**	**4**	**8,51**
	Supramarginal gyrus, lateral sulcus	40	-62	-24	26	8,12
	Superior temporal gyrus, lateral sulcus	42	-48	-20	16	8,04
	Precentral sulcus, Precentral gyrus, Inferior frontal gyrus	44/6	-46	6	28	6,49
	Precentral gyrus, precentral sulcus	6	-38	-4	52	6,74
	Insula I-V	--	-38	2	-6	7,45
675	**Inferior frontal gyrus**	**47/45**	**46**	**40**	**-8**	**7,2**
345	**Inferior frontal gyrus**	**47/45**	**-40**	**34**	**0**	**6,67**
232	**Cerebellum VI, Crus I, Vermis VI/VII**	**--**	**-8**	**-74**	**-26**	**6,24**
158	**Postcentral gyrus**	**3/4**	**-26**	**-36**	**60**	**6,03**
337	**medial frontal gyrus, SMA**	**6**	**8**	**20**	**52**	**5,79**
	medial frontal gyrus, SMA	6	-2	0	62	5,68
17	**Cerebellum VI**	**--**	**28**	**-64**	**-26**	**5**
Deactivations						
199	**Temporal pole, middle temporal gyrus**	**21/38**	**-36**	**18**	**-42**	**5,24**
	Parahippocampal gyrus (Uncus)	36	-24	4	-38	3,54
	Parahippocampal gyrus (Uncus)	36	-16	-4	-34	3,47
477	**Temporal pole, middle/inferior temporal gyrus**	**21/38**	**48**	**0**	**-42**	**5,17**
	Temporal pole, middle temporal gyrus	38	34	12	-40	3,68
66	**Temporal pole, Inferior temporal gyrus**	**20/21**	**-48**	**-4**	**-40**	**4,57**
433	**Medial frontal gyrus**	**10**	**-8**	**60**	**-8**	**4,24**
	Medial frontal gyrus	10	-2	68	12	3,97
	Superior frontal gyrus	10	-28	66	14	3,80
253	**Angular gyrus, Inferior parietal lobule**	**39/40**	**48**	**-68**	**40**	**4,13**
166	**Occipital gyrus**	**19**	**-20**	**-94**	**24**	**4,06**
111	**Superior/middle frontal gyrus**	**8/6**	**32**	**34**	**52**	**4,01**
78	**Superior parietal lobule**	**7**	**16**	**-60**	**72**	**3,93**
	Superior parietal lobule	7	12	-66	68	3,54
137	**Cuneus, Precuneus**	**18/31**	**4**	**-72**	**24**	**3,91**
87	**Superior parietal lobule**	**7**	**-8**	**-60**	**70**	**3,83**
	Superior parietal lobule	7	-8	-52	72	3,53
57	**Parahippocampal gyrus (Uncus)**	**36**	**24**	**-4**	**-34**	**3,75**
57	**Fusiform gyrus**	**20**	**34**	**-32**	**-26**	**3,62**
	Hippocampal gyrus	36	28	-20	-28	3,43
21	**Angular gyrus, Inferior parietal lobule**	**39/40**	**-52**	**-68**	**40**	**3,52**
125	**Precuneus**	**7**	**4**	**-62**	**52**	**3,50**
	Precuneus	7	0	-58	44	3,40
14	**Inferior/middle temporal gyrus**	**37/21**	**66**	**-44**	**-14**	**3,38**

Tab. A.7: Aktivierungen und Deaktivierungen der Gruppenauswertung für Stimulation mit Wechselstrom bei einer Frequenz von 5.0 Hz.

Literaturverzeichnis

Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T. und Dieterich, M. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol*, 85: 886–899, 2001.

Berthoz, A. Parietal and hippocampal contribution to topokinetic and topographic memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352(1360): 1437–1448, 1997.

Bilecen, D., Scheffler, K., Schmid, N., Tschopp, K. und Seelig, J. Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-FMRI. *Hearing Research*, 126: 19–27, 1998.

Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S. F., Erminio, F., Passingham, R. E., Frith, C. D. und RS, F. Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography study. *Exp Brain Res*, 99: 164–169, 1994.

Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A. und Dieterich, M. Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain*, 121(9): 1749–58, 1998.

Brandt, T., Stephan, T., Bense, S., Yousry, T. A. und Dieterich, M. Hemifield visual motion stimulation: an example of interhemispheric crosstalk. *NeuroReport*, 11: 2803–2809, 2000.

Büttner, U., Henn, V. und Oswald, H. P. Vestibular-related neuronal activity in the thalamus of the alert monkey during sinusoidal rotation in the dark. *Exp Brain Res*, 30: 435–444, 1977.

Bucher, S. F., Dieterich, M., Wiesmann, M., Weiss, A., Zink, R., Yousry, T. A. und Brandt, T. Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular,

auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann Neurol*, 44: 120–125, 1998.

Burgess, N., Maguire, E. A. und O'Keefe, J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4): 625–641, 2002.

Clopton, B., Winfield, J. und Flammino, F. Tonotopic organization: review and analysis. *Brain Res*, 76: 1–20, 1974.

Dickman, J. D. und Angelaki, D. E. Vestibular convergence patterns in vestibular nuclei neurons of alert primates. *J Neurophysiol*, 88: 3518–33, 2002.

Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P. und Brandt, T. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cerebral Cortex*, 13: 994–1007, 2003.

Dieterich, M. und Brandt, T. Thalamic infarctions: differential effects on vestibular function in the roll plane (35 patients). *Neurology*, 43(9): 1732–40, 1993.

Dieterich, M. und Brandt, T. Vestibular system: anatomy and functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am*, 11(2): 263–273, 2001.

Dieterich, M., Bucher, S. F., Seelos, K. C. und Brandt, T. Cerebellar activation during optokinetic stimulation and saccades. *Neurology*, 54: 148–55, 2000.

Fasold, O., von Brevern, M., Kuhberg, M., Ploner, C. J., Villringer, A., Lempert, T. und Wenzel, R. Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 17: 1384–93, 2002.

Faugier-Grimaud, S. und Ventre, J. Anatomic connections of inferior parietal cortex (area 7) with subcortical structures related to vestibulo-ocular function in a monkey (Macaca fascicularis). *J Comp Neurol*, 280: 1–14, 1989.

Fernández, C. und Goldberg, J. M. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. III. Response dynamics. *J Neurophysiol*, 39: 996–1008, 1976.

Fernández, C. und Goldberg, J. M. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of squirrel monkey. II. Rresponse to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *J Neurophysiol*, 34: 661–675, 1971.

Fink, G. R., Marshall, J. C., Weiss, P. H., Stephan, T., Grefkes, C., Shah, N. J., Zilles, K. und Dieterich, M. Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications. *NeuroImage*, 20: 1505–17, 2003.

Flourens, M. Experiences sur les canaux semicirculaires de l'oreille dans les oiseaux. *Mem Acad Roy Sci*, 9: 455, 1830.

Fowler, R. Experiments and observations relative to the influence lately discovered by Mr. Galvani and commonly called animal electricity. London, 1793.

Frison, L. und Pocock, S. Repeated measures in clinical trials: analysis using mean summary statistics and its implications for design. *Stat Med*, 11: 1685–1704, 1992.

Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. B., Frith, C. D. und Frackowiak, R. S. J. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp*, 2: 189–210, 1995a.

Friston, K., Asburner, J., Frith, C., Poline, J., Heather, J. und Frachowiak, R. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp*, 2: 165–189, 1995b.

Galvani, L. De viribus electricitatis in motu musculari commentarius. *De Bononiensi Scientarium et Artium Instituto atque Academia Comentarii*, 7, 1791.

Goldberg, J. M., Smith, C. E. und Fernández, C. Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of squirrel monkey. *J Neurophysiol*, 51: 1236–1256, 1984.

Grapengiesser, C. J. C. Versuche den Galvanismus zur Heilung einiger Krankheiten anzuwenden. Myliussische Buchhandlung, Berlin, 1801.

Grossman, G. E., Leigh, R. J., Abel, L. A., Lanska, D. J. und Thurston, S. E. Frequency and velocity of rotational head perturbations during locomotion. *Exp Brain Res*, 70: 470–476, 1988.

Hendrix, A. Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Siemens AG, Erlangen, 2003.

Hitzig, E. Über die beim Galvanisieren des Kopfes entstehenden Störungen der Muskelinnervation und der Vorstellung vom Verhalten im Raume. *Archiv für Anatomie und Physiologie v Reicherts und DuBois-Reymond*, 1871.

Jahn, K., Naessl, A., Schneider, E., Strupp, M., Brandt, T. und Dieterich, M. Inverse U-shaped curve for age dependency of torsional eye movement responses to galvanic vestibular stimulation. *Brain*, 126: 1579–89, 2003.

Jezzard, P., Matthews, P. M. und Smith, S. M. Functional MRI. Oxford University Press, New York, 2001.

Kaas, J. H. und Hackett, T. A. Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates. *Audiol Neurootol*, 3: 73–85, 1998.

Kohler, S., Crane, J. und Milner, B. Differential contributions of the parahippocampal place area and the anterior hippocampus to human memory for scenes. *Hippocampus*, 12(6): 718–723, 2002.

Krestel, E. Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik. Siemens Aktiengesellschaft, Berlin, München, 1988.

Lobel, E., Kleine, J. F., Bihan, D. L., Leroy-Willig, A. und Berthoz, A. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol*, 80(5): 2699–709, 1998.

Maas, E. F., Huebner, W. P., Seidmann, S. H. und Leigh, R. J. Behavior of human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimuli. *Brain Res*, 499: 153–156, 1989.

MacDougall, H. G., Brizuela, A. E., Burgess, A. M. und Curthoys, I. S. Between-subject variability and within-subject reliability of the human eye-movement response to bilateral galvanic (DC) vestibular stimulation. *Exp Brain Res*, 144: 69–78, 2002.

Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J. und Frith, C. D. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(8): 4398–4403, 2000.

Morel, A., Garraghty, P. E. und Kaas, J. H. Tonotopic organization, architectonic fields, and connections of auditory cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 335(3): 437–459, 1993.

O'Mara, S. M., Rolls, E. T., Berthoz, A. und Kesner, R. P. Neurons responding to whole-body motion in the primate hippocampus. *J Neurosci*, 14: 6511–6523, 1994.

Pauling, L. und Coryell, C. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin, and carbon monoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 22: 210–216, 1936.

Purkinje, J. E. Beyträge zur näheren Kenntnis des Schwindels aus heautognostischen Daten. *Medicinische Jahrbücher des kaiserlich-königlichen österreichischen Staates*, 6: 79–125, 1820.

Purkinje, J. E. Ueber die physiologische Bedeutung des Schwindels und die Beziehung desselben zu den neuesten Untersuchungen über die Hirnfunctionen. *Rusts Magazin der gesammten Heilkunde, mit besonderer Rücksicht auf das allgemeine Sanitäts-Wesen im Königlich Preussischen Staate*, 23: 284–310, 1827.

Schild, H. H. MRI made easy. Schering AG, Berlin, 1990.

Schneider, E., Glasauer, S. und Dieterich, M. Central processing of human ocular torsion analyzed by galvanic vestibular stimulation. *NeuroReport*, 11(7): 1559–1563, 2000.

Statistical parametric mapping software. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm, 1999.

Stephan, T., Marx, E., Brueckmann, H., Brandt, T. und Dieterich, M. Lid closure mimics head movement in fmri. *NeuroImage*, 16, 2002.

Suzuki, M., Kitano, H., Ito, R., Kitanishi, T., Yazawa, Y., Ogawa, T., Shiino, A. und Kitajima, K. Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain Res Cogn Brain Res*, 12(3): 441–449, 2001.

Talairach, J. und Tournoux, P. Co-planar stereotactic atlas of the human brain. Thieme, Stuttgart, New York, 1988.

Ventre, J. und Faugier-Grimaud, S. Effects of posterior parietal lesions (area 7) on VOR in monkeys. *Exp Brain Res*, 62(3): 654–658, 1986.

Ventre-Dominey, J., Nighoghossian, N. und Denise, P. Evidence for interacting cortical control of vestibular function and spatial representation in man. *Neuropsychologia*, 41(14): 1884–98, 2003.

Vitte, E., Derosier, C., Caritu, Y., Berthoz, A., Hasboun, D. und D, S. Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res*, 112(3): 523–6, 1996.

Volta, A. Schriften über die thierische Elektricität. Ritschel (Translator), Mayer, J. (Ed.). Prag, 1793.

Volta, A. On the electricity excited by the mere contact of conducting substances of different kinds. *Philosophical transactions of the Royal Society*, 90: 403–431, 1800.

Wenzel, R., Bartenstein, P., Dieterich, M., Danek, A., Weindl, A., Minoshima, S., Ziegler, S., Schwaiger, M. und Brandt, T. Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study. *Brain*, 119: 101–110, 1996.

Woods, R. P. Modeling for intergroup comparisons of imaging data. *NeuroImage*, 4: 84–94, 1996.

Zilles, K. und Rehkämper, G. Funktionelle Neuroanatomie. Springer, Berlin, 1998.

Zink, R. Galvanische Vestibuläre Stimulation bei Normalpersonen und Patienten mit Vestibulopathien. Dissertation, Ludwig-Maximilians Universität München, 1998.

Zink, R., Bucher, S. F., Weiss, A., Brandt, T. und Dieterich, M. Effects of galvanic vestibular stimulation on otolithic and semicircular canal eye movements and perceived vertical. *Electroencephalogr Clin Neurophysol*, 107: 200–205, 1998.

Zink, R., Steddin, S., Weiss, A., Brandt, T. und Dieterich, M. Galvanic vestibular stimulation in humans: Effects on otolith function in roll. *Neurosc Lett*, 232(3): 171–174, 1997.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Thomas Stephan
Geburtsdatum	17. Dezember 1968 in München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Kinder	Paul Stephan, geb. 20. April 2000
	Lara Stephan, geb. 15. Januar 2003

Schulausbildung

1974-1979	Grundschule an der Blumenauerstraße, München
1979-1985	Gymnasium Fürstenried West, München
1985-1989	Erasmus Grasser Gymnasium, München
1989	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1990-1991	Tätigkeit Rettungsdienst, Arbeiter Samariter Bund München

Studium

1991-1998	Studium der Informatik, Nebenfach theoretische Medizin, technische Universität München
1994	Vordiplom
1998	Hauptdiplom
2000-2005	Promotion an der Medizinischen Fakultät der LMU

Berufliche Tätigkeiten

seit 1998	Arbeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter mit bildgebenden Verfahren an der neurologischen Klinik, Klinikum Großhadern der LMU München
1997	Freiberufliche Tätigkeit als Softwareentwickler im Auftrag der Firma 'Symplex', München
1996-1997	Tätigkeit als studentische Hilfskraft in der Nuklearmedizin, Klinikum Rechts der Isar, München
1994-1997	Freiberufliche Tätigkeit für die Firma 'Computer Busines', München
1992-1996	Tätigkeit als studentische Hilfskraft am Lehrstuhl für Rechnertechnik der TU-München
1991-1992	Aushilfstätigkeit als Sanitätshelfer im Rettungsdienst, Arbeiter Samariter Bund, München

Wissenschaftliche Publikationen

- Bense, S., Deutschlander, A., Stephan, T., Bartenstein, P., Schwaiger, M., Brandt, T., Dieterich, M. Preserved visual-vestibular interaction in patients with bilateral vestibular failure. *Neurology*, 63, 122–128. 2004.

- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T.A., Brandt, T., Dieterich, M. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol*, 85, 886–899. 2001.

- Brandt, T., Stephan, T., Bense, S., Yousry, T.A., Dieterich, M. Hemifield visual motion stimulation: an example of interhemispheric crosstalk. *Neuroreport*, 11, 2803–2809. 2000.

- Brandt, T., Glasauer, S., Stephan, T., Bense, S., Yousry, T.A., Deutschlander, A., Dieterich, M. Visual-vestibular and visuovisual cortical interaction: new insights from fMRI and pet. *Ann N Y Acad Sci*, 956, 230–241. 2002.

- Brandt, T., Marx, E., Stephan, T., Bense, S., Dieterich, M. Inhibitory interhemispheric visuovisual interaction in motion perception. *Ann NY Acad Sci*, 1004, 283–288. 2003.

- Deutschlander, A., Stephan, T., Marx, E., Bruckmann, H., Brandt, T. Brain Activation Patterns during Fixation of a Central Target: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Ann NY Acad Sci*, 1004, 446–450. 2003.

- Deutschlander, A., Bense, S., Stephan, T., Schwaiger, M., Dieterich, M., Brandt T. Rollvection versus linearvection: comparison of brain activations in PET. *Hum Brain Mapp*, 21, 143–153. 2004

- Deutschlander, A., Bense, S., Stephan, T., Schwaiger, M., Brandt, T., Dieterich, M. Sensory system interactions during simultaneous vestibular and visual stimulation in PET. *Hum Brain Mapp*, 16, 92–103. 2002.

- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., Brandt, T. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex*, 13, 994–1007. 2003.

- Dieterich, M., Bense, S., Stephan, T., Yousry, T.A., Brandt, T. fMRI signal increases and decreases in cortical areas during small-field optokinetic stimulation and central fixation. *Exp Brain Res*, 148, 117–127. 2003.

- Fink, G.R., Marshall, J.C., Weiss, P.H., Stephan, T., Grefkes, C., Shah, N.J., Zilles, K., Dieterich, M. Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications. *Neuroimage*, 20, 1505–1517. 2003.

- Jahn, K., Deutschlander, A., Stephan, T., Strupp, M., Wiesmann, M., Brandt, T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 22, 1722–1731. 2004.

- Marx, E., Stephan, T., Bense, S., Yousry, T. A. , Dieterich, M., Brandt, T. Motion perception in the ipsilateral visual field of a hemispherectomized patient. *J Neurol.*, 249, 1303–1306. 2002.

- Marx, E., Stephan, T., Nolte, A., Deutschlander, A., Seelos, K. C., Dieterich, M., Brandt, T. Eye closure in darkness animates sensory systems. *NeuroImage*, 19, 924–934. 2003.

- Marx, E., Deutschlander, A., Stephan, T., Dieterich, M., Wiesmann, M., Brandt, T. Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns. *NeuroImage*, 21, 1818–1824. 2004.

- Riedel, E., Stephan, T., Marx, E., Deutschlander, A., Bruning, R., Brandt, T. Areas MT/V5 and their transcallosal connectivity in cortical dysplasia by fMRI. *NeuroReport*, 15, 1877–1881. 2004.

- Stephan, T., Mascolo, A., Yousry, T.A., Bense, S., Brandt, T., Dieterich, M. Changes in cerebellar activation pattern during two successive sequences of saccades. *Hum Brain Mapp*, 16, 63–70. 2002.

- Stephan, T., Marx, E., Bruckmann, H., Brandt, T., Dieterich, M. Lid closure mimics head movement in fMRI. *NeuroImage*, 16, 1156–1158. 2002.