

# 1 Einleitung

## 1.1 Zerebrale Oszillationen

Interne Repräsentationen und Wahrnehmung der äußeren Welt werden im Gehirn durch die Verarbeitung sensorischer Reize generiert. Die an spezialisierten Rezeptor-Zellen aufgenommene Primäinformation (z.B. Photonendichte auf der Retina oder mechanische Auslenkung von Haaren auf dem Handrücken) wird in Aktionspotentialen (AP) codiert und über das periphere Nervensystem dem Zentralnervensystem (ZNS) zur weiteren Verarbeitung zugeführt. Hinsichtlich der verlässlichen, kontextgebundenen Verarbeitung der AP im ZNS gibt es verschiedene Theorien.

Die Arbeitsgruppe um Singer verfolgt die Theorie, daß die Repräsentation komplexer Reize nicht von spezialisierten Einzelzellen, sondern von Zellgruppen geleistet wird (Engel et al. 1997; Engel und Singer 2001; Singer und Gray 1995). Dabei können die Einzelneurone einer Gruppe zu unterschiedlichen Zeitpunkten Teil verschiedener „Repräsentationscluster“ sein. Diese Gruppen konstituieren sich durch zeitliche Synchronisation. „Die Signatur eines Ensembles wäre demnach die zeitliche Kohärenz der Aktivität der jeweils teilhabenden Neuronen. Die zeitliche Auflösung, mit der diese Signatur definiert wird, liegt dabei im Bereich von Millisekunden“ (Singer 2002). Insbesondere Arbeiten am visuellen System, die eine hohe Korrelation des Entladungsmusters von mehreren Zentimeter entfernt liegenden Zellen in einem Bereich um 40 Hz als Reaktion auf einen Stimulus nachweisen konnten, stützen diese These.

Aus informationstheoretischen Überlegungen hat eine Serie von Einzelspikes (sog. „burst“) eine höhere Informationsdichte („von einem informationstheoretischen Blickpunkt aus betrachtet ist die erste Frage [...] die Anzahl der spikes pro Zeiteinheit“ (Rieke et al. 1997)). Tierexperimentelle Arbeiten bestätigen diese Annahme: Arbeiten an Hippocampuspräparaten von Katzen (Huerta und Lisman 1995) gaben Anhalt auf eine Erhöhung der synaptischen Übertragungssicherheit durch Serien von Spikes im Vergleich zu einzelnen Aktionspotentialen. So konnte auf einen visuellen Stimulus am wachen, frei umhersehenden Affen keine Korrelation zwischen Einzelspikes und Objekt ausgemacht werden. Wurden jedoch nur bursts gegen die Blickposition des Affen aufgetragen, so konnte eine klare Repräsentation des Stimulus gefunden werden. Offensichtlich nutzt das ZNS des Affen bursts zur Sicherung der durch den Stimulus gewonnenen Information. An hippocampalen Präparaten konnte durch kurze bursts (3-4 spikes in 15 ms) die Ausbildung von

Langzeitpotenzierung (Long Term Potentiation: LTP) oder Langzeitunterdrückung (Long Term Depression: LTD) an synaptischen Verbindungen, die nach der Darbietung von Einzelreizen keine synaptische Modifikation zeigten, nachgewiesen werden. Nach Reizung von Neuronen durch spezifische Afferenzen in kurzen Serien kann es über längere Zeit (Stunden bis Tage) in der so „sensibilisierten“ Zelle zu veränderter Antwort auf Einzelreize kommen. Ist dabei das exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP) vergrößert, so spricht man von LTP. Kommt es hingegen zu Verminderung des EPSP, so spricht man von LTD (Dudel 1993). Diese beiden Phänomene werden als eine funktionelle Grundlage für den Lernprozess angesehen. Eine mögliche Erklärung ist die Fazilitierung der exzitatorischen Antwort durch Erhöhung der intrazellulären  $Ca^{++}$ -Konzentration. (Lisman 1997).

Beim Menschen können cerebrale Oszillationen nicht-invasiv mittels Oberflächenelektroden erfasst werden. Die Ableitung sog. somatosensibel evozierter Potentiale (SEP) erlaubt es, Serien von Potentialschwankungen niedriger Amplitude mit einer Frequenz  $>500$  Hz stabil darzustellen (Cracco und Cracco 1976). Damit bietet sich auch die Möglichkeit, nicht-invasiv physiologische Charakteristika kleiner Zellpopulationen am Menschen zu untersuchen.

Die mögliche Konstituierung von funktionellen Ensembles bzw. Erhöhung der Übertragungssicherheit von Information erklären einen Teil des Interesses, das hochfrequente Oszillationen aktuell erregen.

Möglicherweise hat die Charakterisierung hochfrequenter Oszillationen darüber hinaus auch Implikationen im Hinblick auf die Physiologie der Perzeption. Hinweise hierfür ergeben sich z. B. aus dem weiter unten (Abschnitt: Hochfrequente ( $>500$ Hz) SEP-Anteile; S. 31) näher erläuterten engen Zusammenhang zwischen Amplitude der Oszillationen und Wachheit (Hashimoto et al. 1996; Yamada et al. 1988).

## **1.2 Evozierte Potentiale**

Evozierte Potentiale sind neuronale elektrische Antworten auf sensorische Stimuli (Misulis 2003). Häufig ist das Signal-Rausch Verhältnis sehr klein, d.h. das Signal unterscheidet sich nur wenig von der notwendigerweise gleichzeitig gemessenen reizunabhängigen Hintergrundaktivität. Durch Mittelung einer großen Anzahl von Antworten auf Einzelreize (250 für klinische Anwendungen bis zu 9000 im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen) kann das (in Zeit und Polarität stabile) Signal von der zum Stimulus unkorrelierten Hintergrundaktivität unterschieden werden. Die Voraussetzung dafür sind konstante zeitliche

Abstände zwischen der Stimulation und der cerebralen Antwort. Bis in das Jahr 1954 wurde eine Überlagerung graphisch fixierter Kurven benutzt, um eine reproduzierbare Reizantwort darzustellen. In seinem Artikel „A summation technique for the detection of small evoked potentials“ beschreibt G. Dawson eine Methode zur automatischen Mittelung von Hirnströmen, um subtilere Reaktionen auf sensible Reizung von peripheren Nerven durch Summation sichtbar zu machen (Dawson 1954) und legt damit den Grundstein für die klinische Anwendung der evozierten Potentiale.

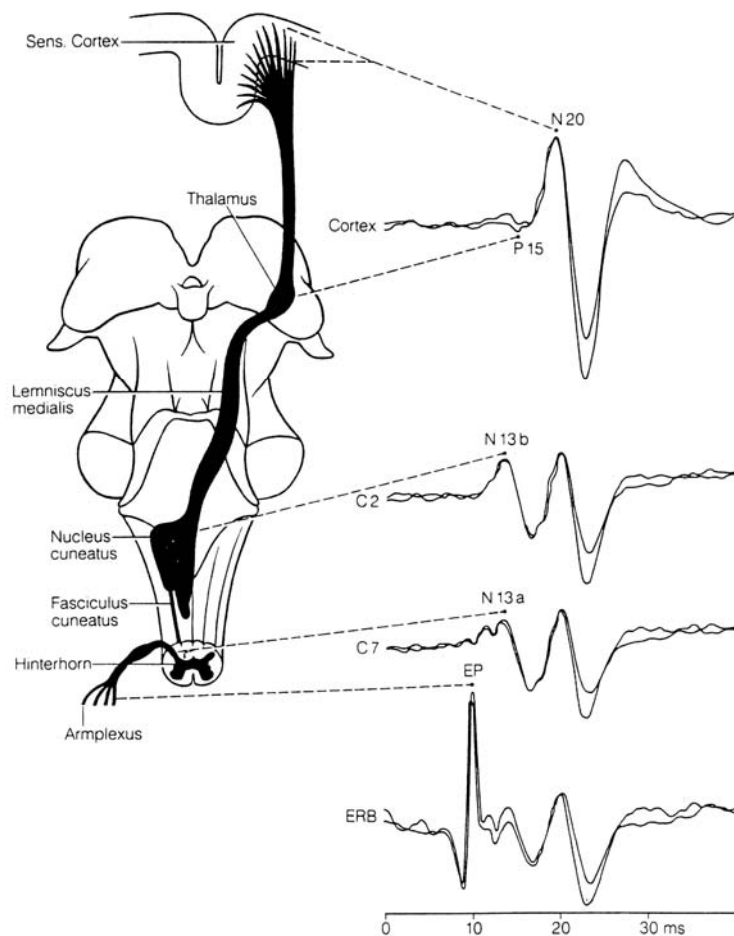
Nach (z.B. elektrischer /mechanischer /sensorischer) Reizung wird ein elektrisches Korrelat der über die Stimulation vermittelten Information als Serie von Aktionspotentialen fortgeleitet. Während der Propagation entlang des peripheren Nerven und im zentralen Nervensystem wird das Signal an mehreren Abschnitten modifiziert. In großen Teilen dieser Strecke ist es schwierig, ein Signal an der Körperoberfläche abzuleiten, da sich Nah- und Fernfeldanteile überlagern oder aufgrund der Generatorstärke oder -orientierung nicht erfasst werden können. In der Regel gut darstellbar sind als Fernfelder synaptische Verschaltungen. Die Generation der Nahfeldanteile wird weiter unten beschrieben (Abschnitt 5.2.: Entstehungsmechanismen des EEG; S. 27).

Grundsätzlich erlaubt die Methode also die nicht-invasive Erfassung von elektrophysiologischen Phänomenen des Gehirnes in einer sehr guten zeitlichen Auflösung (z.T. unter einer Millisekunde). Eine prinzipielle Schwierigkeit ergibt sich aus der Mittelwertbildung: Einerseits ist dadurch die Extraktion der spezifischen Information aus dem zufälligen „Hintergrundrauschen“ des Gehirnes möglich. Andererseits werden jedoch (zumindest potentiell) wichtige Anteile nicht dargestellt, die nicht regelmäßig und in einem festen Abstand zum Stimulus auftreten. Außerdem setzt sich das gemessene Oberflächenpotential (vor allem in späten Anteilen der gewonnenen Kurve) häufig aus mehreren Anteilen zusammen, d.h. dass mehrere unterschiedliche neuronale Generatoren zum Entstehen der Potentialschwankung beitragen können, eine sichere Quellentrennung nicht immer gelingt und damit die Interpretation der Ergebnisse unter Umständen nicht eindeutig ist.

### 1.3 Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) nach Handnervenstimulation

Nach konventioneller transkutaner elektrischer Reizung des N. medianus am volaren Handgelenk können über dem kontralateralen perizentralen Kortex mit Oberflächenelektroden somatosensibel evozierte Potentiale (Medianus-SEP) abgegriffen werden. Diese stellen sich als eine Abfolge positiver und negativer Auslenkungen dar. Die Nomenklatur richtet sich, wie bei allen evozierten Potentialen, nach der Polarität (N: negativ zur isoelektrischen Linie, P: positiv zur isoelektrischen Linie) und der Zeit nach Stimulation in ms. In Abb. 1 sind verschiedene Anteile des Medianus-SEP dargestellt und ihren Generatoren im Verlauf der Reizleitung zugeordnet (um alle Anteile darzustellen müssen verschiedene Abgriffe gewählt werden). Die frühen Komponenten werden gemäß der Nomenklatur N13 (negative Abweichung von der isoelektrischen Linie nach 13 ms) und P15 (positive Abweichung von der isoelektrischen Linie nach 15 ms) genannt. Es handelt sich hierbei um Korrelate des elektrischen Feldes, das bei der synaptischen Verschaltung im Hinterhorn (N13a), Ncl. cuneatus (N13b) und im Thalamus (P15) entsteht (Stöhr et al. 1996).

**Abb. 1:** Schema des Verlaufes der somatosensiblen Reizleitung nach Reizung des linken Nervus medianus in Höhe des Handgelenkes und Zuordnung der einzelnen EP – Anteile zu ihren anatomischen Korrelaten. (Abb. aus (Stöhr et al. 1996))



Die Entsprechung der primären kortikalen Reizantwort ist die N20 (negative Abweichung von der isoelektrischen Linie 20 ms nach Reizung am Handgelenk). Der Generator der N20 wurde sowohl durch elektrische Ableitung am Skalp als auch durch intrakranielle Messungen gesichert (Allison et al. 1991; Suzuki und Mayanagi 1984). Es handelt sich um die Summation exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP) in apikalen Dendriten der Pyramidenzellen in der Brodmann-Area 3b (primär somatosensibler Kortex).

Die Ableitung von SEP nach Reizung des N. medianus ist heute Bestandteil der elektrophysiologischen Routinediagnostik in der klinischen Neurologie insbesondere zur Erfassung von Störungen im Bereich der zentralen Afferenzen, d.h. Reizleitungsstörungen im Rückenmark, Hirnstamm und der thalamokortikalen Radiatio, wie z.B. häufig zu finden bei der Multiplen Sklerose.

Die Form der EP-Kurven und die Amplitude der Einzelpotentiale sind abhängig von Stärke und Frequenz des applizierten Reizes, d.h. von Anzahl und Frequenz der durch die überschwellige Reizung generierten Aktionspotentiale.