

**Aus dem Zentrum für Neurologie
Neurologische Universitätsklinik Tübingen / Hertie Institut
für klinische Hirnforschung
Abteilung Kognitive Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-P. Thier
Sektion für Neuropsychologie
Leiter: Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath**

**Untersuchung der subjektiven visuellen Vertikalen
bei Gesunden und Schlaganfallpatienten
mit akuten unilateralen zentralen Läsionen
und die anatomischen Korrelate
einer gestörten Vertikalperzeption**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kathrin Johanna Konzelmann

aus Stuttgart

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

Diese Arbeit widme ich
Antonello Battaglia
und meiner lieben Familie.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Definition der SVV	1
1.2 Normwerte der SVV	2
1.3 Untersuchungsmethoden der SVV.....	3
1.4 Hemisphärische Dominanz.....	3
1.5 SVV-Verhalten bei akuten und chronischen unilateralen vestibulären Läsionen.....	4
1.6 Zusammenhänge der SVV mit Neglekt, Hemiparese und Aphasie....	5
1.7 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der SVV-Deviation	6
1.7.1 Vestibuläre gravizeptive Bahnen vom Vestibularorgan zum vestibulären Kortex.....	6
1.7.2 Auswirkung zentral-vestibulärer Läsionen auf das SVV-Verhalten.....	8
1.8 Fragestellung	11
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Ziel der Studie.....	13
2.2 Darstellung der Stichproben	13
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.2.2 Probandenkollektiv und demographische Daten	14
2.3 Studiendesign.....	18
2.3.1 Studienaufbau	18
2.3.2 Methodendurchführung	19
2.3.3 Statistische Analyse und Berechnungen	25
3 ERGEBNISSE	27
3.1 SVV-Testergebnisse der gesunden Kontrollgruppe.....	27
3.2 Ergebnisse der Schlaganfallpatienten.....	28

3.2.1	SVV-Testergebnisse der Patientengruppe	28
3.2.2	Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe	28
3.2.3	Vergleich der Patientengruppe mit normaler und pathologischer SVV- Abweichung.....	29
3.2.4	Unterschiede links- und rechtshemisphärischer Läsionsgruppen des Patientenkollektivs.....	32
3.2.5	Häufigkeit von Neglekt, Hemiparese und Aphasie bei links- und rechtshemisphärisch geschädigten Schlaganfallpatienten mit pathologischer und normaler SVV-Deviation.....	35
3.3	Ergebnisse der Läsionsanalyse	36
3.3.1	Overlay	36
3.3.2	Ergebnisse der VLBM-Analyse.....	36
4	DISKUSSION	41
4.1	Diskussion der Methoden	41
4.1.1	Händigkeit der Studienpopulation.....	41
4.1.2	Messmethode zur Bestimmung der SVV	41
4.1.3	VLBM-Analyse-Methode.....	44
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	46
4.2.1	Definition eines normalen SVV-Spektrums.....	46
4.2.2	Verhalten der SVV bei Schlaganfallpatienten mit links- und rechtshemisphärischen Läsionen in Bezug auf die Abweichungsrichtung, Läsionsgröße und rechtshemisphärische Dominanz.....	49
4.2.3	Zusammenhang der SVV mit Neglekt, Hemiparese, Aphasie	52
4.2.4	Anatomisches Korrelat einer verkippten SVV	54
4.3	Konsequenzen der Ergebnisse und Perspektiven.....	59
5	ZUSAMMENFASSUNG	62
6	LITERATURVERZEICHNIS	65
7	ANHANG.....	73
7.1	Metaanalyse: Ermittlung eines SVV-Normwerts Gesunder aus Literaturwerten	73
7.1.1	Berechnung des SVV-Normwerts Gesunder aus Literaturwerten	75

7.1.2	Ergebnis der Metaanalyse.....	76
7.2	Anhang zu Material und Methoden	77
7.3	Anhang zu den Ergebnissen	77
	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	78
	DANKSAGUNG	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAL	Anatomical Automatic Labeling
AC-PC	Anteriore und posteriore Kommissur
cm	Zentimeter
CoC	Center of Cancellation
CT	Computertomographie
d	Tag
Dc	Nucleus dorso-caudalis
df	Degrees of freedom
FDR	False discovery rate
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
GAM	Gewichtetes arithmetisches Mittel
IFG	Gyrus frontalis inferior
INC	Intersititaller Nucleus von Cajal
ip	Sulcus intraparietalis
IPL	Lobus parietalis posterior
I	Laterale sylvianische Furche
L.Q.	Lateralitätsquotient nach Oldfield
LH	Linkshemisphärische Läsion
M	Mittelwert (Mean)
MLF/MdLF	Fasciculus longitudinalis medialis
MNI	Montreal Neurological Institute
MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
OT	Ocular torsion
OTR	Ocular tilt reaction
PIVC	Parieto-insulär-vestibulärer Kortex
Postcentr	Gyrus postcentralis
PPL	Lobus parietalis posterior
Präc	Gyrus praecentralis
RH	Rechtshemisphärische Läsion
riMdLF	Rostraler interstitieller MLF

SPV	Subjective postural vertical
STG	Gyrus temporalis superior
SVV	Subjektive visuelle Vertikale
ts	Sulcus temporalis superior
TSL	Time since lesion
Vce	Nucleus ventro-caudalis externus
Vci	Nucleus ventro-caudalis internus
Vgl	Vergleich
Vim	Nucleus ventro-oralis intermedius
VLBM	Voxelbasierte Läsions-Verhaltensabbildung
VOR	Vestibulo-okulärer Reflex
WS	Weißer Substanz

1 EINLEITUNG

Räumliche Wahrnehmungsdefizite sind eine häufige Folgeerscheinung von Hirnschädigungen, die zum Beispiel in Form einer verkippten subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) in Erscheinung treten können. Je nach Lokalisation geschädigter peripher- und zentral-vestibulärer Leitungsbahnen, weisen die betroffenen Patienten eine Abweichung der SVV von der objektiven Vertikalen zur ipsi- oder kontraversiven Läsionsseite auf. Trotz zahlreicher Forschungsbemühungen besteht keine Einigkeit hinsichtlich der Lokalisation verantwortlicher kortikaler Strukturen für dieses neuropsychologische Phänomen, Zusammenhänge mit weiteren klinischen Symptomen nach einem Schlaganfall sind noch nicht hinreichend geklärt. Ebenso existiert bislang kein Konsens bezüglich eines SVV-Normbereichs, innerhalb dessen eine SVV-Deviation als „normal“ definiert ist und mit dessen Hilfe eine klinische Abgrenzung zur gestörten visuellen Vertikalperzeption vorgenommen werden kann.

1.1 Definition der SVV

Die subjektive visuelle Vertikale ist eine räumlich-perzeptive Wahrnehmung der vertikalen Raumachse. Nach unilateralen zentral- und peripher-vestibulären Läsionen kommt das subjektive Empfinden der Vertikalität in Form einer verkippten vertikalen Raumachse in der Frontalebene zum Ausdruck (Brandt, 1999a; Kerkhoff, 1999) und wird vom Betroffenen nicht bewusst wahrgenommen (Kerkhoff und Zoelch, 1998; Bender und Jung, 1948).

In vielen Studien wird von einem multisensorischen Integrationssystem ausgegangen, in dem das Vertikalitätsempfinden – gemessen als SVV – durch Interaktion unterschiedlich gewichteter Informationen aus visuellen Eindrücken sowie aus vestibulären, propriozeptiven und somatosensorischen Impulsen zustande kommt und auch von Augenbewegungen beeinflusst wird (Schmidt et al, 2002; Van Nchel, 2001; Vibert, 1999; Gresty und Bronstein, 1992; Birch et al, 1961). Eine dominante Rolle spielen dabei die peripheren Vestibularorgane des Innenohrs (Otolithen und Bogengänge), deren tonisch bilaterale gravizeptive Einflüsse Kopf und Augen in Relation zur Schwerkraft in aufrechter Körperposition stabilisieren und die Vertikalwahrnehmung bestimmen (Dieterich und Brandt, 1993a). Die SVV ist Teil der „ocular tilt reaction“ (OTR), einer Triade

aus „ocular torsion“ (OT), „skew deviation“ und SVV, welche nach unilateralen Läsionen durch ein Tonusungleichgewicht vestibulärer Signale bedingt ist (Brandt und Dieterich, 1994a). Überwiegt der kontralaterale „aufrichtende Tonus“, wirkt die OTR als motorischer Kompensationsmechanismus diesem mit einer sichtbaren Augen-Kopf-Verkipfung in Richtung der Läsionsseite entgegen.

In Folge peripher-vestibulärer Störungen ist eine pathologische Verkipfung der SVV das Resultat beeinträchtigter gravizeptiver Bahnen und asymmetrischer Otolithensignale, die vom Vestibularorgan zum vestibulären temporo-parietalen Kortex ziehen (Dieterich 2007; Böhmer und Rickenmann, 1995; Brandt und Dieterich, 1992) und dem vestibulo-okulären Reflex (VOR) mit der Funktion der Blickstabilisierung dienen (Dieterich und Brandt, 1992a, 1992b).

Nach zentral-vestibulären Störungen (siehe Kapitel 1.7.2) ist die SVV-Neigung Ausdruck einer Dysfunktion der statisch gravizeptiven Orientierung (Dieterich, 2007). Ein Ungleichgewicht zwischen den verschiedenen sensorischen Systemen führt zu einer veränderten internen, zentralen Repräsentation des gravizeptiven Vektors (Brandt und Dieterich, 1987). Ist dieser nicht mehr entlang der longitudinalen Körperachse ausgerichtet (Mittelstädt, 1983), kommt es zu Problemen bei der visuellen Raumorientierung (Mittelstädt, 1995).

1.2 Normwerte der SVV

Frühere Studien zeigen, dass die subjektive visuelle Vertikale bei Gesunden in aufrechter Position kaum von der objektiven Vertikalen abweicht und mit hoher Genauigkeit angegeben werden kann (Lopez et al, 2007; Böhmer und Rickenmann, 1995; Dieterich und Brandt, 1993a). Die Grenzen einer „normalen“ SVV sind in vergangenen Studien sehr uneinheitlich definiert. SVV-Normbereiche erstrecken sich zwischen sehr engen Grenzwerten von 1,75 und -1,25° (Vibert et al, 2000), andere Studien tolerieren normale SVV-Werte innerhalb von +/- 2,5° (Dieterich und Brandt, 1993c) oder +/- 2,8° (Toupet et al, 2005). Ein allgemein gültiger Normbereich, innerhalb dessen eine SVV-Deviation als normal anzusehen und von einer vertikalen Raumwahrnehmungsstörung abzugrenzen ist, existiert folglich nicht. Diese Tatsache stellte einen Anlass für eine ausführliche Literatursammlung von N = 54 Studien bis ein-

schließlich April 2010 dar, in denen mittlere SVV-Werte von insgesamt $N = 1701$ gesunden Probanden erhoben wurden, um daraus einen Vergleichswert für ein eigens definiertes normales SVV-Spektrum zu ermitteln (siehe Kapitel 7.1).

1.3 Untersuchungsmethoden der SVV

In der Untersuchung einer pathologisch abweichenden subjektiven visuellen Vertikalen haben sich unterschiedliche Messmethoden etabliert, die sich als sensitives richtungsspezifisches Nachweisverfahren (Karnath et al, 2000) des vertikalen Raumwahrnehmungsdefizits bei Patienten mit vestibulärer Funktionsstörung in Rollebene eignen (Dieterich, 2007; Brandt und Dieterich, 1994a, 1993a). Dieterich und Kollegen (2005a; 1993a) verwenden eine hemisphärische Kuppel mit zufällig verteilt gepunktetem Hintergrund, andere erheben die SVV anhand der Vertikalstellung eines Leuchtstabs in abgedunkelter Umgebung (Yelnik et al, 2002; Kerkhoff und Zoelch, 1998; Gresty et al, 1992) oder setzen den binokularen „vertical frame“-Test ein (Vibert et al, 1999). Dabei sind die Probanden während der SVV-Erhebung in ihrer Kopf- und Körperposition statisch fixiert oder in aufrechter Position frei beweglich gewesen. Im Gegensatz zur mobilen Versuchsdurchführung verhindert eine fixierte Kopf- und Körperstellung in aufrechter Position eine Beeinflussung der SVV-Wahrnehmung durch andere sensorische Referenzen, die zur internen Wahrnehmung der vertikalen Raumachse beitragen. Unter mobiler Versuchsdurchführung können veränderte propriozeptive, visuelle und vestibuläre Informationen die interne Vertikalperzeption modifizieren (Böhmer, 1997). Der SVV-Test detektiert sehr zuverlässig akut aufgetretene, unilaterale, vestibuläre Funktionsstörungen, bei denen noch keine vollständige zentrale Kompensation stattgefunden hat (Böhmer, 1997), weniger gut jedoch chronische, bilaterale und zentral kompensierte vestibuläre Störungen (Anastosopoulos et al, 1999; Böhmer und Mast, 1999a; Teuber und Mishkin, 1954).

1.4 Hemisphärische Dominanz

In der separaten Betrachtung des Verhaltens der SVV von links- und rechts-hemisphärisch Hirngeschädigten wird häufig eine rechtsseitige Dominanz beo-

bachtet, das heißt, dass SVV-Beträge von Schlaganfallpatienten nach rechtsseitigen kortikalen Läsionen in höherem Grad von der objektiven Vertikalen abweichen (Bonan, 2006a; Yelnik, 2002; Kerkhoff und Zoelch, 1998; Bender und Jung, 1948) und SVV-Deviationsen häufiger auftreten als nach linkshemisphärischen Läsionen (Bonan, 2007, 2006b; Yelnik, 2002). Des Weiteren zeigen rechtshemisphärisch geschädigte Schlaganfallpatienten eine spätere Erholung der Wahrnehmungsstörung als Patienten mit Läsionen der linken Hemisphäre (Bonan et al, 2006b). Entgegen den Beobachtungen oben genannter Studien unterscheidet sich das SVV-Defizit von links- und rechtshemisphärischen Schlaganfallpatienten in der Studie von Pérennou und seinen Kollegen (2008) nicht wesentlich voneinander. Daher ist die Existenz einer hemisphärischen Dominanz noch nicht hinreichend gesichert.

1.5 SVV-Verhalten bei akuten und chronischen unilateralen vestibulären Läsionen

In der akuten Phase nach dem Auftreten von unilateralen vestibulären Läsionen bewirkt das vestibuläre Ungleichgewicht eine messbare Verkippung der vertikalen Raumachse. Der Betrag der SVV-Deviation bei Patienten mit zentral-vestibulären Läsionen des Hirnstamms, die den Nucleus vestibularis involvieren, ist mit $9,8^\circ$ höher als bei Patienten mit peripher vestibulären Störungen mit einer durchschnittlichen SVV-Verkippung von 7° (Dieterich und Brandt, 2010; Cnyrim et al, 2007; Böhmer, 1997). Bereits nach 7 bis 14 Tagen nimmt die SVV-Deviation aufgrund einer zentralen Kompensation kontinuierlich ab (Zwergal et al, 2008), wobei der größte Abfall der pathologischen SVV-Beträge in den ersten drei Monaten nach dem Läsionsauftritt zu beobachten ist (Bonan et al, 2006b; Yelnik et al, 2002; Dieterich und Brandt, 1992b). Sowohl bei peripher- als auch bei zentral-vestibulären Störungen des Kleinhirns, des Hirnstamms, des Thalamus und des Kortex findet diese spontane Erholungstendenz innerhalb eines ähnlichen Zeitraums statt (Dieterich und Brandt, 2010; 1992b; Baier et al, 2009; Cnyrim et al, 2007; Bonan et al, 2006b; Böhmer, 1997; Brandt et al, 1994b). Mit längerem Zeitabstand zum Läsionsdatum wird die klinisch erfassbare Detektion eines vestibulären Ungleichgewichts zunehmend schwieriger, weil die zentrale Kompensation der akuten vestibulären Störung

bereits eingesetzt hat. Der genaue Mechanismus einer zentralen Kompensation von peripheren und zentralen vestibulären Störungen ist noch nicht hinreichend belegt. Friedemann (1970) nimmt an, dass nach peripher-vestibulären Läsionen eine Reaktivierung der afferenten Hauptleitungsbahn vom Ncl. vestibularis zur Formatio reticularis erfolgt. Nach zentral-vestibulären Läsionen vermuten Dietrich und Kollegen (2010; 2005a) eine Kompensation über interhemisphärische Konnektionen des vestibulären Systems mit dem parieto-insulär-vestibulären Kortex (PIVC) und der posterioren Insel, die zur Erholung der SVV-Verkipfung beitragen.

1.6 Zusammenhänge der SVV mit Neglekt, Hemiparese und Aphasie

In bisherigen Untersuchungen möglicher bestehender Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Neglekt und einer abnormen SVV-Neigung, weisen Neglektpatienten, verglichen mit Schlaganfallpatienten ohne Neglekt, eine stärker ausgeprägte SVV-Verkipfung und größere Schwankungen der vertikalen Einstellungsgenauigkeit auf (Saj et al, 2005; Kerkhoff und Zoelch, 1998). Während manche Studien eine enge Korrelation beider neuropsychologischer Phänomene sehen (Bonan et al, 2006b; Saj et al, 2006; Kerkhoff und Zoelch, 1998), können andere keine eindeutige Assoziation von Neglekt und SVV bestätigen, obwohl beide Störungen bei Schlaganfallpatienten häufig gleichzeitig zu beobachten sind (Bonan et al, 2007; Yelnik et al, 2002).

Studien über das SVV-Verhalten hemiplegischer oder hemiparetischer Schlaganfallpatienten erbringen sehr unterschiedliche Ergebnisse. Die SVV-Werte hemiparetischer Patienten liegen im Bereich Gesunder, unterschieden sich im Mittel nicht signifikant von den SVV-Werten hirngesunder Patienten (Karnath et al, 2000; Birch et al, 1962, 1961). In anderen Studien weisen hemiplegische Probanden neben signifikant höheren SVV-Werten auch größere Variabilitäten auf (Barra et al, 2010; Birch et al, 1964). Bonan und seine Mitarbeiter (2007, 2006a) gehen davon aus, dass eine Missempfindung der Vertikalität in enger Beziehung zur Balance steht und einen Hauptfaktor für Haltungsinstabilitäten hemiparetischer Patienten darstellt.

Nach bester Kenntnis wurden Einflüsse der Aphasie auf die subjektive visuelle Vertikale bisher nicht untersucht.

1.7 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der SVV-Deviation

1.7.1 Vestibuläre gravizeptive Bahnen vom Vestibularorgan zum vestibulären Kortex

Bilateral vestibuläre Leitungsbahnen (siehe Abb.1a) vermitteln gravizeptive Signale aus den Otolithenorganen und den vertikalen semizirkulären Kanälen und konvergieren im medialen und superioren Teil des pontomedullären Vestibulariskerns (Dieterich et al, 2005b, 1993a, 1992a, 1989). Diese dienen der vestibulären Funktion in der Rollebene und sind in den VOR eingeschaltet (Dieterich, 2007; Brandt, 1999a). Vom medialen Vestibulariskern verlaufen kreuzende gravizeptive Bahnen in Höhe des Pons im kontralateralen Fasciculus longitudinalis medialis (MLF, auch MdLF genannt) (Dieterich et al; 2005b; Brandt und Dieterich, 1999b, 1994a), zum Vestibulozerebellum (Kim et al, 2009; Baier et al, 2008; Dieterich, 2007), zu okulomotorischen Kernen und supranukleären vestibulären Integrationszentren im rostralen Mittelhirn-Tegmentum, dem interstitialen Nucleus von Cajal (INC) (Halmagyi et al, 1990) und dem rostralen interstitialen Kern des MdLF (riMdLF) (Zwergal et al, 2008; Brandt, 1999a; Dieterich und Brandt, 1993a; Brandt und Dieterich, 1987). Weitere Studien fanden direkte ipsilaterale vestibulo-thalamische Projektionen vom Nucleus vestibularis superior über den Lemniscus medialis und kontralaterale gravizeptive Bahnen vom Nucleus vestibularis medialis, die zum posterolateralen Thalamus ziehen (Zwergal et al, 2008; Dieterich, 2007). Er integriert die vestibulären Subkerne Nucleus ventro-oralis intermedius (Vim), Nucleus ventro-caudalis internus (Vci), Nucleus ventro-caudalis externus (Vce), Nucleus dorso-caudalis (Dc) und den Nucleus ventro-posterior lateralis und dient als Relais-Station für ipsi- und kontralateral aufsteigende vestibuläre Signale zu vestibulären Kortex-Gebieten (Dieterich et al, 2005a, 1993b) (siehe Abb.1b). Diese befinden sich im temporo-parietalen Kortex (Dieterich, 2007; Dieterich et al, 2005b; Kerkhoff, 1999), wo polymodal sensorische Signale zur zentralen Wahrnehmung der Vertikalität ausgewertet werden und zu visuomotorischen Funktionen beitragen (Bonan et al, 2007; Brandt et al, 1999b, 1994b). Zu den vestibulären Kortex-Arealen – die in Tierstudien mit Primaten nach Stimulation

der peripheren Vestibularorgane eine erhöhte Aktivität zeigen – zählen folgende: Area 2v (Sulcus intraparietalis), Area 3aV (Sulcus centralis), Area 7 (Lobus parietalis inferior) und der multisensorische PIVC, dessen humanes Homolog der posterioren Insularegion entspricht (Bonan et al, 2007; Dieterich et al, 2005a, 2003; Brandt et al, 2002, 1999b, 1994b; Van Nechel et al, 2001; Brandt, 1999a; Kerkhoff und Zoelch, 1998, Guldin und Grüsser, 1996). Kahane und seine Mitarbeiter (2003) vermuten Verbindungen des humanen, äquivalenten PIVC zu weiteren Kortexgebieten, dem Gyrus temporalis superior (STG) und dem parietalen Operculum. Demnach scheint der PIVC beim Menschen nicht auf die hintere Inselrinde beschränkt zu sein.

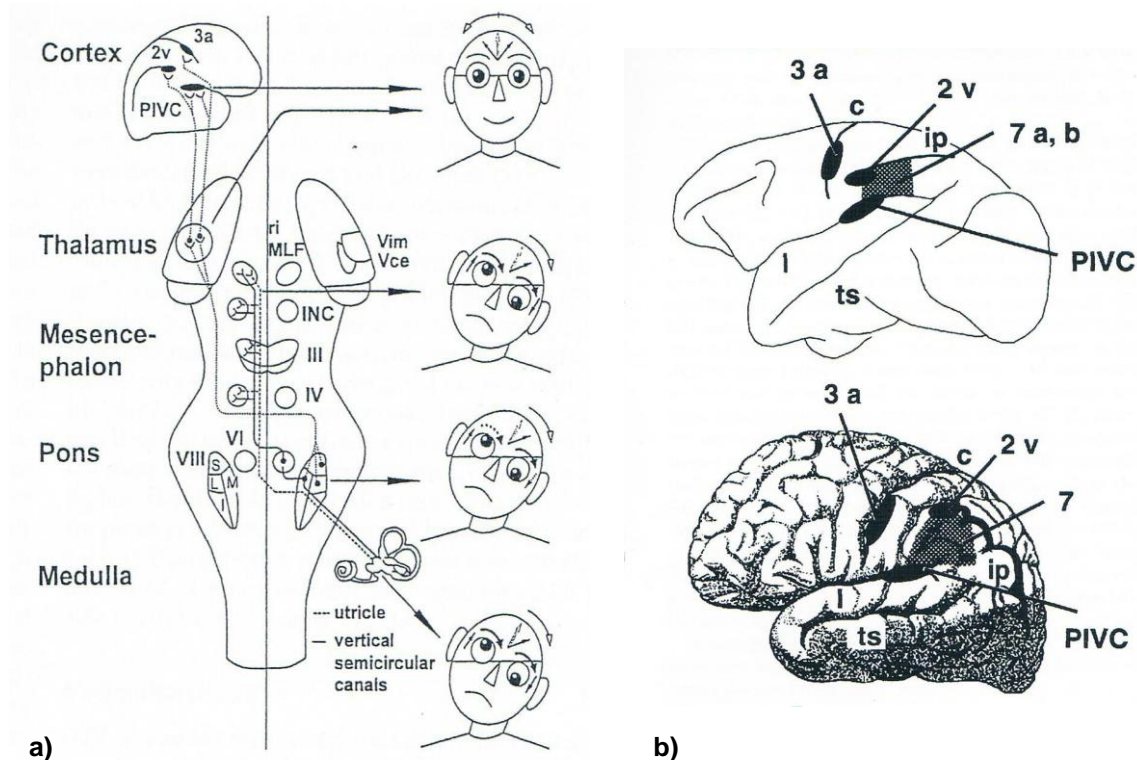


Abb. 1a und b:

a) Dargestellter Verlauf gravizeptiver vestibulärer Bahnen von den Vestibularorganen zum vestibulären Kortex, die die vestibuläre Funktion in der Rollebene vermitteln. Rechts davon abgebildet ist die Neigungsrichtung der OTR („skew deviation“, „ocular torsion“, SVV), die je nach Höhe der Läsionslokalisation variiert (modifiziert nach Brandt, 1999a).

b) Oben: Schematisch dargestellte Repräsentation vestibulärer Kortexareale beim Affenhirn. Unten: Zum Affenhirn äquivalente Lokalisationen auf dem humanen Gehirn (modifiziert nach Brandt et al, 1994b). Vorderer Teil des Sulcus intraparietalis (2v); Sulcus centralis (3a; c); Kortex parietalis inferior (7); parieto-insulär vestibulärer Kortex (PIVC); Sulcus intraparietalis (ip); laterale sylvianische Furche (I); Sulcus temporalis superior (ts); Ncl. trochlearis (IV); Ncl. oculomotorius (III), Ncl. abducens (VI); Nuclei vestibulares (VIII); interstitieller Nucleus von Cajal (INC); rostraler interstitieller Nucleus des MLF (riMLF); vestibulo-thalamische Subkerne (Vim, Vce).

1.7.2 Auswirkung zentral-vestibulärer Läsionen auf das SVV-Verhalten

In zahlreichen Studien wurde bereits nach Kortexstrukturen gesucht, deren Läsionen mit zentral- und peripher-vestibulären Störungen einher gehen und eine veränderte Wahrnehmung der vertikalen Raumachse verursachen. Für die vorliegende Arbeit sind nur zentral-vestibuläre Läsionen von Relevanz, weshalb nicht weiter auf periphere Störungen eingegangen wird.

Subkortikale Läsionen

Die SVV verhält sich bei zentral-vestibulären Störungen des Hirnstamms je nach Lokalisation unterschiedlich. Läsionen caudal der oberen Pons, unterhalb der gravizeptiven Pyramidenbahnkreuzung verursachen eine ipsiläsionale SVV-Neigung (Dieterich, 2007; Dieterich und Brandt, 1993a; Bender und Jung, 1948), etwa bei ponto-medullären Läsionen mit Involvierung des medialen und superioren Vestibulariskerns (Brandt, 1999a) und bei lateral-medullären Läsionen (Dieterich et al, 2005b, 1992b, Brandt und Dieterich, 1987). Befinden sich die Läsionen rostral der oberen Pons, so führt dies zu einer kontraläsionalen Abweichung der SVV (Halmagyi et al, 1994; Dieterich und Brandt, 1993a). Verantwortlich dafür sind unilaterale ponto-mesencephalische Läsionen (Brandt und Dieterich, 1994a; Halmagyi et al, 1990) gekreuzter gravizeptiver Bahnen zwischen dem Vestibulariskern und dem kontralateralen INC (Dieterich und Brandt, 1992a) sowie Schäden rostraler Mittelhirn-Integrationszentren, dem INC und riMdLF (Brandt, 1999a; Brandt et al, 1994a, 1994b). Zwergal und Kollegen (2008) fanden isolierte ipsilaterale SVV-Deviations bei Patienten mit akuten unilateralen antero-medialen pontomesencephalischen Infarkten, deren Überlappungsgebiet im Bereich des Lemniscus medialis lag.

Im Thalamus wird zwischen zwei Gebieten mit differentem SVV-Verhalten unterschieden. Läsionen des posterolateralen Thalamus, der die vestibulo-thalamischen Subkerne (Vim, Vci, Vce, Dc) involviert, zeigen sowohl kontra- als auch ipsiläsionale SVV-Verkippen (Dieterich, 2007; Dieterich et al, 2005a; Brandt, 1999a). Paramediane Thalamusläsionen gehen mit einer kontraläsionalen SVV-Abweichung einher, wenn der INC und der riMdLF im rostralen Mittel-

hirn geschädigt sind (Brandt und Dieterich, 1994a; Dieterich und Brandt 1993b; Halmagyi et al, 1990).

Ähnlich verhält es sich bei Läsionen des Zerebellums. So beobachtet man eine SVV-Neigung zur Gegenseite bei Läsionen des Nodulus und des Nucleus dentatus sowie ipsiläsionale SVV-Deviationen nach Infarkten des Stromgebiets der Arteria cerebellaris posterior inferior (Kim et al, 2009) und bei Läsionen des Lobulus biventer, des Pedunculus cerebellaris medius, der Tonsille und dem Lobulus semilunaris inferior (Baier et al, 2008). Friedmann (1970) hingegen findet keinen Zusammenhang einer geneigten SVV mit zerebellären Läsionen.

Kortikale Läsionen

Nach unilateralen Läsionen kortikaler Areale wird häufiger eine kontraläsionale SVV-Abweichung beobachtet (Barra et al, 2010, 2009; Saj et al, 2006; Bonan et al, 2005; Yelnik et al, 2002; Friedmann, 1970), doch herrscht keine Einigkeit hinsichtlich einer für die Läsionslokalisierung charakteristischen SVV-Neigungsrichtung. Auf der Suche nach kortikalen Läsionsgebieten, die mit einem vertikalen Raumwahrnehmungsdefizit einhergehen, finden einige Studien größtenteils SVV-Deviationen zur Gegenseite der Schädigung nach Infarkten der Arteria cerebri media (Pérennou et al, 2008; Brandt et al, 1999b), bei Läsionen des vestibulären Kortex (Saj et al, 2005; Brandt, 1999a) – insbesondere des PIVC (Bonan et al, 2006a; Dieterich et al, 2003; Karnath et al, 2000; Brandt und Dieterich, 1994a) – sowie bei Läsionen der temporo-parietalen Übergangsregion (Bonan et al, 2007). Während Friedmann (1970) keine signifikante SVV-Abweichung nach kortikalen Verletzungen feststellt, berichten Bender und Jung (1948) über kontraläsionale SVV-Deviationen bei Kriegsveteranen mit frontalen und parietalen Kortexschädigungen, jedoch nicht bei Läsionen der temporalen und okzipitalen Gehirnregion.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien nahmen bislang nur wenige eine differenzierte, topographische Analyse kritischer, kortikaler Läsionsareale vor, die bei Schlaganfallpatienten mit einer pathologischen SVV einhergehen.

Brandt und Kollegen (1994b) untersuchten 26 Patienten nach unilateralem supratentoriellen Infarkt der mittleren Zerebralarterie zuerst auf das Vorliegen einer

pathologischen SVV und analysierten anschließend in getrennten Gruppen Infarktgebiete der Patienten mit pathologischen und normalen SVV-Werten auf die Involvierung bekannter vestibulärer Kortex-Gebiete (Vgl. Kapitel 1.7.1 Vestibuläre gravizeptive Bahnen vom Vestibularorgan zum vestibulären Kortex). Die MRT- und CT-Bilder beider Patientengruppen mit klar begrenzten Infarktgebieten wurden dazu auf den als anatomische Referenz des menschlichen Gehirns dienenden Atlas von Duvernoy projiziert und ergaben eine deutlich stärkere Überlappung der Läsionsgebiete von Patienten mit krankhaft abweichender SVV im PIVC, der tiefen Inselregion und dem STG, die bei den Läsionsarealen der Patienten mit normaler SVV hingegen ausgespart blieben. Yelnik und Kollegen (2002) zeigten in ihrer Studie mit 40 hemisphärischen Schlaganfallpatienten ein ähnliches Vorgehen mit dem besonderen Augenmerk auf die Beteiligung vestibulärer Kortex-Regionen in den geschädigten Infarktarealen der Patienten mit deutlicher SVV-Verkipfung. In der Gesamtanalyse aller Schlaganfallpatienten fanden sie jedoch keinen signifikanten Unterschied im SVV-Verhalten der Patienten mit Beteiligung vestibulärer Kortexgebiete und derer, die keine Involvierung dieser Region vorwiesen. Barra und seine Mitarbeiter (2010) analysierten die Läsionsfläche von 14 links- und rechtshemisphärischen Schlaganfallpatienten mit pathologischen SVV-Werten nach Subtraktion der Läsionsfläche von 9 Patienten ohne gestörter Vertikalwahrnehmung, woraus die Inselrinde und deren benachbarten Umgebungsstrukturen als kritische Regionen resultierten. Darling und seine Mitarbeiter (2003) eruierten die Rolle des Lobus parietalis posterior (PPL) in der Vertikalperzeption. Anhand einer stufenweise multiplen Regressionsanalyse prüfen sie das Verhältnis von Wahrnehmungsfehlern und der Lokalisation und Größe der Gehirnschädigungen von 17 Patienten mit chronischen unilateralen Läsionen des PPL und 8 Patienten mit Läsionen außerhalb dieses Gehirnareals. Mit zunehmender Läsionsgröße des PPL und des Gyrus temporalis posterior superior wuchsen die Fehler in der Vertikalwahrnehmung dieser Patienten.

Ein einheitliches anatomisches Korrelat für eine pathologische SVV auf Kortexebene geht aus der Vielzahl unterschiedlicher Studienergebnisse bislang nicht hervor. Die Aussagekraft vergangener Läsionsuntersuchungen ist trotz

vielfältigem Vorgehen limitiert, da die Analysen häufig mit längerem Zeitabstand zum Läsionsgeschehen durchgeführt wurden, sie das SVV-Verhalten nach links- und rechtshemisphärischen Läsionen nicht getrennt berücksichtigten oder ihre Analyse auf den PIVC beschränkten. Zudem fehlt ein statistisch geprüfter Bezug der SVV-Symptomatik zu den vermeintlich kritischen, kortikalen Läsionsregionen. Diese Faktoren sollen in der vorliegenden Arbeit durch den Einsatz der bei der SVV-Untersuchung erstmals angewandten Methode eines voxelbasierten Läsions-Verhaltensmappings (VLBM) berücksichtigt werden. Die VLBM-Analysemethode bietet erstmals die Möglichkeit, den statistischen Zusammenhang einzelner Voxel distinkter Läsionen mit dem Ausmaß der Symptomatik einer verkippten, visuellen Vertikalwahrnehmung nach akuten unilateralen Gehirnschädigungen zuverlässig zu evaluieren.

1.8 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der in der Einleitung dargestellten Gegebenheiten ergeben sich für diese Arbeit folgende Fragestellungen:

- Innerhalb welchen SVV-Spektrums gilt die Abweichung der SVV von der wahren Vertikalen bei Gesunden als „normal“?
- Besteht ein Zusammenhang der SVV mit dem simultanen Auftreten eines Neglekts, einer Hemiparese und einer Aphasie?
- Wie verhält sich die subjektive visuelle Vertikale bei links- und rechtshemisphärisch geschädigten Schlaganfallpatienten hinsichtlich ihrer Abweichungsrichtung und in Bezug auf die Läsionsseite und Größe der Hirnschädigung?
- Gibt es ein anatomisches Korrelat, dessen Läsion eine pathologische SVV bedingt?

Diese Studie untersucht das SVV-Verhalten von Gesunden und Schlaganfallpatienten unter Betrachtung der oben formulierten Fragestellung. Anhand anatomischer Daten von hirngeschädigten Patienten mit bekannten SVV-Werten wird getrennt für links- und rechtshemisphärische Läsionen ein voxelbasiertes Läsionsverhaltens-Mapping durchgeführt und ein anatomisches Korrelat der visuellen Vertikalwahrnehmungsstörung berechnet. Die Erkenntnisse aus der

Verhaltensuntersuchung und der Läsionsanalyse tragen zu einem besseren Verständnis der für diese Störung verantwortlichen Mechanismen involvierter Gehirnregionen und möglicher Einflussfaktoren bei. Sie ermöglichen die Optimierung von Rehabilitationsstrategien und damit eine Erhöhung der Lebensqualität von Patienten mit einem Wahrnehmungsdefizit der SVV.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es, durch neuropsychologische Untersuchungen und der Durchführung einer Läsionsanalyse von Schlaganfallpatienten mit und ohne pathologischer SVV-Neigung, ein anatomisches Korrelat für dieses neuropsychologische Phänomen zu finden. Dabei gilt es zu analysieren, inwiefern die Richtung der SVV-Abweichung mit der Läsionsseite, dem Läsionsort und dessen Größe korreliert und ob innerhalb des klinischen Symptoms einer Hemiparese und speziell dem Vorhandensein weiterer neuropsychologischer Störungen wie dem Neglekt und der Aphasie ein Zusammenhang gefunden werden kann. Hierfür muss zunächst aus der Untersuchung einer größeren Stichprobe gesunder Kontrollprobanden ein SVV-Normwert definiert werden, innerhalb dessen eine Abweichung von der objektiven Vertikalen noch als „normal“ angesehen werden kann.

2.2 Darstellung der Stichproben

Das Probandenkollektiv setzte sich aus einer Gruppe neurologischer Schlaganfallpatienten mit links- oder rechtshemisphärischen kortikalen Hirnschädigungen und einer altersentsprechenden Kontrollgruppe neurologisch gesunder Probanden zusammen. Die hirngeschädigten Patienten und neurologisch gesunden Probanden wurden in den Universitätskliniken Tübingen und Mainz rekrutiert. Nach einer ausführlichen Aufklärung über das Studienvorhaben und dessen Durchführung gaben alle Probanden ihre schriftliche Einverständniserklärung gemäß der Deklaration von Helsinki (1964) zur Teilnahme an der Studie ab.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl neurologisch gesunder Probanden schloss Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 90 Jahren ein, die in die Studienteilnahme einwilligten. Probanden mit hirngeschädigten Erkrankungen wie etwa Demenzen, Hirntumoren und Hirninsulten wurden ebenso von der Studienteilnahme ausgeschlossen wie diejenigen mit vestibulären Störungen (Tinnitus, Schwindelerkrankungen) und Hemianopsien. Auch Probanden mit Kopfschmerz- und Migräneleiden (Asai et

al, 2009) sowie nicht korrigierbaren Augenerkrankungen, symptomatischen Halswirbelsäulen-Syndromen und mit aktueller Einnahme zentral beeinträchtigender Medikamente, unterlagen den Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme.

Bei der Stichprobenauswahl der Schlaganfallpatienten wurden nur diejenigen mit neu aufgetretenen unilateralen kortikalen ischämischen und hämorrhagischen Hirnläsionen berücksichtigt. Die Schädigung des Gehirns musste durch ein bildgebendes Verfahren nachgewiesen sein. Die Patienten sollten in der Lage sein, die Studiendurchführung zu verstehen und auszuführen. Schlaganfallpatienten ohne weitere neurologische Erkrankungen, die im Alter zwischen 18 und 90 Jahren waren und die Fähigkeit zur Abgabe der Einverständniserklärung besaßen, wurden in die Studie eingeschlossen. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit früher stattgehabten Hirnläsionen, Tumorleiden und bilateralen Hirnläsionen. Degenerative und infektiöse Erkrankungen des Zentralen Nervensystems, psychiatrische Auffälligkeiten im Sinne von Psychosen und kognitiven Beeinträchtigungen, sowie das Vorliegen nicht korrigierbarer Sehbeeinträchtigungen (Glaukom, Skotome, Doppelbilder et cetera) bildeten weitere Ausschlusskriterien.

2.2.2 Probandenkollektiv und demographische Daten

Neurologisch gesunde Probanden

Es wurde eine Stichprobengröße (N) von insgesamt N = 205 gesunden Probanden rekrutiert, von denen nachträglich 12 Probanden von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, weil sie in der Vertikal-Einstellung einzelner SVV-Messdurchläufe große Wertschwankungen mit Standardabweichungen größer 4 aufwiesen. Es war anzunehmen, dass diese enorme Wertinkonsistenz beim SVV-Test auf eine mangelnde Teilnahme-Compliance zurückzuführen war. Somit betrug die Größe der Stichprobe Gesunder N = 193 mit einer nahezu ausgeglichenen Geschlechtsverteilung von 95 männlichen (m) und 98 weiblichen (w) Probanden. Das mittlere Alter der gesunden Kontrollen entsprach 60 Jahre (Standardabweichung (s) = 12,4; Range: 21 bis 87 Jahre). Von den Kontrollprobanden waren 83 Patienten der Orthopädie, 21 Patienten der Urologie

und ein neurologischer Patient mit lumbalem Bandscheibenprolaps in der Universitätsklinik Tübingen. Die 88 gesunden Probanden aus Mainz waren Besucher des Mainzer Universitätsklinikums und Angehörige der Untersucher. Weitere Angaben demographischer Daten des gesunden Probandenkollektivs sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Demographische Daten, Visus und Händigkeit des Kontrollkollektivs.
Weiblich (w); männlich (m); rechtshändig (rh); linkshändig (lh); ambidext (ambi); Standardabweichung (s)

		Alle gesunden Probanden	Mainzer Probanden	Tübinger Probanden
Stichprobengröße (N)		193	88	105
Geschlecht (N)		98 w, 95 m	50 w, 38 m	48 w, 57 m
Alter (Jahre)	Mittelwert (s)	60 (12,4)	54 (12,9)	66 (8,5)
	Range	21 bis 87	21 bis 80	45 bis 87
Visus (%)	Mittelwert (s)	92 (13,3)	97 (5,5)	90 (14,4)
	Range	20 bis 100	75 bis 100	20 bis 100
	fehlende	58	58	0
Händigkeit (N)	rh, lh, ambi	181; 8; 3	85; 3; 0	96; 5; 3
	fehlend	1	0	1
Herkunft (N)	Gesunde	88	88	-
	Orthopädie	83	-	83
	Urologie	21	-	21
	Neurologie	1	-	1

Hirngeschädigte Probanden

Von ursprünglich 100 Schlaganfallpatienten wurde nach einer sorgfältigen Überprüfung der Erfüllung aller Eingangskriterien eine Stichprobengröße von N = 54 neurologischen Schlaganfallpatienten ausgewählt. Die übrigen 46 Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Grund dafür waren keine sichtbaren Läsionen in der Bildgebung, die Unfähigkeit zur Testung aufgrund von Sprachverständnisstörungen oder des schlechten Allgemeinzustandes. Von den ausgewählten 54 Probanden mit 34 männlichen und 20 weiblichen Patienten wiesen 51 einen ischämischen und 3 Patienten einen hämorrhagischen Hirninsult auf. Insgesamt ergab sich eine Zahl von 32 rechtshemisphärischen und 22 linkshemisphärischen Läsionen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs.
 Weiblich (w); männlich (m); rechtshändig (rh); linkshändig (lh); ambidext (ambi); Standardabweichung (s)

	Alle Patienten	Linkshemisphärische Läsion	Rechtshemisphärische Läsion
Stichprobengröße (N)	54	22	32
Geschlecht (N)	20 w, 34 m	4 w, 18 m	16 w, 16
Alter (Jahre)	Mittelwert (s) Range	62 (18,2) 19 bis 84	59 (17,3) 18 bis 83
Visus (%)	Mittelwert (s) Range fehlende (N)	83 (16,5) 40 bis 100 1	88 (18,0) 25 bis 100 3
Händigkeit (N)	rh; lh; ambi fehlend	18; 2; 2 0	28; 3; 0 1
Ätiologie (N)	Ischämie; Hämorrhagie	21; 1	30; 2
Neglekt (N/%)	positiv	2 / 9%	12 / 38%
CoC-Wert	Mittelwert (s) Range	0,06 (0,2) -0,14 bis 0,81	0,11 (0,2) -0,07 bis 0,81
Aphasie (N/%)	positiv fehlend (N)	12 / 23% 1	2 / 6% 1
Hemiparese (N/%)	positiv	17 / 77%	23 / 72%

Im Durchschnitt betrug das Alter der Apoplexpatienten 61 Jahre ($s = 17,6$; Range: 18 bis 84 Jahre). Bei 14 Schlaganfallpatienten trat gleichzeitig ein Neglekt auf, 12 Patienten litten an einer aphasischen Störung und 40 Patienten zeigten eine motorische Hemiparese in Form einer deutlichen halbseitigen Kraftminderung. Weitere Angaben zu den demographischen Daten und klinischen Symptomen der hirngeschädigten Probanden sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Vom Patientenkollektiv wiesen 19 Probanden ($m = 14$, $w = 5$) eine pathologische SVV-Abweichung auf, da ihre SVV-Werte außerhalb des zuvor von Gesunden definierten Normwertes lagen (siehe Kapitel 3.1 SVV-Testergebnisse der gesunden Kontrollgruppe). Außer einem Probanden mit hämorrhagischem Insult wiesen alle einen ischämischen Infarkt auf, 6 Patienten hatten linkshemisphärische und 13 Teilnehmer rechtshemisphärische Hirnschädigungen. Ihr mittleres Alter lag mit 64 Jahren ($s = 5,2$; Range: 29 bis 82 Jahre) über dem der gesamten Patientengruppe. 14 Patienten mit einer pathologischen SVV-Deviation zeigten auch gleichzeitig Symptome einer Hemiparese, 12 hatten einen Neglekt und 4 eine Aphasie. Demographische Daten und klinische Symptome der Patienten mit pathologischer SVV-Deviation sind Tabelle 3 zu entnehmen.

35 Probanden hatten SVV-Werte innerhalb des als normal definierten SVV-Bereichs. Von ihnen wiesen 16 Patienten links- und 19 rechtshemisphärische Läsionen auf, 2 davon waren hämorrhagische und 33 ischämische Insulte. Im Durchschnitt betrug das Alter dieser Probanden 58 Jahre ($s = 19,9$; Range: 18 bis 84 Jahre). Einen Neglekt wiesen 2 Patienten auf, 8 eine Aphasie und 26 eine Hemiparese. Die weiteren Angaben zu demographischen Daten der Patientengruppe ohne pathologische SVV-Deviation sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Demographische und klinische Daten von Patienten mit pathologischen und normalen SVV-Werten. Weiblich (w); männlich (m); rechtshändig (rh); linkshändig (lh); ambidext (ambi); Standardabweichung (s)

		Pathologische SVV	Normale SVV
Stichprobengröße (N/%)		19 / 35%	35 / 65%
Geschlecht (N)		5 w, 14 m	15 w, 20 m
Alter (Jahre)	Mittelwert (s)	64 (5,2)	58 (19,9)
	Range	29 bis 82	18 bis 84
Visus (%)	Mittelwert (s)	91 (10,0)	83,18 (19,8)
	Range	70 bis 100	25 bis 100
	fehlende (N)	2	2
Händigkeit (N)	rh; lh; ambi	15; 2, 2	31; 3; 0
	fehlend	0	1
Ätiologie (N)	Ischämie; Hämorrhagie	18; 1	33; 2
Neglekt (N/%)	positiv	12 / 63%	2 / 6%
CoC-Wert	Mittelwert (s)	0,15 (0,2)	0,01 (0,1)
	Range	-0,14 bis 0,81	-0,09 bis 0,16
Aphasie (N/%)	positiv	4 / 21%	8 / 24%
	fehlend (N)	0	1
Hemiparese (N/%)	positiv	14 / 74%	26 / 74%

2.3 Studiendesign

2.3.1 Studienaufbau

Zur Definition eines SVV-Normwertes wurden im Zeitraum von Mai 2007 bis November 2009 die Daten einer repräsentativen Stichprobengröße von vestibulär und neurologisch gesunden Kontrollprobanden erhoben und deren SVV-Werte gemessen.

Der zweite Studienteil beinhaltete die Erhebung demographischer Daten und klinischer Symptome sowie eine Untersuchung des SVV-Spektrums einer Gruppe von Schlaganfallpatienten mit neu aufgetretenen unilateralen kortikalen Hirnläsionen im Zeitraum von Mai 2007 bis Dezember 2010. Zusätzlich wurde die Patientengruppe auf das Vorhandensein eines Neglekts, einer Aphasie und einer Hemiparese getestet und zur Bestimmung der Läsionslokalisation und deren Größe einer Magnetresonanztomographie (MRT) unterzogen. Mittels ei-

ner voxelbasierten Läsions-Verhaltensabbildung (VLBM) wurde bei allen Patienten eine Läsionsanalyse durchgeführt. Diese ermöglichte eine genaue Untersuchung beteiligter Kortex-Regionen, welche in Assoziation mit einer pathologisch verkippten SVV standen. Aus den SVV-Werten Gesunder Probanden wurde nun ein SVV-Normwert (Mittelwert +/- 2 s) ermittelt, anhand dessen eine klinische Einteilung der SVV-Werte von Schlaganfallpatienten mit einer pathologischen und nicht pathologischen SVV-Deviation erfolgen konnte. Innerhalb des Patientenkollektivs dienten die Probanden mit normalen SVV-Werten als Vergleichsgruppe. Die Probanden mit links- oder rechtshemisphärischen Gehirnschädigungen dienten der Analyse von Zusammenhängen zwischen dem Auftreten einer pathologischen SVV, deren Abweichungsrichtung und Läsionsgröße sowie der Korrelation mit weiteren neuropsychologischen Störungen. Das Studienvorhaben wurde nach Vorlage bei der Ethikkommission der Universität Tübingen durch ein Votum der Kommissionsmitglieder genehmigt.

2.3.2 Methodendurchführung

Verhaltensuntersuchung

Die Händigkeit aller Studienteilnehmer wurde mit dem Edinburghs Händigkeitinventar von Oldfield (1971) erhoben. Dazu trugen die Probanden auf einem Fragebogen die präferiert eingesetzte Hand in Form von jeweils 1 bis 3 Pluszeichen für 10 verschiedene Tätigkeiten wie Zähneputzen, Schreiben und Werfen ein. Anschließend wurde aus der jeweiligen Anzahl der Pluszeichen n_{ri} für Rechtsantworten und n_{li} für Linksantworten ($1 \leq i \leq 10$) ein Lateralitätsquotient (L.Q.) nach Oldfield wie folgt gebildet:

$$\frac{(\sum n_{ri} - \sum n_{li}) \times 100}{\sum n_{ri} + \sum n_{li}}$$

Ein L.Q. von +100 entsprach dabei einem konsistenten Rechtshänder, -100 einem konsistenten Linkshänder.

Der Visus wurde mittels einer Sehproben pocketcard (© 2002-2008 Börm Bruckmeier Verlag, 82031 Grünwald) binokular bestimmt, wobei nach Ablesen der Zahlenfolge der kleinste Wert 5% und der höchste 100% betragen konnte. In der Gruppe der Apoplexpatienten fanden zusätzliche Untersuchungen statt.

Mittels einer standardisierten neurologischen Konfrontationstechnik wurden die Schlaganfallpatienten auf Gesichtsfelddefekte hin untersucht.

Zudem wurden die Patienten in einer klinischen Prüfung auf eine visuelle Extinktion getestet. Als Stimulus wurden dazu Bewegungen des linken und/oder rechten Zeigefingers vom Untersucher in der linken und/oder rechten Gesichtsfeldhälfte des Patienten präsentiert. Die Präsentation von 10 bilateralen und 10 unilateralen Stimuli auf jeder Seite erfolgte in einer pseudorandomisierten Reihenfolge. Erkannte der Patient mehr als 90% der unilateralen Stimuli auf jeder Seite korrekt, nahm aber einer der beiden Stimuli während der bilateralen Stimulation in mehr als 50% der Versuche nicht wahr, so lag eine Extinktion vor.

Zur Ermittlung der Neglekt-Symptomatik wurde der „Bells test“ (Gauthier et al, 1989) durchgeführt. Hierbei befanden sich auf einem horizontal orientierten 21 x 29,7 cm großen weißen DIN A4-Blatt 35 verteilte Glocken mit jeweils 5 Glocken pro Spalte unter einer Vielzahl verschiedener schwarz gedruckter Objekte, zum Beispiel Pferde, Autos, Schlüssel, Bäume (siehe Kapitel 7.2 Abb. 15). Der Patient wurde angeleitet, alle auf dem Blatt befindlichen Glocken zu suchen und zu markieren. Das Ergebnis des „Bells tests“ wurde durch die Kalkulation eines Scores für den „Center of Cancellations“ (CoC) nach Rorden und Karnath (2010) unter Verwendung der Software www.mricron.com/cancel/ überprüft. Das Programm kalkuliert eine mittlere horizontale Verteilung der markierten Glocken und setzt ein Zentrum innerhalb der gehäuften Glockenverteilung in Pixel-Einheiten fest. Die mittlere horizontale Koordinate entspricht dem CoC-Score, der die Schwere des bestehenden Neglekts gewichtet. Rechtshemisphärisch geschädigte Probanden mit einem CoC-Wert größer 0,081 bzw. links-hemisphärisch geschädigte Patienten mit einem Wert kleiner -0,086 wurden als Neglektpatienten eingestuft (Suchan et al, 2012).

Zeichen einer Aphasie wurden durch eine kurze klinische Prüfung der sprachlichen Funktion ermittelt.

Die Hemiparese wurde anhand des Arm- und Beinhalteversuchs sowie einer Prüfung der Kraftgrade zwischen 0 (keine Bewegung) und 5 (volle Kraft) an allen Extremitäten untersucht. Zeigten die Patienten dabei Defizite und Asymmetrien in ihren Bewegungsabläufen, Kraftminderungen innerhalb der Kraftgrade 0

bis 4, ein unilaterales Absinken oder eine Pronationstendenz während des Halteversuchs, so wurde das Vorliegen einer Hemiparese diagnostiziert.

SVV-Test

Den wichtigsten Teil der Untersuchung stellte die Erhebung der subjektiven visuellen Vertikalen aller Studienteilnehmer mit dem SVV-Test dar (Dieterich 2007; Schmidt et al, 2002; Hamann, 1997; Dieterich und Brandt, 1992a, 1993a; Friedmann, 1970). Dieser Test wurde sowohl in der Patientengruppe als auch in der gesunden Kontrollgruppe unter denselben Messbedingungen und an demselben Gerät durchgeführt. Die Messapparatur wurde zuvor für den Einsatz in dieser Studie von der Universitätsklinik Mainz entwickelt (siehe Abb. 2a und b). Ein Exemplar des Geräts befand sich zur Datenerhebung im Gebrauch der Universitätsklinik Tübingen und ein zweites Exemplar in der Universitätsklinik Mainz. Um Unterschiede während den Messungen an beiden Orten zu minimieren, wurden die Apparaturen nach jeweils der Hälfte der untersuchten Probanden in Tübingen und Mainz getauscht.

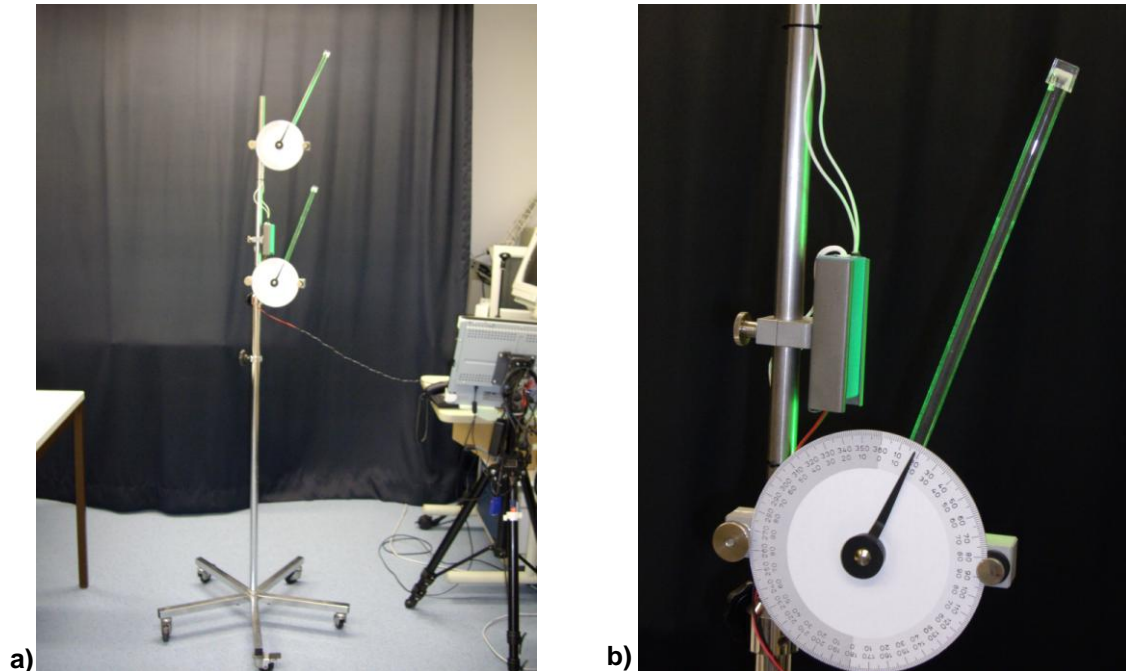


Abb. 2a und b: a) Mobile SVV-Messapparatur. b) Drehscheibe mit visueller Gradeinteilung auf der Rückseite des Leuchtstabs.

Die Apparatur bestand aus einer durch Fußrollen fahrbaren und feststellbaren Stange mit einer Gesamthöhe von 180 cm, an der in zwei verschiedenen Höhen zwei manuell rotierbare Leuchtstäbe befestigt waren. Die Vorderseite der Metallstange wurde mit einem schwarzen Klebeband abgedunkelt, so dass sich der Proband während des Tests nicht an der Stange orientieren konnte. Der untere, für den SVV-Test verwendete Leuchtstab befand sich auf einer Höhe von 155 cm. Die Länge beider Leuchtstäbe betrug jeweils 29,5 cm, Weite und Tiefe jeweils 1 cm. Beide Stäbe konnten separat voneinander manuell an einem Drehknopf auf der Vorderseite der Befestigungsstange um 360° in der Frontalebene gedreht werden. Auf der Rückseite der Stange befand sich an jedem Leuchtstab eine Drehscheibe mit Gradeinteilung, die dem Untersucher die aktuelle Position des Leuchtstabes auf 1° genau anzeigte (siehe Abb. 2b). Durch Stromanschluss des Gerätes leuchteten die Stäbe in grünem Licht, so dass der Proband im Dunkeln nur das grün fluoreszierende Licht der Stäbe als zwei Leuchtlinien sah. Zur Kontrolle der vertikalen Leuchtstabstellung bei 0° wurde eine Wasserwaage verwendet.

Der Proband saß während der Testung der subjektiven visuellen Vertikalen in aufrechter Körperhaltung auf einem Stuhl in 1,5 Meter Abstand vom Gerät, so dass er den unteren Leuchtstab zentral vor sich auf Augenhöhe eingestellt hatte. Patienten, die bettlägerig waren, saßen dabei in aufrechter Körperhaltung im Bett. Während des Versuchs wurden die Teilnehmer angewiesen, ihre Körper- und Kopfposition aufrecht zu halten. Um andere vertikale Raumeindrücke auszuschalten wurde der Raum dabei so gut wie möglich abgedunkelt und dem Proband eine spezielle Schweißbrille (ATHERMAL® GSF 166 DIN) aufgesetzt. Diese wurde während der gesamten Versuchsdurchführung aufbehalten. Der obere Leuchtstab wurde mittels eines Papprohres abgedeckt, damit der Proband nur den unteren fluoreszierenden Leuchtstab binokular in Augenhöhe vor sich sehen konnte (siehe Abb. 3a und b).

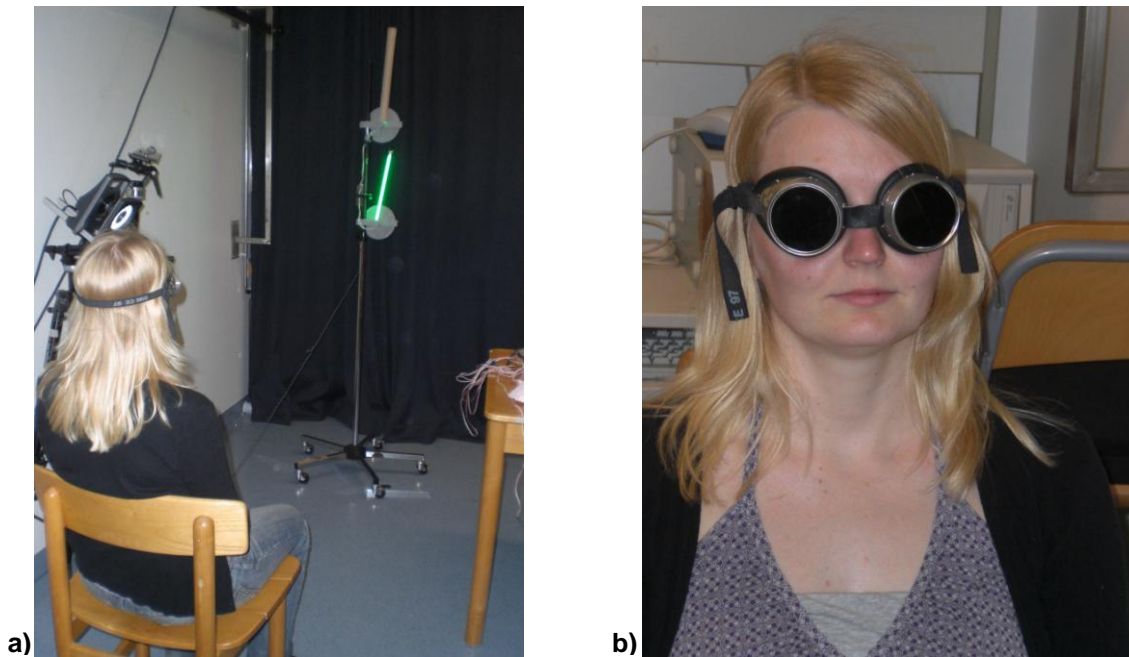


Abb. 3a und b: a) Messaufbau des SVV-Tests mit abgedecktem oberem Leuchtstab. b) Probandin mit Dunkelbrille.

Der Versuchsleiter stand während des SVV-Tests hinter dem Gerät und brachte den unteren Leuchtstab in eine der 6 vorgegebenen Ausgangspositionen. Diese entsprachen 20° , 40° und 60° jeweils nach links und rechts von der Vertikalen in Frontalebene. Die Leuchtstabposition 0° entsprach der objektiven Vertikalen. Anschließend wurde der Proband aufgefordert, den Leuchtstab unter verbaler Anweisung an den Untersucher aus seiner zuvor eingestellten Position in die von ihm empfundene visuelle Vertikale zu bringen. Sobald sich der Stab in der vom Studienteilnehmer gewünschten Position befand, erteilte er dem Versuchsleiter ein Stoppsignal. Der Proband hatte die Möglichkeit, die eingestellte Position zu korrigieren. Nach jedem Durchgang las der Untersucher nun die Position des vom Studienteilnehmer eingestellten Stabes auf der Drehscheibe ab. Abweichungen vom Probanden aus nach links – gegen den Uhrzeigersinn – wurden mit negativem Vorzeichen bewertet, Abweichungen nach rechts – im Uhrzeigersinn – mit positivem Vorzeichen. Entsprechend wurde eine SVV-Deviation von linkshemisphärisch geschädigten Patienten zur ipsiläsionalen Seite mit einem negativen Vorzeichen versehen, zur kontraläsionalen Seite mit einem positiven Vorzeichen. Eine Abweichung der SVV bei rechtshemisphärisch läsierten Patienten zur ipsiläsionalen Seite wurde analog mit einem positiven

Vorzeichen versehen, zur kontraläsionalen Seite mit einem negativen Vorzeichen.

Nach jedem Durchgang wurde der Proband angewiesen, die Augen zu schließen. Währenddessen stellte der Untersucher eine neue Ausgangsposition des oberen Leuchtstabes ein und die Versuchsdurchführung begann von Neuem. Die SVV-Werte wurden mit insgesamt 12 Durchläufen bestimmt, bei denen die 6 Ausgangspositionen des Stabes je zwei Mal in randomisierter Reihenfolge gemessen wurden. Der SVV-Mittelwert wurde im SVV-Test aus den 12 Einzelmesswerten gebildet und in visuellen Gradeinheiten (°) angegeben.

Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Auftreten der Gehirnschädigung und der Erhebung der SVV-Werte (TSL SVV) der Patientengruppe betrug im Mittel (M) 5,74 Tage (d) (s = 2,7; Range: 1 bis 16 d).

MRT und Läsionsanalyse

In Kooperation mit der Neuroradiologie der Universitätskliniken Tübingen und Mainz wurden von allen Schlaganfallpatienten dieser Studie kraniale MRT-Bilder zur Darstellung der Gehirnläsion in AC-PC Orientierung angefertigt. Anhand dieser Bilder wurde die betroffene Hemisphärenseite des Patientenkollektivs identifiziert und eine ätiologische Einteilung nach ischämisch oder hämorrhagisch bedingten akuten Kortexläsionen vorgenommen.

Bei der Sammlung anatomischer Daten der Apoplexpatienten wurden zwei verschiedene MR-Sequenzen verwendet. Bei Patienten, von denen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Auftreten der Infarkt-Symptomatik eine Bildgebung angefertigt werden konnte, wurde ein diffusionsgewichtetes MRT durchgeführt. War erst nach Überschreiten der ersten 48 Stunden ein kraniales MRT möglich, so wurde die Gehirnläsion der Patienten mit einem T2-gewichteten MRT in FLAIR-Sequenz (FLAIR: fluid-attenuated inversion-recovery) dargestellt (Karnath et al, 2004). Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Auftreten des Schlaganfalls und der Bildgebung (TSL MR), die in dieser Studie herangezogen wurde, betrug 4,70 Tage (s = 2,4; Range: 0 bis 12 d).

Zur Feststellung der Lokalisation geschädigter Infarktareale wurde die MRICron-Software (www.mricron.com) nach Rorden et al (2007b) verwendet. Die Abgrenzung des Läsionsgebietes erfolgte durch die Umzeichnung des geschädig-

ten Bereichs in der entsprechenden MRT-Aufnahme. Anschließend wurden der Umriss des Läsionsareals und das MRT-Bild mit Hilfe des Normalisierungs-Algorithmus von SPM5 (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) in einem stereotaktischen Bereich abgebildet. Zur Ermittlung der Transformationsparameter wurde von einer „cost-function-Maskierung“ nach Brett et al (2001) Gebrauch gemacht.

Um den statistischen Zusammenhang zwischen der Läsionslokalisierung und der pathologischen SVV-Verkipfung bewerten zu können, wurde ein voxelbasiertes Läsions-Verhaltensmapping (VLBM-Analyse) mit statistischem T-Test angewandt. Die VLBM-Analyse ist in die MRICron-Software (www.mricron.com) nach Rorden et al (2007a) implementiert. Zur Zuordnung des statistischen Abbilds zu den Strukturen grauer Substanz wurde es mit dem AAL-Atlas (Tzourio-Mazoyer et al, 2002) in MRICron überlagert. Danach wurden die entsprechenden MNI-Koordinaten der Läsionsgebiete mit den höchsten z-Werten und die Voxelteile beteiligter Kortexareale ermittelt. Unter Anwendung der MRICron-Software wurde die Anzahl der Kortexareale überlappender Voxel mit dem Läsionsmap determiniert. Die Läsionsanalyse wurde sowohl für die Studiengruppe links-hemisphärisch geschädigter als auch für die Gruppe rechtshemisphärisch geschädigter Schlaganfallpatienten separat durchgeführt.

2.3.3 Statistische Analyse und Berechnungen

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Computerprogramm „Statistical Package for Social Science“ (SPSS Inc., Version 17.0, Chicago, IL, USA). Je nach Qualität der Daten wurden in der deskriptiven Statistik von metrischen Daten Mittelwerte, Standardabweichungen und Ranges berechnet, von nominalen Daten die Häufigkeiten. Der Vergleich von Mittelwerten unabhängiger Stichproben mit metrischem Zielkriterium (zum Beispiel Alter, Visus) erfolgte mittels eines T-Tests. Die Gruppenvariablen der einzelnen Probandengruppen bestanden dabei zum einen aus der Kontroll- und Patientengruppe, den Patienten mit und ohne pathologischer SVV, sowie aus den Vergleichsgruppen links- und rechtshemisphärisch geschädigter Patienten jeweils mit normaler und pathologischer SVV-Verkipfung. Unverbundene nichtparametrische Stichproben nominaler Qualität (zum Beispiel Geschlecht, Händigkeit, Ätiologie) wurden in einer Kreuztabelle mit dem Chi²-Test auf signifikante Unterschiede geprüft, wo-

bei die abhängigen Variablen den Gruppenvariablen des T-Tests entsprachen. Bei der Datenauswertung wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gefordert. In der VLBM-Analyse kam der statistische T-Test zur Anwendung. Dieser wurde für jedes einzelne Voxel eines Läsionsgebietes durchgeführt und somit dessen signifikanter Einfluss auf die Verursachung einer pathologischen SVV-Abweichung geprüft. Dazu wurden nur absolute SVV-Werte jeweils für die Gruppe der links- und der rechtshemisphärisch läsierten Patienten herangezogen. Um eine hohe Übertragbarkeit der Aussagekraft dieser Analyse zu gewährleisten, wurde eine false discovery rate (FDR) von $p < 0,01$ vorausgesetzt.

3 ERGEBNISSE

3.1 SVV-Testergebnisse der gesunden Kontrollgruppe

Im SVV-Test mit $N = 193$ gesunden Kontrollprobanden, deren reale Werte zwischen $-2,9$ und $5,7^\circ$ lagen, ergab sich eine mittlere Abweichung der SVV von der wahren Vertikalen von $M = 0,17^\circ$ mit $s = 1,4$. Daraus ließ sich ein SVV-Normbereich ($M \pm 2 s$) von $-2,6$ bis $3,0^\circ$ festlegen, innerhalb dessen die SVV-Deviation als nicht pathologisch definiert wurde. Aus dem durchschnittlichen absoluten SVV-Wert $M = 0,99^\circ$ ($s = 1,0$; Range: 0 bis $5,7^\circ$) wurde ein Normbereich der SVV von -1 bis 3° ($M \pm 2 s$) ermittelt. Dieser diente der klinischen Einordnung reiner subjektiver Abweichungsbeträge von der objektiven Vertikalen bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen und innerhalb der Vergleichsgruppen links- und rechtshemisphärisch geschädigter Schlaganfallpatienten.

Die Ergebnisse des SVV-Tests Gesunder entsprachen annähernd den Ergebnissen der Metaanalyse (gewichtetes arithmetisches Mittel $GAM = 0,26^\circ$; Gesamtstandardabweichung $s_p = 1,16$) mit einem SVV-Normbereich von $-2,06$ bis $2,58^\circ$ (siehe Kapitel 7.1 Tabelle 8 und Kapitel 7.1.2 Ergebnis der Metaanalyse).

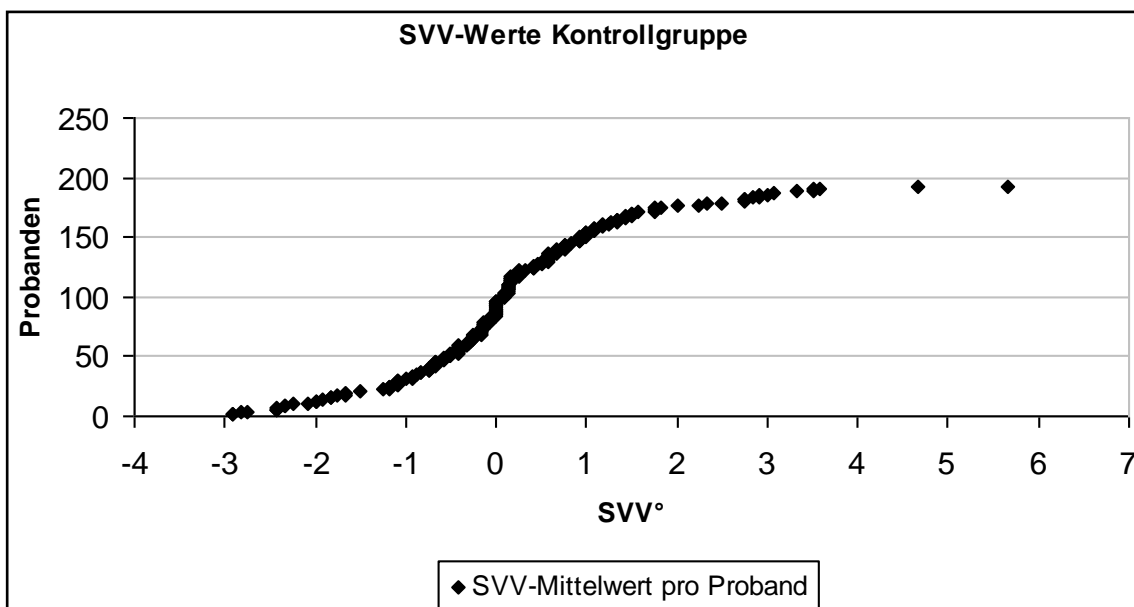


Abb. 4: Darstellung realer SVV-Mittelwerte von 193 gesunden Probanden im SVV-Test.

3.2 Ergebnisse der Schlaganfallpatienten

3.2.1 SVV-Testergebnisse der Patientengruppe

Der Mittelwert realer SVV-Werte des SVV-Experiments mit N = 54 Probanden betrug $M = -0,33^\circ$ ($s = 3,2$; Range: $-7,5$ bis $8,7^\circ$), der der absoluten SVV-Werte $M = 2,41^\circ$ ($s = 2,2$; Range: 0 bis $8,7^\circ$). Das mittlere Läsionsvolumen der Patientengruppe belief sich im Durchschnitt auf $M = 3,82\%$ der Hemisphäre ($s = 6,8\%$), wobei 100% einem Hemisphärenvolumen (Mittelwert aus links- und rechtshemisphärischem Volumen) von 675.310 Voxel entspricht.

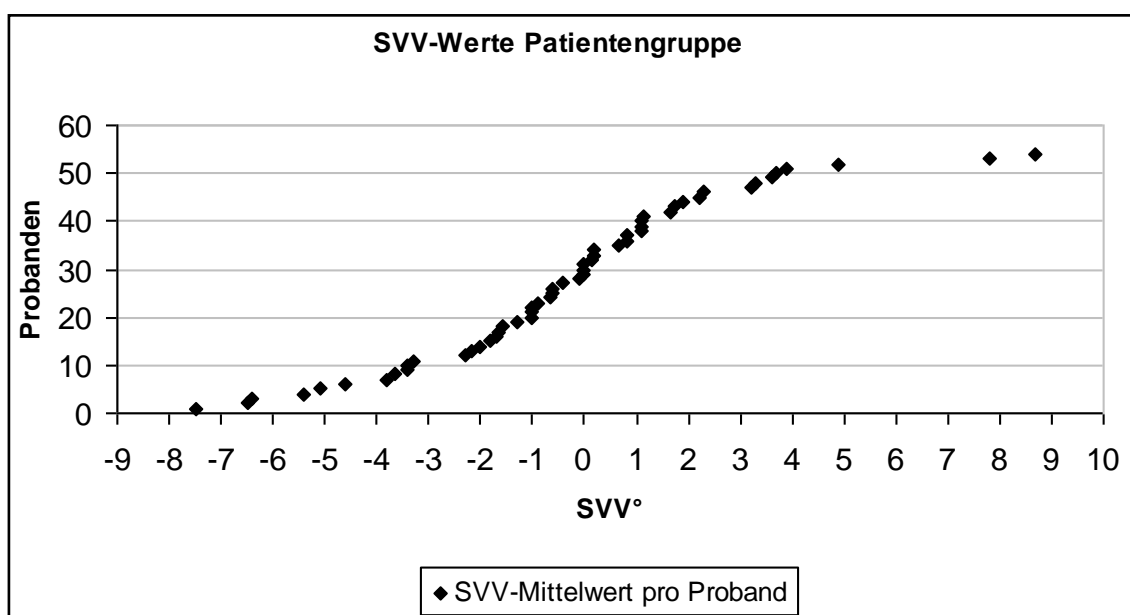


Abb. 5: Darstellung realer SVV-Mittelwerte von 54 Schlaganfallpatienten im SVV-Test.

3.2.2 Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe

Im statistischen Gruppenvergleich demographischer Daten der Patienten und Kontrollen zeigte sich ein signifikanter Unterschied im T-Test bezüglich des höheren Visus Gesunder ($T(df) = T(71,41) = 2,138$; $p = 0,036^*$), keinen signifikanten Unterschied im Alter ($T(68,31) = 0,129$; $p = 0,898$), beim Geschlecht ($\text{Chi}^2 = 3,193$, $df = 1,00$; $p = 0,074$) und bei der Händigkeit ($\text{Chi}^2 = 4,236$; $df = 3,00$; $p = 0,228$) im Chi²-Test. Im T-Test der absoluten SVV-Mittelwerte wiesen die Patienten einen signifikant höheren SVV-Wert auf als die gesunden Probanden ($T(59,38) = -4,69$; $p < 0,001^{**}$).

Tabelle 4: Gegenüberstellung demographischer Daten, Visus und Händigkeit der Patienten- und Kontrollgruppe sowie der durchschnittlichen SVV-Werte. Weiblich (w); männlich (m); rechtshändig (rh); linkshändig (lh); ambidext (ambi); Standardabweichung (s); *p<0,05; **p<0,01

		Patienten	Kontrollen
Stichprobengröße (N)		54	193
Geschlecht		20 w, 34 m	98 w, 95 m
Alter (Jahre)	Mittelwert (s)	61 (17,6)	60 (12,4)
	Range	18 bis 84	21 bis 87
Visus (%)*	Mittelwert (s)	86 (17,4)	92 (13,3)
	Range	25 bis 100	20 bis 100
	fehlende (N)	4	58
Händigkeit (N)	Rh; lh; ambi	46; 5; 2	181; 8; 3
	fehlende	1	1
reale SVV (Grad)	Mittelwert (s)	-0,33 (3,2)	0,17 (1,4)
	Range	-7,50 bis 8,70	-2,92 bis 5,67
	Mittelwert +/- 2 s		-2,6 bis 3
absolute SVV (Grad)**	Mittelwert (s)	2,41 (2,2)	0,99 (1,0)
	Range	0 bis 8,70	0 bis 5,67
	Mittelwert +/- 2 s		-1 bis 3

3.2.3 Vergleich der Patientengruppe mit normaler und pathologischer SVV-Abweichung

In der Gruppe der N = 35 Patienten, deren Werte innerhalb des SVV-Normbereichs lagen (vgl. Kapitel 3.1 SVV-Testergebnisse der gesunden Kontrollgruppe), zeigten N = 12 eine Verkippung der SVV in Richtung der Läsion und N = 21 eine Verkippung zur Gegenseite. Die mittleren SVV-Werte von 2 Patienten entsprachen der objektiven Vertikalen (0°). Das Läsionsvolumen betrug im Durchschnitt M = 2,15 % der Hemisphäre (s = 3,4 %). Im SVV-Test ergab sich eine mittlere Abweichung absoluter SVV-Werte von M = 1,08° (s = 0,7; Range: 0 bis 2,3 Grad). Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Auftreten der Läsion und der Durchführung des SVV-Tests (TSL=„time since lesion“ SVV) betrug M = 5,66 d (s = 2,1; Range: 1 bis 10 d), die mittlere Zeit zwischen dem Läsionsauftritt und dem Aufnahmetag der kraniellen Magnetresonanztomographie (TSL MR) betrug M = 5,54 d (s = 2,3; Range: 0 bis 12 d).

Die Patientengruppe N = 19 mit pathologischen SVV-Werten außerhalb des Normbereichs (siehe Kapitel 3.1 SVV-Testergebnisse der gesunden Kontrollgruppe) gliederte sich in 8 ipsi- und 11 kontraläsionale SVV-Abweichungen. Ihr mittleres Läsionsvolumen betrug $M = 6,89\%$ der Hemisphäre ($s = 10,0\%$) M . Der durchschnittliche absolute SVV-Wert belief sich auf $M = 4,85^\circ$ ($s = 1,7$; Range: 3,2 bis $8,7^\circ$). In dieser Patientengruppe ergab sich aus $N = 18$ eine mittlere TSL SVV von $M = 5,89$ d ($s = 3,7$; Range: 1 bis 16 d) und aus $N = 19$ eine mittlere TSL MR von $M = 5,00$ d ($s = 2,8$; Range: 0 bis 12 d).

Unter Anwendung des statistischen T- und Chi^2 -Tests zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich der Patientengruppen mit normalen und pathologischen SVV-Abweichungen. Patienten mit pathologisch verkippter SVV hatten einen signifikant größeren absoluten SVV-Betrag als die Gruppe mit normalen SVV-Werten ($T(21,44) = -9,062$; $p < 0,001^{**}$), signifikant häufiger einen Neglekt ($\text{Chi}^2 = 21,160$; $df = 1,00$; $p < 0,001^{**}$) und dementsprechend einen höheren CoC-Wert ($T(19,02) = -2,618$; $p = 0,017^*$). Alle übrigen Variablen zeigten keine signifikanten Unterschiede im statistischen Vergleich beider SVV-Gruppen mit dem T- und Chi^2 -Test (vgl. Tabelle 5 und Kapitel 2.2.2 Tabelle 3).

Tabelle 5: Statistischer Datenvergleich von Schlaganfallpatienten mit pathologischer SVV-Deviation (N = 19) und normalen SVV-Werten (N = 35). Degrees of freedom (df); *p<0,05; **p<0,01

	Stichproben- größe (N)	T	Chi ²	df	p	Statistischer Test
Patienten mit pathologischer SVV/normaler SVV*						
Alter	54	-1,257		51,46	0,214	T-Test
Geschlecht	54		1,445	1,00	0,229	Chi ² -Test
Visus	50	-1,828		48,00	0,074	T-Test
Händigkeit	53		4,412	3,00	0,220	Chi ² -Test
Ätiologie	54		0,005	1,00	0,954	Chi ² -Test
Läsionsseite links/rechts	54		1,019	1,00	0,313	Chi ² -Test
Läsionsvolumen	54	-2,010		20,33	0,058	T-Test
Absolute SVV	54	-9,062		21,44	< 0,001**	T-Test
SVV-Deviation ipsi-/kontraläsional	54		1,298	2,00	0,523	Chi ² -Test
SVV-Deviation links/rechts	54		1,183	2,00	0,553	Chi ² -Test
TSL SVV	53	-0,247		23,10	0,807	T-Test
TSL MR	54	-0,654		52,00	0,516	T-Test
Neglekt	54		21,160	1,00	< 0,001**	Chi ² -Test
CoC	54	-2,618		19,02	0,017*	T-Test
Aphasie	53		0,596	2,00	0,742	Chi ² -Test
Hemiparese	54		0,002	1,00	0,962	Chi ² -Test

3.2.4 Unterschiede links- und rechtshemisphärischer Läsionsgruppen des Patientenkollektivs

Linkshemisphärisch geschädigte Patienten

Im statistischen T-Test unterschieden sich linkshemisphärisch geschädigte Patienten mit N = 6 normalen und N = 6 pathologischen SVV-Werten signifikant voneinander in Bezug auf den absoluten SVV-Wert ($T(5,39) = 4,760$; $p = 0,004^{**}$), das Läsionsvolumen ($T(20,00) = 2,301$; $p = 0,032^*$) und die TSL SVV ($T(19,00) = -2,936$; $p = 0,008^{**}$). Sowohl der SVV-Betrag als auch das Läsionsvolumen waren bei den Patienten mit visuellem Wahrnehmungsdefizit größer, ihre mittlere TSL SVV lag zeitlich deutlich näher am Läsionstag. Die TSL MR ($T(20,00) = -1,223$; $p = 0,235$) beider Läsionsgruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 6: Darstellung der Ergebnisse von 22 linkshemisphärisch geschädigten Patienten mit pathologischer SVV-Deviation und normaler SVV. Standardabweichung (s); linkshemisphärisches Gesamtvolumen = 673.141 Voxel (100%); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

		Pathologische SVV	Normale SVV
Stichprobengröße (N/%)		6 / 27%	16 / 73%
SVV-Verhalten (N)	ipsiläsional	3	6
	kontraläsional	3	9
	neutral (0°)	0	1
Absolute SVV (Grad)**	Mittelwert (s)	5,32 (2,2)	1,01 (0,7)
	Range	3,2 bis 7,8	0 bis 2,3
Läsionsvolumen (% der Hemisphäre)*	Mittelwert (s)	6,12 (3,3)	0,29 (3,6)
	Range	0,64 bis 10,17	0,05 bis 14,97
TSL SVV (Tage)**	Mittelwert (s)	3,00 (1,6)	5,81 (1,9)
	Range	1 bis 5	3 bis 9
	fehlende (N)	1	0
TSL MR (Tage)	Mittelwert (s)	3,83 (2,8)	5,37 (2,6)
	Range	0 bis 7	1 bis 12

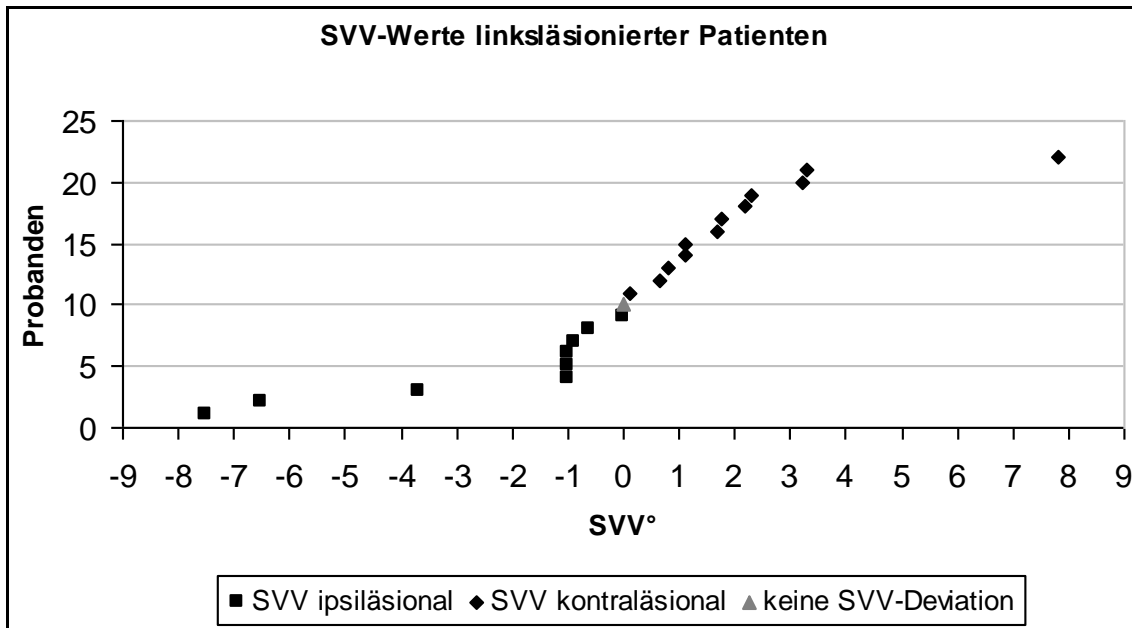


Abb. 6: Darstellung realer SVV-Mittelwerte von 22 Patienten mit Läsionen der linken Hemisphäre.

Rechtshemisphärisch geschädigte Patienten

Auch im Gruppenvergleich rechtshemisphärischer Patienten mit (N = 13) und ohne (N = 19) pathologischer SVV ergab sich ein signifikant größerer absoluter SVV-Betrag der Patienten mit vertikalem Wahrnehmungsdefizit im statistischen T-Test ($T(30,00) = 1,389$; $p < 0,001^{**}$). Die TSL MR der Patienten mit normalen SVV-Werten lag signifikant näher am Läsionstag als bei den pathologischen SVV-Patienten ($T(30,00) = 2,168$; $p = 0,038^*$). Das durchschnittliche Läsionsvolumen ($T(13,28) = 1,504$; $p = 0,156$) und die mittlere TSL SVV ($T(30,00) = 1,389$; $p = 0,175$) beider Läsionsgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse von 32 rechtshemisphärisch geschädigten Patienten mit pathologischer SVV-Deviation und normaler SVV. Standardabweichung (s); rechtshemisphärisches Gesamtvolumen = 677.479 Voxel (100%); $p < 0,05$; $**p < 0,01$

		Pathologische SVV	Normale SVV
Stichprobengröße (N/%)		13 / 40%	19 / 60%
SVV-Verhalten (N)	ipsiläsional	5	6
	kontraläsional	8	12
	neutral (0°)	0	1
Absolute SVV (Grad)**	Mittelwert (s)	4,63 (1,5)	1,13 (0,8)
	Range	3,3 bis 8,7	0 bis 2,3
Läsionsvolumen (% der Hemisphäre)	Mittelwert (s)	7,24 (12,0)	2,12 (3,3)
	Range	0,08 bis 4,52	0,06 bis 12,88
TSL SVV (Tage)	Mittelwert (s)	7,00 (3,7)	5,53 (2,3)
	Range	1 bis 16	1 bis 10
TSL MR (Tage)*	Mittelwert (s)	5,54 (2,7)	3,84 (1,7)
	Range	2 bis 12	0 bis 6

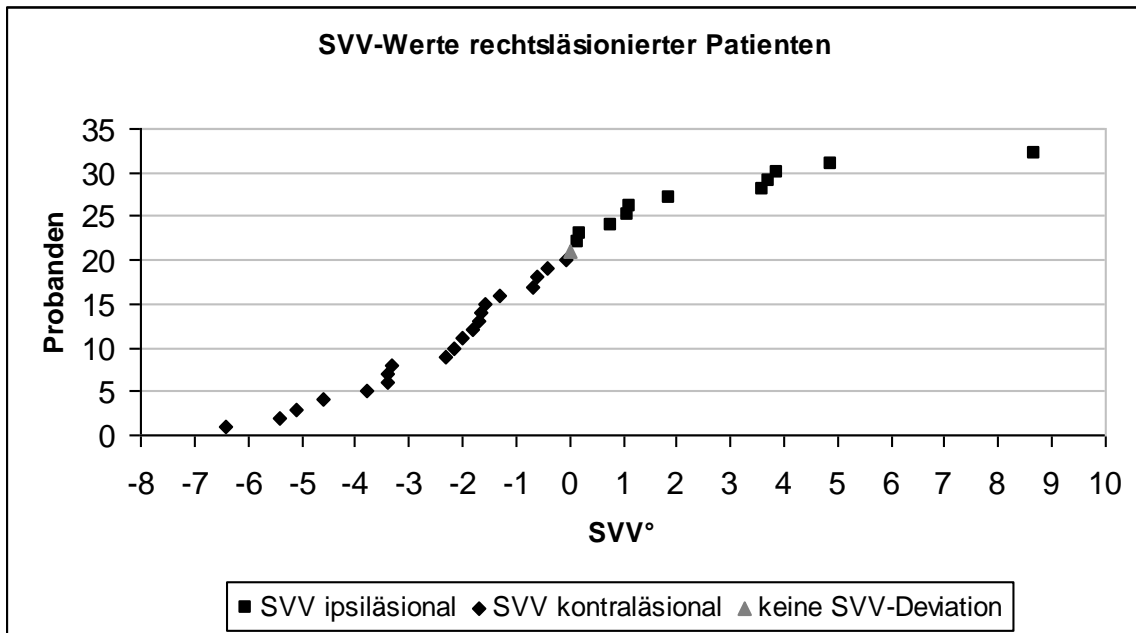


Abb. 7: Darstellung realer SVV-Mittelwerte von 32 Patienten mit Läsionen der rechten Hemisphäre.

3.2.5 Häufigkeit von Neglekt, Hemiparese und Aphasie bei links- und rechtshemisphärisch geschädigten Schlaganfallpatienten mit pathologischer und normaler SVV-Deviation

Die folgenden Abbildungen 8 bis 10 stellen die prozentualen Anteile der von Neglekt, Aphasie und Hemiparese betroffenen Schlaganfallpatienten dieser Studie dar. Die Symptommhäufigkeiten von Patienten mit normalen SVV-Werten wurden getrennt von denen der Patienten mit pathologischen SVV-Abweichungen abgebildet und zusätzlich für links- und rechtshemisphärisch geschädigte Probanden beider Gruppen dargestellt.

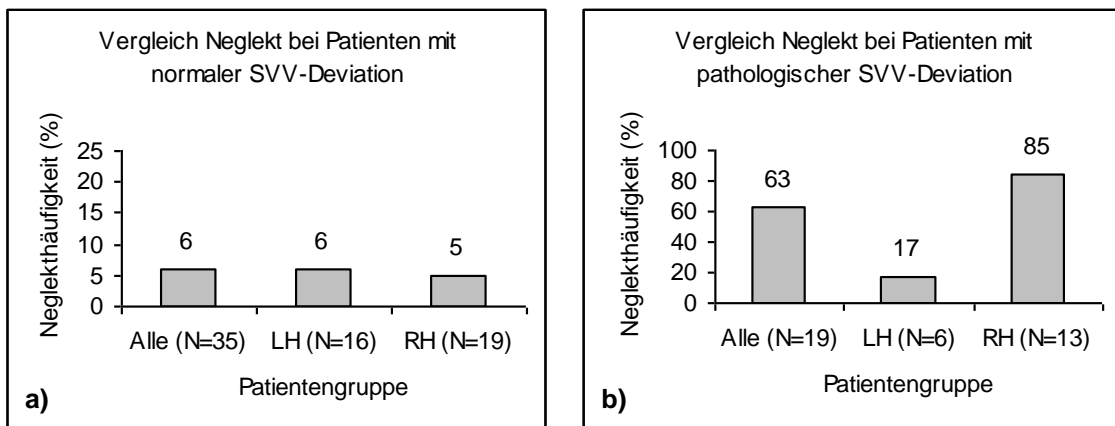


Abb. 8a und b: Darstellung der Neglekt Häufigkeit (%) von Schlaganfallpatienten mit normaler (a) und pathologischer (b) SVV-Deviation. Links- und rechtshemisphärisch geschädigte Patienten (Alle); linkshemisphärische Läsion (LH); rechtshemisphärische Läsion (RH); Stichprobengröße (N).

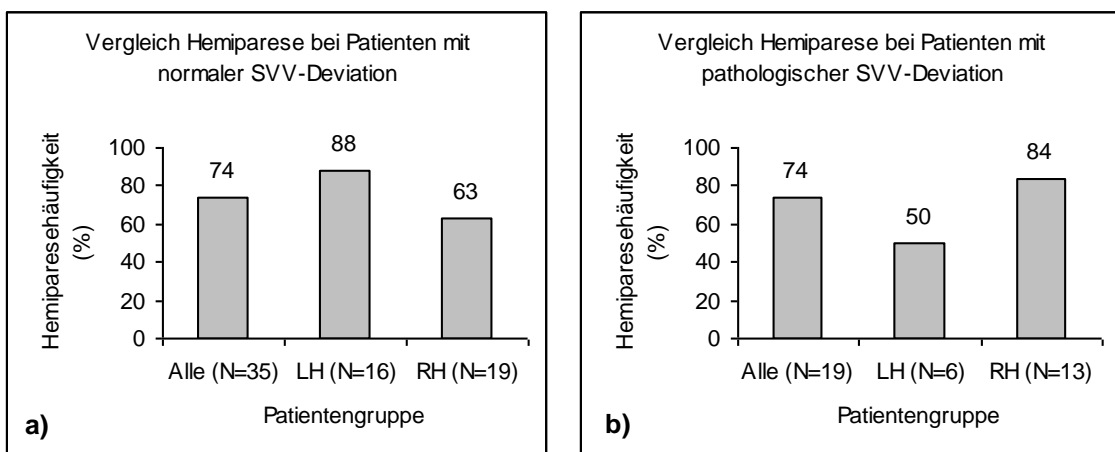


Abb. 9a und b: Darstellung der Hemiparese Häufigkeit (%) von Schlaganfallpatienten mit normaler (a) und pathologischer (b) SVV-Deviation. Links- und rechtshemisphärisch geschädigte Patienten (Alle); linkshemisphärische Läsion (LH); rechtshemisphärische Läsion (RH); Stichprobengröße (N).

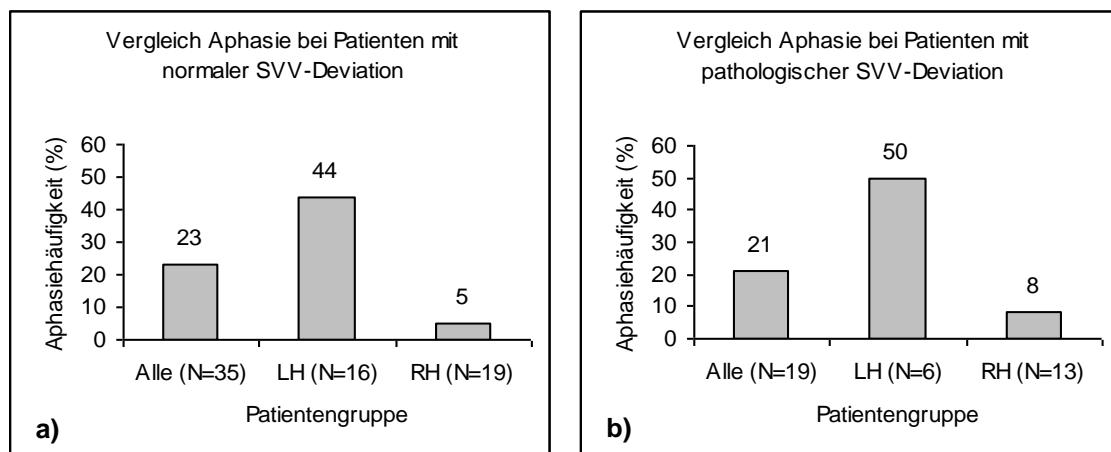


Abb. 10a und b: Darstellung der Aphasiehäufigkeit (%) von Schlaganfallpatienten mit normaler (a) und pathologischer (b) SVV-Deviation. Links- und rechtshemisphärisch geschädigte Patienten (Alle); linkshemisphärische Läsion (LH); rechtshemisphärische Läsion (RH); Stichprobengröße (N).

3.3 Ergebnisse der Läsionsanalyse

3.3.1 Overlay

Gemeinsam überlagerte kortikale Läsionsareale (Overlay plots) von 22 links- und 32 rechtshemisphärisch geschädigten Patienten sind in Abb.16 des Kapitels 7.3 dargestellt. Die Überlappungsgebiete wurden unter Anwendung der Software MRICron (www.mricron.com) nach Rorden et al (2007a) erstellt und sind auf Schnittbildern des MNI-Referenz-Gehirns abgebildet.

3.3.2 Ergebnisse der VLBM-Analyse

In der VLBM-Analyse wurde für jedes einzelne Voxel von mindestens einem Schlaganfallpatienten mit dem statistischen T-Test die Wahrscheinlichkeit errechnet, ob es eine pathologische SVV-Deviation bedingt. Im statistischen Mittelwertsvergleich wurden die absoluten SVV-Werte aller Patienten mit geschädigten Hirnarealen herangezogen. Die VLBM-Analyse wurde jeweils getrennt für die Gruppe linkshemisphärisch und die Gruppe rechtshemisphärisch läsionierter Patienten unter Anwendung der Software von MRICron (www.mricron.com) nach Rorden et al (2007a) durchgeführt. Alle statistisch signifikanten Voxel erfüllten die Voraussetzung einer false discovery rate von $p < 0,01$. Die Ergebnisse sind auf Schnittbildern des MNI-Referenzgehirns in Abb. 11 (A-C) dargestellt.

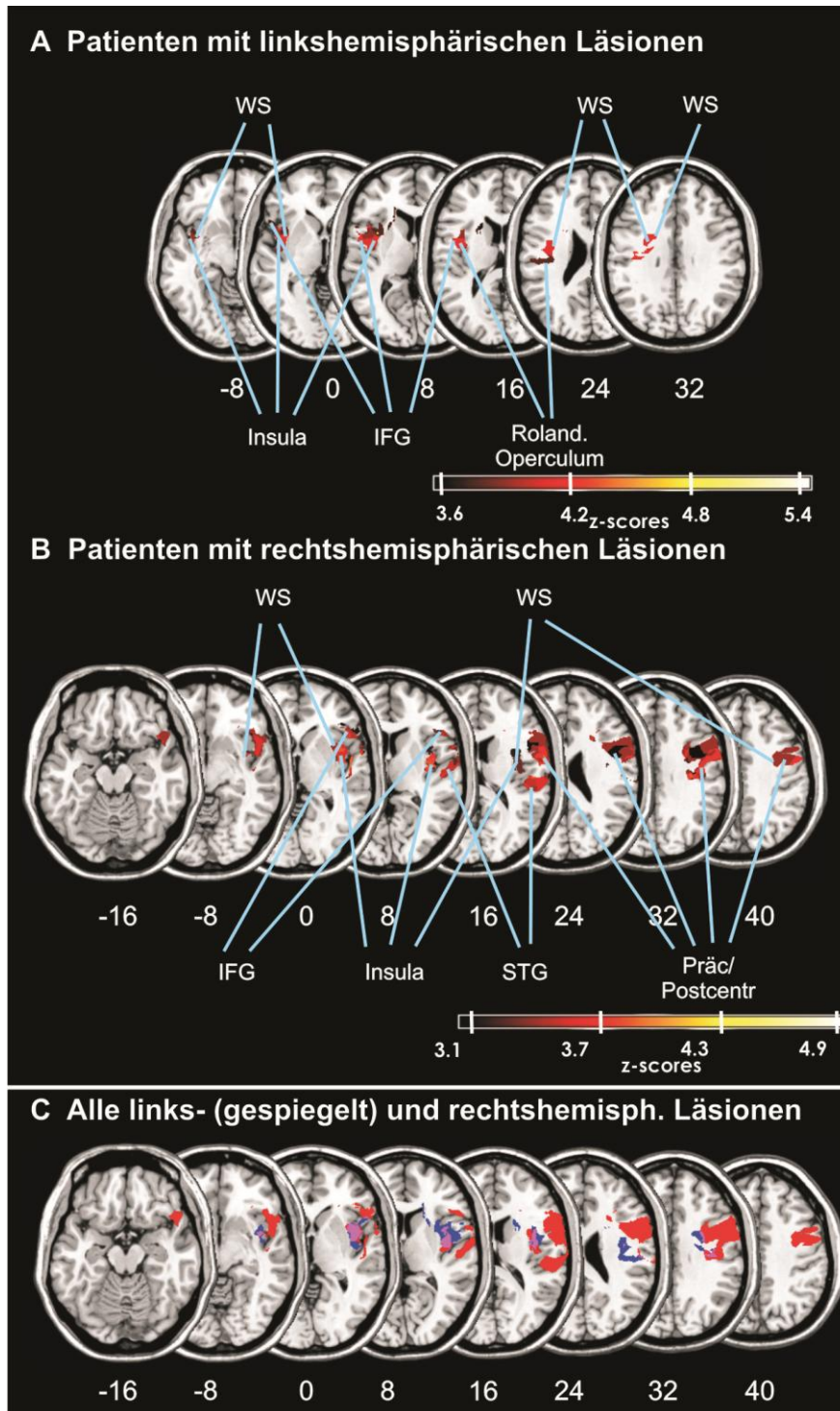


Abb. 11: Ergebnisse der VLBM-Analyse von (A) 22 Patienten mit linkshemisphärischer Läsion, (B) 32 Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion und (C) Überlagerung signifikanter Läsionsareale beider Läsionsgruppen (A gespiegelt) und (B) N = 54 auf Schnittbildern des MNI-Referenzgehirns abgebildet.

Je heller rot ein Voxel erscheint (A und B), desto stärker die Assoziation mit der Symptomatik einer pathologischen SVV. (C) Signifikante Voxel der linkshemisphärischen Gruppe erscheinen blau, der rechtshemisphärischen Gruppe rot, beider Läsionsgruppen violett. Weiße Substanz (WS); Gyrus insularis (Insula); Gyrus frontalis inferior (IFG); Gyrus temporalis superior (STG); rolandisches Operculum (roland. Operculum); Gyrus praecentralis (Präg); Gyrus postcentralis (Postcentr) (modifiziert nach Baier et al, 2012).

Ergebnis linkshemisphärisch geschädigter Schlaganfallpatienten

In der Gruppe der 22 linkshemisphärisch geschädigten Patienten wurden insgesamt 1,6% des Hemisphärenvolumens auf statistische Signifikanz von $p < 0,01$ im T-Test geprüft (Vgl. Abb. 11 (A)). 76% der statistischen Abbildung betrafen Strukturen der grauen Substanz. Die größten z-Werte befanden sich in der Insula (MNI-Z-Koordinaten: $x = -36, y = 8, z = 8$) mit einem Läsionsvolumenanteil von 45%, im rolandischen Operculum mit 17% ($x = -46, y = -1, z = 8$) sowie mit 7% im Gyrus frontalis inferior (IFG) mit großen Teilen des pars opercularis ($x = -43, y = 14, z = 8$). Weitere signifikant geschädigte Kortex-Gebiete befanden sich innerhalb der Basalganglien (Putamen und Nucleus Caudatus) (4%) und des Gyrus postcentralis (2%). Mit Anteilen von $< 1\%$ waren folgende Hirnareale beteiligt: Gyrus praecentralis, Lobus parietalis inferior (insbesondere mit Anteilen des Gyrus supramarginalis), STG und dessen oberer Pol und Heschel'scher Gyrus. Abb. 12 zeigt eine Übersicht der Voxelanteile beteiligter Kortex-Gebiete von Schlaganfallpatienten mit Läsionen der linken Hemisphäre.

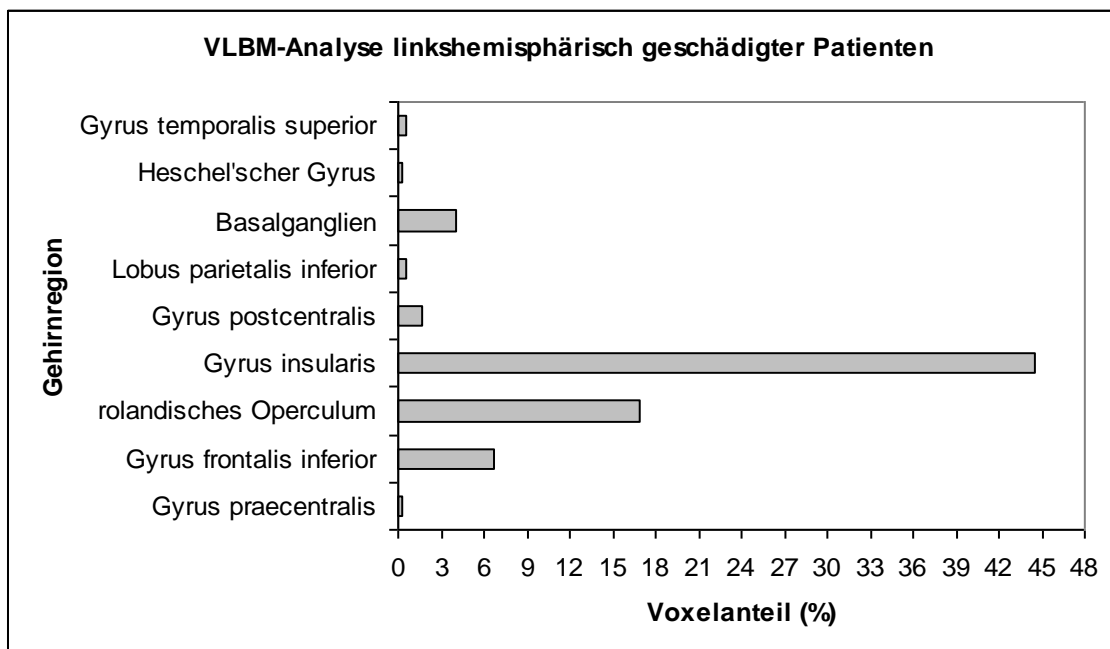


Abb. 12: Prozentuale Voxelanteile des signifikanten Läsionsareals geschädigter Kortexregionen von 22 linkshemisphärisch läsierten Patienten. 76% des Läsionsvolumens befand sich im Kortex, die restlichen 24% entsprechen weißer Substanz und sind hier nicht dargestellt.

Ergebnis rechtshemisphärisch geschädigter Schlaganfallpatienten

Von insgesamt 4,5% des Hemisphärenvolumens der 32 rechtshemisphärisch geschädigten Patienten waren 85% auf der statistischen Abbildung in kortikalen Strukturen lokalisiert. Die höchsten z-Werte befanden sich innerhalb der Insula (x = 49, y = 4, z = -2) mit einem Läsionsvolumenanteil von 12%, im IFG (insbesondere im pars opercularis) mit 23% (x = 50, y = 22, z = 0) und mit 14% im STG (x = 47, y = -4, z = -2). Weitere Beteiligungen statistisch signifikanter Kortex-Gebiete betrafen den Gyrus praecentralis mit einem Läsionsanteil von 17%, den Gyrus postcentralis (8%), das rolandische Operculum (7%) und den Lobus parietalis inferior mit Anteilen des Gyrus supramarginalis (3%). Der Heschl'sche Gyrus und die Basalganglien (Putamen und Nucleus caudatus) waren mit einem Läsionsvolumenanteil <1% beteiligt. Im AAL-Atlas nicht näher spezifizierbare Areale aus der weißen Substanz trugen mit 15% zum Gesamtvolumen der geschädigten Hemisphäre bei. Abb.13 zeigt eine Übersicht der Voxelanteile beteiligter Kortex-Gebiete von Schlaganfallpatienten mit Läsionen der rechten Hemisphäre.

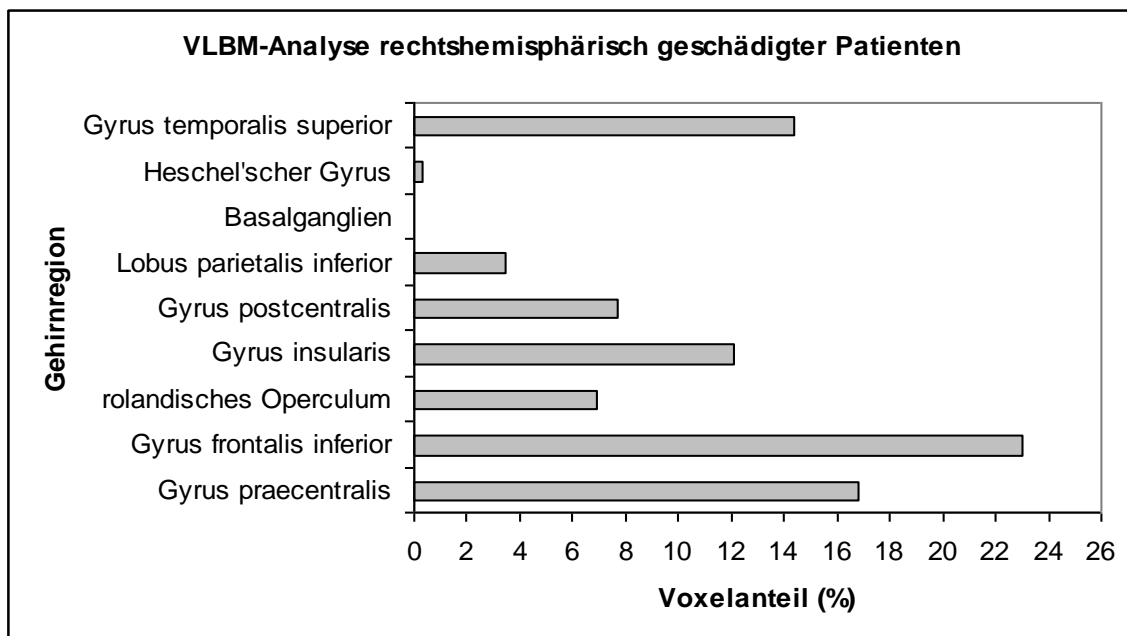


Abb. 13: Prozentuale Voxelanteile des signifikanten Läsionsareals geschädigter Kortexregionen von 32 rechtshemisphärisch läsierten Patienten. 85% des Läsionsvolumens befand sich im Kortex, die restlichen 15% entsprechen weißer Substanz und sind hier nicht dargestellt.

Anatomie des Gyrus insularis

In der Läsionsanalyse beider Hemisphären stellte sich besonders der Gyrus insularis als kritische Struktur für ein verkipptes Empfinden der vertikalen Raumachse in Frontalebene dar, bei linkshemisphärischen Läsionen mehr als bei rechtshemisphärischen. Eine detaillierte Analyse mit dem Atlas von Duvernoy (1999) ergab, dass der lange anteriore Gyrus der posterioren Insel und die kurzen Gyri der vorderen Inselrinde, konzentriert in der mittleren Inselregion, in beiden Hemisphären von der Läsion betroffen waren (siehe Abb. 14).

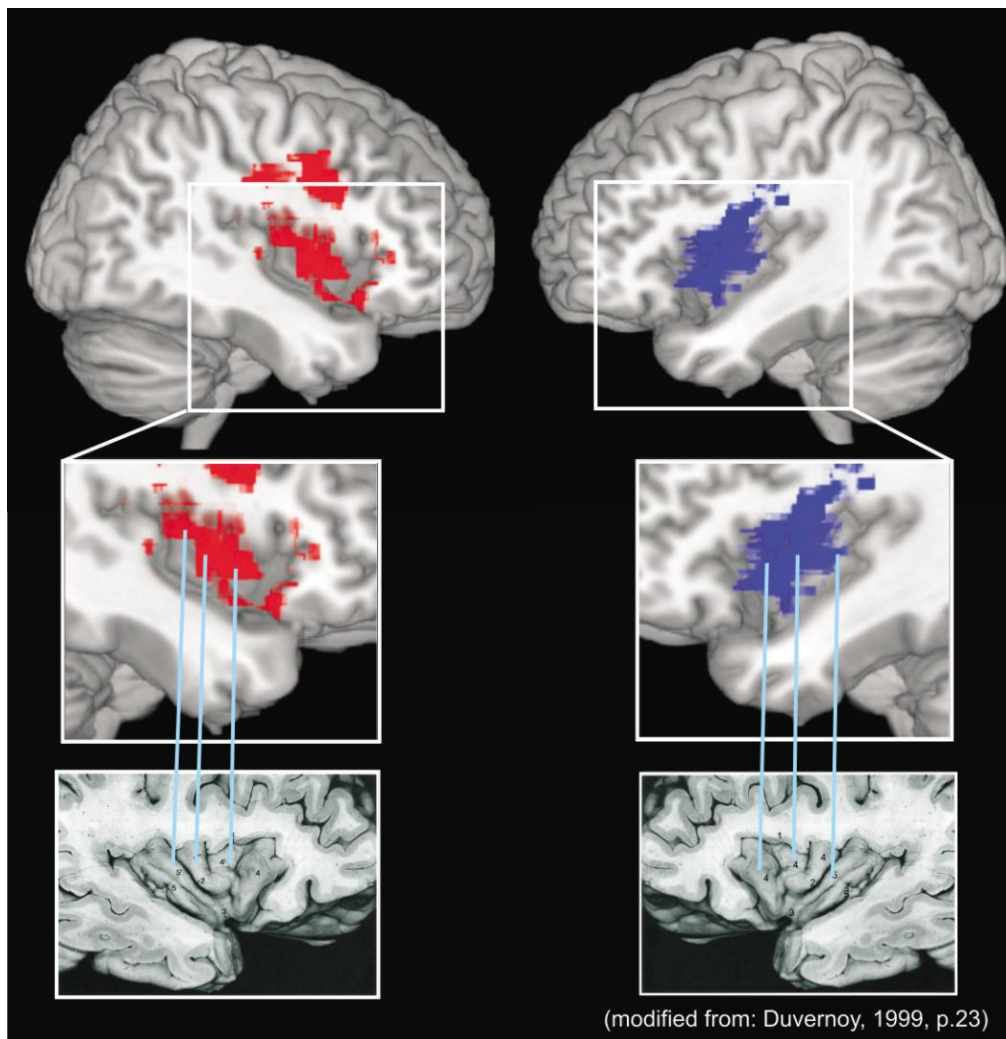


Abb. 14: Projektion der rechtshemisphärischen (rot) und linkshemisphärischen (blau) Läsionsareale auf eine 3D-Darstellung der Gehirnoberfläche und deren anatomische Lokalisation verglichen mit Gehirnschnittbildern. 5: lange Gyri insulares; 4: kurze Gyri insulares; 2: Sulcus centralis der Inselrinde (modifiziert nach Duvernoy, 1999, S.23, Baier et al, 2012)

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Händigkeit der Studienpopulation

Die Studienpopulation der Kontroll- und Patientengruppe bestand in der vorliegenden Arbeit überwiegend aus Rechtshändern. Bei Gesunden befinden sich Händigkeit und dominant zentral-vestibuläre Aktivität in gegenüberliegenden Hemisphären (Dieterich et al 2003). Analog ist eine dominante vestibuläre Aktivität bei Rechtshändern während einer vestibulären Stimulation in der rechten Hemisphäre ausgeprägter, bei Linkshändern in der linken (Dieterich und Brandt, 2010; Dieterich et al, 2005, 2003). Demnach ist anzunehmen, dass Läsionen der rechten Hemisphäre bei Rechtshändern eher mit einem zentral-vestibulären Defizit einhergehen als bei Linkshändern. Aufgrund der zu kleinen Strichprobengröße von Linkshändern wurde diese These in der vorliegenden Arbeit nicht weiter geprüft. Nach bisheriger Kenntnis existieren keine Studien, die einen direkten Einfluss der Händigkeit auf die visuelle Vertikalwahrnehmung untersuchen.

4.1.2 Messmethode zur Bestimmung der SVV

Die Untersuchung der SVV von Gesunden und Schlaganfallpatienten erfolgte in dieser Studie mit einer mobilen „Leuchtstabmethode“. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, wurden in der Literatur sehr unterschiedliche Messmethoden zur Detektion eines vertikalen Raumwahrnehmungsdefizits in der Frontalebene eingesetzt. Auf der Suche nach einem in der Klinik einfach durchzuführenden und zuverlässigen „bedside test“ untersuchten Zwergal et al (2009) die SVV bei Patienten mit zentral- und peripher-vestibulären Läsionen und bei Gesunden unter Einsatz einer einfach konzipierten, manuell einzustellenden und leicht anwendbaren Eimermethode und einer computergesteuerten, komplex durchzuführenden Messmethode mit der hemisphärischen Kuppel. Die Annahme, eine feinjustierende, computergestützte SVV-Einstellung und deren Auswertung sei der primitiven Eimermethode in Bezug auf eine viel höhere Einstellungsgenauigkeit überlegen und erbringe unterschiedliche Messbeträge der empfun-

nen Vertikalausrichtung wurde von Zwergal und Kollegen (2009) in deren Studie widerlegt. Bei ihnen unterschieden sich die SVV-Beträge der Patienten- und Kontrollgruppe zwischen beiden Testmethoden nicht signifikant voneinander.

Die „Leuchtstabmethode“ hat sich in einer Vielzahl von Studien als verlässliche Diagnosemethode der SVV unter statischen (Bonan et al, 2006a; Dyde et al, 2006; Kerkhoff und Zoelch, 1998; Böhmer, 1997) und mobilen (Böhmer und Rickenmann, 1995) Testbedingungen etabliert. In der vorliegenden Arbeit waren mehrere Gründe für die Anwendung dieser Methode ausschlaggebend. Genauso wie die Eimermethode ist sie ein einfach und schnell durchzuführendes Messverfahren, welches unter erschwerten Klinikbedingungen auch bei bettlägerigen Patienten nach akuten, unilateralen, vestibulären Läsionen zur Erhebung der SVV zuverlässig einsetzbar ist. Anders als bei computergestützten Messmethoden, bei denen der Proband den Leuchtstab anhand eines Joysticks selbst vertikal ausrichtet (Trousselard et al, 2004), stellt bei dieser Leuchtstabmethode der Untersucher den Stab in die vom Probanden empfundene Vertikalstellung. Dadurch werden Einstellungsungenauigkeiten von Probanden mit manuellen Feinjustierungsschwierigkeiten umgangen. Weitere Studien erhoben die SVV mit computergesteuerten Leuchtlinien und einer Präzision von 0,01 bis 0,2° (Mazibrada et al, 2008; Mc Kenna et al, 2004; Trousselard et al, 2004). Bei manueller Justierung des Leuchtstabs ist eine Messpräzision von 1° adäquat, solange die Reliabilität der Messwerte durch mehrfache Messwiederholungen gewährleistet ist.

Während der Testdurchführung wurden die Probanden dazu angehalten, ihren Kopf und Körper aufrecht zu halten, waren dabei aber nicht fixiert. Gesunde sind unabhängig von einer fixierten (statischen) oder nicht fixierten (mobilen) Kopfhaltung im Aufrechten in der Lage, die subjektive visuelle Vertikalitätsrichtung sehr zuverlässig anzugeben (Dubs, 1997), weil Informationen aus somäthetischer und vestibulärer Gravizeption kongruent in die Beurteilung der Vertikalität eingehen (Barra et al, 2010), solange die Schwerkraftrezeptoren der Otolithenorgane intakt sind (Van Nechel et al, 2001). In dieser Studie kam der mobile SVV-Test bei Probanden mit kortikalen zentral-vestibulären Läsionen zum Einsatz, bei denen das Vorliegen einer peripher-vestibulären Störung zu-

vor ausgeschlossen wurde. Eine Versuchsdurchführung unter statischen Testbedingungen erfordert einen komplexen Versuchsaufbau, der bei einer SVV-Erhebung am Krankenbett nicht hinreichend umgesetzt werden kann. Der Untersucher kontrollierte während des Versuchs die Einhaltung der vorgegebenen aufrechten und ruhigen Kopf- und Körperposition der Probanden, um mögliche Einwirkungen gravizeptiver und vestibulärer Einflüsse, die bei Bewegungen verändert werden können, möglichst gering zu halten.

In wenigen vorherigen Studien erbrachten Untersuchungen der subjektiven visuellen Senkrechten von Gesunden und Schlaganfallpatienten unter bi- und monokularer Testbedingung im statistischen Vergleich keine signifikanten Unterschiede der SVV-Werte (Zwergal et al, 2009; Yelnik et al, 2002). Andere Studien beschreiben den Vorzug mon- oder binokularer Sichtverhältnisse je nach Ätiologie der vestibulären Störung. Eine Verkippung der SVV durch Augenmuskelparesen und Otholithenstörungen wird unter monokularer Sicht sensitiver erfasst und ist damit relevant für die Untersuchung peripher-vestibulärer Defizite (Vibert et al, 1999; Brandt und Dieterich, 1994a). Diese werden in dieser Studie nicht evaluiert. Der binokulare SVV-Test ist dem Test unter monokularer Sicht bei der Untersuchung des Einflusses zentral-vestibulärer Störungen auf die SVV vorzuziehen und wurde deshalb auch in der vorliegenden Arbeit angewandt. Unter binokularer Sicht ermöglicht der Mechanismus einer torsionalen „sensoryfusion“ zudem die Korrektur einer möglicherweise bestehenden Zyklo-deviation zwischen beiden Augen, die durch eine okulomotorische Imbalance bedingt ist (Van Neechel et al, 2001).

Als Diagnoseinstrumentarium der empfundenen visuellen Vertikalwahrnehmung in der Rollebene birgt der SVV-Test gewisse Fehlerquellen. Liegt gleichzeitig zur SVV eine andere Störung der Objekterkennung oder Raumwahrnehmung vor, so kann der SVV-Test falsch positiv ausfallen. Hierzu kann auf die strengen Auswahlkriterien dieser Studie verwiesen werden (siehe Kapitel 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien). Um diese potentielle Fehlerquelle möglichst gering zu halten, wurden die Patienten einer eingehenden klinisch-neuropsychologischen Untersuchung unterzogen und Patienten mit solchen Störungen ausgeschlossen.

Zum Ausschluss von Zufallsfehlern und der Erhöhung der Reliabilität des SVV-Messverfahrens empfiehlt sich die zusätzliche Durchführung eines Paralleltests, mit dessen Hilfe zudem das Verständnis des Versuchsablaufs bei den Probanden überprüft wird. Dieser kam während der Datenerhebung dieser Studie nur teilweise zur Anwendung und wurde deshalb in der Ergebnisauswertung nicht mehr berücksichtigt.

Mit einer durchschnittlichen Zeit von 5,7 Tagen zwischen dem Auftritt der Läsion und der SVV-Messung von 54 Schlaganfallpatienten waren die einseitigen kortikalen Läsionen als akut anzusehen. Brandt und Kollegen (1994b) untersuchten das SVV-Verhalten von Temporalinfarkt-Patienten mit pathologischer SVV im Zeitverlauf von 10 bis 39 Tagen. Bei 8 von 21 Patienten zeigte sich eine kontinuierliche Erholungstendenz mit abnehmenden SVV-Deviationsen. In dieser Studie lag der Untersuchungszeitpunkt mit einem Zeitraum von 0 bis 12 Tagen innerhalb der in weiteren Studien als kritischer Zeitpunkt beschriebenen 14 Tage, nach denen eine zentrale Kompensation der vertikalen Wahrnehmungsstörung bei kortikalen vestibulären Läsionen einzusetzen beginnt (siehe Kapitel 1.5 SVV-Verhalten bei akuten und chronischen unilateralen vestibulären Läsionen). Da die SVV-Deviation nach zentralen Läsionen nur in der Akutphase zuverlässig detektiert werden kann, liegen die mittleren Untersuchungszeitpunkte einiger Vergleichsstudien mit 6 Wochen (Yelnik et al, 2002), 12 Wochen (Pérennou et al, 2008) und 3,7 Monaten (Barra et al, 2010) zu weit vom Läsionsgeschehen entfernt, um Zeichen eines akuten, zentral-vestibulären Defizits zu erfassen, weil in diesem Zeitraum die Spontanerholung bereits einsetzt haben müsste.

4.1.3 VLBM-Analyse-Methode

Unter Anwendung eines voxelbasierten Läsions-Verhaltensmappings wurde jedes einzelne Voxel geschädigter Kortexregionen der Schlaganfallpatienten auf einen direkten statistischen Zusammenhang mit der klinischen Manifestation einer pathologischen SVV geprüft. Anders als in früheren Studien von Barra et al (2010) und Brandt et al (1994b), die bei ihren Läsionsanalysen keine Trennung nach links- oder rechtshemisphärischen Läsionslokalisationen berücksichtigten, erfolgte die VLBM-Analyse in dieser Studie jeweils separat für beide

Hemisphären, um damit eine differenzierte Auswertung potentieller Seitenunterschiede beider Hemisphären in Bezug auf anatomische Korrelate des Vertikalwahrnehmungsdefizits vornehmen zu können. Weitere Studien überlagerten umzeichnete Läsionsgebiete von Schlaganfallpatienten mit pathologischer SVV und projizierten diese auf ein anatomisches Referenzgehirn (Zwergal et al, 2008; Yelnik et al, 2002; Brandt et al, 1994b). Hirnstrukturen, an denen sich gemeinsam betroffene Läsionsflächen der Untersuchten maximal überlagerten, wurde ein Einfluss auf die SVV zugeschrieben. Barra und seine Kollegen (2010) führten im Anschluss an die Überlagerung von Läsionsflächen eine Subtraktionsanalyse durch, in der sie die Läsionsflächen von Patienten mit normalen SVV-Werten von den überlagerten Flächen der Patienten mit pathologischer SVV abzogen und nur die Strukturen der hochfrequent betroffenen Nettofläche in die Analyse mit einbezogen. Ganz anders gingen Darling und seine Mitarbeiter (2003) bei der Evaluation möglicher Zusammenhänge von geschädigten Hirnarealen und dem Auftreten von Fehlern bei der Vertikalstellung einer Linie vor. Sie prüften den statistischen Einfluss der Lokalisation von Läsionen ausgewählter Hirngebiete auf pathologische SVV-Werte unter Anwendung einer stufenweise multiplen Regressionsanalyse.

Zu den Untersuchungen überlappender Läsionsareale von Patienten mit gemeinsamer Symptomatik einer verkippten SVV sei kritisch anzumerken, dass sie im Gegensatz zur VLBM-Analyse ohne Gebrauch objektiver Statistiken in Bezug auf einzelne Voxel der Läsionsfläche und des untersuchten Symptoms durchgeführt wurden. Gewisse Gehirnstrukturen sind aufgrund ihrer Architektur und Gefäßstruktur für Infarkte besonders gefährdet. Maximal überlappende Läsionsareale spezifischer Gehirnregionen können gemeinsam geschädigt sein, ohne einen Einfluss auf die klinische Manifestation der SVV zu nehmen (Rorden et al, 2007a, 2007b). Mit der VLBM-Analyse kam erstmals eine Läsionsanalysemethode zur Anwendung, die unter objektiver Betrachtung (T-Test) eine direkte Relation zwischen der Läsionslokalisierung und SVV-Ausprägung prüfte und keine Vorhersagen bezüglich der räumlichen Lokalisation kritischer Läsionen in die Bewertung einschloss.

Der Zeitraum zwischen dem Läsionsauftritt und der MRT-Aufnahme aller Schlaganfallpatienten lag in dieser Studie verglichen mit einer mittleren TSL MR von 2 Monaten in der Läsionsstudie von Barra et al (2010) sehr nah am Läsionsdatum ($M = 4,7$ d; $s = 2,4$ s) und variierte kaum zwischen den Studienprobanden. Mit zunehmendem Zeitabstand der anatomischen Bildanalyse zum kortikalen Läsionsgeschehen besteht die Gefahr, dass sich die Gehirnaufnahmen aufgrund pathophysiologischer Prozesse nach dem Schlaganfall morphologisch verändern und die Daten der Läsionsauswertung später vom Akutzustand abweichen können. Um eine valide Aussage über Zusammenhänge anatomischer Kortexgebiete und der Symptomatik einer krankhaften Vertikalperzeption treffen zu können, dürfen TSL MR und TSL SVV nicht weit voneinander entfernt liegen. In dieser Studie betrug die TSL SVV $M = 5,7$ Tage und erfüllte damit die Anforderung der nahen zeitlichen Assoziation beider Untersuchungen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Definition eines normalen SVV-Spektrums

Die Festlegung eines normalen SVV-Spektrums (hier $M \pm 2$ s) ist essentiell für die klinische Einordnung einer subjektiven visuellen Wahrnehmung von Vertikalität. Ohne einen festgelegten SVV-Grenzwert kann im klinischen Bereich keine Abgrenzung einer physiologisch geneigten von einer pathologisch verkippt empfundenen vertikalen Raumachse vorgenommen werden. In früheren Studien wurden die physiologischen Grenzen normaler SVV-Werte sehr variabel definiert und mit unterschiedlichen Messmethoden ermittelt (vgl. Kapitel 1.2 Normwerte der SVV). Deshalb wurde in dieser Studie in einem Kontrollexperiment mit 193 neurologisch gesunden Probanden ein eigener SVV-Normbereich für das eingesetzte Messinstrument erhoben. Zum Vergleich des eigens definierten Normbereichs, der aus der gesunden Kontrollgruppe hervorging, mit SVV-Normwerten vergangener Studien wurde eine Metaanalyse angestellt (siehe Kapitel 7.1 Metaanalyse und Tabelle 8). Mit einem SVV-Normbereich von $-2,1$ bis $2,6^\circ$, innerhalb dessen der Grad einer SVV-Verkipfung keinen Krankheitswert besaß, stimmte das Ergebnis der Metaanalyse annähernd mit dem SVV-Spektrum von $-2,6$ bis $3,0^\circ$ in dieser Studie überein (vgl. Kapitel 3.1

SVV-Testergebnisse der gesunden Kontrollgruppe). Die ähnlichen Ergebnisse lassen auf eine korrekte Anwendung der SVV-Testmethode in dieser Studie schließen. Bezüglich der Metaanalyse sei kritisch anzumerken, dass das durchschnittliche Alter und die Stichprobengröße der gesunden Population zwischen den eingeschlossenen Studien der Literatursammlung stark variierten. Bei einigen lag das mittlere Alter der Kontrollgruppe unter 40 (zum Beispiel Byun et al, 2010; Pagakar et al, 2008; Böhmer und Mast, 1999) oder über 60 Jahre (zum Beispiel Barnett-Cowan et al, 2010; Tarnutzer et al, 2008), der Umfang der Stichprobengröße betrug teils weniger als 10 Probanden (zum Beispiel Saj et al, 2006, 2005; Yardley, 1990) und maximal $N = 160$ (Kanashiro et al, 2007). Der Einfluss des Alters auf die Vertikalitätswahrnehmung wird kontrovers diskutiert. Barbieri et al (2010) stellte nach Untersuchungen der Vertikalitätswahrnehmung einer gesunden Population unterschiedlichen Alters die These auf, die zerebrale Anpassungsfähigkeit des internen Vertikalitätsmodells verschlechterte sich mit zunehmendem Alter. Pagakar et al (2008) widerlegte diese These in seiner Untersuchung der SVV bei Gesunden zweier Altersgruppen und fand keinen signifikanten Unterschied der SVV-Werte beider Populationen. Im Mittel wichen die SVV-Werte Gesunder unter 40 Jahren sogar mehr von der wahren Vertikalen ab als bei Probanden, die älter als 40 Jahre alt waren. In der Studie von Dieterich und Brandt (1993a) blieb die Einstellungsgenauigkeit der SVV in aufsteigenden Altersdekaden bei Gesunden relativ konstant, Probanden über 60 Jahren zeigten nur geringfügig höhere Fehler in der Vertikaleinstellung als Jüngere. Eine absolute SVV-Deviation von mehr als 3 Grad wurde in der vorliegenden Arbeit nur bei 7 von 193 gesunden Probanden beobachtet, die alle älter als 60 Jahre waren. Diese Einstellungsfehler der subjektiven Vertikalen bei Gesunden höheren Alters basieren nur auf Zufallsbeobachtungen und wenigen Untersuchungen eines nur sehr kleinen Studienkollektivs. Barbieris These des Alterseinflusses auf das Vertikalitätsempfinden müsste in umfangreicheren Studien eruiert werden. In dieser Arbeit diente der SVV-Normbereich als Referenzwert für die Beurteilung des SVV-Verhaltens von Schlaganfallpatienten höheren Alters ($M = 61$ Jahre) und bot mit $N = 193$ einen deutlich größeren repräsentativen Stichprobenumfang altersentsprechender Gesunder als vorherige

Studien. Der mögliche Alterseinfluss wurde durch die Bildung altersgemachter Stichproben egalisiert.

Im SVV-Test Gesunder fielen bei 11 Probanden durchschnittliche SVV-Verkipnungen $> 3^\circ$ und $< -2,6^\circ$ auf (siehe Kapitel 3.1 Abb. 4), davon befanden sich 10 Kontrollprobanden in stationärer urologischer oder orthopädischer Behandlung. Der Einfluss eines Hospitalisierungseffekts oder zumindest einer verringerten Teilnahmekompliance durch erschwerte Umstände während des stationären Aufenthaltes auf das vertikale Raumwahrnehmungsempfinden der Probanden waren nicht gänzlich auszuschließen. Bei einigen gesunden, nicht-stationierten Probanden aus Mainz waren größere Schwankungen während den Einzeleinstellungen der empfundenen Vertikalen zu finden. Unsicherheiten bei der Vertikalstellung und größere Abweichungen der SVV von der objektiven Vertikalen außerhalb der in der Literatur verbreiteten Normbereiche treten auch bei Gesunden auf und lassen sich am ehesten auf eine mangelnde Konzentration während der SVV-Erhebung oder eine verringerte Teilnahme-Compliance zurückführen, weniger auf einen Hospitalisierungseffekt. Die Untersuchungsbedingungen der Kontrollgruppe entsprachen denen der Schlaganfallpatienten dieser Studie und gewährten damit eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse Gesunder auf die Beurteilung des SVV-Verhaltens kortikal geschädigter Patienten. Diese Einflüsse auf die Erfassung der Raumwahrnehmung wurden nach bestem Kenntnis bisher nicht untersucht.

Des Weiteren fällt auf, dass die physiologischen SVV-Grenzwerte asymmetrisch um die wahre Vertikale von 0° liegen. Die Grenze der gerade noch als normal definierten SVV-Neigung reicht zur rechten Seite mit 3° weiter als die Grenze der linksgeneigten SVV ($M = -2,6^\circ$). Ähnlich asymmetrisch zeigen sich die Grenzen der SVV-Normwerte in den Ergebnissen der Metaanalyse, in der die SVV ebenso stärker nach rechts geneigt ist. Eine mögliche Erklärung für eine in höherem Grade nach rechts verkippte SVV bei Gesunden ist die überwiegende Zahl an Rechtshändern in den gesunden Kontrollgruppen, die auch in dieser Studie zu mehr als drei Viertel vertreten sind. Hier kann angenommen werden, dass Rechtshänder eine Tendenz zeigen, die vertikal empfundene Raumachse in Richtung der bevorzugt eingesetzten Hand und der feinmoto-

risch besser ausgebildeten rechten Körperhälfte zu neigen. Um eine validierte Aussage über das SVV-Neigungsverhalten bei gesunden Linkshändern und bei Gesunden mit ambidexter Händigkeit treffen zu können, müssten diese in einem größeren Stichprobenumfang als in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

4.2.2 Verhalten der SVV bei Schlaganfallpatienten mit links- und rechtshemisphärischen Läsionen in Bezug auf die Abweichungsrichtung, Läsionsgröße und rechtshemisphärische Dominanz

Gemäß den Beobachtungen früherer Studien (Bonan et al, 2006a) zeigten die Patienten mit links- und rechtshemisphärischen Läsionen in dieser Studie, als Zeichen eines akuten zentral-vestibulären Defizits, signifikant höhere Abweichungsbeträge von der wahren Vertikalen als die gesunde Kontrollgruppe. Bei 35% (N = 19) der Stroke-Patienten lag die SVV-Deviation außerhalb des gesunden Normbereichs und wich bei 58% (N = 11) dieser Patienten überwiegend entgegen der Läsionsseite ab. Auch vergangene Studien fanden bei kortikal geschädigten Patienten beider betroffener Hemisphären eine überwiegend kontraläsionale Ausrichtung der SVV (Barra et al, 2008; Pérennou et al, 2008; Yelnik et al, 2002; Kerkhoff und Zoelch, 1998; Brandt et al, 1994b). Obwohl die SVV bei diesen Patienten in der vorliegenden Studie seltener zur ipsiläsionalen Seite hin verkippt wahrgenommen wurde, ist dieses Richtungsverhalten mit einem Anteil von 42% (N = 8) nicht zu vernachlässigen. Verglichen mit der Studie von Brandt und seinen Kollegen (1994b) ist die Inzidenz einer pathologischen SVV-Neigung bei kortikalen Schlaganfallpatienten in dieser Untersuchung geringer. Die vorliegenden Ergebnisse unterscheiden sich somit hinsichtlich der Frequenz einer kontraläsionalen und einer pathologischen SVV-Deviation von früheren Studien, weil diese fast ausschließlich (Saj et al, 2005; Brandt et al, 1994b; Bender und Jung, 1948) oder signifikant häufiger eine Verkipfung der SVV (Yelnik et al, 2002) entgegen der Läsionsseite beobachteten. Diese Ergebnisdiskrepanzen lassen sich durch mehrere mögliche Einflussfaktoren erklären. So könnten unterschiedlich lokalisierte kortikale Läsionsgebiete der Studienprobanden und divergente Grenzen klinischer SVV-Normbereiche zu abweichenden Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit einer pathologischen

SVV-Deviation und deren Richtungsverhalten geführt haben. Der Zeitabstand zwischen dem Auftreten der Gehirnläsion und der Untersuchung war in den oben genannten Studien größer als in der vorliegenden Arbeit und könnte damit eine weitere Erklärung für die Ergebnisdifferenz sein. Ein solcher Richtungswechsel der SVV-Neigung wurde bisher auch in der Studie von Brandt und Kollegen (1994b) bei einem von 8 Patienten mit Temporalinfarkt 6 Monate nach dem Läsionsgeschehen beobachtet. Allerdings lag der Untersuchungszeitpunkt der anderen 7 Patienten mit konsistenter kontralateraler SVV-Neigung weniger als ein Monat vom Läsionsgeschehen entfernt. Daten in der post-akuten Phase wurden nicht erhoben, weshalb ein Richtungswechsel auch bei ihnen nach längerem Zeitabstand nicht auszuschließen ist.

Inwieweit sich das SVV-Richtungsverhalten während der zentralen Kompensationsphase nach kortikalen vestibulären Läsionen über die Zeit verändert, wurde noch nicht hinreichend untersucht. Ein exakter Datenvergleich ist aufgrund dieser Diskrepanzen mit den meisten Studien nicht möglich (Saj et al, 2005; Yelnik et al, 2002; Brandt et al, 1994b; Bender und Jung, 1948).

Es besteht die These, eine zunehmende Ausdehnung des Läsionsherdes gehe mit größeren SVV-Abweichungen (Barra et al, 2010; Darling et al, 2003) und einer stärkeren Streuung von SVV-Werten beteiligter Patienten (Bonan et al, 2006b; Bender und Jung, 1948) einher. Im Gegensatz dazu tendierten Schlaganfallpatienten mit einer Vertikalwahrnehmungsstörung in dieser Studie zwar zu einem größeren Ausmaß geschädigter Kortexstrukturen, doch unterschied sich ihr Läsionsvolumen nicht signifikant von den Patienten mit normaler SVV. Die Größe der kortikalen Läsionsausdehnung scheint somit eine untergeordnete Rolle für eine gestörte SVV zu spielen. Barra et al (2010) erklärten die Beziehung der Läsionsausbreitung mit einer abnormen Vertikalitätsempfindung anhand von geschädigten Kompetenzen neuronaler Regelkreise, auf denen die zentrale Repräsentation von Vertikalität beruhe, weniger auf spezifischen Hirnstrukturen. Sie vermuten gemeinsam überlappende Bahnen thalamo-insulärer Projektionen für vestibuläre und thalamo-parietaler Projektionen für somästhetische Gravizeption, deren Läsionen zu einem zentralen Ungleichgewicht führen.

Schlaganfallpatienten mit rechtsseitigen kortikalen Läsionen zeigten häufiger eine pathologische SVV-Verkipfung mit Werten außerhalb des Normbereichs als Patienten mit Läsionen der linken Hemisphäre (41% versus 27%). Diese Beobachtung stimmt überein mit früheren Studien, die eine rechtshemisphärische Dominanz vermuten (vgl. Kapitel 1.4 Rechtshemisphärische Dominanz). Der prozentuale Anteil rechtshemisphärisch geschädigter Patienten mit vertikalem Raumwahrnehmungsdefizit lag in vergangenen Studien jedoch höher als in der vorliegenden Arbeit (Bonan et al, 2006b; Yelnik et al, 2002). Hier sei darauf verwiesen, dass Patienten mit einer extrem ausgeprägten Aphasie und meist linkshemisphärischen kortikalen Läsionen von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (siehe Kapitel 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien). Genauso wie bei Barra et al (2010) und Yelnik et al (2002) unterschieden sich die durchschnittlichen Beträge der SVV-Abweichung beider Läsionsgruppen jedoch nicht wesentlich voneinander. Linkshemisphärisch geschädigte Patienten hatten anders als bei Bonan et al (2006a) neben einer stärkeren Verkipfung der SVV auch geringfügig größere Schwankungsbreiten bei der SVV-Einstellung (vgl. Kapitel 3.2.4 Tabellen 6 und 7). Dagegen war die Spannbreite absoluter SVV-Werte von Probanden mit rechtsseitigen Läsionen größer als von linkshemisphärisch Geschädigten, genauso wie es Yelnik und Kollegen (2002) in ihrer Studie bei kortikal läsionierten Patienten beobachteten. Der Existenz einer rechtshemisphärischen Dominanz der senkrechten Raumwahrnehmungsstörung ist nur teilweise zuzustimmen. Eine pathologische SVV trat auch in dieser Studie häufiger bei rechtshemisphärisch läsionierten Probanden auf, ohne dass die SVV-Werte dieser Probanden größer waren. Eine mögliche Erklärung für größere Anteile rechtshemisphärischer Probanden mit deutlich höheren SVV-Werten in vergangenen Studien ist die Tatsache, dass der Untersuchungszeitpunkt dieser Studien mehrere Wochen bis Monate nach dem Läsionsauftritt lag (Bonan et al, 2007, 2006a; Darling et al, 2003; Yelnik et al, 2002). Nach Erkenntnissen von Bonan et al (2006b) erholen sich Patienten mit rechtsseitigen kortikalen Läsionen langsamer als linksseitig Geschädigte, weisen nach mehreren Monaten also häufiger eine anhaltend stark verkippte SVV auf. Weil der Zeitpunkt der SVV-Erhebung in dieser Studie viel näher am Läsionstag lag (vgl.

Kapitel 2.3.2 Methodendurchführung SVV-Test), war das Verhältnis links- und rechtsseitig läsionierter Patienten mit pathologischer SVV demnach noch ausgeglichener, die Höhe des SVV-Betrags erschien noch kongruent. Folglich spiegeln die vorliegenden Ergebnisse im Gegensatz zu oben aufgeführten Studien eher einen realen, kaum modifizierten Zustand des Vertikalitätsdefizits bei Schlaganfallpatienten im Akutstadium wider.

4.2.3 Zusammenhang der SVV mit Neglekt, Hemiparese, Aphasie

Frühere Studien vermuteten bereits eine Assoziation von räumlichen Aufmerksamkeitsstörungen (Neglekt) und einer gestörten Wahrnehmung der visuellen vertikalen Raumachse bei Schlaganfallpatienten (Saj et al, 2006; 2005; Yelnik et al, 2002; Kerkhoff und Zoelch, 1998). Das Ergebnis dieser Studie unterstützt die Annahme, dass eine enge Verbindung beider neuropsychologischer Symptome besteht und insbesondere nach Läsionen der rechten Hemisphäre in Erscheinung tritt. Schlaganfallpatienten, deren SVV-Werte außerhalb des Normbereichs lagen, wiesen signifikant häufiger einen Neglekt auf als Patienten ohne visuelle Vertikalwahrnehmungsstörung. Der Anteil von Neglektpatienten war in der rechtshemisphärischen Patientengruppe mit pathologischen SVV-Werten bedeutend größer als in der linkshemisphärischen Läsionsgruppe (vgl. Kapitel 3.2.5 Abb.8a und b). Nach jüngsten Studien tritt ein Neglekt gehäuft nach rechtshemisphärischen Läsionen von drei Hauptkortexgebieten um die Sylvische Fissur auf (Karnath und Rorden, 2012). Darin involviert sind die temporo-parietale Junktion und der Lobus parietalis inferior (Karnath et al, 2011; Rengachary et al, 2011; Chechlacz et al, 2010; Kerkhoff und Zoelch, 1998), der mediale und superiore Temporalkortex mit der darunterliegenden Inselrinde (Karnath et al, 2011; 2004; 2001; Rengachary et al, 2011; Chechlacz et al, 2010; Lee et al, 2010; Manes et al, 1999) sowie der ventro-laterale Präfrontalkortex (Rengachary et al, 2011). Diese Bereiche sind über ein dichtes neuronales Netzwerk miteinander verbunden und bilden die anatomische Basis für Prozesse der Raumauswertung auf kortikaler Ebene (Karnath, 2009). Einige dieser Strukturen, die temporo-parietale Junktion, der Lobus parietalis inferior (IPL), der STG und die Inselrinde sind ebenso Teil des kortikalen Integrationszentrums für die visuelle Wahrnehmung der vertikalen Raumachse (vgl. Kapitel

1.7.1 Vestibuläre gravizeptive Bahnen vom Vestibularorgan zum vestibulären Kortex). Die Existenz eines anteiligen Netzwerks kortiko-vestibulärer Areale mit überlappenden Läsionsgebieten, die in die Vertikalperzeption und die Raumorientierung involviert sind, erkläre die enge Korrelation beider Symptome (Bonan et al, 2007).

Bei Schlaganfallpatienten, die eine Hemiparese aufweisen, besteht eine interozeptive Imbalance durch asymmetrische somästhetische, propriozeptive und kinästhetische Signaleingaben entsprechender sensorischer Endorgane (Birch et al, 1962). Dieses Ungleichgewicht führt bei den betroffenen Patienten häufig zu Haltungsinstabilitäten und einer Störung der subjektiv wahrgenommenen vertikalen Körperhaltung (SPV) (Karnath et al, 2000). Einzelne Studien vermuteten sogar einen Einfluss einer somatosensorischen Imbalance auf den visuellen Vertikalitätssinn (Bonan et al, 2007, 2006a), weil dieser neben visuellen und vestibulären Informationen auch durch die Auswertung somatosensorischer Gravizeption zustande komme (Barra et al, 2010) und durch asymmetrische Signaleingaben beeinflusst werde. Andere Studien konnten zeigen, dass hemiparetische Schlaganfallpatienten mit somatosensorischem Defizit einer Körperhälfte eine zur ipsiversiven Seite hin geneigte SPV präsentierten, ihre SVV in aufrechter und verkippter Körperposition jedoch im Normbereich Gesunder lag (Karnath et al, 2000). Anastasopoulos und seine Mitarbeiter (1997) fanden nach akuten unilateralen vestibulären Läsionen eine Störung der SVV bei normaler SPV. Auch in der vorliegenden Arbeit war der Anteil hemiparetischer Patienten identisch für die Probandengruppe mit pathologischen und normalen SVV-Werten (vgl. Kapitel 3.2.5 Abb. 9a und b). Der Einfluss einer somatosensorischen Imbalance auf die Vertikalwahrnehmung in aufrechter Position war im SVV-Test nicht zu erkennen. Diese Ergebnisse unterstützen Karnaths These, nach der beide Wahrnehmungen, die SPV und die SVV auf denselben peripheren sensorischen (visuellen, vestibulären, propriozeptiven) Eingabequellen beruhen, diese jedoch in zwei anatomisch separaten Netzwerken auf unterschiedlichen Wegen verarbeitet werden. Bei einem Konflikt zwischen beiden Wahrnehmungssystemen durch Imbalancen wird eines unterdrückt und die sensorischen Eingaben im polymodalen System summiert ge-

wichtet (Karnath et al, 2000). Vermutlich kann ein Ungleichgewicht somästhetischer Gravizeption im Aufrechten durch andere Modalitäten eher ausgeglichen werden als in verkippter Kopf- und Körperposition, in der das Defizit auch mit einer stärkeren Verkippfung der SVV einhergeht (Barra et al, 2010).

Sprachstörungen treten nach Schädigungen kortikaler Sprachzentren der sprachdominanten, meist linken Hemisphäre auf (Paulig, 2009; Winhuisen et al, 2007). Genauso wie in früheren Studien beschrieben, dominierte der Anteil aphasischer Patienten in der Gruppe linkshemisphärisch geschädigter Patienten. Eine Assoziation von Aphasie und SVV wurde bisher noch nicht beschrieben. Im Vergleich der Patienten mit pathologischen und normalen SVV-Werten waren in beiden Gruppen ähnlich viele Patienten mit einer symptomatischen Aphasie vertreten (vgl. Kapitel 3.2.5 Abb. 10a und b). Ein Zusammenhang beider Phänomene ist deshalb unwahrscheinlich, auch wenn die SVV von Patienten mit stark ausgeprägter Aphasie in dieser Studie nicht untersucht wurde.

4.2.4 Anatomisches Korrelat einer verkippten SVV

Häufig widersprüchliche Ergebnisse früherer Studien hinsichtlich der genauen anatomischen Lokalisation von kortikalen Regionen, deren Läsionen mit einer verkippt empfundenen vertikalen Raumachse einher gehen, führten bereits in der Vergangenheit zu kontroversen Diskussionen. Die statistische VLBM-Analyse von 54 Patienten mit akuten kortikalen Schlaganfällen der linken und rechten Hemisphäre zeigt, dass eine SVV-Neigung dieser Patienten signifikant mit links- und rechtsseitigen Läsionen der kurzen und langen Gyri der mittleren und hinteren Inselregion und dem IFG, mit rechtsseitigen Läsionen des STG, des Gyrus prae- und postcentralis und mit linksseitigen Läsionen im rolandischen Operculum assoziiert ist. Diese Daten stimmen mit Ergebnissen früherer Läsionsstudien überein, welche die posteriore Inselrinde (Barra et al, 2010; Brandt et al, 1994b), den STG (Barra et al, 2010; Darling et al, 2003; Brandt et al, 1994b) und das parieto-rolandische Operculum (Barra et al, 2010) als kritische Strukturen für die visuelle Vertikalperzeption im humanen Kortex identifizierten. Zusätzlich beschrieben diese Studien einen signifikanten Zusammenhang von Läsionen des Gyrus temporalis transversus (Heschl'scher Gyrus) (Barra et al, 2010; Brandt et al, 1994b) und des PPL (Darling et al, 2003) mit

einer vertikalen Raumwahrnehmungsstörung. In der vorliegenden VLBM-Analyse waren diese beiden Regionen mit nur geringem oder keinem Anteil signifikanter Voxel vertreten (siehe Kapitel 3.3.2), obwohl andere Studien nach einfachen Untersuchungen des SVV-Verhaltens bei Schlaganfallpatienten mit meist rechtsseitigen parietalen Kortextläsionen dieser Region eine wichtige Rolle bei der multimodalen Verarbeitung der Vertikalperzeption zuschrieben (Pérennou et al, 2008; Yelnik et al, 2002; Kerkhoff et al, 1998; Bender und Jung, 1948). Hier sei kritisch anzumerken, dass Patienten mit Läsionen des parietalen Kortex, besonders der rechten Hemisphäre, häufig auch Raumwahrnehmungsstörungen in Form eines visuellen Neglekts aufweisen. Dessen Einfluss auf eine veränderte visuelle Vertikalperzeption ist nicht zu vernachlässigen und wird im vorherigen Abschnitt diskutiert (siehe Kapitel 4.2.3).

Nach früheren Studien werden afferente zentral-vestibuläre, gravizeptive Bahnen vom Vestibulariskern über den posterolateralen Thalamus und dessen vestibulären Subkernen zu verschiedenen temporo-parietalen Kortexregionen wie der Inselrinde und deren retroinsulären Arealen, dem IPL und dem STG geleitet (Dieterich und Brandt, 2010; Eickhoff et al, 2006; Lackner und DiZio, 2005; Hegemann et al, 2004; Kahane et al, 2003; Klam und Graf et al, 2003 a, b; Guldin und Grüsser, 1996; Büttner und Büttner, 1978). Diese Regionen zählen innerhalb des kortiko-vestibulären Netzwerkes (siehe Kapitel 1.7.1) zum humanen Homolog des PIVC, der als multisensorisches Integrationszentrum visuelle, vestibuläre und somatosensorische Reize verarbeitet und so zur Konstruktion der visuellen vertikalen Raumachse beiträgt (Dieterich und Brandt, 2008, Dieterich et al, 2003; Guldin und Grüsser, 1996). Die Ergebnisse der vorliegenden VLBM-Analyse implizieren, dass Läsionen vor allem der linken mittleren und hinteren Inselrinde, rechtsseitige Läsionen des STG und darüber hinaus Läsionen des IFG ein polymodales Ungleichgewicht bei der Signalverarbeitung in diesem multisensorischen kortikalen Netzwerk provozieren und so zu einer zentral-vestibulären Dysfunktion in Form einer verkippten SVV führen. Entsprechend den Vermutungen funktioneller Bildgebungsstudien bestätigen die Ergebnisse zudem eine Beteiligung des linksseitigen parieto-rolandischen Operculums (Eickhoff et al, 2006; Kahane et al, 2003) und des rechtsseitigen Gyrus

praecentralis (Dieterich und Brandt, 2008) an der vestibulo-kortikalen Signalauswertung.

Die vestibuläre Funktion des Gyrus insularis, insbesondere der hinteren Inselrinde als „Kernregion“ eines multimodalen Integrationszentrums wurde bereits in einer Vielzahl funktioneller Hirnaktivierungsstudien diskutiert (Dieterich und Brandt, 2008, 2010; Dupont et al, 2003; Naito et al, 2003; Cereda et al, 2002), obwohl Stephani und Kollegen (2011) keinen funktionellen Zusammenhang der Insel mit vestibulären Symptomen in der Rollebene bei isolierter Stimulation der hinteren Inselrinde beobachteten. Im Hinblick auf die Funktion der mittleren und posterioren Inselrinde, die in dieser Studie vor allem auf der linken Hemisphäre am stärksten mit einer pathologischen SVV-Verkipfung assoziiert ist, fanden Kurth und Kollegen (2010), ähnlich den Ergebnissen von Stephani et al (2011), eine Aktivierung dieser Strukturen bei Stimulation mit schmerzhaften, viszeralen und somatosensorischen Reizen. Nach Dupont und Kollegen (2003) ist die Insel funktionell und zytoarchitektonisch in unterschiedliche Funktionsbereiche gegliedert und hat eine Vielzahl von Konnektionen mit anderen Kortexgebieten, unter anderem zum dorsalen Thalamus, zum Frontal-, Parietal- und dem Temporallappen. Sie scheint somit in ein engvernetztes multisensorisches Netzwerk integriert zu sein. Hegemann (2004), Naito (2003) und deren Kollegen bekräftigen unsere Studienergebnisse mit ihrer Hypothese, nicht nur die posteriore Insel, sondern auch die mittlere Insel und der STG seien in die Verarbeitung vestibulärer gravizeptiver Signale aus Otolithen und semizirkulären Kanälen involviert und tragen zur Repräsentation eines auf die Schwerkraft bezogenen Vektors bei der Konstruktion eines erdbezogenen räumlichen Koordinatensystems bei. In Folge einer läsionsbedingten Unterbrechung neuronaler Verbindungen, besonders zwischen der Inselrinde und dem STG, tritt aufgrund einer mangelhaften multimodalen Signalverarbeitung eine verkippte visuelle vertikale Raumachse in Erscheinung.

Welche Rolle der IFG bei der zentralen Konstruktion der Vertikalen spielt, geht aus vergangenen Studien nicht eindeutig hervor (Dieterich und Brandt, 2008). Interessanterweise waren die größten Anteile signifikanter Voxel in dieser Studie besonders im pars opercularis bei Patienten mit rechtsseitigen Läsionen

lokalisiert. Dieser Teil liegt in naher Umgebung zur Insel, grenzt innerhalb der parieto-temporalen Junktion an das rolandisch-parietale Operculum, den STG und an den in dieser Studie ebenfalls beteiligten unteren Teil des Gyrus praecentralis der rechten Hemisphäre. Neben der signifikanten Involvierung des IFG bei der Vertikalperzeption in dieser Studie lässt auch die enge topographische Nähe zu weiteren „Kerngebieten“ der vestibulären Verarbeitung den Schluss zu, dass der IFG insbesondere der rechten Hemisphäre in das Netzwerk zur multimodalen Informationsverschaltung auf kortikaler Ebene integriert ist.

Die Mechanismen der kortikalen Vertikalwahrnehmung scheinen zudem bilateral im Gyrus insularis und dem IFG lokalisiert zu sein, weil beide Regionen jeweils bei links- als auch rechtshemisphärischen Läsionen signifikant mit einer pathologischen SVV-Deviation assoziiert sind. Ebenso vermuten Dieterich und Brandt (2010, 2008) die Existenz von bilateral aufsteigenden vestibulo-thalamischen, kortikalen Projektionen zu den multisensorischen vestibulären Kortexgebieten, nachdem bei einer vestibulären Stimulation die vestibuläre Gehirnaktivität der ipsiläsionalen Hemisphäre nach einer unilateralen zentral-vestibulären Dysfunktion im Gegensatz zur kontralateralen Hemisphäre unverändert intakt blieb.

Hinsichtlich beteiligter Kortexgebiete existieren nach den vorliegenden Ergebnissen dennoch Seitenunterschiede zwischen den Hemisphären. So ist die Inselrinde bei rechtsseitig geschädigten Patienten weniger betroffen als bei Patienten mit Läsionen der linken Hemisphäre und die SVV-Neigung stärker mit rechtsseitigen Läsionen des IFG assoziiert. Im Gegensatz zur Studie von Barra et al (2010), die eine kombinierte Läsionsanalyse von links- und rechtshemisphärischen geschädigten Patienten durchführten, zeigt die seitengetrennte Analyse, dass der STG nur bei Patienten mit rechtsseitigen Läsionen signifikant mit einer gestörten Vertikalperzeption einher geht. Die Studienergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen somit darauf schließen, dass nur der rechte STG in die Wahrnehmungsverarbeitung der vertikalen Raumachse involviert ist und den Gyrus insularis sowie den IFG in der Funktion des kortikalen vestibulären Netzwerks ergänzt. In Anlehnung an die Studie von Dieterich und Brandt (2010)

könnten diese Seitenunterschiede beteiligter Kortexregionen bei Patienten mit links- und rechtsseitigen Läsionen auch auf eine vorbestehende hemisphärische Asymmetrie innerhalb des multisensorischen vestibulären kortikalen Systems beruhen, welches zum Beispiel bei Rechtshändern auf der rechten Hemisphäre überwiegt. Fällt ein Teil dieses Netzwerks der sonst dominanten Hemisphäre aus, so könnte eine plötzliche Dominanz der nicht-dominanten Hemisphäre ein Ungleichgewicht der kortiko-vestibulären Signalverarbeitungsmechanismen herbeiführen.

Da keiner der untersuchten Schlaganfallpatienten isolierte Läsionen der Inselrinde, des IFG oder des STG aufwies, bleibt weiterhin unklar, ob alleinige Läsionen dieser Kortexgebiete ausreichen, um ein vestibuläres Defizit in der Rollebene bei den betroffenen Patienten zu verursachen.

Es stellt sich die Frage, wieso andere Studien abweichende Ergebnisse zur anatomischen Lokalisation von kortikalen Strukturen erzielten, die in engem Zusammenhang mit einer gestörten visuellen Vertikalperzeption stehen. Im Gegensatz zu früheren Studien erfolgte die Testung der Patienten dieser Arbeit bereits innerhalb kürzester Zeit in der Akutphase nach dem Schlaganfallgeschehen, während die Läsionsanalyse und die SVV-Erhebung bei den Patienten anderer Studien in der post-akuten (Barra et al, 2010; Yelnik et al, 2002; Kerkhoff und Zoelch, 1998) oder sogar chronischen Phase (Darling et al, 2003) nach dem Schlaganfall erfolgte. Differenzen in den Ergebnissen anatomischer Daten können durch den späteren Untersuchungszeitpunkt erklärt werden, weil die Neuorganisation der geschädigten Hirnstrukturen und ihrer Funktionen in der post-akuten Phase bereits eingesetzt hat (siehe Kapitel 1.5 SVV-Verhalten bei akuten und chronischen unilateralen vestibulären Läsionen). Verglichen mit der VLBM-Analyse fehlte vorherigen Läsionsstudien zudem eine objektivierbare statistische Betrachtung des Zusammenhangs zwischen geschädigten Kortexstrukturen und einer pathologischen SVV (siehe Kapitel 4.1.3 VLBM-Analyse-Methode). Dies könnte ein weiterer Grund für Ergebnisdiskrepanzen sein.

Ergänzend zu früheren Studienergebnissen ist davon auszugehen, dass sich das anatomische Korrelat für eine verkippte SVV nicht auf eine spezielle Struktur im Kortex konzentriert. Die Wahrnehmung der SVV basiert auf multimodalen Signalen, die unter Einbeziehung naher Umgebungsstrukturen eines kortikalen Netzwerks in temporo-insulo-parietalen Kortexgebieten integriert und verarbeitet werden und vor allem in der mittleren und hinteren Insel, dem pars opercularis des IFG, dem rechten STG und dem linken rolandischen Operculum lokalisiert sind. Anders als bisher angenommen, ist der pars opercularis des IFG möglicherweise genauso Teil dieses vestibulo-kortikalen Netzwerkes. Diese Kortexregionen scheinen sehr eng miteinander vernetzt zu sein, weil nicht nur Läsionen vestibulärer „Kernregionen“ (Dieterich und Brandt, 2008) wie der hinteren Inselrinde, sondern auch Läsionen ihrer nahen Umgebungsstrukturen ein Ungleichgewicht von Wahrnehmungsmechanismen provozieren können. Innerhalb des multisensorischen Netzwerks könnte eine mangelhafte multimodale Signalverarbeitung durch läsionsbedingte Unterbrechungen neuronaler Verbindungen oder ein plötzlicher Funktionsausfall involvierter Kortexstrukturen einer Hemisphäre mit sonst dominant-vestibulärer Aktivität zu diesem zentral-vestibulären Ungleichgewicht führen.

4.3 Konsequenzen der Ergebnisse und Perspektiven

Unter Anwendung der im klinischen Alltag leicht durchführbaren mobilen Leuchtstabmethode ist es gelungen, einen für die kortikal läsionierte Population repräsentativen SVV-Normbereich zu definieren, der unabhängig von der eingesetzten SVV-Testmethode auch in Zukunft als Referenz zur klinischen Einordnung einer Wahrnehmungsstörung der vertikalen Raumachse bei zentral-vestibulärem Defizit herangezogen werden kann. Die Grenze zu pathologischen SVV-Werten liegt dabei geringfügig höher als in anderen Studien, weil die SVV mancher neurologisch gesunder Probanden ohne pathologischen Hintergrund in höherem Grade von der objektiven Vertikalen abweicht und die SVV-Wahrnehmung Gesunder physiologisch individuell stärker variiert, als in früheren Studien beschrieben.

Nach Läsionen der linken und rechten Hemisphäre ist die SVV häufiger, aber nicht signifikant zur Gegenseite der Läsion geneigt. Folglich existiert bei kortikalen Schädigungen keine charakteristische SVV-Richtungstendenz.

Ein größeres Ausmaß geschädigter Kortexstrukturen scheint die Ausprägung der vertikalen Raumwahrnehmungsstörung bei betroffenen Schlaganfallpatienten verglichen mit Patienten ohne pathologisch geneigter SVV nicht nachweislich zu beeinflussen und spielt als Prognosefaktor nur eine untergeordnete Rolle. Gemäß der Hypothese einer dominant rechtshemisphärisch lokalisierten Vertikalperzeption, tritt eine abnorme SVV-Neigung häufiger nach Läsionen der rechten Gehirnhälfte auf. In Anbetracht vorheriger Studienergebnisse wächst die Differenz der Ausprägung einer pathologisch verkippten SVV nach rechtshemisphärischen Läsionen mit größerem Zeitabstand zum Läsionsdatum, weil sich der SVV-Betrag dieser Patienten im Akutstadium nicht von linkshemisphärisch geschädigten Patienten unterscheidet. Im Hinblick auf die Planung von Rehabilitationsstrategien für Schlaganfallpatienten mit Raumwahrnehmungsdefiziten verdient die Existenz interhemisphärieller Dominanzen und potentieller zentraler Kompensationsmechanismen der SVV weitere wissenschaftliche Aufmerksamkeit.

Eine räumliche Aufmerksamkeitsstörung bei Neglektpatienten geht nach rechtshemisphärischen Läsionen häufig mit einer Verkipfung der SVV einher, wenn sich kritische Läsionsareale eines anteiligen kortiko-vestibulären Netzwerks beider neuropsychologischer Phänomene überlagern. In aufrechter Kopf- und Körperposition wird die visuelle Vertikalperzeption nicht von einer Hemiparese beeinflusst, weil das somatosensorische Ungleichgewicht – anders als bei geneigter Position – durch andere Modalitäten ausgeglichen werden kann.

In Anklang an die Erkenntnisse aus früheren Studien spielt die Inselrinde, besonders in der linken Hemisphäre als vestibuläres „Kerngebiet“ eine zentrale Rolle bei der Wahrnehmung der vertikalen Raumachse. Das kortikale multisensorische Netzwerk reicht jedoch weiter, als bisher angenommen. Entsprechend den VLBM-Analyseergebnissen scheinen das linke rolandische Operculum, der rechte STG und der IFG die Funktion der Inselrinde bei der zentralen Reprä-

sentation einer subjektiven visuellen vertikalen Raumachse in der Frontalebene zu ergänzen und als Teil dieses kortikalen Netzwerkes ebenso bei der Integration und Verarbeitung sensorischer Reize involviert zu sein. Im Unterschied zu früheren Läsionsüberlagerungs-Analysen, steht der IFG erstmals in enger Assoziation mit einer SVV-Neigung. Diese Tatsache stellt einen Anlass dar, die Rolle des IFG und dessen pars opercularis bei der vestibulären Verarbeitung auf kortikaler Ebene in weiterführenden funktionellen Untersuchungen zu ergründen. Zudem wäre interessant, inwieweit Strukturen der weißen Substanz in die zentrale Raumauswertung der SVV involviert sind. Für zukünftige Untersuchungen des SVV-Verhaltens nach Schlaganfällen und Läsionsanalysen anatomischer Korrelate wäre es wünschenswert, die Untersuchungen – genauso wie in der vorliegenden Studie – mit zuverlässigen Analysemethoden innerhalb der Akutphase des Schlaganfalls durchzuführen, um das zentral-vestibuläre Defizit vollständig erfassen und einen Vergleich zu den aktuellen Studienergebnissen anstellen zu können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Nach unilateralen kortikalen Schlaganfällen nehmen betroffene Patienten die subjektive visuelle vertikale Raumachse häufig zu einer Seite hin in der Rollenebene verkippt wahr. Nach zahlreichen Forschungsergebnissen ist dieses neuropsychologische Phänomen auf akute Läsionen distinkter vestibulärer Kortexregionen zurückzuführen, die zu einem Ungleichgewicht zwischen den multisensorischen Systemen führen und die zentrale Repräsentation der visuellen vertikalen Raumachse auf kortikaler Ebene verändern. Über die genaue anatomische Lokalisation dieser Kortexstrukturen herrscht bislang keine Einigkeit. Unklarheiten existieren in Bezug auf eine hemisphärielle Beteiligung, die genaue Läsionslokalisierung, die charakteristische SVV-Neigungsrichtung, den Einfluss des Läsionsausmaßes auf die SVV-Deviation und die Zusammenhänge mit anderen Symptomen, dem visuellen Neglekt, der Aphasie und der Hemiparese. Vergangene Studien untersuchten dieses Krankheitsbild hauptsächlich an kortikalen Schlaganfallpatienten in der post-akuten oder chronischen Phase mit weniger verlässlichen Läsionsanalysemethoden ohne statistischen Bezug oder vernachlässigten die separate Untersuchung beider Hemisphären.

Unter Betrachtung oben genannter Aspekte wurde in der vorliegenden Arbeit das SVV-Verhalten von 193 Gesunden und 54 Schlaganfallpatienten mit akuten links- und rechtsseitigen unilateralen Kortexläsionen mit der mobilen Leuchstabmethode untersucht. Mit klinisch-neuro(psycho)logischen Tests wurden die Schlaganfallpatienten auf das Vorhandensein eines Neglekts, einer Aphasie und einer Hemiparese getestet und zur Bestimmung der Läsionslokalisierung und -größe einer Magnetresonanztomographie unterzogen. Unter Anwendung der voxelbasierten Läsionsverhaltens-Abbildung wurde jedes einzelne Voxel der Läsionsfläche aller Schlaganfallpatienten in der Akutphase auf eine statistisch signifikante Assoziation mit einer pathologischen SVV-Neigung jeweils für die links- und rechtshemisphärisch betroffene Patientengruppe geprüft. Der ermittelte SVV-Normbereich Gesunder diente der klinischen Einordnung von Stroke-Patienten mit einer gestörten visuellen Vertikalperzeption, welche innerhalb des Patientenkollektivs die Vergleichsgruppe bildeten.

Die Untersuchung der gesunden Kontrollgruppe ergab einen realen SVV-Normbereich von $-2,6$ bis 3° und entsprach weitestgehend den in der Literatur verbreiteten normalen SVV-Spektren.

Schlaganfallpatienten wiesen signifikant größere SVV-Beträge auf als die gesunden Kontrollen ($p < 0,001$), 35% ($N = 19$) der Stroke-Patienten nahmen die vertikale Raumachse in der Frontalebene pathologisch verkippt wahr. Entgegen früherer Läsionsstudien konnte die vorliegende Untersuchung keine für kortikale Läsionen charakteristische kontraläsionale SVV-Neigungsrichtung bei Patienten mit vertikalem Raumwahrnehmungsdefizit bestätigen ($p = 0,523$). Anders als bisher angenommen führt ein größeres Ausmaß geschädigter Kortexstrukturen nicht signifikant häufiger zu einer vertikalen Raumwahrnehmungsstörung ($p = 0,058$), obwohl die betroffenen Patienten zu größeren Läsionsvolumina tendierten. Eine pathologische SVV tritt häufiger nach rechtsseitigen Läsionen auf (40% versus 27%), jedoch unterscheiden sich die SVV-Beträge zwischen links- und rechtshemisphärischen Schlaganfallpatienten in der Akutphase nicht wesentlich voneinander. Patienten mit einer gestörten Vertikalwahrnehmung haben vor allem nach rechtsseitigen Läsionen signifikant häufiger auch eine räumliche Aufmerksamkeitsstörung (Neglekt) ($p < 0,001$). Dies ist am ehesten auf überlappende Läsionsareale eines anteiligen kortikovestibulären Netzwerkes für beide Wahrnehmungsstörungen zurückzuführen. Einflüsse der Aphasie ($p = 0,742$) und der Hemiparese ($p = 0,962$) auf die SVV wurden nicht bestätigt. Aus der VLBM-Analyse ging hervor, dass akute Läsionen kritischer Strukturen, die mit einer SVV-Verkipfung in der Frontalebene einhergehen, mit größtem Voxelanteil in den rechten und linken kurzen und langen Gyri der mittleren und hinteren Inselregion, im rechten und linken IFG, sowie im rechten STG, im rechten Gyrus praecentralis und im linken rolandischen Operculum lokalisiert waren. Ergänzend zu früheren Studien deuten die Ergebnisse dieser Läsionsanalyse darauf hin, dass die Inselrinde mit ihren retroinsulären Bereichen und ihren nahen Umgebungsstrukturen und darüber hinaus der rechte STG, der rechte Gyrus praecentralis und das linke rolandische Operculum Teile eines multimodalen vestibulo-kortikalen Netzwerkes bilden, welches für die zentrale Signalverarbeitung zur Repräsentation einer visuellen vertikalen Raumachse auf kortika-

ler Ebene verantwortlich ist. Die hohen Anteile signifikanter Voxel im linken und rechten IFG und dessen pars opercularis belegen, dass auch diese Kortexregion einen wichtigen Teil des vestibulären Netzwerkes bildet. Zusammenfassend weisen diese Befunde auf ein zwischen beiden Hemisphären asymmetrisch ausgeprägtes kortiko-vestibuläres Netzwerk hin, dass sehr eng miteinander in Verbindung steht und weiter reicht, als bisher angenommen.

Abweichende Ergebnisse zu früheren Studien lassen sich durch den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkt der Patientenpopulation und die verschiedenartig eingesetzten Läsionsanalysemethoden erklären. Als statistische Methode setzt sich die VLBM-Analyse von früheren Läsionsanalysemethoden vergangener Studien ab. Eine abnorme SVV kann nur innerhalb eines engen Zeitfensters nach dem Auftreten der kortikalen Läsionen vollständig detektiert und auf Zusammenhänge anatomischer Korrelate untersucht werden, solange keine Neuorganisation der kortikalen Strukturen stattgefunden hat. Weitere Studien müssen angestellt werden, um die zentralen Mechanismen der Konstruktion einer visuellen vertikalen Raumachse auf beiden Hemisphären besser verstehen zu können und die Rolle des IFG und dessen pars opercularis bei der vestibulären Verarbeitung der Vertikalperzeption weiter zu ergründen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Anastasopoulos D, Haslwanter T, Bronstein A, Fetter M, Dichgans J (1997) Dissociation between the perception of body verticality and the visual vertical in acute peripheral vestibular disorder in humans. *Neurosci Lett* 233: 151-153.
- Anastasopoulos D, Bronstein A, Haslwanter T, Fetter M, Dichgans J (1999) The role of somatosensory input for the perception of verticality. *Ann NY Acad Sci* 871: 379-383.
- Aranda-Moreno C and Jáuregui-Renaud K (2005) La estimación visual de lo que está vertical en alteraciones vestibulares. *Rev Invest Clin* 57: 22-27.
- Asai M, Aoki M, Hayashi H, Yamada N, Mizuta K, Ito Y (2009) Subclinical deviation of the subjective visual vertical in patients affected by a primary headache. *Acta Otolaryngol* 129: 30-35.
- Baier B, Bense S, Dieterich M (2008) Are signs of ocular tilt reaction in patients with cerebellar lesions mediated by the dentate nucleus? *Brain* 131: 1445-1454.
- Baier B, Stoeter P, Dieterich M (2009) Anatomical correlates of ocular motor deficits. *Brain* 132: 2114-2124.
- Baier B, Suchan J, Karnath HO, Dieterich M (2012) Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology* 78: 728-35.
- Barnett-Cowan M, Dyde RT, Fox SH, Moro E, Hutchison WD, Harris LR (2010) Multisensory determinants of orientation perception in parkinson's disease. *Neuroscience* 167 (4): 1138-1150.
- Barra J, Benaim C, Chauvineau V, Ohlmann T, Gresty M, Pérennou D (2008) Are Rotations perceived visual vertical and body axis after stroke caused by the same mechanism? *Stroke* 39: 3099-3101.
- Barra J, Oujamaa V, Chauvineau P, Rougier P, Pérennou D (2009) Asymmetric standing posture after stroke is related to a biased egocentric coordinate system. *Neurology* 72: 1582-1587.
- Barra J, Marquer A, Joassin R, Reymond C, Metge L, Chauvineau V, Pérennou D (2010) Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain* 133: 3552-3563.
- Bender M and Jung R (1948) Abweichungen der subjektiven optischen Vertikalen und Horizontalen bei Gesunden und Hirnverletzten. *Arch Psychiat* 181: 193-212.
- Birch HG, Proctor MA, Bortner M, Lowenthal M (1960) Perception in Hemiplegia: I. Judgment of vertical and horizontal by hemiplegic patients. *Arch Phys Med* 41: 19-27.
- Birch HG, Belmont I, Reilly T, Belmont L (1961) Visual verticality in hemiplegia. Visual influences on perception. *Arch Neurol* 5: 114-123.
- Birch HG, Belmont I, Reilly T, Belmont L (1962) Somesthetic influences on perception of visual verticality in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 43: 556-560.
- Birch HG and Belmont I (1964) Perceptual analysis and sensory integration in brain-damaged persons. *J Genet Psychol* 105: 173-179.
- Böhmer A and Rickenmann J (1995) The subjective visual vertical as a clinical parameter of vestibular function in peripheral vestibular diseases. *J Vestib Res* 40: 423-429.

- Böhmer A, Mast F, Jarchow T (1996) Can a unilateral loss of otolithic function be clinically detected by assessment of the subjective visual vertical? *Brain Res Bull* 40: 423-429.
- Böhmer A (1997) Zur Beurteilung der Otolithenfunktion mit der subjektiven visuellen Vertikalen. *HNO* 45: 533-537.
- Böhmer A and Mast F (1999a) Chronic unilateral loss of otolith function revealed by the subjective visual vertical during off center yaw rotation. *J Vestib Res* 9 (6): 413-422.
- Böhmer A and Mast F (1999b) Assessing otolith function by the subjective visual vertical. *Ann NY Acad Sci* 871: 221-231.
- Bonan IV, Guettard E, Leman MC, Colle FM, Yelnick AP (2006a) Subjective visual vertical perception relates to balance in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 87: 642-646.
- Bonan IV, Leman MC, Legargasson JF, Guichard JP, Yelnick AP (2006b) Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 20: 484-491.
- Bonan IV, Hubeaux K, Gellez-Leman MC, Guichard JP, Vicaut E, Yelnick AP (2007) Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 49-55.
- Bortz J (1999) *Statistik für Sozialwissenschaftler*. 5. Auflage. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg.
- Brandt T and Dieterich M (1987) Pathological eye-head coordination in roll: tonic ocular tilt reaction in mesencephalic and medullary lesions. *Brain* 110: 649-666.
- Brandt T and Dieterich M (1992) Cyclorotation of the eyes and subjective visual vertical in vestibular brainstem lesions. *Ann NY Acad Sci* 656: 537-550.
- Brandt T and Dieterich M (1994a) Vestibular syndromes in the roll plane: Topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol* 36: 337-347.
- Brandt T, Dieterich M, Danek A (1994b) Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* 35: 403-412.
- Brandt T (1999a) Vestibular disorders in (frontal) roll plane. 2nd Edition: 175-197. In: *Vertigo*. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York.
- Brandt T and Dieterich M (1999b) The vestibular cortex: Its locations, functions, and disorders. *Ann NY Acad Sci* 28: 293-312.
- Brandt T, Glasauer S, Stephan T, Bense S, Yousry TA, Deutschländer A, Dieterich M (2002) Visual-vestibular and visuo-visual cortical interaction: new insights from fMRI and PET. *Ann NY Acad Sci* 956: 230-241.
- Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J (2001) Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *NeuroImage* 14: 486-500
- Bruell JH, Peszczyński M, Albee GW (1956) Disturbance of perception of verticality in patients with hemiplegia: A preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil* 37: 677-681.
- Buettner U, Buettner UW (1978) Parietal cortex area 2 V neuronal activity in the alert monkey during natural vestibular and optokinetic stimulation. *Brain Res* 153: 392-397.

- Byun JY, Hong SM, Yeo SG, Kim SH, Kim SW, Park MS (2010) Role of subjective visual vertical test during eccentric rotation in the recovery phase of vestibular neuritis. *Auris Nasus Larynx* 37 (5): 565-569.
- Cereda C, Ghika J, Maeder P, Bogousslavsky J (2002) Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology* 59 (12): 1950-1955.
- Chechlacz M, Rotshtein P, Bickerton WL, Hansen PC, Deb S, Humphreys GW (2010) Separating neural correlates of allocentric and egocentric neglect: distinct cortical sites and common white matter disconnections. *Cogn Neuropsychol* 27: 277-303.
- Cnyrim, CD, Rettinger N, Mansmann K, Brandt T, Strupp M (2007) Central compensation of deviated subjective visual vertical in Wallenberg's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 527-528.
- Crevits L, Venhovens J, Vanoutrive J, Debruyne J (2007) False perception of visual verticality in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 14 (2): 228-232.
- Darling WG, Pizzimenti MA, Rizzo M (2003) Unilateral posterior parietal lobe lesions affect representation of visual space. *Vision Res* 43: 1675-1688.
- Dieterich M, Brandt T, Fries W (1989) Otolith function in man: Results from a case of otolith tullio phenomenon. *Brain* 112: 1377-1392.
- Dieterich M and Brandt T (1992a) Cyclorotation of the eyes and subjective visual vertical. *Baillières Clin Neurol* 1(2): 301-316.
- Dieterich M and Brandt T (1992b) Wallenberg's syndrome: lateropulsion, cyclorotation, and subjective visual vertical in thirty-six patients. *Ann Neurol* 31: 399-408.
- Dieterich M and Brandt T (1993a) Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol* 33: 292-299.
- Dieterich M and Brandt T (1993b) Thalamic infarctions: Differential effects on vestibular function in the roll plane (35 patients). *Neurology* 43: 1732-1740.
- Dieterich M and Brandt T (1993c) Ocular torsion and perceived vertical in oculomotor, trochlear and abducens nerve palsies. *Brain* 116: 1095-1104.
- Dieterich M, Bense S, Drzezga A, Stephan T, Bartenstein P, Brandt T (2003) Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex* 13: 994-1007.
- Dieterich M, Bartenstein P, Spiegel S, Bense S, Schwaiger M, Brandt T (2005a) Thalamic infarctions cause side-specific suppression of vestibular cortex activations. *Brain* 128: 2052-2067.
- Dieterich M, Bense S, Stephan T, Brandt T, Schwaiger M, Bartenstein P (2005b) Medial vestibular nucleus lesions in Wallenberg's syndrome cause decreased activity of the contralateral vestibular cortex. *Ann NY Acad Sci* 1039: 368-383.
- Dieterich M (2007) Central vestibular disorders. *J Neurol* 254: 559-568.
- Dieterich M and Brandt T (2008) Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 131: 2538-2552.
- Dieterich M and Brandt T (2010) Imaging cortical activity after vestibular lesions. *Restor Neurol Neurosci* 28: 43-52.
- Dubs B (1997) Messung der subjektiven Vertikalen in Körperschräglage – Optimierung der klinischen Anwendung. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Zürich.

- Dupont S, Bouilleret V, Hasboun D, Semah F, Baulac M (2003) Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. *Surg Radiol Anat* 25: 113–119.
- Duvernoy HM (1999) The human brain. Surface, blood supply, and three-dimensional sectional anatomy. Springer Verlag. Wien.
- Dyde RT, Jenkin MR, Harris LR (2006) The subjective visual vertical and the perceptual upright. *Exp Brain Res* 173: 612-622.
- Eickhoff SB, Weiss PH, Amunts K, Fink GR, Zilles K (2006) Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Human Brain Mapp* 27 (7): 611-621.
- Faralli M, Ricci G, Ibba MC, Crognoletti M, Longari F, Frenguelli A (2009) Dizziness in patients with recent episodes of benign paroxysmal positional vertigo: real otolithic dysfunction or mental stress? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 38: 375-380.
- Friedmann G (1970) The judgment of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. *Brain* 93: 313-328.
- Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y (1989) The bells test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *J Clin Exp Neuropsychol* 11: 49-54.
- Gómez García A and Jáuregui-Renaud K. (2003). Subjective assessment of visual verticality in follow-up of patients with acute vestibular disease. *Ear Nose Throat J* 82 (2): 442-446.
- Goto F, Kobayashi H, Saito A, Hayashi Y, Higashino K, Kunihiro T, Kanzaki J (2003) Compensatory changes in static and dynamic subjective visual vertical in patients following vestibular schwannoma surgery. *Auris Nasus Larynx* 30 (1): 29-33.
- Gresty MA, Bronstein AM, Brandt T, Dieterich M (1992) Neurology of otolith function. *Brain* 115: 647-673.
- Guerraz M, Poquin D, Luyat M, Ohlmann T (1998) Head orientation involvement in assessment of the subjective vertical during whole body tilt. *Percept Mot Skills* 87: 643-648.
- Guerraz M, Yardley L, Bertholon P, Pollak L, Rudge P, Gresty MA, Bronstein AM (2001) Visual vertigo: symptom assessment, spatial orientation and postural control. *Brain* 124: 1646-1656.
- Guldin WO, Grüsser OJ (1996) The anatomy of the vestibular cortices of primates. pp 17-26. In: Collard M, Jeannerod M, Christen Y. *Le cortex vestibulaire*. Ipsen. Paris.
- Hafström A, Fransson PA, Karlberg M, Magnusson M (2004) Ipsilesional visual field dependency for patients with vestibular schwannoma. *Neuroreport* 15 (14): 2201-2204.
- Halmagyi GM, Brandt T, Dieterich M, Curthoys IS, Stark RJ, Hoyt WF (1990) Tonic contraversive ocular tilt reaction due to unilateral mesodiencephalic lesion. *Neurology* 40: 1503-1509.
- Halmagyi GM, Colebatch JG, Curthoys IS (1994) New tests of vestibular function. *Baillières Clin Neurol* 3 (3): 485-500.
- Hegemann S, Fitzek S, Fitzek C, Fetter M (2004) Cortical vestibular representation in the superior temporal gyrus. *J Vestib Res* 14: 33-35.
- Heide W and Kömpf D (1998) Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Exp Brain Res* 123: 164-171.

- Johannsen L, Fruhmann Berger M, Karnath HO (2006) Subjective visual vertical (SVV) determined in a representative sample of 15 patients with pusher syndrome. *J Neurol* 253 (10): 1367-1369.
- Kahane P, Hoffmann D, Minotti L, Berthoz A (2003) Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Ann Neurol* 54 (5): 615-624.
- Kanashiro AM, Pereira C, Maia F, Scaff M, Barbosa E (2007) Avaliacao da vertical visual subjetiva em individuos brasileiros normais. *Arq Neuropsiquiatr* 65 (2B): 472-475.
- Karnath HO, Ferber S, Dichgans MD (2000) The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. *Neurology* 55: 1298-1304.
- Karnath HO, Ferber S, Himmelbach M (2001) Spatial awareness is a function of temporal not the posterior parietal lobe. *Nature* 411: 950-953.
- Karnath HO, Fruhmann Berger M, Küker W, Rorden C (2004) The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 Patients. *Cereb Cortex* 14: 1164-1172.
- Karnath HO (2009) A right perisylvian neural network for human spatial orienting. pp 259-268. In: MS Gazzaniga. *The Cognitive Neurosciences IV*. MIT Press. Cambridge, Mass.
- Karnath HO, Rennig J, Johannsen L, Rorden C (2011) The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain*, 134: 903-912.
- Karnath HO and Rorden C (2012) The anatomy of spatial neglect. *Neuropsychologia*. 50: 1010-7.
- Kerkhoff G and Zoelch C (1998) Disorders of visuospatial orientation in the frontal plane in patients with visual neglect following right or left parietal lesions. *Exp Brain Res* 122: 108-120.
- Kerkhoff G (1999) Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia* 37: 1387-1405.
- Killeen PR (2005) An alternative to null-hypothesis significance tests. *Psychol Sci* 16 (5): 345-353.
- Kim HA, Lee H, Yi HA, Lee SR, Lee SY, Baloh RW (2009) Pattern of otolith dysfunction in posterior inferior cerebellar artery territory cerebellar infarction. *J Neurol Sci* 280: 65-70.
- Klam F and Graf W (2003a) Vestibular response kinematics in posterior parietal cortex neurons of macaque monkeys. *Eur J Neurosci* 18: 995-1010.
- Klam F and Graf W (2003b) Vestibular signals of the posterior parietal cortex neurons during active and passive head movements in macaque monkeys. *Ann NY Acad Sci* 1004: 271-282.
- Kobayashi H, Hayashi Y, Higashino K, Saito A, Kunihiro T, Kanzaki J, Goto F (2002) Dynamic and static subjective visual vertical with aging. *Auris Nasus Larynx* 29: 325-328.
- Krödel A, Straube A, Angerer M, Fritsch K (1997) Untersuchung zur Raumwahrnehmung und Haltungsregulation bei Patienten mit idiopathischer Skoliose. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 135: 203-209.
- Kumagami H, Saino Y, Baba A, Fujiyama D, Takasaki K, Takahashi H (2009a) Subjective visual vertical test in patients with chronic dizziness without

- abnormal findings in routine vestibular function tests. *Acta Otolaryngol Suppl* 562: 46-49.
- Kumagami H, Sainoo Y, Fujiyama D, Baba A, Oku R, Takasaki K, Shigeno K, Takahashi H (2009b) Subjective visual vertical in acute attacks of Ménière's disease. *Otol Neurotol* 30: 206-209.
- Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB (2010) A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Func* 214: 519-534.
- Lackner JR and DiZio P (2005) Vestibular, proprioceptive, and haptic contributions to spatial integration. *Ann Rev Psychol* 56: 115-147.
- Lee BH, Kang E, Cho SS, Kim EJ, Seo SW, Kim GM, Lee KH, Na DL (2010) Neural correlates of hemispatial neglect: a voxel-based SPECT study. *Cerebrovasc Dis* 30: 573-583.
- Lejeune L, Thouvarecq R, Anderson DJ, Caston J, Jouen F (2009) Kinaesthetic and visual perceptions of orientations. *Perception* 38: 988-1001.
- Lopez C, Lacour M, Ahmadi AE, Magnan J, Borel L (2007) Changes of visual vertical perception: A long-term sign of unilateral and bilateral vestibular loss. *Neuropsychologia* 45: 2025-2037.
- Luyat M, Ohlmann T, Barraud PA (1997) Subjective vertical and postural activity. *Acta Psychol (Amst)* 95: 181-193.
- Luyat M, Gentaz E (2002) Body Tilt Effect on the Reproduction of Orientations: Studies on the Visual Oblique Effect and Subjective Orientations. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28 (4): 1002-1011.
- Manes F, Paradiso S, Springer JA, Lamberty G, Robinson RG: (1999) Neglect after right insular cortex infarction. *Stroke* 30: 946-948.
- Mazibrada G, Tariq S, Pérennou D, Gresty M, Greenwood R, Bronstein, AM (2008) The peripheral nervous system and the perception of verticality. *Gait Posture* 27: 202-208.
- McKenna GJ, Peng GC, Zee DS (2004) Neck muscle vibration alters visually perceived roll in normals. *J Assoc Res Otolaryngol* 5: 25-31
- Mertz S and Lepecq JC (2001) Imagined body orientation and perception of the visual vertical. *Psychol Res* 65 (1): 64-70.
- Mezey LE, Curthoys IS, Burgess AM, Goonetilleke SC, MacDougall HG (2004) Changes in ocular torsion position produced by a single visual line rotating around the line of sight-visual "entrainment" of ocular torsion. *Vision Res* 44: 397-406.
- Mittelstädt H (1983) A New Solution to the Problem of the Subjective Vertical. *Naturwissenschaften* 70: 272-281.
- Mittelstädt H (1995) Evidence of somatic graviception from new and classical investigations. *Acta Otolaryngol* 520: 186-187.
- Naito Y, Tateya I, Hirano S, Inoue M, Funabiki K, Toyoda H, Ueno M, Ishizu K, Nagahama Y, Fukuyama H, Ito J (2003) Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study. *Brain* 126: 1562-1578.
- Ogawa Y, Hayashi M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hagiwara A, Yamada T, Suzuki M (2009) Subjective visual vertical in patients with ear surgery. *Acta Otolaryngol* 130(5): 576-582.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.

- Pagarkar W, Bamiou DE, Ridout D, Luxon LM (2008) Subjective visual vertical and horizontal: effect of the preset angle. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134 (4): 394-401.
- Paulig M (2009) Strukturelle und funktionelle Neuroanatomie. Geschichte und Methoden der funktionellen Neuroanatomie. S. 58-67. In: Sturm W, Hermann M, Münte TF. *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. 2. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg.
- Pérennou DA, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty MA, Bronstein AM (2008) Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *Brain* 131: 2401-2413.
- Pinar HS, Ardiç FN, Topuz B, Kara CO (2005) Subjective visual vertical and subjective visual horizontal measures in patients with chronic dizziness. *J Otolaryngol* 34 (2): 121-125.
- Riordan-Eva P, Harcourt JP, Faldon M, Brookes GB, Gresty MA (1997) Skew deviation following vestibular nerve surgery. *Ann Neurol* 41: 94-99.
- Rengachary J, He BJ, Shulman G, Corbetta M (2011) A behavioral analysis of spatial neglect and its recovery after stroke. *Front Hum Neurosci* 5:29.
- Rorden C, Karnath HO, Bonilha L (2007a) Rank-order versus mean based statistics for neuroimaging. *NeuroImage* 35: 1531-1537.
- Rorden C, Bonilha L, Nichols TE (2007b) Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *NeuroImage* 14: 486-500.
- Rorden C, Karnath HO (2010) A simple measure of neglect severity. *Neuropsychologia* 48: 2758-2763.
- Saeyes W, Vereeck L, Bedeer A, Lafosse C, Truijen S, Wuyts FL, Van de Heyning P (2010) Suppression of the E-effect during the subjective visual and postural vertical test in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 109 (2): 297-305.
- Saj A, Honoré J, Bernati T, Coello Y, Rousseaux M (2005) Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke* 36: 588-591.
- Saj A, Honoré J, Rousseaux M (2006) Perception of the vertical in patients with right hemispheric lesion: Effect of galvanic vestibular stimulation. *Neuropsychologia* 44 (8): 1509-1512.
- Schmidt T, Hamann KF, Hofmann I, Klopfer M, Kono Kono JO (2002) Akute periphere vestibuläre Läsionen. *Ophthalmologe* 99: 363-366.
- Serra A, Derwenskus J, Downey DL, Leigh RJ (2003) Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis. *J Neurol* 250: 569-575.
- Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, Koubeissi M, Lüders HO (2011) Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct* 216: 137-149.
- Suchan J, Rorden C, Karnath HO (2012) Neglect severity after left and right brain damage. *Neuropsychologia* 50: 1136-41.
- Tabak S, Collewijn H, Boumans LJ (1997) Deviation of the subjective vertical in long-standing unilateral vestibular loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 117: 1-6.
- Taguchi K, Sasaki O, Sato K, Nezu K, Sakaguchi M (1995) Subjective vertical and vestibular lesion. *Acta Otolaryngol Suppl* 519: 201-203.

- Tarnutzer AA, Marti S, Straumann D (2008) Gravity perception in cerebellar patients. *Prog Brain Res* 171: 369-372.
- Teuber HL, Mishkin M (1954) Judgment of visual and postural vertical after brain injury. *J Psychol* 38: 161-175.
- Tiliket C, Ventre-Dominey J, Vighetto A, Grochowicki M (1996) Room tilt Illusion-A central otolith dysfunction. *Arch Neurol* 53 (12): 1259-1264.
- Tilikete C, Ventre-Domine J, Denise P, Nighoghossian N, Vighetto A (2000) Otolith dysfunction in skew deviation after brain stem lesions. Abnormalities of eye movements induced by off-vertical-axis rotation (OVAR). *J Vestib Res* 10 (4-5): 179-192.
- Toupet M (2005) L'exploration de la fonction otolithique. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 126: 209-215.
- Trousselard M, Barraud PA, Nougier V, Raphel C, Cian C (2004) Contribution of tactile and interoceptive cues to the perception of the direction of gravity. *Prog Brain Res* 20: 355-362.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15: 273-289.
- Van Nechel C, Toupet M, Bodson I (2001) The subjective visual vertical. *Adv Otorhinolaryngol* 58: 77-87.
- Vibert D, Häusler R, Safran AB (1999) Subjective visual vertical in peripheral unilateral vestibular diseases. *J Vestib Res* 9: 145-152.
- Vibert D and Häusler R (2000) Long-term evolution of subjective visual vertical after vestibular neurectomy and labyrinthectomy. *Acta Otolaryngol* 120 (5): 620-622.
- Von Brevern M, Schmidt T, Schönfeld U, Lempert T, Clarke AH (2005) Utricular dysfunction in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 27: 92-96.
- Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Kessler J, Rudolf J, Haupt WF, Heiss W.D (2007) The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: a follow-up investigation. *Stroke* 38: 1286-1292.
- Yardley L (1990) Contribution of somatosensory information to perception of the visual vertical with body tilt and rotating visual field. *Percept Psychophys* 48 (2): 131-134.
- Yelnik AP, Lebreton FO, Bonan IV, Colle F MC, Meurin FA., Guichard JP, Vicaut E (2002) Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke* 33: 2247-2253.
- Zwergal A, Büttner-Ennever J, Brandt T, Strupp M (2008) An ipsilateral vestibulothalamic tract adjacent to the medial lemniscus in humans. *Brain* 131: 2928-2935.
- Zwergal A, Rettinger N, Frenzel C, Dieterich M, Brandt T, Strupp M (2009) A bucket of static vestibular function. *Neurology* 72: 1689-1692.

7 ANHANG

7.1 Metaanalyse: Ermittlung eines SVV-Normwerts Gesunder aus Literaturwerten

Zur Ermittlung eines SVV-Normwerts Gesunder wurden 54 Studien herangezogen (siehe Tabelle 8), die das Verhalten der subjektiven visuellen Vertikalen bei insgesamt N=1701 neurologisch gesunden Probanden untersuchten. Berücksichtigt wurden nur diejenigen Literaturwerte, deren Versuchsbedingungen und Einschlusskriterien der Probanden für den SVV-Test mit den Bedingungen dieser Studie vergleichbar waren, auch wenn sich die eingesetzten Messmethoden voneinander unterschieden. Je nach eingesetztem Versuchsaufbau und Messgerät befanden sich die Probanden während der Untersuchung in aufrechter mobiler oder fixierter Kopf- und Körperhaltung, entweder im Sitzen oder Stehen (siehe Tabelle 8). Die Messung der visuellen Vertikalen musste ohne vestibuläre und gravizeptive Stimulation des Gleichgewichtsorgans und unter binokularer Sicht erfolgen. Es gab keine visuellen Orientierungshilfen. Die Bildung eines normalen SVV-Bereichs aus vergangenen Studien über die subjektive optische Vertikalwahrnehmung diente vor allem dem Vergleich mit dem eigens definierten Normbereich Gesunder.

Tabelle 8 (Fortsetzung nächste Seite): 70 SVV-Mittelwerte von N = 1701 gesunden Probanden aus Literaturangaben der Metaanalyse. Stichprobengröße (N); Mittelwert in Grad (M); Standardabweichung (s)

Studie	N	M	s	Messbedingung	
				sitzend (1) stehend (2) keine Angabe (3)	statisch(1) mobil (2) keine Angabe (3)
Anastasopoulos et al, 1997	20	-1,20	2,00	1	1
Aranda-Moreno et al, 2005	40	0,80	0,60	1	3
Bender et al, 1948	20	0,04	1,00	1	1
Birch et al, 1962	18	0,98	2,90	1	2
Birch et al, 1960	14	0,34	0,97	1	3
Böhmer et al, 1999a	21	0,00	1,40	1	1
Böhmer et al, 1996	27	0,00	0,70	1	1
Böhmer et al, 1995	25	-0,10	0,60	1	2
Bonan et al, 2006	20	1,10	1,40	1	1
Brandt et al, 1987	10	0,96	1,05	1	1
Bruell et al, 1956	16	0,05	1,35	1	1
Byun et al, 2010	31	0,31	1,99	1	1
Crevits et al, 2007	24	-0,22	1,037	1	2
Dyde et al, 2006	11	0,20	0,60	1	1
Faralli et al, 2009	20	0,52	0,46	1	1
Gómez García et al, 2003	31	0,40	0,50	1	2
	31	0,30	0,50	1	2
Goto et al, 2003	63	0,10	0,40	1	1
Guerraz et al, 1998	22	-0,20	1,10	1	1
	22	-0,19	1,50	1	1
Guerraz et al, 2001	25	0,49	1,10	1	1
Hafström et al, 2004	28	-0,10	1,40	1	1
Heide et al, 1998	30	0,00	1,40	3	3
Johannsen et al, 2006	10	-1,20	0,80	1	3
Kanashiro et al, 2007	160	0,18	0,77	1	3
Kobayashi et al, 2002	63	0,11	0,14	1	1
Krödel et al, 1997	20	0,43	1,23	2	1
Kumagami et al, 2009a	51	0,22	1,26	1	1
Kumagami et al, 2009b	51	0,22	1,26	1	1
Lejeune et al, 2009	10	-0,06	1,50	2	2
Lopez et al, 2007	24	0,10	0,40	2	1
Luyat et al, 2002	9	-1,06	0,61	1	1
Luyat et al, 1997	22	1,07	0,58	2	2
	22	1,06	0,57	2	2
	13	1,15	0,49	1	2
	13	0,92	0,37	1	2
	13	1,08	0,50	1	1
	13	1,38	0,89	1	1
	14	1,06	0,49	1	2

Studie	N	M	s	Messbedingung	
				sitzend (1) stehend (2) keine Angabe (3)	statisch(1) mobil (2) keine Angabe (3)
Luyat et al, 1997	12	0,92	0,46	1	2
Mazibrada et al, 2008	20	0,1	1,00	1	1
Mc Kenna et al, 2004	26	-0,30	1,20	1	1
Mertz et al, 2001	20	-0,20	1,74	1	1
Mezey et al, 2004	7	0,017	0,016	1	3
Ogawa et al, 2009	21	0,05	0,73	1	3
Pagakar et al, 2008	17	0,16	0,96	1	1
	12	0,24	1,12	1	1
	5	-0,03	0,44	1	1
Pérennou et al, 2008	33	-0,04	1,10	1	1
Pinar et al, 2005	18	0,0	0,57	2	2
Riordan-Eva et al, 1997	4	0,30	1,20	1	3
Saeys et al, 2010	61	-0,24	2,40	1	2
Saj et al, 2006	8	0,40	0,40	1	1
Saj et al, 2005	4	0,40	0,50	1	1
Serra et al, 2003	20	-0,45	1,22	1	1
Tabak et al, 1997	25	-0,14	1,11	1	1
Taguchi et al, 1995	15	0,65	0,55	2	2
Tarnutzer et al, 2008	9	0,80	2,50	1	1
Teuber et al, 1954	20	-0,30	-0,70	1	1
Tilikete et al, 2000	20	0,60	1,00	1	1
Tiliket et al, 1996	20	0,50	1,50	2	2
Trousselard et al, 2004	15	1,48	1,02	1	1
	15	1,01	0,68	1	1
	15	1,44	1,11	1	1
	15	1,31	0,75	1	1
Van Nechel et al, 2001	81	-0,08	1,43	1	3
Von Brevern et al, 2005	25	-0,06	1,58	1	1
Yardley, 1990	1	0,30	2,50	1	1
Zwergal et al, 2009	30	1,10	0,90	1	1

7.1.1 Berechnung des SVV-Normwerts Gesunder aus Literaturwerten

Zur Berechnung des mittleren SVV-Normwerts Gesunder aus 54 Studien wurde das gewichtete arithmetische Mittel aus insgesamt 70 SVV-Mittelwerten und der Summe aller Stichproben von N = 1701 Probanden gebildet (siehe Tabelle 8). Wird ein Gesamtmittelwert aus Mittelwerten unterschiedlichen Stichprobenumfangs berechnet, deren Einzelmesswerte nicht bekannt sind, so muss der Um-

fang der Stichproben bei der einzelnen Mittelwertbildung auch in der Berechnung des Gesamtmittelwerts berücksichtigt werden (Bortz, 1999, S. 40).

$$GAM = \frac{\sum_{i=1}^k n_i \cdot \bar{x}_i}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

Formel 1: Bildung des arithmetischen Mittelwerts (modifiziert nach Bortz, 1999, S.40). Gewichtetes arithmetisches Mittel (GAM); Anzahl der Stichproben (k); Stichprobengröße (n_i); Mittelwert der Stichproben (ξ_i).

Die gesamte Standardabweichung aus den einzelnen Standardabweichungen (s) von 70 Literaturwerten (siehe Tabelle 4) wurde mittels der Bildung einer „pooled standard deviation“ (s_p) ermittelt (modifiziert nach Killeen, 2005; Bortz, 1999, S. 91).

$$s_p = \sqrt{\frac{\sum s^2 \cdot (n-1)}{\sum (n-1)}}$$

Formel 2: Formel zur Berechnung der pooled standard deviation (s_p). Standardabweichung (s); Stichprobengröße (n).

7.1.2 Ergebnis der Metaanalyse

Gemäß der oben beschriebenen Rechnung ergab sich ein gewichtetes arithmetisches Mittel (GAM) aller SVV-Mittelwerte von GAM = 0,26° mit einer Gesamtstandardabweichung (s_p) von s_p = 1,16. Der normale SVV-Normbereich Gesunder aus Literaturwerten (GAM +/- 2 s_p) betrug -2,06 bis 2,58°.

7.2 Anhang zu Material und Methoden



Abb. 15: „Bells Test“ (Gauthier et al, 1989)

7.3 Anhang zu den Ergebnissen

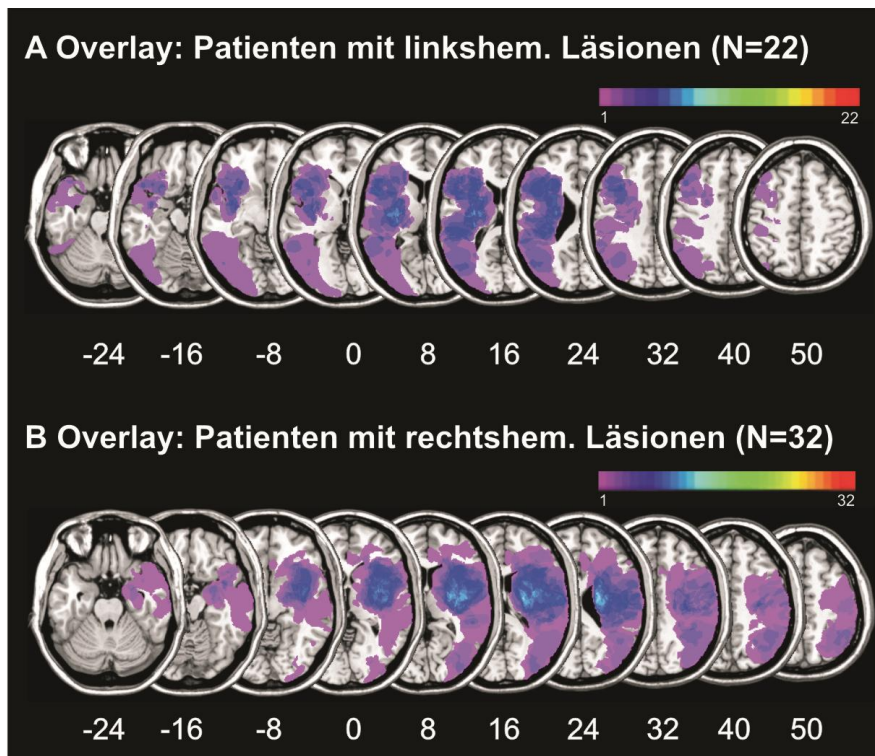


Abb. 16: Darstellung gemeinsam überlagerter kortikaler Läsionsareale auf Schnittbildern des MNI-Referenzgehirns von (A) 22 linkshemisphärisch geschädigten Patienten und (B) 32 rechtshemisphärisch geschädigten Patienten. Wie in den Farbbalken erkennbar, entspricht die Farbe der Läsionsfläche der Frequenz gemeinsam betroffener Überlappungsareale von violett (N = 1) bis maximal rot (N = max.)

ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Dr. Dr. Bernhard Baier der Neurologischen Universitätsklinik in Mainz hat die Daten von 45 Schlaganfallpatienten und von 88 gesunden Kontrollprobanden zur Verfügung gestellt.

Julia Suchan hat die Läsions- und VLBM-Analyse der Schlaganfallpatienten durchgeführt und erhob die Daten von 30 Gesunden und 7 Patienten in Tübingen. Sie war gemeinsam mit Prof. Dr. Dr. H.O. Karnath an der Konzeption der Studie beteiligt, hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert. Die Abbildungen 11 und 14 wurden nach Neurology Manuskript modifiziert und gemeinsam mit Abbildung 16 von Julia Suchan zur Verfügung gestellt.

Frau Konzelmann hat die Daten von 75 Gesunden und 2 Patienten in Tübingen erhoben. Die Daten der Patienten- und Kontrollgruppe wertete sie selbständig aus, ebenso die VLBM-Analyseergebnisse der links- und rechtshemisphärischen Läsionsgruppe. Sie war an der Studienkonzeption beteiligt und hat das Manuskript selbständig verfasst. Die Daten-Recherche und die Metaanalyse wurden jeweils eigenständig von Frau Konzelmann durchgeführt. Alle übrigen Abbildungen dieser Arbeit wurden von Frau Konzelmann erstellt.

DANKSAGUNG

Ich möchte allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, herzlich danken:

Prof. Dr. Dr. Karnath für die Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit,

Diplom-Psychologin Julia Suchan für die ausgezeichnete Betreuung, ihre geduldige Hilfe und die hervorragende Zusammenarbeit,

den Mitarbeitern der Sektion Neuropsychologie der Universitätsklinik Tübingen,

meiner Familie und meinem Freund für die aufmunternde Unterstützung und Motivation,

den Kontrollprobanden für die unentgeltliche Teilnahme an der Untersuchung,

den Patienten der Universitätskliniken Mainz und Tübingen, die trotz der belastenden Situation an der Untersuchung teilgenommen haben.