

5 Stand der Forschung und Diskussion

5.1 Neuroanatomische Grundlagen

Sensorische Signale werden durch spezialisierte Zellen, die Rezeptoren, detektiert und in elektrische Impulse umgesetzt. In der Haut sind z.B. verschiedene Arten von Rezeptoren zu finden, die unterschiedliche Qualitäten von Berührungsempfinden kodieren. Die afferenten Fasern lagern sich aneinander an und bilden Nervenstränge. So werden die taktilen Reize eines Teiles der Hand durch den sensiblen Anteil des Nervus medianus vermittelt. Die markhaltigen Afferenzen ziehen in den Hintersträngen des Rückenmarkes zum Gehirn. Diese enden in den Hinterstrangkernen in der unteren Medulla oblongata. Hier erfolgt eine synaptische Verschaltung. Das zweite Neuron kreuzt im Lemniscus medialis auf die Gegenseite und endet im Projektionskern des Thalamus im ventroposterolateralen Anteil (VPL). Nach erneuter Verschaltung ziehen die Neurone in das primäre somatosensorische kortikale Projektionsfeld (S1) im Gyrus postcentralis. Hier findet sich eine exakte, wenn auch verzerrte, Repräsentation der Körperoberfläche. Die Zuordnung von Hautareal und kortikaler Repräsentation ist punktgenau, man spricht hier von Somatotopie.

5.1.1 Schichteinteilung des Kortex

In der mikroskopischen Untersuchung des Kortex in S1 können sechs verschiedene Schichten voneinander abgegrenzt werden. Die Schichten tragen die Nummern eins bis sechs. Sie werden in lateinischen Ziffern dargestellt, wobei die oberflächlichste Schicht die I trägt und die der weißen Substanz angrenzende Schicht die Nummer VI. Sie unterscheiden sich in Art und Zahl der dort vorkommenden Neurone (s.u.). Darüber hinaus unterscheiden sie sich auch funktionell. So enden die meisten thalamokortikalen Afferenzen in Schicht IV. Die Neurone, die ihrerseits zum Thalamus projizieren (kortikothalamische Efferenzen) haben ihre Zellkörper v.a. in Schicht VI. Der größte Teil des Kortex besteht aus Neuronen, die kortikokortikale Verknüpfungen bilden. Deren Somata liegen typischerweise in den Schichten II und III. In Abb. 8 sind die Schichten mit den typischerweise dort vorkommenden Pyramidenzell-Verknüpfungen dargestellt (Darstellung in Anlehnung an: (Hendry et al. 2003)).

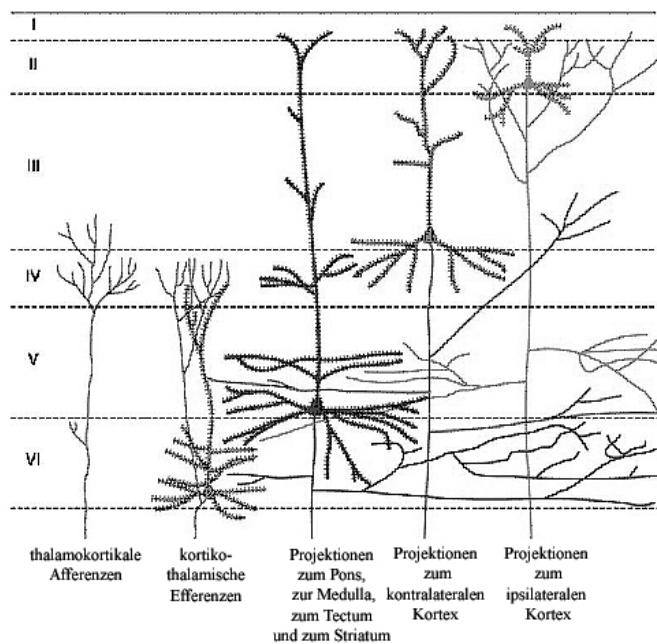


Abb. 8: Schematische Darstellung der Projektionen von Zellen in den einzelnen kortikalen Schichten. Die lateinischen Ziffern am linken Bildrand stehen für die kortikalen Schichten. Von links nach rechts: Thalamokortikale Afferenzen enden v.a. in IV. Kortikothalamische Efferenzen haben ihren Ausgangspunkt v.a. in VI. Pyramidenzellen in V projizieren v.a. auf subkortikale Zentren. Pyramidenzellen mit Soma in Schicht III projizieren vorrangig zum kontralateralen Kortex. Pyramidenzellen mit Soma in Schicht II projizieren vorrangig zum ipsilateralen Kortex.
(Darstellung nach (Hendry et al. 2003))

Diese horizontale Ordnung wird ergänzt durch die Bildung von funktionellen Einheiten, deren Zellen innerhalb von 0,5-1 mm durchmessenden Säulen (Kolumnen) in verschiedenen Schichten des Kortex liegen. Die Zellen innerhalb dieser Kolumnen sind morphologisch identisch mit ihren Nachbarzellen, haben aber eine von diesen unterschiedliche Funktion. Innerhalb einer solchen Kolumne können z.B. Zellen angeordnet sein, die spezifisch für die gleiche sensible Modalität kodieren (Mountcastle 1997)

5.1.2 Kortikale Zelltypen

Alle Signale die den Kortex verlassen, werden durch Pyramidenzellen vermittelt. Pyramidenzellen sind nach ihrem unter dem Mikroskop dreieckig anmutenden Soma benannt. Diese Zellen, inklusive Dendriten und Axon, sind weitgehend orthogonal zur Kortexoberfläche ausgerichtet. Pyramidenzellen können in allen kortikalen Schichten vorkommen. Die Morphologie und Konnektivität der Pyramidenzellen in den einzelnen Schichten ist jedoch unterschiedlich (s.o.).

Interneurone sind Zellen, die verschiedene Zellen des ZNS miteinander verknüpfen. Telencephal sind sie typischerweise auf die graue Substanz beschränkt, ihre Dendriten und Axone verlassen den Kortex nicht.

Es gibt mehrere Typen von Interneuronen. Davon sind die meisten inhibitorische Zellen, die γ -Amino-Buttersäure (γ -amino butyric acid \Rightarrow GABA) als Transmitter verwenden. Sie werden deshalb GABAerge Interneurone genannt. Die häufigsten GABAergen Interneurone

sind Korbzellen, Chandellier- und Double Bouquet Zellen. Sie werden wiederum aufgrund ihrer (v.a. axonalen) morphologischen Charakteristika unterschieden. Die Somata finden sich typischerweise um die kortikale Schicht III.

Chandellier-Zellen scheinen nahezu exklusiv in dieser Schicht vorzukommen. Die Axone dieses Zelltyps bilden fast ausschließlich mit dem initialen Segment von Pyramidenzellaxonen der gleichen Schicht Synapsen. Aufgrund der Physiologie der Aktionspotentialentstehung ist die Hemmung an dieser Stelle hocheffektiv. Möglicherweise können Chandellier-Zellen die Generation von Aktionspotentialen in einer Pyramidenzelle komplett zum Erliegen bringen.

Double Bouquet Zellen haben ihr Soma v.a. in den Schichten III und II, ein seltenerer Subtyp wird auch in Schicht V gefunden. Ihre Axone ziehen vertikal zur Kortexoberfläche und sind in den Schichten II bis V zu finden.

Korbzellen haben ihr Soma v.a. in Schicht III und IV. Ihre Axone ziehen zunächst vertikal, dann kommt es bald zur Bifurkation und ab da ziehen sie bis zu mehreren Millimetern horizontal. Korbzellen sind die Hauptquelle horizontal ausgerichteten inhibitorischen Inputs an Pyramidenzellsomata in den Schichten III und IV.

Darüber hinaus gibt es exzitatorische Interneurone. Man nennt sie Stellatumzellen (spiny stellate cells). Deren Somata liegen in primär sensorischen Arealen vorrangig in Schicht IV. Sie bilden Verbindungen zwischen Schicht IV und den Schichten III, V und VI. Funktionell scheint eine Verbindung zwischen thalamokortikalem Eingang und Zellen der verschiedenen Projektionen aktueller Kortexareale zu anderen Anteilen des Gehirns durch diese Zellen verwirklicht zu sein (Darstellung in Anlehnung an: (Hendry et al. 2003)).

5.2 Entstehungsmechanismen des EEG

An der Hirnoberfläche abgeleitete elektrische Potentiale sind seit ihrer Erstbeschreibung Gegenstand einer lebhaften Debatte. Um 1890 war diese Debatte auch wissenschaftspolitischer Natur. Nicht weniger als sechs Forscher stritten um das Privileg der Erstbeschreibung (Borck 2000). Auch nachdem Richard Caton mit Verweis auf frühere Arbeiten (Caton 1875) seine Ansprüche durchsetzen konnte, bleibt dieser Streit beredtes Zeugnis für den Stellenwert der beschriebenen Phänomene.

Hans Berger konnte mit seiner Arbeit die Basis für das Elektroenzephalogramm (EEG) als klinische Methode legen (Berger 1929). Das EEG ist die Darstellung von an der Kopfhaut abgeleiteten Potentialschwankungen und als solche Ausdruck der Verteilung elektrischer

Generatoren im Gehirn. Die ersten Interpretatoren der Ableitungen cerebraler bioelektrischer Phänomene (zuerst vom tierischen und später vom menschlichen Gehirn) betrachteten die an der Oberfläche ableitbaren Potentialschwankungen als Superposition der Aktionspotentiale synchron aktivierter Ganglienzellen (Adrian und Matthews 1934). Schnell mehrten sich jedoch Hinweise (z.B. die in Relation zu Aktionspotentialen trügen Veränderungen im EEG), die gegen diese Hypothese sprachen. Heute wird das EEG als Summe der intraneuronalen Stromflüsse und kortikaler Feldpotentiale verstanden. Kortikale Feldpotentiale entstehen durch Ionenverschiebungen im extrazellulären perineuronalen Raum als Reaktion auf postsynaptische Potentiale (Zschocke 2002b). Im Folgenden werden die grundlegenden physiologischen Vorgänge beschrieben.

5.2.1 Ruhemembranpotential

An ruhenden Nervenzellen kann man invasiv das so genannte Ruhemembranpotential messen. Es handelt sich dabei um eine positive Ladung von 70-80 mV der Zellaußenseite relativ zur Zellinnenseite. Dieses entsteht durch Gleichgewichtseinstellung verschiedener elektrisch geladener Teilchen (Ionen), die in unterschiedlicher Konzentration extra- bzw intrazellulär vorliegen. Den größten Anteil haben Na^+ (intrazelluläre Konzentration (K_{int}) \ll extrazellulärer Konzentration (K_{ext}); das Verhältnis $K_{\text{int}}: K_{\text{ext}}$ beträgt für Na^+ 0,1) und K^+ ($K_{\text{int}} \gg K_{\text{ext}}$; das Verhältnis $K_{\text{int}}: K_{\text{ext}}$ beträgt für K^+ 35,0). Die Verteilung wird aktiv durch einen Transportmechanismus (Na/K-Pumpe) aufrechterhalten. Die Na/K-Pumpe ist ein Protein, das energieverbrauchend (d.h. durch Nutzung der energiereichen Bindungen von ATP) gegen den vorliegenden Gradienten Na^+ aus der Zelle heraus und K^+ in die Zelle hinein transportiert. Dieser Mechanismus ist elektrogen, da hier pro Aktion 3 Na^+ aber nur 2 K^+ -Ionen, also 3 positive Ladungen aus der Zelle hinaus und nur 2 in sie hinein transportiert werden.

Wie angedeutet, streben aneinander angrenzende unterschiedliche Ionenkonzentrationen den Ausgleich durch Diffusion an. Die Zellmembran trägt v.a. reichlich Kanalproteine, die spezifisch für K^+ durchlässig sind. Über diese diffundieren Kaliumionen gemäß ihres Gradienten von intra- nach extrazellulär. Da auf diese Weise laufend positive Ladungsträger aus der Zelle austreten, kommt es zu einer zunehmend negativen Aufladung des Zellinneren relativ zum -äußeren. Die Diffusion endet in einem Zustand, in dem das Konzentrationsgefälle genauso groß ist wie das in Gegenrichtung orientierte Ladungsgefälle. Außerdem haben auch ungleich verteilte Ca^{2+} - und Cl^- -Ionen (Ca^{2+} intra- $<$ extrazellulär und Cl^- intra- $>$ extrazellulär) Anteil an der Entstehung elektrischer Ströme zwischen dem Innen- und dem Außenraum der Zelle (Darstellung in Anlehnung an (Dudel 1993)).

5.2.2 Aktionspotentialentstehung und -fortpflanzung

Die Abweichung der Ladung eines Neurons zu relativ zum Ruhemembranpotential positiven Werten führt bei einem für den individuellen Neuronentyp spezifischen Wert (man spricht hier vom Schwellenwert der Zelle) zu einer Ladungsumkehr: Potentialabhängige Kanäle in der Zellmembran öffnen sich und pos. Ladungsträger (hauptsächlich Na^+ -Ionen) diffundieren dem Konzentrationsgradienten folgend in die Zelle. Diese rasche Depolarisation einer erregbaren Zelle durch Na^+ -Ionen gefolgt von einer vorrangig K^+ -vermittelten Repolarisation als Antwort auf einen Reiz wird Aktionspotential genannt (Dudel 1993).

Diese lokale Ladungsumkehr führt auch in den benachbarten Abschnitten des Neurons zu Veränderungen der Polarität. Dort werden als Reaktion darauf ebenfalls Ionenkanäle geöffnet und es kommt auch hier zum Ausgleich der Ionenkonzentration mit Ladungsverschiebung. Auf diese Weise kann sich das Aktionspotential fortpflanzen.

Membranproteine mit Kanalfunktion, die an diesem Vorgang teilhaben, sind nach der Öffnung für eine begrenzte Zeit nicht mehr erregbar (d.h. sie öffnen sich nicht durch das Anlegen einer relativ zum Ruhemembranpotential positiven Ladung), sie sind refraktär. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass die Ausbreitung des Aktionspotentials nur in eine Richtung verläuft.

5.2.3 Synaptische Übertragung

Die Erregungsübertragung zwischen zwei Nervenzellen wird in den meisten Fällen über die Synapse vermittelt¹. Es handelt sich hierbei um einen spezialisierten Auswuchs des Axons, der sich anderen Nervenzellen bis auf wenige Nanometer nähert, und die korrespondierenden Membranstrukturen einer zweiten (postsynaptischen) Zelle. Der Zwischenraum zwischen diesen beiden wird synaptischer Spalt genannt. Im ersten (präsynaptischen) Neuron werden bestimmte Moleküle (Neurotransmitter) gebildet und in Vesikeln gespeichert. Durch elektrische Erregung des präsynaptischen Neurons wird der Inhalt dieser Vesikel mittels Exocytose in den synaptischen Spalt gelehrt. Nach Überwindung dieses Spaltes können die Neurotransmitter an spezialisierte transmembranäre Moleküle (Rezeptoren) des postsynaptischen Neurons binden. Durch diese Bindung werden abhängig von der Art des

¹ Eine Ausnahme ist zum Beispiel die sog. gap junction: Eine Verbindung zwischen zwei Nervenzellen, über die elektrotonische Ausbreitung von Erregung möglich ist.

Transmitters und des Rezeptors verschiedene Veränderungen eingeleitet. Die gesamte chemische Erregungsübertragung verzögert die elektrische Signalübermittlung um max. 1-5 Millisekunden (ms) (Zschocke 2002a).

Seit O. Loewi (Loewi 1921) Acetylcholin (ACh) als Neurotransmitter beschrieben hat wurden mehr als 50 weitere Neurotransmitter und -modulatoren im Gehirn identifiziert (Perry und Young 2002).

GABA ist der zerebral am weitesten verbreitete inhibitorische Transmitter. GABA entfaltet seine Wirkung am postsynaptischen Neuron durch die Öffnung eines Rezeptor-assoziierten Cl⁻-Kanals. Durch die solchermaßen erleichterte Diffusion von Chlorid wird die Membran hyperpolarisiert und die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung eines Aktionspotentials sinkt (Olsen und DeLorey 1999).

Glutamat ist der zerebral am weitesten verbreitete exzitatorische Transmitter. Bislang sind drei Klassen ionotroper Glutamatrezeptoren beschrieben (benannt nach selektiven Antagonisten: N-methyl-D-Aspartat: NMDA, α -Amino-propionylsäure: AMPA, Kainat: KA), die auf unterschiedliche Weise die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass ein Aktionspotential ausgebildet wird (Dingledine und McBain 1999).

Verschiedene Arten von GABA- bzw. Glutamat-Rezeptoren werden in 70-80% aller zerebralen Neurone gefunden (Perry und Young 2002). Daneben sind zahlreiche andere Substanzen als Neurotransmitter wirksam.

Die Vorgänge, die durch einen exzitatorischen Neurotransmitter ausgelöst werden, führen an der postsynaptischen Membran zu einer Verschiebung von positiven Ladungsträgern. Dadurch wird in diesem Abschnitt die Zellaußenseite relativ zu allen anderen Abschnitten der Membran negativ. Damit wird der Bereich direkt unter der exzitatorischen Synapse elektrisch betrachtet zu einem Minuspol, die umliegenden Abschnitte zu einem Pluspol. Es bildet sich also ein Dipol. Analog bildet sich an inhibitorischen Synapsen ein Dipol umgekehrter Orientierung.

Erst zahlreiche derartige Dipole gleicher Ausrichtung und Polarität addieren sich zu einem Summendipol mit einem für die Skalpableitung ausreichend starken Potentialfeld. Zwar sind auf einem Neuron bis zu 10.000 Synapsen zu finden, ein ausreichend starkes Feld bildet sich jedoch erst durch die gleichartige Aktivität von Neuronengruppen.

Größere Teile der elektrischen Aktivität des Gehirnes sind der Ableitung am geschlossenen Schädel nicht zugänglich, da sich die einzelnen Dipole durch unterschiedliche Ausrichtung und/ oder Polarität hinsichtlich ihrer Fernwirkung neutralisieren (Sie bilden sog. geschlossene Dipolfelder). Die apikalen Dendriten der großen Pyramidenzellen der kortikalen Schicht V stehen senkrecht zur Hirnrinde. Diese Zellen werden von bis zu 10.000 Synapsen angesprochen, deren größerer Teil am apikalen Dendrit sitzt. Durch diese Anordnung werden zahlreiche senkrecht orientierte Dipole verursacht. Man geht heute davon aus, dass das EEG-Signal zu seinem überwiegenden Teil von diesen Zellen ausgeht (Zschocke 2002a).

Der überwiegende Teil des Signals aus Skalpableitungen ist kortikalen Arealen nahe der jeweiligen Elektrode zuzurechnen. Sehr starke Dipole können jedoch auch in einiger Entfernung vom Generator (der z.B. im Hirnstamm liegen kann) zum Signal beitragen.

5.4 Hochfrequente (>500Hz) SEP- Anteile

Wie in der Einleitung (s. Abschnitt 1.2. Evozierte Potentiale) bereits beschrieben, ist es möglich, die neuronale Antwort auf sensorische Reize durch Ableitung am Skalp sichtbar zu machen. Dabei ist es notwendig, klar definierte und beliebig oft wiederholbare Reize zu verwenden, da sich die Einzelantwort im Regelfall nicht von der übrigen kortikalen Aktivität unterscheiden lässt. Durch geeignete mathematische Verfahren kann in fixem Abstand zum Reiz die Antwort sichtbar gemacht werden, wenn die Stimulation ausreichend häufig (mehrere hundert bis mehrere tausend Mal) wiederholt wird.

Dieses Verfahren wird in der neurologischen Routinediagnostik verwendet. Durch elektrische Stimulation des Nervus medianus am volaren Handgelenk wird eine kortikale Reaktion ausgelöst. Diese äußert sich in der Ableitung als Negativität nach 20 ms, sie wird daher als N20 bezeichnet.

1976 berichteten Cracco und Cracco von mehreren kleinen Einkerbungen auf der ansteigenden Flanke der N20, die durch eine höhere Zahl an Mittelungen nicht zu unterdrücken waren (Cracco und Cracco 1976). Sie äußerten den Verdacht, es handle sich hierbei um ein eigenständiges Phänomen. Durch die Verwendung von analogen Filtern ließ sich eine der N20 überlagerte spindelförmige hochfrequente Komponente isolieren. Da es durch die Filterung jedoch zu einer Latenzverschiebung der Einzelpotentiale des hochfrequenten Anteiles kam, wurde der Verdacht eines technischen Artefaktes geäußert. Erst eine digitale Filterung, die eine Darstellung des hochfrequenten Anteils ohne temporale Verzerrung ermöglichte, belegte die Existenz der hochfrequenten, latenzstabilen

Einzelpotentiale (Eisen et al. 1984; Green et al. 1986; Maccabee et al. 1983). Diese hochfrequente Aktivität konnte in der Folge in zahlreichen Arbeiten reproduziert werden (Curio 2000; Hashimoto 2000)

Derartig hochfrequente Oszillationen bieten die Möglichkeit, die hochsynchron Aktivierung kleiner Zellpopulationen nichtinvasiv zu untersuchen und damit eine neue Beobachtungsebene der Neurophysiologie zu eröffnen. Im Folgenden wird der bisherige Wissensstand bezüglich Anatomie und Physiologie dieser hochfrequenten Aktivität (im Folgenden auch σ -Band oder σ -Aktivität genannt) diskutiert.

5.4.1 Orte hochfrequenter Oszillation im somatosensiblen System

Seit den ersten Beschreibungen hochfrequenter Oszillationen mit einer Latenz von 10 bis 20 ms nach Stimulation wurde vorgeschlagen, dass hier wenigstens anteilig Fernfeld-Potentiale dargestellt würden, die Aktivität in Hirnstamm und/ oder diencephalen Strukturen reflektierten. Im Detail wurden als Generatoren von Einzelpeaks Hinterstrangkerne oder Lemniscus medialis, Thalamus (Cracco und Cracco 1976) und die Radiatio thalamocorticalis (Abbruzzese et al. 1978) diskutiert. Einige Arbeiten betrachten die Oszillation selbst als kortikal, deren Ursache jedoch sehen sie in thalamischer Aktivität (Eisen et al. 1984). In einer aktuellen Arbeit, die Quellenanalyse auf der Grundlage von Multikanalableitungen verwendet, sind die Resultate mit hochfrequenter Aktivität in allen erwähnten Strukturen vereinbar (Gobbele et al. 1999).

Im Folgenden wird dargestellt, welche strukturellen Korrelate es in den genannten Abschnitten für die Generation hochfrequenter Potentialserien auf Einzelzellniveau und für Zellgruppen gibt.

5.4.1.1 Hirnstamm

5.4.1.1.1 Tierexperimentelle Arbeiten

Bei Mikroelektrodenableitungen am Hirnstamm der Katze lassen sich in Ruhe Doubletten und längere Serien von Einzelspikes mit einer Interspikelatenz im Mittel von $1,0 \text{ ms} \pm 0,1 \text{ ms}$ ableiten. Die Autoren beschreiben diese als einzelne Aktionspotentiale postsynaptischer Zellen im Nucleus cuneatus externus (Calvin und Loeser 1975).

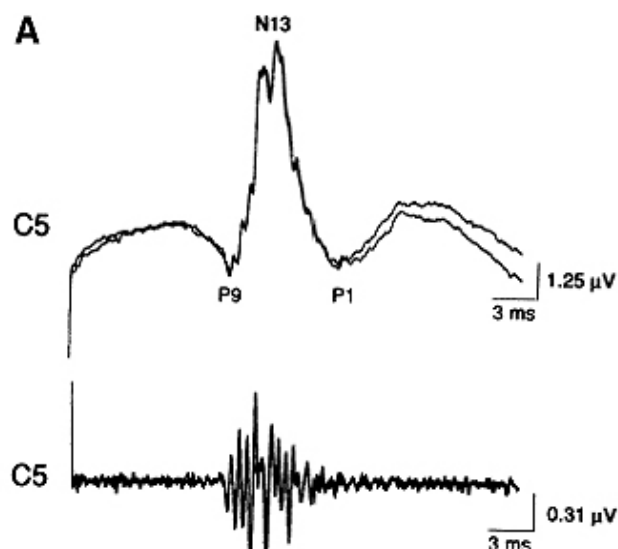
5.4.1.1.2 Humanphysiologie

Die im vorausgehenden Absatz zitierte Arbeit beschreibt über die Untersuchungen an der Katze hinaus Mikroelektrodenableitungen, die am Menschen intraoperativ durchgeführt wurden und berichten, dass am menschlichen Nucleus cuneatus ebenfalls Serien von Einzelspikes mit einer Frequenz bis zu 1000 Hz abgeleitet werden können (Calvin und Loeser 1975).

In einer Studie mit Medianus-SEP an 62 gesunden Normalprobanden und Patienten mit Störungen in unterschiedlichen Anteilen des somatosensiblen Systems wurden u. a. eine Serie von ein bis drei Einzelpotentialen mit einer Latenz von 13-14 ms (P13/P14) und einem Interpeakintervall unter einer Millisekunde näher betrachtet. Unter anderem wird in dieser Arbeit ein Patient mit einem pontinen Gliom, der unbeeinträchtigte SEP auf der gesunden Seite, erhaltene P13/P14 und erloschene N20 auf der betroffenen Seite zeigte, beschrieben, bei dem hochfrequente Anteile um 13 ms auch auf der geschädigten Seite erhalten sind. Dieser sehr eindrückliche Fall und die detaillierte Analyse aller Ableitungen brachte die Autoren zur Überzeugung, dass das strukturelle Korrelat dieser hochfrequenten Komponente im Hirnstamm liegt (Sonoo et al. 1997).

In einer Serie von intraoperativen subpialen Ableitungen von Tibialis-SEP am Hirnstamm konnten mittels digitaler Filterung Oszillationen mit niedriger Amplitude und hoher Frequenz nachgewiesen werden. Hier war eine eindeutige Zuordnung zum Fasciculus cuneatus möglich (Prestor et al. 1997). Angaben über die Frequenz werden in dieser Arbeit nicht gemacht. Eine ungefähre Schätzung aus Abbildung 9 (Abbildung 1 des Artikels) ergibt ein Interpeakintervall von ca. einer Millisekunde, d.h. eine Frequenz von bis zu 1000 Hz.

Abb 9.: Normale subpiale SEP, intraoperativ beim Menschen abgeleitet vom cervicalen Segment 5 (C5). Bereits in den (im oberen Teil dargestellten) ungefilterten Ableitungen können Anteile mit niedriger Amplitude und hoher Frequenz ausgemacht werden. Diese werden deutlicher in der (im unteren Teil dargestellten) gefilterten Ableitung. (Aus (Prestor et al. 1997))



5.4.1.2 Thalamus

5.4.1.2.1 Tierexperimentelle Arbeiten

Zahlreiche Untersuchungen von elektrophysiologischen Eigenschaften intrathalamischer Zellen haben gezeigt, dass im somatosensiblen Anteil Neurone zu finden sind, die auf adäquate Reizung mit der Generation von hochfrequenten (100-1000 Hz) bursts reagieren (McCormick und Feuser 1990; Steriade et al. 1993; Steriade 2000). Bei Experimenten mit Katzen, denen intrathalamisch dauerhaft Elektroden implantiert wurden, konnten verschiedene Zelltypen beschrieben werden, die in der Lage sind, als Reaktion auf intrazerebrale elektrische Reizung mit einer Frequenz von über 250 Hz zu feuern. Bei einem Zelltyp wurden Serien von Einzelpotentialen mit 250-600 Hz gemessen. Diese waren im Schlaf ableitbar und verschwanden in Wachheit und REM-Schlaf, wobei sie von Einzelspikes ersetzt wurden (Glenn und Steriade 1982).

Besondere Beachtung verdienen jedoch Untersuchungen an einer anderen Gruppe von thalamischen Relay- (Umschalt-) Zellen, die im dorsolateralen, grosszelligen Teil des intralaminaren Nucleus centrolaterale der Katze zu finden ist und spontan Serien von Einzelspikes feuern. Diese erreichen sehr hohe Frequenzen (800-1000 Hz) und verschwinden nicht in Wachheit und REM-Schlaf. Vielmehr ändert sich der Modus in regelmäßige Potentialserien mit einer Frequenz von 20-40 Hz (Steriade et al. 1993). Diese könnten die zelluläre Grundlage für Aktivität im σ -Bereich im Thalamus sein.

5.4.1.2.2 Humanphysiologie

In der ersten Arbeit, die einen digitalen Filter verwendet, um den hochfrequenten Anteil am Medianus- (und Peronäus-) SEP darzustellen, gelang es verlässlich 3-4 Einzelpotentiale darzustellen (jeweils parallel zum primär kortikalen Komplex, d.h. entsprechend der längeren peripheren Laufzeit mit einer größeren Latenz des Peronäus- im Vergleich zum N. medianus-SEP) (Eisen et al. 1984). Die Autoren betrachteten diese Serie als elektrisches Korrelat einer rekurrenten Erregung in einem intrathalamischen neuronalen Netzwerk. Dabei wird v.a. die Latenz des ersten Peaks (16 ms) als Argument für thalamischen Ursprung beschrieben.

Erste Aufzeichnungen hochfrequenter Oszillationen im Bereich der Thalami bei Menschen stammen aus dem Jahr 1987 (Katayama und Tsubokawa 1987). Diese wurden mit intrazerebralen Elektroden aufgezeichnet, die aus therapeutischen Gründen implantiert wurden, so bei bestimmten Bewegungsstörungen oder chronischen Schmerzen zur funktionellen Inaktivierung intrathalamischer oder subthalamischer Nuclei mittels elektrischer Hochfrequenzstimulation. Es ist möglich, über diese Elektroden in vivo intrathalamische Ableitungen von (z.B. Medianus-) SEP vorzunehmen.

In dieser ersten veröffentlichten Studie berichten die Autoren von einer Reihe niederamplitudiger Potentialschwankungen mit einer Latenz von 11 bis 16 ms nach elektrischer Stimulation des N. medianus. Sie beobachteten unter anderem die Veränderungen der beschriebenen SEP-Anteile in unterschiedlichen Entfernungen vom Thalamus, d.h. dem räumlichen Gradienten. Aufgrund dieser Veränderungen ordneten sie die erste Komponente (P11) nicht näher bezeichneten subthalamischen Strukturen zu. P13 und P14 sind nach dieser Studie am ehesten Ausdruck intrathalamischer Aktivierung, genauer des Nucleus ventroposterior lateralis thalami (Katayama und Tsubokawa 1987).

In einer Serie von Untersuchungen konnte Klostermann intrathalamisch stabile Oszillationen bis über 1000 Hz als Antwort auf elektrische Stimulation des N. medianus nachweisen. Diese hatten zum Teil enge Beziehungen zur parallel am Skalp abgeleiteten σ -Aktivität (Klostermann et al. 1999a; Klostermann et al. 2000a; Klostermann et al. 2000b).

Aufgrund dieser engen Beziehungen stellte sich die Frage, ob die gemessenen Potentiale zum Kortex propagieren und dadurch einen Anteil an der oberflächlich ableitbaren σ -Aktivität haben (im Sinne von Fernfeldaktivität, s.o.). Durch intraoperative Messung in unterschiedlichen Abständen vom Thalamus wurde dieser Frage nachgegangen. Bei dieser Untersuchung fanden sich Nahfeld-typische Charakteristika der intrathalamisch abgeleiteten hochfrequenten Aktivität: Abnahme der Amplitude mit zunehmender Entfernung vom Thalamus bei konstanter Latenz der peaks (Klostermann et al. 2002). Abb 10 zeigt typische Befunde.

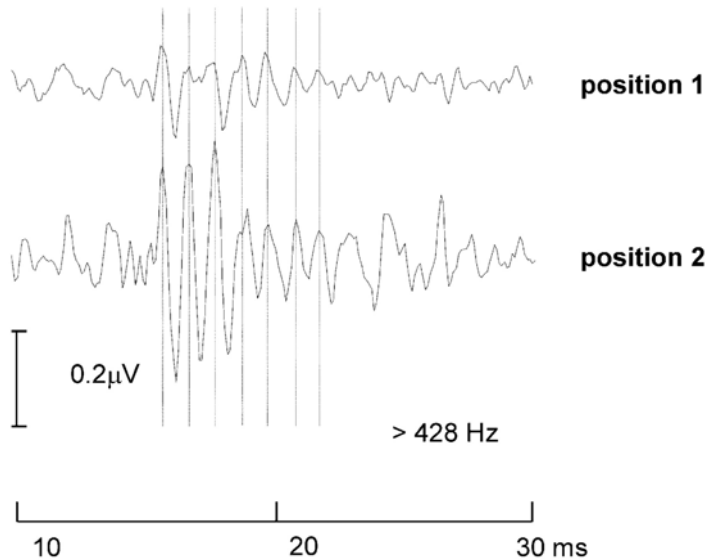


Abb 10: Charakteristisches Beispiel von subkortikalen SEP Ableitungen in 20 mm (position 1) und 10 mm (position 2) Abstand vom Ncl. subthalamicus. Hochfrequente Aktivität kann in 20 mm Abstand vom Ncl. subthalamicus bereits unterschieden werden. Die Amplitude nimmt näher am Thalamus deutlich zu. Die Latenz für die einzelnen Potentialmaxima bleibt dabei gleich. Eckfrequenz des Filters lag bei > 428 Hz. (Aus (Klostermann et al. 2002))

Die thalamische σ -Aktivität scheint also nicht Teil der der N20 überlagerten 600 Hz-Aktivität zu sein. Vielmehr handelt es sich um eine lokalisierte thalamische Reizantwort, evtl. durch Summation benachbarter thalamokortikaler Interneurone.

5.4.1.3 Radiatio thalamocorticalis

In der oben zitierten Studie von Katayama (Katayama und Tsubokawa 1987) wurden für unterschiedliche Anteile einer Serie von Potentialschwankungen unterschiedliche Generatoren vermutet. Darunter für zwei verlässlich abzuleitende positive Anteile 15 ms bzw. 16 ms nach Reizung des N. medianus (P15 und P16). Aufgrund ihrer Latenz und des räumlichen Gradienten wurden sie in dieser Arbeit am ehesten der Radiatio thalamocorticalis zugeordnet.

Weitere Autoren haben die Möglichkeit von Beiträgen aus der Radiatio thalamocorticalis zu den hochfrequenten Potentialschwankungen diskutiert (Curio 2000; Shimazu et al. 2000). Diese betrachteten jedoch spätere Komponenten, die nach ihrer Latenz als kortikale Antwort imponierten. Daher werden diese Arbeiten im nächsten Absatz diskutiert. Gemeinsam ist ihnen die Annahme, dass die niederamplitudigen σ -Anteile die in den unteren Schichten des Kortex eintreffenden AP aus der Radiatio thalamocorticalis repräsentieren können.

5.4.1.4 Kortex

5.4.1.4.1 Tierexperimentelle Arbeiten

Intrakortikal wurden mehrere Zelltypen gefunden, die in der Lage sind, spike-Serien mit einer intraburst-Frequenz über 500 Hz zu generieren.

Im visuellen Cortex von Katzen und Affen sind in Schicht II/III Pyramidenzellen beschrieben, die auf einen depolarisierenden Reizstrom mit der Generation repetitiver bursts reagieren. Diese Serien bestehen aus 2 bis 5 Einzelpotentialen mit Frequenzen innerhalb der Serie bis 800 Hz und wiederholen sich (in Abhängigkeit von der angelegten Stromstärke) mit einer Rate von 20-70 Hz. Sie wurden von den Erstbeschreibern (Gray und McCormick 1996) Chattering cells (CH) genannt. Andere kortikale Pyramidenzellen sind in der Lage, ähnlich hochfrequente bursts zu generieren. Sie tun dies aber nur als initiale, einmalige Antwort auf einen applizierten Reiz (sog. regular spiking bzw. intrinsically bursting cells, von Gray und McCormick als „rarely bursting“ beschrieben.).

Außerdem sind nicht-pyramidale Zellen mit ähnlichen elektrophysiologischen Eigenschaften bekannt. Es handelt sich dabei um kortikale GABAerge Interneurone, die in der Lage sind, auf extern zugeführten Strom mit tonischem Feuern mit Frequenzen bis zu 800 Hz zu reagieren, ohne eine Adaptation erkennen zu lassen (McCormick et al. 1985). Diese nennt man fast spiking-cells (FS). Zwischen benachbarten FS-Zellen kann eine elektrische Koppelung mittels gap junctions (Galarreta und Hestrin 1999) bestehen, durch die eine enge Synchronisation der elektrischen Aktivität von benachbarten Zellen möglich ist (Tamas et al. 2000). Diese Koppelung könnte zu Netzwerken von Interneuronen führen, deren gemeinsame Aktivität auch als Fernfeld messbar wäre.

Studien, die am Gehirn von Hasen mit Mikroelektroden durchgeführt wurden, zeigen die Divergenz thalamokortikaler Interneurone auf nahezu alle inhibitorischen Interneurone in einer Kolumne des somatosensiblen Kortex (Swadlow 1995) und eine hochpräzise Synchronisation ($< 1\text{ms}$) dieser Übertragung (Swadlow et al. 1998). Durch diese Divergenz wird die Zahl der kortikalen Zellen, die durch einen peripheren Reiz gleichzeitig hochsynchron aktiviert werden, deutlich erhöht. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit der Generation eines Potentials, das groß genug ist an der Oberfläche abgeleitet zu werden, nochmals erhöht.

In einer Serie von Experimenten untersuchte die Gruppe um D.S. Barth zerebrale Potentiale, die durch Tasthaarauslenkung bei männlichen Sprague-Dawley Ratten evoziert werden können (Jones und Barth 1999; Jones et al. 2000; Jones und Barth 2002). Dafür leiteten sie

parallel von der Oberfläche (epipial mit 64 Silberdraht-Elektroden auf einer Fläche von 3,5x 3,5 mm), intrakortikal laminar (24 Platinelektroden mit 20µm Durchmesser) und intrazellulär (Glas-Mikropipetten) ab. Damit konnten sie eine relativ langsame Potentialänderung, die von einer spindelförmigen Aktivität mit einer Frequenz > 200 Hz überlagert war darstellen. Durch eine Fourier-Transformation wurde ein Spektrum mit zwei deutlich unterschiedene Maxima im hochfrequenten (>100 Hz) Abschnitt gefunden. Eines mit der stärksten Aktivität um 200-400 Hz (fast oscillation; FO) und eines mit der stärksten Aktivität um 400-600 Hz (very fast oscillation; VFO). Beide zeigten intrakortikal eine Polaritätsumkehr über alle Einzelpotentiale (FO bei ca. 900 µm, VFO bei ca. 750 µm). Damit scheint es ausgeschlossen, dass die oberflächlich ableitbaren Potentialserien Resultat einer fortgeleiteten subkortikalen Aktivität sind (Jones und Barth 1999; Jones et al. 2000). In der simultanen intrazellulären und epipialen Ableitung konnte ein enger Zusammenhang zwischen epipialen VFO (400-600 Hz) und kortikaler interneuronaler FS Aktivität nachgewiesen werden (siehe Abb. 11). Die FO-Aktivität konnte in dieser Arbeit nicht einem spezifischen Zelltyp zugeordnet werden (Jones et al. 2000; Jones und Barth 2002).

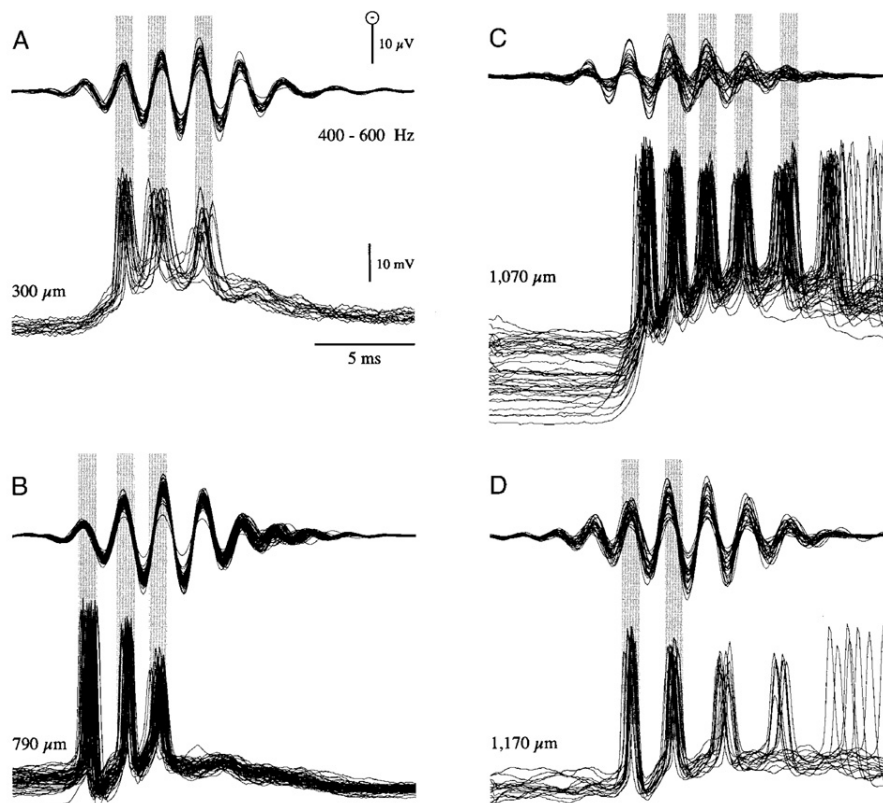


Abb. 11: Simultane Ableitungen am Skalp und intrazelluläre Ableitungen bei der Ratte nach Stimulation der Vibrissae. A–D: Dargestellt sind in den jeweils oberen Anteilen die Skalpableitungen und in den unteren Spuren intrazelluläre Ableitungen aus 4 unterschiedlichen fast spiking (FS)-Zellen. FS-Zellen reagieren auf Stimulation der Vibrissae mit einem Burst von Aktionspotentialen (Intraburst-Frequenz 508 Hz). Am Skalp abgeleitete evozierte very fast oscillations zeigen eine Frequenz von 515 Hz. Die µm-Angaben bezeichnen die Tiefe, in der abgeleitet wurde. (Abb. aus (Jones et al. 2000)

Im Jahr 2001 wurde ein Artikel veröffentlicht, in dem drei Einzelstudien an Schweinen zum Thema hochfrequenter Oszillationen im primär sensiblen Kortex nach sensibler Reizung in der Peripherie beschrieben werden (Ikeda et al. 2002). Im ersten Teil werden die physiologischen Details dieser Potentialserien mit den aus Humanstudien bekannten Daten verglichen und eine weitgehende Übereinstimmung festgestellt. Im zweiten Teil wird ein Experiment beschrieben, in dessen Verlauf ein Glutamat-Antagonist (Kyna) in den Kortex eingebracht wird und die Veränderungen des hochfrequenten Anteils analysiert wird. Die Untersuchung der elektrophysiologischen Veränderungen erfolgt dabei parallel mit magnetischen extrazerebralen und elektrischen intrakortikalen Ableitungen. Durch die Beeinträchtigung der (exzitatorischen) glutamatergen Übertragung werden zwei burst-Anteile differenziert betroffen. Ein früher Anteil zeigt keine oder nur wenig Veränderung durch Kyna-Injektion. Ein späterer Anteil verschwindet fast vollständig und regeneriert sich in der Auswaschphase. Im dritten Teil wird die laminare Verteilung des bursts mit und ohne Kyna-Injektion durch intrakortikale Ableitung in verschiedenen Tiefen untersucht. Der frühe (durch Kyna nicht zu beeinflussende Anteil) ist fast ausschließlich in den kortikalen Schichten IV und V nachzuweisen. Der spätere Anteil ist in unterschiedlicher Ausprägung in allen Schichten zu messen. Intrakortikale exzitatorische Transmission wird zum grössten Teil durch Glutamat vermittelt. Die Autoren schließen aus der geringen Veränderung des frühen Anteils durch einen Antagonisten dieses Transmitters und aus der laminaren Verteilung, es handle sich höchswahrscheinlich um präsynaptische spikes, evtl. die Terminalen von thalamokortikalen Axonen. Bezüglich des späten Anteiles diskutieren sie die Möglichkeit inhibitorischer Interneurone, die durch exzitatorischer Neurone aktiviert werden.

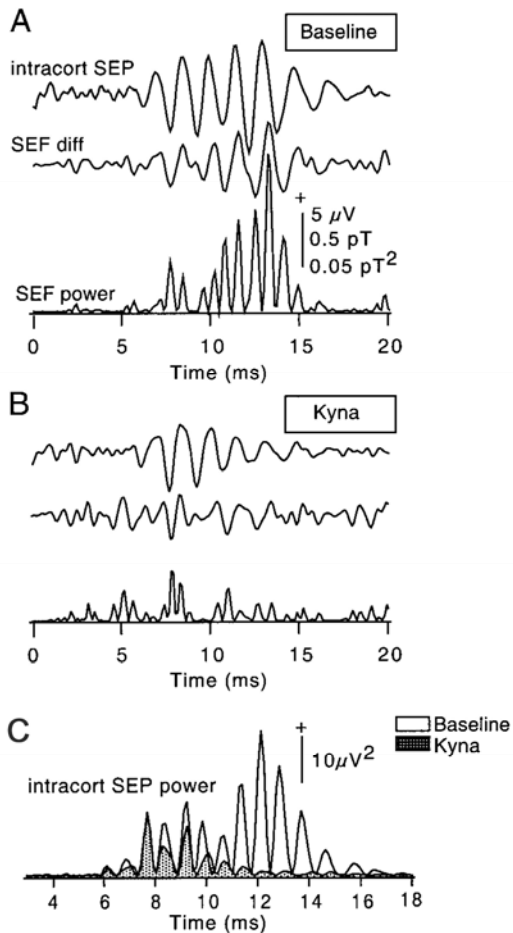


Abb. 12: Ableitung von hochfrequenten Oszillationen von Schweinegehirnen mit und ohne spezifischen Glutamat-Antagonisten (Kyna).

A: mittels Mikroelektroden intrakortikal abgeleitete SEP (intracort SEP, obere Reihe), über dem somatosensorischen Areal abgeleitete SEF (SEF diff, mittlere Reihe) und das Quadrat von SEF diff als Maß für die absolute Energie (SEF power, untere Reihe) vor der Gabe von Kyna.

B: gleiche Darstellung wie in B nach der Injektion von Kyna. Man beachte die Amplitudenreduktion, v.a. in den späteren Anteilen.

C: Darstellung des Quadrates der intrakortikal gemessenen SEP vor (baseline, weiss unterlegt) und nach (Kyna, schwarz unterlegt) der Gabe von Kyna. Im direkten Vergleich imponiert die Reduktion der späten EP- Anteile. Man beachte die unterschiedlichen Skalierungen, jeweils im Bild angegeben.

(Aus (Ikeda et al. 2002))

Eine aktuelle Studie an Primaten (*Macaca fuscata*), die sich dem primär kortikalen Anteil des Medianus-SEP widmet, untersuchte das elektrophysiologische Verhalten an unterschiedlichen Orten sowohl an der Kortexoberfläche als auch in unterschiedlichen Tiefen (gemessen mit einer Nadelelektrode) des Kortex (Shimazu et al. 2000). Die Autoren berichten von 4-6 Spitzen, die nach digitaler Hochpassfilterung (300-900 Hz) des Medianus-SEP klar zu identifizieren waren. Die früheren Anteile (erste bis vierte Spitze) zeigten eine Phasenumkehr zwischen Oberfläche und Tiefe des Kortex der Area 3b mit einem tangentialen Dipol. Die späteren Anteile (dritte bis fünfte Spitze) zeigten ebenfalls eine Phasenumkehr zwischen Oberfläche und Tiefe des Kortex, hier jedoch der Area 1 mit einem radialen Dipol. Die Phasenumkehr des hochfrequenten Anteiles erfolgte intrakortikal etwas unterhalb der ebenfalls untersuchten ungefilterten Anteile, so dass die Autoren davon ausgehen, dass der Ursprung für den hochfrequenten Anteil unterhalb der kortikalen Schicht IV liegt. Die Autoren werten diesen Umstand als Hinweis darauf, dass hier präsynaptische Anteile, z.B. aus den Endstrecken der thalamokortikalen Afferenzen, abgebildet sein könnten.

Damit wurde ein tierexperimenteller Nachweis intrakortikaler Anteile an der neokortikalen burst-Generation sowohl bei Ratten und Schweinen als auch bei Primaten geführt.

Die bisher zitierten Arbeiten zu hochfrequenten elektrischen Potentialschwankungen im Kortex sind sämtlich tierexperimentell gewonnen. Die hier beschriebenen Befunde lassen einen Beitrag *sowohl* kortikaler Neurone (speziell der so genannten fast spiking cells; FS) *als auch* kortikaler präsynaptischer Neurone (z.B. den Terminalen thalamokortikaler Afferenzen) zur oberflächlich ableitbaren σ -Aktivität als wahrscheinlich erscheinen. Dies wird durch Daten aus der humanen Neurophysiologie gestützt.

5.4.1.4.2 Humanphysiologie

In einer in den frühen 1990er Jahren veröffentlichten Studie wurden physiologische Details der hochfrequenten Oszillationen mittels Doppelpuls-Reizung des N. medianus untersucht (Emori et al. 1991). In dieser Arbeit wurden 10 Interstimulusintervalle (ISI; 3, 4, 6, 10, 15, 25, 40, 60, 100 und 150 ms) verwendet. Die Autoren beschreiben eine schrittweise Erholung der einzelnen Potentialamplituden. Die Welle, die sich als erste vollständig erholt ist die N16. Hier findet sich bereits bei relativ kurzem ISI keine signifikante Abweichung mehr von der Ausgangsamplitude. Die späteren Anteile erholen sich in chronologischer Abfolge mit steigendem ISI. Nervenzellen sind direkt nach der Generation eines Aktionspotentials refraktär, d.h. sie können für einen bestimmten Zeitraum kein neues AP bilden. Diese Refraktärperiode ist für die einzelnen Neuronengruppen charakteristisch. Bei kleinem Abstand zwischen den einzelnen Reizen eines Doppelpulses (kleinem ISI) lassen sich zwischen dem ersten und dem zweiten evozierten Potential klare Unterschiede ausmachen: Die spätere Reizantwort hat eine längere Latenz und eine niedrigere Amplitude. Durch Variation des ISI kann die Erholung der einzelnen Potentiale analysiert und damit Hinweis auf die beteiligten Zelltypen gewonnen werden.

Auf Grundlage der Beobachtung in dieser Studie schlossen die Autoren, dass die zelluläre Grundlage der hochfrequenten Oszillationen nicht ein einzelner Generator sein könne, sondern dass zwischen den zellulären Korrelaten der Einzelpotentiale jeweils mindestens eine Synapse liegen müsse. Dies und die Tatsache, dass eine Millisekunde (der Abstand zwischen den Einzelpotentiale) zu kurz für die Übertragung zwischen entfernteren Großhirnanteilen ist, brachte die Autoren zu der Überzeugung, dass eine polysynaptisches intrakortikales Netzwerk Grundlage für die Generation der σ -Aktivität sei.

Mittels simultaner Ableitung von Medianus-SEP und -SEF (somatosensibel evozierter Felder) konnte Curio nachweisen, dass es sich bei der elektrisch gemessenen hochfrequenten Antwort nicht um eine einzige homogene Einheit handelt, sondern dass die hochfrequente Antwort vermutlich aus mehreren Untereinheiten besteht (Curio et al. 1994a). Durch Rückrechnung aus der Feldverteilung, die durch Multikanalableitung gewonnen wurde, konnte der Generator für das hochfrequente SEF nahe des Generators des primär kortikalen Komplexes (N20), also im Handareal der primären somatosensiblen Rinde in der Brodmann-Area 3b, lokalisiert werden. Als mögliche zelluläre Grundlage (für alle Anteile) werden in dieser Arbeit mehrere Quellen diskutiert:

- AP von terminalen Segmenten thalamokortikaler Afferenzen, die in ihrer Endstrecke aufgrund der veränderten Geometrie der Axone sichtbar werden
- ultraschnelle exzitatorische postsynaptische Potentiale
- hochfrequente, hochsynchronisierte Entladungen von AP der ersten postsynaptischen kortikalen Zellen
- sequentielle Aktivierung von Neuronen innerhalb einer kortikalen Kolumne
- intrakortikale Aktivität, die in neuronalen Netzen „kreist“

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2000 werden die gleichen Quellen diskutiert, ein abschließendes Urteil ist derzeit nicht möglich (Curio 2000).

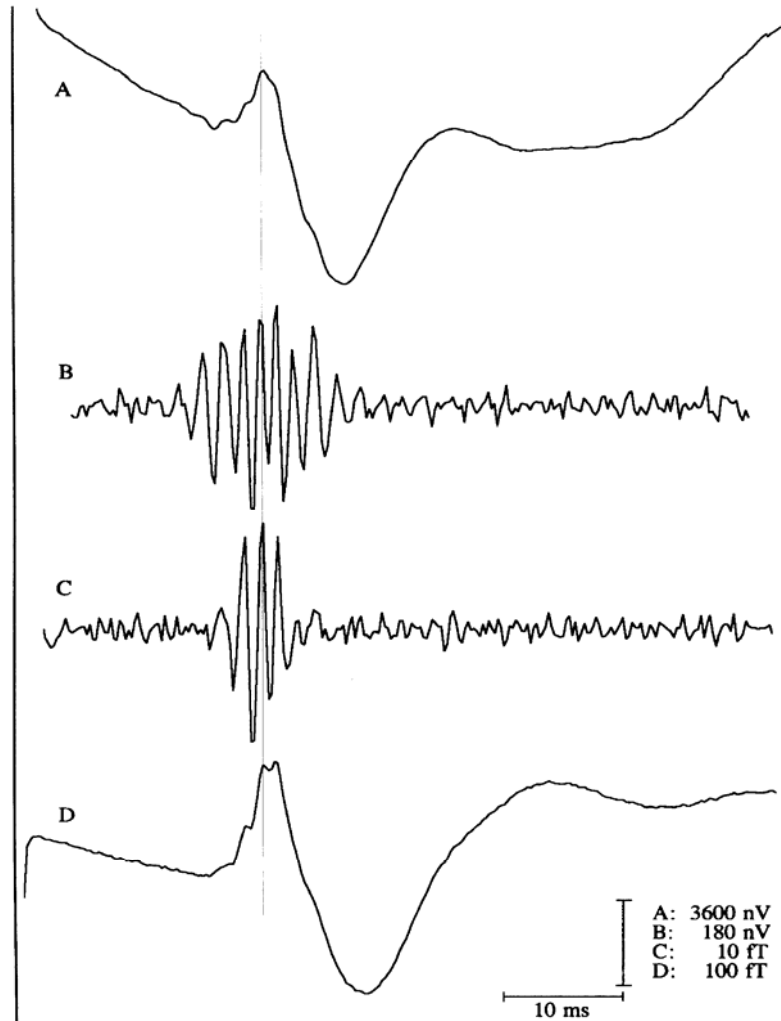
Abb. 13: Simultane elektro- und magnetenzephalographische Ableitungen.

Obere Spuren: Nieder- (A) und hochfrequenter (B) Anteil der elektroenzephalographischen Ableitung.

Untere Spuren: Hoch- (C) und niederfrequenter (D) Anteil der magnetenzephalographischen Ableitung.

Die senkrechte Linie durch das Amplitudenmaximum in A und D markiert 20ms nach Stimulation. Man beachte die unterschiedlichen Skalierungen.

(Abb. aus (Curio et al. 1994a))



Die Gruppe um I. Hashimoto hat in einer Reihe von Studien (Hashimoto et al. 1996; Hashimoto et al. 1999; Hashimoto 2000; Inoue et al. 2001; Tanosaki et al. 2002) Fakten zur σ -Aktivität gesammelt und publiziert (Details siehe Kapitel 5.4.3: Funktionelle Dissoziation von σ -burst und N20). Vor allem basierend auf der Beobachtung von reziprokem Verhalten von σ -burst und N20 während unterschiedlicher Vigilanzstadien (Amplitudenzunahme der N20 und Amplitudenabnahme des σ -bursts während des Non-REM Schlafes und umgekehrt während Wachheit und REM-Schlaf) favorisiert Hashimoto in seiner Übersichtsarbeit GABAerge, inhibitorische kortikale Interneurone (Hashimoto 2000).

Mittels Rückrechnung auf der Grundlage der spatiotemporalen Charakteristika von Multikanal EEG-Ableitungen kann die Lokalisation von Generatoren elektrischer Felder bestimmt werden. Während des Ableitezeitraumes können jedoch mehrere Quellen hintereinander aktiv sein. Die vermutete Zahl an Generatoren beeinflusst die Abschätzung der Lokalisation der Einzelquellen sehr stark. Durch eine Hauptkomponentenanalyse kann vor der

eigentlichen Lokalisationsbestimmung die Zahl unterschiedlichen Quellen bestimmt werden. Mittels eines solchen Verfahrens (sequential brain source imaging: SBSI) konnten in den ersten 50 ms nach elektrischer Stimulation des N. medianus vier Generatoren, die in unterschiedlichen zentralnervösen Abschnitten und zu unterschiedlichen Zeiten Ursprung hochfrequenter bursts sind, bestimmt werden. Der Algorithmus legt Hirnstamm, Thalamus und zwei intrakortikale Areale (Brodmann-Area 3b bzw. 1) als Generatorlokalisierung nahe (Gobbele et al. 1998; Gobbele et al. 1999).

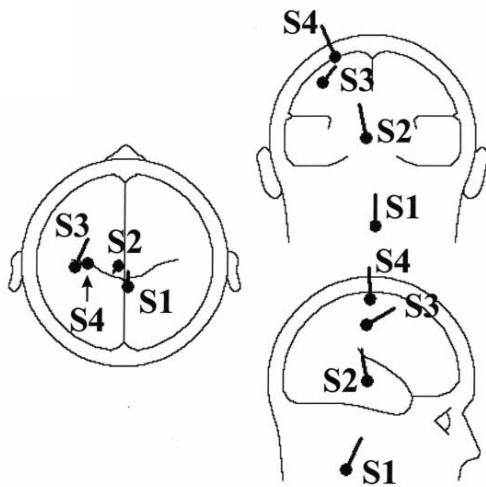


Abb. 14: Mittels SBSI (sequential brain source imaging, s. Text) ermittelte Generatorlokalisierungen in transaxialer, coronarer und sagittaler Projektion dargestellt. Die erste Quelle (source 1: S1) sitzt im Hirnstamm, S2 im Thalamus oder thalamusnah und die Quellen S3 und S4 sind kortikale, perizentral gelegene Generatoren. (Aus: Gobbele, Buchner et al. 1999)

5.4.2 Vorkommen und Somatotopie

σ -bursts sind bisher nach Stimulation von folgenden Nerven beschrieben: N. medianus (Curio et al. 1994a; Curio 1999; Curio 2000; Eisen et al. 1984; Hashimoto 2000; Mackert et al. 2000; Maegaki et al. 2000), N. peronäus (Eisen et al. 1984), N. ulnaris (Curio et al. 1997), N. tibialis posterior (Curio 1999; Maegaki et al. 2000; Sakuma und Hashimoto 1999; Stöhr et al. 1996), N. trigeminus (Losch 2001; Maegaki et al. 2000) Ramus superficialis N. radialis (Curio 1999; Mackert et al. 2000) und nach Reizung am Finger (Curio 1999; Tanosaki et al. 2001).

Verschiedene Arbeiten haben eine somatotopie Verteilung der hochfrequenten Antwort nachweisen können: Durch vergleichende Messung nach Stimulation des N. ulnaris und N. medianus fand Curio (Curio et al. 1997) eine somatotopie Quellenverteilung im Handareal. Diese konnte in einer anderen Arbeit mittels subduraler Ableitung repliziert werden (Kojima et al. 2001).

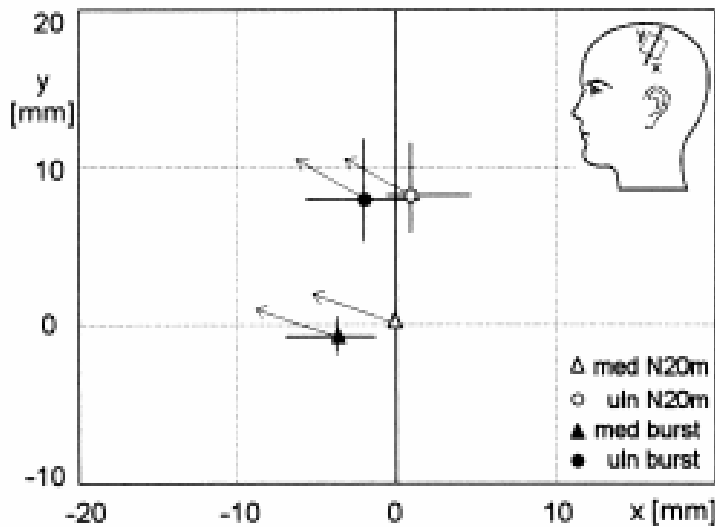


Abb. 15: Lokalisation von Dipolen nach Stimulation von N. medianus bzw. N. ulnaris. Dargestellt sind die niederfrequenten Anteile nach Medianus- (med N20m; offene Dreiecke) bzw. Ulnarisreizung (uln N20m; offene Kreise) und die hochfrequenten Anteile nach Medianus- (med burst; ausgefüllte Dreiecke) bzw. Ulnarisreizung (uln burst; ausgefüllte Kreise). Dargestellt sind Mittelwerte über mehrere Vpn (der Bereich wird durch Balken angegeben). Als Nullpunkt des Koordinatensystemes ist die Lokalisation der med N20m gewählt. Man sieht eine deutlich distinkte N20m-Dipollokalisation für Medianus- und Ulnarisreizung bei gleicher Dipolausrichtung (dargestellt durch Pfeile). Darüber hinaus sieht man die Abweichung der med burst Lokalisation von der der med N20m. Ausserdem eine ebenfalls distinkte mittlere Dipollokalisation für med burst und uln burst. Diese Konstellation spricht für eine somatotope Anordnung sowohl der N20m- als auch der burst- Quelle. (Abb. aus: (Curio et al. 1997))

Eine spätere Arbeit (Sakuma und Hashimoto 1999) berichtet von enger kortikaler Kolokalisation der P37m (als primär kortikale Antwort auf Reizung des N. tibialis posterior) und einem hochfrequenten burst, der ebenfalls nach 37 ms gemessen werden kann. Maegaki untersuchte vergleichend den σ -burst nach Stimulation der Lippe, des N. tibialis posterior und des N. medianus mit subduralen Elektrodenraster und konnte damit ebenfalls eine enge Kolokalisation mit den jeweiligen niederfrequenten Anteilen finden (Maegaki et al. 2000). Später wurde durch elektrische Stimulation an Daumen und Mittelfinger eine unterschiedliche σ -burst Lokalisation beschrieben (bei jeweils kolokalisierter N20m) (Tanosaki et al. 2001). Damit wurde Somatotopie auch innerhalb des sensiblen Versorgungsgebietes eines großen Nerven, des N. medianus nachgewiesen.

5.4.3 Funktionelle Dissoziation von σ -burst und N20

Im letzten Absatz wurden Arbeiten dargestellt, die nachweisen konnten, dass die Generatoren der σ -Aktivität und der niederfrequenten Reizantwort N20 kolokalisiert sind. Es stellt sich die Frage, ob es sich nicht um Einzelleistungen der gleichen physioanatomischen Struktur handeln könnte. Dieser Frage ist auf unterschiedliche Arten nachgegangen worden. Im Folgenden werden diese Arbeiten dargestellt.

5.4.3.1 Unterschiedliche Variabilität

Die spontane Variabilität (gemessen als Varianzkoeffizient) der hochfrequenten Anteile in kurzen Zeitabschnitten (3 min) ist bei wachen gesunden Probanden und bei Patienten mit einem Anfallsleiden signifikant höher als die der niederfrequenten Anteile (Klostermann et al. 2001b).

5.4.3.2 Veränderungen in unterschiedlichen Lebensabschnitten

Der Vergleich von N20 und σ -Aktivität nach Stimulation des N. medianus in unterschiedlichen Lebensabschnitten zeigt einige Unterschiede. Bei Schulkindern zeigt sich im Vergleich zum jungen Erwachsenen ein insgesamt deutlicher größerer hochfrequenter Anteil (höhere Amplitude, längere Gesamtdauer und längere Interpeakintervalle). Beim Vergleich junger Erwachsener mit älteren Probanden (>60 Jahre) findet sich eine signifikante Erhöhung in der späten Phase des σ -Anteiles (Nakano und Hashimoto 1999). Beide Gruppen zeigten eine im Vergleich zu jungen Erwachsenen erhöhte N20. Bei Schulkindern wurden die beiden Größen ins Verhältnis gesetzt (σ /N20) und eine relativ stärkere Erhöhung der hochfrequenten Anteile gefunden. (Nakano und Hashimoto 1999; Nakano und Hashimoto 2000)

5.4.3.3 Vigilanzschwankungen

Emerson (Emerson et al. 1988) untersuchte die Morphologie der N20 während des (zum Teil Benzodiazepin-induzierten) Schlafes und stellte das Verschwinden von einigen „scharfen Einkerbungen“ in der N20 fest, die beim wachen Probanden zu sehen waren. Spätere Arbeiten (Hashimoto et al. 1996; Yamada et al. 1988) verwendeten digitale Filter und aufwendigere Verfahren zur Überwachung der Schlafstadien (in der Einteilung nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales 1968)). Dabei fand sich ein deutlicher Rückgang der hochfrequenten Anteile im Non-REM Schlaf bei erhaltener, bzw. leicht erhöhter N20/N20m (Hashimoto et al. 1996). Interessanterweise zeigt sich eine nahezu vollständige Restitution im REM-Schlaf.

Minderung der Quellenstärke lässt sich durch Untersuchung der SEP-Komponenten bereits bei subtilen Schwankungen der Aufmerksamkeit (Augen offen vs. Augen geschlossen) finden (Gobbele et al. 2000).

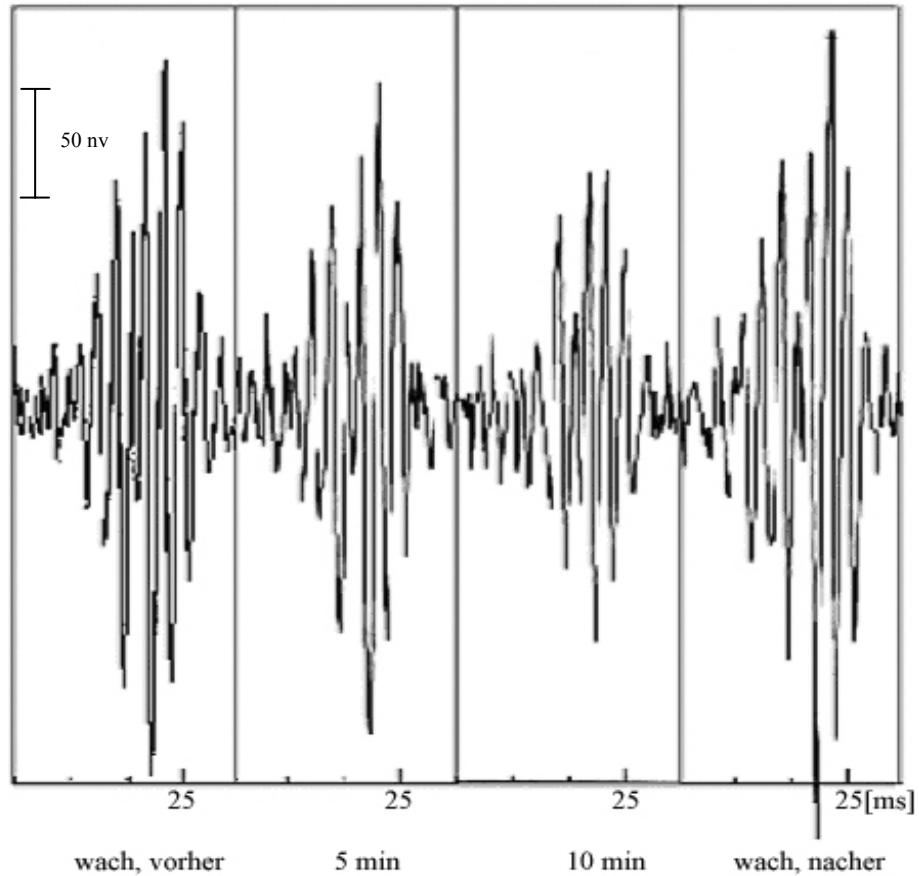


Abb. 16: Veränderungen der hochfrequenten Antwort bei fortschreitender Entspannung. Die Versuchsperson (Vpn) unterzog sich einer Messung (wach). Danach wurde der N. medianus kontinuierlich elektrisch stimuliert und alle 5 min 2000 Reizantworten gemittelt während die Vpn versuchte einzuschlafen (5 min und 10 min). Aufgezeichnet wurde an der zum Stimulationsort kontralateralen Kopfhaut über zwei Napfelektroden (C3' und F3' im 10-20 System). Ganz rechts eine Messung direkt nach Wecken der Vpn (wach). Man beachte die deutliche Verminderung in der Amplitude in der Entspannungsphase. Die Vpn hat zu keinem Zeitpunkt geschlafen. Nach Abschluss der Entspannungsphase ist sofort eine vollständige Restitution der Amplitude zu beobachten. Eigene Daten, unveröffentlicht.

Durch SBSI (sequential brain source imaging; siehe oben) konnte eine unterschiedliche Veränderung der einzelnen Generatoraktivitäten in Abhängigkeit von den Schlafstadien gezeigt werden. Die beiden kortikalen Quellen zeigten das oben beschriebene Verhalten, während die Hirnstammquelle keine signifikante Änderung erfuhr (Halboni et al. 2000). Mit der gleichen Technik konnten auch Veränderungen der thalamischen und der tangentialen kortikalen Quelle bei (oben erwähnten) subtilen Aufmerksamkeitsschwankungen nachgewiesen werden (Gobbele et al. 2000).

5.4.3.4 Variationen der Stimulusintensität

Durch Variation der Reizstromstärke (8 unterschiedliche Reizstärken, wobei die niedrigste weder N20 noch σ -burst auslöste und bei der höchsten beide Anteile maximal ausgeprägt waren) konnte bei einigen Probanden (2 von 10) unterschiedliches Rekrutierungs-Verhalten von N20 und 600Hz-Aktivität gezeigt werden (Klostermann et al. 1998). Der hochfrequente Anteil zeigte bei diesen beiden eine relativ verzögerte Rekrutierung. Die Autoren diskutieren hierfür die Möglichkeit, dass erniedrigte Vigilanz zu einer Minderung des Rekrutierungsverhaltens des bursts geführt haben könnte. Das Rekrutierungsverhalten der N20 erschien in diesem Zeitraum nicht verändert. Als Grundlage dieser Unterschiede werden unterschiedliche Mechanismen oder unterschiedliche Zelltypen diskutiert.

5.4.3.5 Variationen der Stimulusfrequenz

Eine weitere funktionelle Dissoziation haben zwei Arbeiten durch Variation der Stimulusfrequenz aufgedeckt. Dabei berichtet Gobbelé von einer Serie von Untersuchungen, bei denen bei Stimulation des N. medianus vier verschiedene Stimulationsfrequenzen (1.5, 3, 6 und 9 Hz) verwendet wurden und jeweils die hoch- und niederfrequenten Reizantwortanteile analysiert wurden. Die Amplitude der N20 war bei höheren Stimulusfrequenzen signifikant niedriger als bei niedrigen, wohingegen die Amplitude der hochfrequenten Oszillationen sich nicht signifikant veränderte (Gobbele et al. 1999; Klostermann et al. 1999b).

In einer von Klostermann publizierten Studie wurden sechs Probanden mit insgesamt 18 unterschiedlichen Stimulusfrequenzen untersucht. In dieser Arbeit zeigte der σ -burst eine höhere Sensibilität, d.h. stärkere Amplitudenreduktion, auf erhöhte Stimulationsfrequenz.

Darüber hinaus konnten in dieser Untersuchung erstmals unterschiedliche Untereinheiten des σ -burstes mit unterschiedlichen intraburst-Frequenzen nachgewiesen werden (Gobbele et al. 1999; Klostermann et al. 1999b).

Urasaki hat in einer aktuellen Arbeit (Urasaki et al. 2002) hochfrequente Oszillationen im Rahmen neurochirurgischer Interventionen direkt von der Kortexoberfläche abgeleitet. Stimuliert wurde hierzu der zur Trepanation kontralateral gelegene N. medianus mit 3.3 und 12.3 Hz in der gleichen Sitzung. Dabei konnte er eine deutliche Verminderung der burst-Amplitude ohne signifikante Beeinträchtigung der niederfrequenten Antwort nachweisen. Der Autor schloss aus dieser Sensitivität auf hohe Stimulusfrequenzen und auf Grund der Potentialverteilung auf der Kortexoberfläche auf einen postsynaptischen kortikalen Ursprung des σ -bursts. Eine differenzierte Beeinträchtigung von frühem und spätem Anteil wird bei einem (von fünf) Patienten beschrieben.

5.4.3.6 Doppelpulsstudien

Reizt man (auch bei niedriger Gesamtfrequenz) den N. medianus mit einem Doppelpuls, so ist zumindest bei kurzen Interstimulusintervallen (ISI) die Antwort auf den zweiten Puls in der Amplitude vermindert und in der Latenz verlängert (Allison 1962).

Emori hat im Rahmen einer Doppelpulsstudie die Erholung einzelner Anteile der hochfrequenten Antwort beschrieben (Emori et al. 1991). Insgesamt wurde mit sieben verschiedenen ISI zwischen 3 und 150 ms gereizt. Alle Anteile des σ -bursts waren bei kurzen ISI amplitudenreduziert. Bei schrittweiser Verlängerung des ISI beschreibt er einen unterschiedlichen Effekt auf die einzelnen Spitzen der hochfrequenten EP-Anteile: Frühe Anteile zeigen eine raschere Erholung als spätere (Die sog. N16 ist bei einem ISI von 15 ms vollständig wiederhergestellt, die sog. N19 bei 150 ms). In früheren Arbeiten, in denen SEP mit unterschiedlichen ISI abgeleitet wurden sind Details der recovery- (Erholungs-) Funktion bekannt (Allison 1962; Greenwood und Goff 1987). Daraus geht hervor, dass spätere EP-Anteile bis zu mehreren Sekunden ISI für eine vollständige Erholung benötigen, frühe (innerhalb der ersten 100 ms) unter 100 ms ISI. Für eine Latenzdifferenz von einer Millisekunde und mehr zwischen den einzelnen Spitzen ist für den Autor die axonale Fortleitung allein als Ursache für die Verzögerung nicht plausibel. Diese Information zusammen mit den Ergebnissen der eigenen Messungen bringt Emori zu der Überzeugung, dass es sich beim strukturellen Korrelat des σ -bursts um ein kortikales polysynaptisches Netzwerk handelt.

Klostermann (Klostermann et al. 2000b) beschreibt in einer Doppelpulsstudie mit 10 und 20 ms ISI eine deutlichere Reduktion der mittleren burst-Amplitude bei kürzerem Abstand zwischen den beiden Stimuli (Reduktion auf 26% des Ausgangswertes bei ISI 10 ms, auf 53% bei ISI 20ms). Das eigentliche Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich intrathalamischer mit kortikaler hochfrequenter Aktivität (die oben zitierten Werte beziehen sich auf die kortikale Messung). Es gelingt dem Autor einen signifikanten Unterschied in der recovery-Funktion zu demonstrieren und damit zu belegen, dass der kortikale σ -burst nicht lediglich ein propagiertes thalamisches Signal ist, sondern dass an beiden Lokalisationen eigene burst-Generatoren zu finden sind. Nebenbefundlich wird über unterschiedliche Erholung der nieder- und hochfrequenten Anteile beschrieben. Über die Signifikanz dieses Unterschiedes wird nichts berichtet.

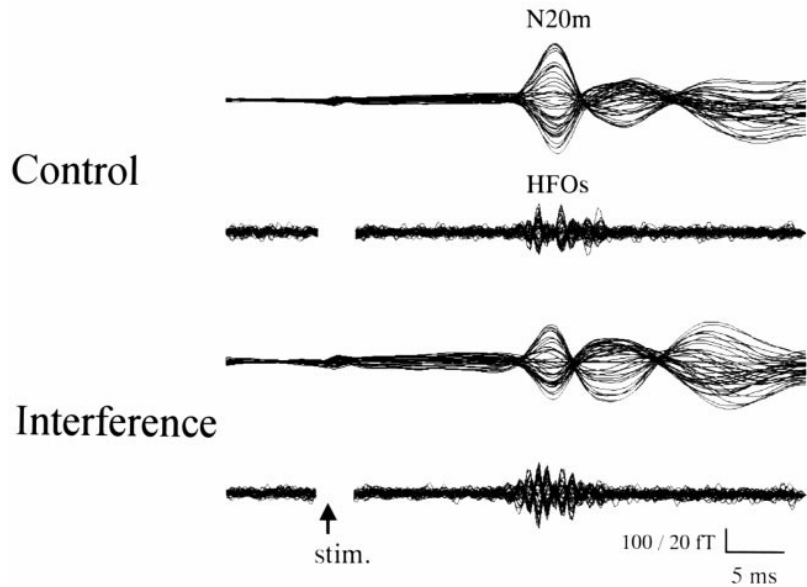
Mochizuki (Mochizuki et al. 2003) untersuchte vergleichend gesunde Testpersonen und Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom bzw. Myoclonus-Epilepsie mit unterschiedlichen ISI (6 ISI zwischen 20 und 300 ms). Die beiden Patientengruppen hatten ungewöhnlich große hochfrequente Antworten auf Medianusreizung („giant high frequency oscillation“). Auf die Erholung des σ -bursts hatte jedoch nur das Interstimulusintervall Einfluss. Zwischen den Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied gemessen.

5.4.3.7 Interferenz

a) sensorisch

Hashimoto testete den Einfluss sensorischer Interferenz auf Anteile der somatosensibel evozierten Felder (SEF). Hierbei wurde während der Stimulation des N. medianus die Haut im sensiblen Versorgungsgebiet dieses Nerven taktil stimuliert. Eine dramatische Minderung der N20m bei Zunahme der Peak-Anzahl in der hochfrequenten Antwort (und einer nicht-signifikanten Zunahme der Amplitude) konnte beobachtet werden (Hashimoto et al. 1999). Die Autoren schließen daraus, dass die zelluläre Grundlage des σ -bursts GABAerge Interneurone sind, deren Aktivierung (dargestellt durch die Zunahme der Peakanzahl) zu einer Inhibition der nachgeschalteten Zellen (dargestellt durch Abnahme der N20) führt.

Abb. 17: SEF nach peripherer Stimulation des N. medianus. Von oben nach unten: Überlagerte Kurven aller Detektoren ohne Interferenz (Control). Erste Reihe tiefpass-, zweite Reihe hochpassgefiltert. In Reihe 3 und 4 gleiche Anordnung mit taktiler Stimulation während der Reizung (Interference). Details s. Text. (Aus (Hashimoto et al. 1999)



b) motorisch (isometrisch)

Durch eine isometrische Belastung der stimulierten Hand (30N Zug mittels Handkraftmesser über die gesamte Messzeit) konnte eine Beeinträchtigung (Minderung der Amplitude und Verlängerung der Latenz) der frühen (< 100 ms) niederfrequenten Anteile des Medianus-SEP unabhängig von der Reizintensität nachgewiesen werden. Die σ -Komponente blieb dabei unverändert (Klostermann et al. 2001a). Die Autoren diskutierten auf diesem Hintergrund verschiedene Mechanismen des Gatings als selektivem Prozess, der nur auf bestimmte Anteile des SEP Auswirkungen hat.

c) motorisch (dynamisch)

Bei Interferenz durch eine feinmotorische Aufgabe der Hand, die während der Stimulation ausgeführt wurde, war das Ergebnis weniger deutlich. Im Vergleich zur Kontrollmessung (in Ruhe) fand sich eine Reduktion sowohl der N20 als auch des bursts. Durch Verhältnisbildung $[(\sigma\text{-burst}_{\text{Bewegung}}/\text{N20}_{\text{Bewegung}})/(\sigma\text{-burst}_{\text{Kontroll}}/\text{N20}_{\text{Kontroll}})]$ konnte eine Veränderung dargestellt werden, die als stärkere Minderung der hochfrequenten Anteile gedeutet wurde (Tanosaki et al. 2002). Daraus wurde geschlossen, dass das zelluläre Korrelat des σ -bursts inhibitorische Interneurone in der kortikalen Area 3b sind, die sowohl durch thalamokortikalen Input als auch durch Axonkollateralen der umgebenden Pyramidenzellen erregt werden.

5.4.3.8 Pharmakologische Dissoziation

Ein aktueller Hinweis auf distinkte physiologische Mechanismen als Grundlage der behandelten Medianus-SEP Anteile ist die deutliche Minderung der N20 bei wachen Probanden unter Benzodiazepin (Lorazepam 2 mg) ohne signifikante Beeinträchtigung des σ -burstes (Restuccia et al. 2002). Benzodiazepine binden an ein postsynaptisch gelegenes Protein nahe des GABA_A-Rezeptors. Ihre Wirkung entfalten sie durch Verstärkung der GABAergen Inhibition (Julien 1997). Minderung der Amplituden der niederfrequenten Anteile bei gleichzeitig unbeeinflussten hochfrequenten Anteilen wird von den Autoren vorsichtig als ein Hinweis auf unterschiedliche zugrunde liegende Zellpopulationen gewertet. Da GABA der häufigste Transmitter inhibitorischer Interneurone ist, kann diese Studie auch als Hinweis auf eine Beteiligung dieser Zellklasse an der Generation hochfrequenter Oszillationen interpretiert werden.

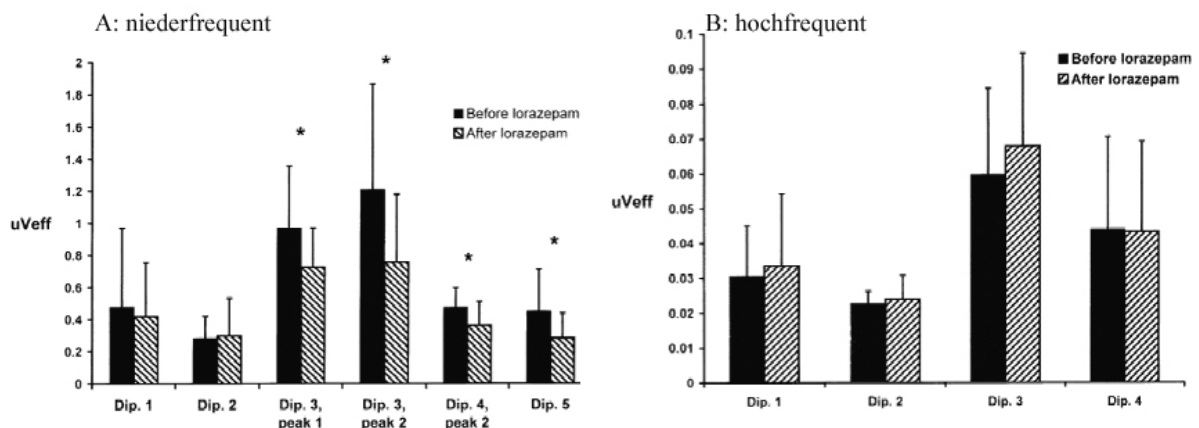


Abb. 18: Darstellung der Amplituden von Medianus-SEP vor und nach der Verabreichung von 2mg Lorazepam. Links (A: niederfrequent) dargestellt sind die niederfrequenten Anteile: Dipol 1 bis 5 (Dip. 1- 5) vor (schwarz unterlegte Säulen; Before lorazepam) und nach Lorazepam- Einnahme (grau unterlegt; After lorazepam). Die Sterne kennzeichnen signifikant verminderte Amplituden nach Benzodiazepin-Einnahme (t-test für gepaarte Stichproben, $p < 0.05$).

Rechts (B: hochfrequent): Darstellung der hochfrequenten Anteile in gleicher Art wie links. Hier sind keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. (Nach (Restuccia et al. 2002))

Eine frühere Arbeit fand jedoch nach Gabe von 3 mg Lorazepam eine Erhöhung der Amplitude von N20m und σ -Aktivität. Die Unterschiede zwischen den Amplituden vor und nach Benzodiazepineinnahme waren insgesamt gering. Bei differenzierter Betrachtung der frühen und späten Anteile des σ -burst zeigte sich jedoch unterschiedliches Verhalten. Der späte Anteil zeigte sich durchgehend erniedrigt nach Lorazepam, der frühe nicht. Die Autoren

werten dies als Nachweis von unterschiedlicher Verarbeitung innerhalb des bursts (Hauelsen et al. 2000).

Durch Gabe eines potenten Acetylcholinesterase-Inhibitors (AChEI) kann die Verfügbarkeit von Acetylcholin im synaptischen Spalt erhöhen und damit die cholinerge Transmission verstärkt werden. Restuccia benutzte ein solches Pharmakon zur Untersuchung cholinergischer Einflüsse auf den σ -burst (Restuccia et al. 2003). Er leitete bei 7 gesunden Freiwilligen Medianus-SEP vor und nach der Gabe eines AChEI (Rivastigmin 4,5mg) mit einem 31 Kanal EEG ab. Ein Teil dieses EEG konnte zur Kontrolle der Vigilanz verwendet werden. Er beobachtete für den kortikalen Anteil des σ -burst eine signifikante Erhöhung der Amplitude durch Verbesserung der cholinergen Übertragung ohne wesentliche Veränderung der N20. Da GABAerge inhibitorische Interneurone praktisch keine cholinerge Afferenz haben, schloss der Autor, dass der kortikale σ -burst hauptsächlich durch Pyramidenzellen (wahrscheinlich chattering cells) generiert wird.

5.4.4 Verschiedene Anteile des kortikalen σ -bursts

Curio konnte durch simultane Registrierung von elektrischen und magnetischen Feldern am Skalp nach Reizung des N. medianus nachweisen (Curio et al. 1994a), dass die hochfrequenten Antworten in den beiden Ableitungsmodalitäten unterschiedlich konfiguriert erscheinen. Dabei zeigt das magnetische Feld einen deutlich kürzeren σ -burst als die elektrisch abgeleitete Antwort. Die Latenzen der dargestellten Einzelpeaks sind jedoch gleich. Es wurde gefolgert, dass der elektrischen burst-Antwort eine heterogene Quelle zu Grunde liegt. Die Physik des MEG erlaubt nur die Darstellung tangentialer Quellen. Daher muss der Generator des späteren Anteils, der im MEG nicht sichtbar ist, radial orientiert sein. Als Erklärung wird in dieser Arbeit die Anatomie der primär sensiblen Hirnrinde diskutiert. Teile davon (Area 3b) liegen in der Vorderwand des Gyrus postcentralis. Durch diese Lokalisation bildet sich dort ein tangentialer Dipol. Area 1 liegt auf der Spitze des Gyrus postcentralis, dadurch werden in diesem Areal radial orientierte Dipole generiert.

Eine Reihe von Untersuchungen befasste sich mit unterschiedlichem Verhalten früher und später burst-Anteile. So fand Klostermann durch Variation der Stimulusfrequenz eine kürzere Refraktärzeit für die erste Hälfte des bursts. In der gleichen Arbeit beschreibt er eine unterschiedliche intraburst-Frequenz der beiden Anteile (Klostermann et al. 1999b). In einer aktuellen Arbeit von Gobbelé (Gobbele et al. 2003) wird gezeigt, dass nur die späten Anteile des σ -bursts durch motorische Interferenz (Druck auf einen Knopf mit dem Zeigefinger) in

ihrer Amplitude gemindert werden. Die frühen Anteile erfahren in dieser Studie keine signifikante Veränderung.

Bei Arbeiten zur intrazephalen, subduralen Ableitung am Menschen berichtet Kojima von unterschiedlichen Polaritätswechseln der frühen und späten burst-Anteile (Kojima et al. 2001). Maegaki analysiert mittels implantierter subduraler Elektroden die Polaritätswechsel der hochfrequenten Anteile in extenso, findet aber insgesamt ein heterogenes Ergebnis. Trotzdem schließt er auf mindestens zwei in Lokalisation und Zeit nach Stimulation unterschiedliche Mechanismen bei der Generation hochfrequenter Oszillationen (Maegaki et al. 2000). Er schlägt als Generatorlokalisierung intrakortikale und thalamokortikale Strukturen vor.

Ozaki findet in seinen SEP-Analysen nach Stimulation des N. medianus ebenfalls ein unterschiedliches Verhalten von frühen und späten burst-Anteilen (frühe Anteile: Phasenumkehr über den Sulcus centralis, späte Anteile: keine Phasenumkehr; (Ozaki et al. 1998; Ozaki et al. 2001; Ozaki und Hashimoto 2002).

Weiterhin konnte ein unterschiedlicher Einfluss des Alters auf frühe und späte burst-Anteile nachgewiesen werden. Bei Schulkindern ist die Amplitude höher, die Zahl der Potentialschwankungen größer und die Interpeaklatenz länger (Nakano und Hashimoto 2000). Im Alter verändert sich der burst, wobei insgesamt der spätere Anteil eine relativ zu jungen Erwachsenen größere Amplitude bei älteren Menschen zeigt (Nakano und Hashimoto 1999; Nakano und Hashimoto 2000), der frühe Anteil jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Tierexperimentelle Befunde stützen die Annahme unterschiedlicher Generatoren für den frühen und den späteren Anteil des σ -bursts. Ikeda (Ikeda et al. 2002) untersuchte Schweine mit MEG und intrakortikaler Ableitung nach elektrischer Stimulation. Er konnte einen burst ausmachen, den er vor und nach kortikaler Injektion eines Antagonisten der glutamatergen Neurotransmission untersuchte. Nach Applikation dieses Antagonisten erfuhren die frühen Anteile des bursts keine wesentliche Änderung, die späten Anteile wurden signifikant reduziert. In einer Studie mit Primaten (*Makaka mulatta*) konnte Baker (Baker et al. 2003) mittels extrazellulärer intrakortikaler Ableitung und simultaner Oberflächenableitung Einzelspikes und spikebursts identifizieren, die in einem fixierten Intervall nach elektrischer Stimulation auftraten und deren Abweichung gering genug war, um am oberflächlich ableitbaren Potential Anteil zu haben. Bei den intrakortikalen Ableitungen fanden sich diese parallel zu den mittleren burst-Anteilen. Der Autor schließt daraus, dass die früheren Anteile nicht kortikal, sondern z.B. in der Radiatio thalamokortikalis generiert werden.

Über die hochfrequenten Oszillationen, die der primär kortikalen Antwort von SEP überlagert ist, wurde in den letzten Jahren zunehmend publiziert. Über die intraindividuelle Variabilität dieses elektrophysiologischen Phänomens wurde jedoch bislang nichts berichtet. In dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, durch alternierende rechts- und linksseitige Medianusstimulation Information über die interhemisphärischen Abweichungen des σ -bursts zu gewinnen.

In einer weiteren Untersuchung ist der Frage nachgegangen worden, inwieweit kortikale Refraktärität die Ursache für die in den einschlägigen Arbeiten durchgehend berichtete Amplitudenminderung des σ -burst nach Doppelstimulation ist. Dazu wurden zwei unterschiedliche Nerven gereizt, die sich am Ort der Stimulation funktionell (es handelt sich um einen gemischt sensomotorischen und einen rein sensiblen Nervenast) unterscheiden.

5.5 Diskussion der eigenen Ergebnisse

5.5.1 Seitenvergleich von N. medianus-SEP

Zur Frage der interhemisphärischen Variabilität der N20 bei N. medianus-SEP gibt es nur wenig Literatur. Die Arbeiten, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen, berichten von einer beträchtlichen interindividuellen Variabilität nach links- bzw. rechtsseitiger Stimulation. Bei elektrischen Messungen mit einer Multikanalableitung (18 Elektroden) findet sich bei 70% der gesunden Vpn nach rechtsseitiger Stimulation des N. medianus eine signifikant höhere Amplitude der kontralateral am Skalp gemessenen N20 (Buchner et al. 1992; Buchner et al. 1995).

Diese Ergebnisse werden durch eine sorgfältige Arbeit von P. Jung (Jung et al. 2003) bestätigt. In dieser Arbeit wurde eine signifikant höhere Amplitude ($31 \pm 5\%$) der N20 nach rechtsseitiger N. medianus-Stimulation im Vergleich zur Gegenseite gefunden. Ein Lateralitätsindex ($LI = (R-L)/(R+L) \times 100$), ähnlich dem im Methodenteil der vorliegenden Arbeit erläuterten, stärkte diese Beobachtung durch Lateralisierung der N20-Amplitude nach links, d.h. im Gruppenmittel ist die N20-Amplitude linkshemisphärisch größer. Durch eine Dipolkalkulation auf Grundlage einer 32-Kanal EEG Ableitung fand Jung einen signifikant stärkeren Dipol linkshemisphärisch. Da in der ebenfalls durchgeführten MR-Morphometrie der primär somatosensiblen Rinde kein signifikanter Unterschied gefunden wurde, der diesen Unterschied der N20-Amplitude erklären könnte, gehen die Autoren davon aus, dass die Quellenstärke die Ursache für die Asymmetrie im SEP ist. Eine Korrelation mit der Händigkeit fand sich nicht.

Studien mit Multikanal-MEG (Rossini et al. 1994; Wikstrom et al. 1997) berichten von im Mittel höheren Feldstärken der N20m nach Stimulation des rechten N. medianus. Es werden jedoch keine signifikanten Unterschiede in Latenz und Amplitude beschrieben.

Rossini (Rossini et al. 1994) untersuchte 18 gesunde Menschen, davon acht mit einem Neunkanal-System und 10 mit einem 28 Kanal-Magnetometer. In dieser Untersuchung war die mittlere Quellenstärke 19 nAm (± 1) nach linksseitiger Stimulation und 22 nAm ($\pm 2,2$) nach rechtsseitiger Stimulation. Der Unterschied ist nicht signifikant. In der Arbeit von Wikström (Wikström et al. 1997) wurde bei 23 Versuchspersonen die neuromagnetische Antwort auf elektrische Reizung des N. medianus alternierend an beiden Handgelenken abgeleitet. Der Zweck dieser Messungen war die Erstellung eines normativen Datensatzes als Grundlage für die Untersuchung an Patienten mit unilateraler zerebraler Schädigung. Es ergab

sich auch hier kein signifikanter Unterschied (Rossini et al. 1994; Wikstrom et al. 1997). Nach linksseitiger Stimulation wurden 19,8 nAm ($\pm 7,5$) und nach rechtsseitiger Stimulation wurden 20,9 nAm ($\pm 6,8$) als Quellenstärke der N20m gemessen. Tecchio (Tecchio et al. 1998)) untersuchte die N20m bei 20 Vpn mit einem 28 Kanal-Magnetencephalographen. Bei einer mittleren Quellenstärke von 14 nAm (± 7) nach linksseitiger Stimulation und 15 (± 5) nach rechtsseitiger Stimulation ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Die hier präsentierten Daten aus eigenen Untersuchungen zu Interhemisphären-Unterschieden für die Amplitude der N20 nach rechts- (1,14 μ V ($\pm 0,49$)) bzw. linksseitiger (0,92 μ V ($\pm 0,56$)) Stimulation des N. medianus (ohne signifikanten Unterschied) bestätigen somit die bereits publizierten Daten. Es findet sich in allen zitierten Artikeln und in der eigenen Arbeit eine deutlichere, jedoch nicht signifikant von der Gegenseite unterschiedene, Reizantwort über der linken Hemisphäre auf elektrische Reizung des rechten N. medianus.

Durch die gewählte Ableitung ist die Vergleichbarkeit der eigenen Daten mit der zitierten Literatur limitiert. So ist eine Quellenlokalisierung, die auf Grundlage der Oberflächenpotentialverteilung berechnet werden kann, hier nicht möglich. Auch die Generatororientierung kann nicht geschätzt werden. Die Zwei-Kanal Ableitung ist jedoch technisch einfacher und potentiell auch in Patientenstudien oder im klinischen Alltag zu verwenden.

Die Ursachen für die höhere Signalamplitude der N20 über der linken Hemisphäre nach Reizung des rechten N. medianus sind bislang nicht geklärt. In der oben zitierten Arbeit von Jung (Jung et al. 2003) wurde die Frage, ob die anatomischen Verhältnisse, d.h. eine morphologische Asymmetrie der Großhirnhemisphären, Ursache dieses Unterschiedes ist untersucht. Auf Grundlage der dort präsentierten Daten ergeben sich hierfür keine Hinweise.

Kortikale Repräsentationen von Extremitäten verändern sich mit der Häufigkeit des Gebrauchs der Extremität. So konnte z.B. ein größeres Handareal im primär somatosensiblen Kortex von professionellen Musikern als bei einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Elbert et al. 1995). Nach Amputation eines Armes kommt es ebenfalls zu Veränderungen der Repräsentation im kontralateralen primär somatosensiblen Kortex (Flor et al. 1995). Eine mögliche Erklärung wäre also eine größere Zahl an rekrutierten Zellen nach Stimulation der „Gebrauchshand“. Zwei der zitierten Arbeiten (Jung et al. 2003; Rossini et al. 1994) testeten den Zusammenhang mit der Händigkeit, fand jedoch keine signifikante Korrelation. Die

kleine Zahl der untersuchten Linkshänder (Rossini n= 4; Jung n=2) relativiert allerdings die Aussagekraft dieser Arbeit. In der Untersuchung von Wikström (Rossini et al. 1994; Wikstrom et al. 1997) und im eigenen Kollektiv konnte aufgrund eines noch geringeren Anteiles an Linkshändern (Wikström 1, Weisenbach 0) der Zusammenhang mit der Händigkeit nicht geprüft werden. Der von Jung (Jung et al. 2003) verwendete Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit lässt eine genauere Gruppierung zu. So konnte eine Subgruppenanalyse mit „extremen Rechtshändern“ (n= 10) und „Nicht-Rechtshändern“ (n= 6) durchgeführt werden. Auch in dieser Analyse konnte keine signifikante Korrelation berechnet werden, der Unterschied der N20-Lateralisierung zwischen diesen beiden Subgruppen war nicht signifikant.

Ein einfacher Zusammenhang zwischen der Händigkeit und der N20-Lateralisierung, bzw. der Amplitude resp. Quellenstärke, besteht nicht. Untersuchungen zur Lateralisierung im motorischen System zeigen Effekte, die in eine ähnliche Richtung weisen. In einer fMRI (functional magnetic resonance imaging: funktionelle Kernspintomographie)-Studie (Rao et al. 1993) konnte bei der Durchführung von komplexen Handbewegungen eine rein linkshemisphärische Aktivierung bei Bewegung der rechten Hand, jedoch eine bilaterale Aktivierung bei der gleichen Bewegung der linken Hand nachgewiesen werden. Umgekehrt kann durch transkranielle Magnetstimulation eine Beeinträchtigung der linken Hand durch repetitive Reizung von rechtshemisphärischen motorischen Arealen erreicht werden. Die Stimulation der linken Hemisphäre führt jedoch zu Beeinträchtigungen beider Hände (Schluter et al. 1998). Die Ursache für diese Phänomene ist bislang nicht geklärt. Es erscheint jedoch möglich, dass die linkshemisphärische Betonung der N20-Amplitude Ausdruck einer grundsätzlicheren funktionellen Asymmetrie des Gehirnes ist.

Ergebnisse zu seitenvergleichenden Untersuchungen des σ -bursts sind bislang nicht publiziert.

Die hier vorliegende vergleichende Untersuchung von nieder-und hochfrequenten Anteilen der zerebralen Antwort auf Stimulation des linken bzw. rechten N. medianus erbringt einige Unterschiede in der jeweils kontralateralen kortikalen Reizantwort:

1) Einfacher Seitenvergleich:

Die rms-Amplitude des hochfrequenten Anteiles (σ -burst) zeigt eine signifikant positive Korrelation zwischen der links- und rechtshemisphärischen Antwort, sowohl nach Einfach- als auch nach Doppelstimulation. Eine solche Korrelation zeigt sich für den niederfrequenten

Anteil nicht. Die Amplitude der hoch- und die der niederfrequenten Antworten nach linksseitiger und nach rechtsseitiger Einfach- und Doppelstimulation unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Kombination dieser Ergebnisse deutet auf eine bessere intraindividuelle Reproduzierbarkeit des σ -bursts im Vergleich zur N20 hin. Über die Gruppe ist der interhemisphärische Unterschied für die Amplituden beider Anteile nicht signifikant, d.h. die Abweichung des jeweiligen Gruppenmittels von seinem kontralateralen Gegenstück bleibt unterhalb der Signifikanzschwelle von $p=0.05$. Im Falle der N20 deckt sich dieser Befund mit den zuvor publizierten Untersuchungen zu diesem Thema. Bei beiden ist jedoch auch eine relativ hohe Streubreite zu beobachten, d.h. die Standardabweichung beträgt mindestens die Hälfte des Gruppenmittelwertes.

Die positive Korrelation zwischen der rms-Amplitude des rechts- und des linkshemisphärischen σ -bursts bedeutet praktisch, dass die intraindividuelle Abweichung der links- und rechtshemisphärischen Antwort voneinander gering ist, jedenfalls geringer als es bei der Amplitude des niederfrequenten Anteiles, für den eine solche Korrelation nicht besteht. Eine Seitendifferenz der N20 von mehr als 50% wird allgemein als pathologisch angesehen (Jung et al. 2003; Stöhr et al. 1996). Nach den hier dargestellten Ergebnissen erscheint eine solch große Spanne für die seitenvergleichende Beurteilung des σ -bursts nicht notwendig zu sein. Dieses Ergebnis müsste jedoch vor der klinischen Verwertbarkeit noch in einem größeren Kollektiv bestätigt werden.

II) Einfach- bzw. Doppelstimulation im Seitenvergleich:

Die Antworten auf Einfach- und Doppelstimulation sind hinsichtlich der Amplituden signifikant miteinander korreliert. Dieser Zusammenhang gilt für den hoch- wie den niederfrequenten Anteil, sowohl nach rechtsseitiger als auch nach linksseitiger Stimulation.

Nach Doppelstimulation des N. medianus kommt es im Mittel zur Amplitudenreduktion von N20 und σ -burst als Antwort auf den zweiten Reiz im Vergleich zur Antwort auf Einzelstimulation. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der untersuchten Hemisphäre. Eine statistisch signifikante Reduktion der Amplitude nach Doppelstimulation findet sich im untersuchten Kollektiv nur für den σ -burst, hier aber wiederum auf beiden Seiten. Dieses Ergebnis kann als weiterer Nachweis unterschiedlicher Generatoren bzw. Generationsmechanismen des hoch- und niederfrequenten Anteils interpretiert werden.

Um hochfrequente Oszillationen mit niedriger Amplitude am Skalp abzuleiten, müssen die einzelnen Anteile zeitlich sehr präzise auf den Stimulus folgen, da schon eine minimale

Abweichung zur Auslöschung des SEP führt. Bereits durch eine regelmäßige Abweichung von $830 \mu\text{s}$ ($T/2$ bei 600 Hz) würde es zu keiner nachweisbaren Aktivität am Skalp mehr kommen. Für die N20 mit ihrer niedrigeren Frequenz und höheren Amplitude gilt dies nicht im gleichen Maße. Eine größere Streubreite der Einzelantworten kann hier noch zu einem am Skalp ableitbaren Signal führen. Es ist also auch möglich, dass der signifikante Amplitudenunterschied zwischen der Antwort auf Einfachstimulation und der Antwort auf den zweiten Puls bei Doppelstimulation, der im hochfrequenten Anteil zu finden ist, im niederfrequenten Anteil jedoch nicht, eher der inhärent niedrigeren Variabilität des σ -bursts geschuldet ist als einem grundsätzlich unterschiedlichen Generator bzw. Generationsmechanismus der beiden SEP-Anteile.

Wie bereits ausgeführt sind die Anforderungen an Synchronizität für den hochfrequenten, niederamplitudigen Anteil deutlich höher als für die niederfrequente, höheramplitudige N20. Geringe Variabilität ist demzufolge eine Voraussetzung für die stabile Ableitbarkeit und deshalb ist eine enge Korrelation zwischen den links- und rechtshemisphärisch gewonnenen rms-Amplituden sehr wahrscheinlich. Diese theoretischen Überlegungen werden durch den experimentellen Befund gestützt.

Der nachgewiesene enge Zusammenhang zwischen der links- und rechtshemisphärischen σ -Antwort erlaubt einen validen intraindividuellen Vergleich und kann möglicherweise als Grundlage für spätere Arbeiten an Patienten mit unilateraler zentralnervöser Pathologie (ischämischer Insult, Trauma, Tumor, o.ä.) dienen. Ist bei einem Patienten der σ -burst nachzuweisen, so kann davon ausgegangen werden, dass die interhemisphärische Abweichung geringer ist als die Abweichung der N20. Die Darstellung des niederamplitudigen bursts stellt höhere Anforderungen an den Untersucher als das konventionelle SEP. Gelingt es diese Schwierigkeiten zu überwinden, so kann ein wertvoller Parameter gewonnen werden, der potentiell subtilere Änderungen nachweisen kann als die bisher geläufigen Routinewerte. Die genaue Kenntnis der Generatorzellen wäre hierfür wünschenswert.

III) Lateralität:

Vergleicht man die Lateralisation von N20 und σ -burst direkt, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen hoch- und niederfrequentem Anteil. Während nach einfacher Stimulation eine höhere Amplitude der N20 linkshemisphärisch (nach rechtsseitiger Reizung) nachgewiesen werden konnte, war für den hochfrequenten Anteil eine Lateralisation nach

rechts zu bemerken. Dieser Unterschied ist signifikant ($P= 0,007$; Mann-Whitney-U-Test). Als Antwort auf den zweiten Puls der Doppelstimulation war für N20 und σ -burst im Mittel die höhere Amplitude linkshemisphärisch nachzuweisen. Die Variabilität der Abweichung ist jedoch deutlich unterschiedlich, so dass der Unterschied zwischen beiden auch in nicht-parametrischen Testverfahren signifikant ist ($P=0,01$; Mann-Whitney-U-Test).

In diesem analytischen Schritt ist zu beachten, dass die Unterschiede zwischen hoch- und niederfrequentem Anteil nicht den unterschiedlichen Anforderungen an präzise Reiz/Antwort Abstände geschuldet sein kann. Der neuronale Mechanismus, der dem SEP zu Grunde liegt, ist in beiden Hemisphären der gleiche. Unterschiedliche Lateralisation von N20 und σ -burst ist also ein weiterer Nachweis unabhängiger Verarbeitung und/ oder Generatoren der beiden Anteile.

5.5.2 Unterschiede hochfrequenter SEP-Anteile nach Stimulation von sensomotorischem N. medianus und rein sensiblem N. radialis.

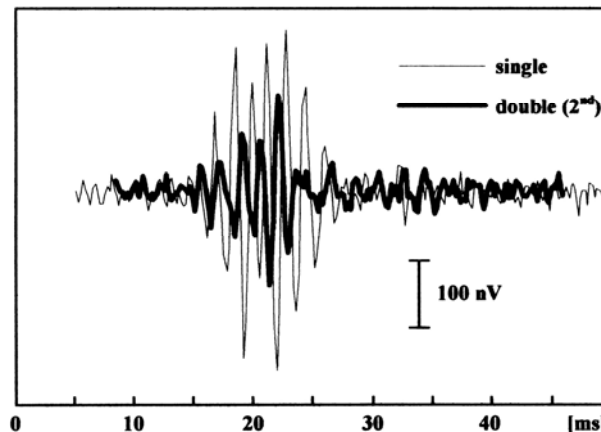
Um die funktionellen Eigenschaften des makroskopisch SEP-bursts weiter zu charakterisieren, erfolgte in den beschriebenen Untersuchungen die Beschreibung des „recovery“-Verhaltens nach Stimulation unterschiedlicher Nerven. Zum einen wurde der N. medianus, ein senso-motorischer Nerv, zum anderen der rein sensible Ramus superficialis des N. radialis stimuliert. Hintergrund für die Wahl der unterschiedlichen Nerven war, dass mögliche periphere Einflüsse, z.B. eine burst-Amplitudenreduktion aufgrund von Interferenz durch reafferente Beiträge der Muskelkontraktion bei Reizung eines sensomotorischen Nerven, von zentralen Komponenten durch Reizung eines rein sensiblen Nerven getrennt werden können. Deswegen wurde in der Studie intraindividuell das burst-Verhalten nach Doppelstimulation mit kurzem (20 ms) Interstimulusintervall des N. medianus und des N. radialis untersucht. Der Abstand von Stimulationselektroden zu den kontralateral gelegenen zerebralen Ableitelektroden ist bis auf wenige Zentimeter identisch, d.h. die Latenzen der evozierten Antworten unterscheiden sich nicht nennenswert.

Der Nervus medianus ist am Handgelenk ein gemischter Nerv, d.h. er führt sowohl sensible als auch motorische Fasern. Als Kontrolle der korrekten Lokalisation der Reizelektrode und ausreichender Stimulusintensität diente die sichtbare Kontraktion des M. abductor pollicis brevis. Im Unterschied dazu ist der Ramus superficialis des N. radialis ein rein sensibler Nerv. Bei der Lokalisation ist der Untersucher auf die aktive Mitarbeit bzw. die Angaben der Vpn,

wie z.B. das Mitteilen von Parästhesien im Versorgungsgebiet des N. radialis bei korrekter Reizelektrodenpositionierung, angewiesen.

Nach Doppelstimulation des N. medianus mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 20 ms war die rms-Amplitude des σ -bursts nach dem zweiten Reiz bei allen untersuchten Individuen im Vergleich zur rms-Amplitude nach Einfachstimulation reduziert (s. Abb. 19).

Abb. 19: Überlagerung hochfrequenter SEP-Anteile nach Einfachstimulation (dünne Linie, single) bzw. als Reizantwort auf den zweiten Puls der Doppelstimulation (fette Linie, double) des N. medianus. Man beachte die Verminderung der Amplitude und der Peakanzahl.
(Aus (Mackert et al. 2000))



Diese Reduktion betrug im Mittel 49%. Diese Reduktion ist signifikant ($p < 0,001$; gepaarter t-test). Dies entspricht früheren Untersuchungen von Emori (Emori et al. 1991), der eine Amplitudenreduktion von 40-80% des bursts bei einem ISI von 15 bis 25 ms zeigte. Beim N. radialis-SEP konnte nach Einfachstimulation bei 5/ 11 Vpn eine hochfrequente Antwort über dem Rauschniveau nachgewiesen werden. Die mittlere rms-Amplitude nach Reizung des Ramus superficialis des N. radialis war um 55% niedriger als die mittlere rms-Amplitude nach Stimulation des N. medianus. Dieser Unterschied erklärt sich höchstwahrscheinlich aus einer geringeren Anzahl von Nervenfasern im Ramus superficialis des N. radialis im Vergleich zum wesentlich stärkeren N. medianus, die am Handgelenk gereizt werden können. Auffälligerweise zeigten drei Vpn jedoch keine Reduktion oder sogar eine Zunahme und zwei Vpn eine Reduktion der rms-Amplitude nach Doppelstimulation (ISI 20 ms). Bei einer weiteren Vpn war nach Einfachstimulation keine von der Hintergrundaktivität unterscheidbare rms-Amplitude auszumachen, jedoch eine klare Antwort auf den zweiten Puls der Doppelstimulation (s. Abb. 6). Der Unterschied im Amplitudenverhalten des σ -bursts nach Doppelstimulation zwischen dem sensomotorischen N. medianus (inkomplette Erholung bei 11/11 Vpn) und dem rein sensiblen oberflächlichen Radialis-Ast (inkomplette Erholung bei 2/6, komplette bei 4/6 Vpn) ist in einem für kleine Gruppengrößen korrigierten Chi-Quadrat Test signifikant ($p < 0,007$; exakter Fisher-Yates Test).

Bei zwei exemplarisch untersuchten Vpn waren nach 12 Monaten die Ergebnisse identisch, d.h. eine Vpn zeigte erneut eine komplette Erholung der σ -burst Amplitude als Antwort auf den zweiten Reiz und die andere Vpn zeigte erneut eine Amplituden-Minderung des σ -burst. Damit konnte gezeigt werden, dass interindividuell unterschiedliches recovery-Verhalten nach Stimulation des Ramus superficialis des N. radialis auch nach langer Zeit identisch reproduzierbar ist. Dies kontrastierte zu der einheitlichen Minderung der rms-Amplitude bei einem ISI von 20 ms nach Stimulation des N. medianus beobachtet. Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass bei einem sehr kurzen ISI von nur 20 ms eine komplette Erholung des σ -bursts möglich ist, wenn der Doppelpuls an einem rein sensiblen Nerven appliziert wird.

Derartig kurze Erholungszeiten sind nur von einigen wenigen Zellgruppen bekannt. So sind „chattering cells“, eine Gruppe kortikaler Pyramidenzellen, in der Lage Serien von Na^+ -spikes mit einer Frequenz von 600 Hz innerhalb der Einzelserie zu generieren. Diese Serien können mit einer Frequenz von 50 Hz (d.h. alle 20 ms) wiederholt werden, ohne Abschwächung zu erfahren (Gray und McCormick 1996). Außerdem zeigt eine Gruppe kortikaler Interneurone, so genannte „fast spiking cells“, elektrophysiologische Eigenschaften, die diesen Voraussetzungen entsprechen. Sie können ebenfalls Serien von Einzelspikes mit einer Frequenz von >500 Hz in der Serie generieren ohne dabei Adaptation an erhöhte Stimulusfrequenzen zu zeigen (McCormick et al. 1985). Mit diesen elektrophysiologischen Ähnlichkeiten kann natürlich nicht bewiesen werden, dass diese Zellen dem σ -burst zu Grunde liegen, sie qualifizieren sie jedoch zu Kandidatenzellen.

In tierexperimentellen Untersuchungen sind klare Hinweise auf eine Beteiligung sowohl kortikaler Interneurone als auch präsynaptischer kortikaler Zellen an der Generation des σ -burst gezeigt. Einige Arbeiten, in denen gesunde Menschen oder Patienten mit verschiedenen Erkrankungen untersucht wurden, geben Hinweis auf GABAerge Interneurone als Ursprung des bursts. Andere Arbeiten zur Humanphysiologie unterstützen die These, dass kortikale Pyramidenzellen (z.B. chattering cells) Ursache für den hochfrequenten Anteil sein können. Der burst selbst besteht aus mindestens zwei Untereinheiten. Der erste Teil scheint durch die kortikalen Terminalen thalamokortikaler Afferenzen generiert zu werden. Für den zweiten Teil kommen die diskutierten Zelltypen in Frage. Eine endgültige Antwort auf die Frage nach dem zellulären Korrelat des σ -bursts kann noch nicht gegeben werden.

Betrachtet man die Eigenschaft zur vollständigen burst-Amplitudenerholung nach Stimulation eines rein sensiblen Nerven, wie in den eigenen Untersuchungen gezeigt, so scheinen einige frühere Interpretationen der Refraktärzeit der 600 Hz-Aktivität weniger wahrscheinlich. Eine Arbeit aus den 90er Jahren diskutiert die Möglichkeit eines „nah benachbarten polysynaptischen kortikalen Netzwerkes“ als Generatorstruktur des σ -bursts (Emori et al. 1991). Als Grundlage für diese Annahme diente die Untersuchung der Medianus-SEP mit verschiedenen Interstimulusintervallen (10 verschiedene ISI zwischen 3 und 150 ms). Es fand sich dabei eine positive Korrelation der Amplitude und eine negative Korrelation der Latenz mit dem ISI (Emori et al. 1991). Im Lichte der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit scheint die unvollständige Erholung nach Doppelstimulation des N. medianus kein reines Phänomen kortikaler Refraktärzeit zu sein. Periphere Ereignisse, wie zum Beispiel Reafferenzen können möglicherweise eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen. Wie oben erläutert, kommt es durch die Medianusstimulation zu einer Muskelkontraktion. Dadurch werden Muskelspindeln aktiviert, deren Signal in einem fixierten Abstand zur Stimulation auftritt. Durch diesen Strom könnte in der Peripherie die Grundlage für die unvollständige Erholung gelegt werden. Bei der Reizung eines rein sensiblen Nerven entfällt diese zusätzliche Interferenz. Dieser Umstand könnte erklären, warum bei Stimulation des Ramus superficialis des N. radialis ein anderes Recovery-Verhalten beobachtet wird als bei Stimulation des N. medianus. Der Zusammenhang zwischen der berichteten Korrelation von Amplitude bzw. Latenz mit dem steigenden ISI mit einer wachsenden Zahl an beteiligten Synapsen ist daher nicht eindeutig.

Auf der anderen Seite ist auch die unvollständige Erholung des σ -bursts nach Doppelstimulation des N. radialis in zwei der untersuchten Vpn unabhängig von einem Reafferenz-Mechanismus aufgetreten. Dies deutet auf eine zusätzliche zentrale Erholungskomponente hin. Dabei kann es sich um aktive Inhibitionsmechanismen und/ oder Refraktärität von Synapsen oder oszillatorischen Membraneigenschaften handeln. Dies gälte natürlich auch für die inkomplette Erholung nach Stimulation des sensomotorischen N. medianus.

Die Erholung des σ -bursts könnte theoretisch auch von der Stärke des Stimulus abhängig sein. Bei Reizung mit einer niedrigen Intensität wird möglicherweise nur ein Teil der Neurone angesprochen, die dann nach 20 ms noch refraktär sein könnten. Nach dieser Zeit erfolgte dann der zweite Puls, der die bislang nicht aktivierten Neuronen rekrutieren könnte, so dass im makroskopisch sichtbaren burst keine Reduktion zu beobachten wäre. Dieser

Zusammenhang kann durch Stimulation mit verschiedenen Intensitäten getestet werden. Stimulation mit stärkeren Intensitäten müsste dann durch vollständige Rekrutierung bei der ersten Reizung zu einer weitgehenden Refraktärität der Zellen und damit zu einer Suppression des bursts nach der zweiten Reizung führen. Bei der Nachuntersuchung einer Vpn, die in der initialen Untersuchung inkomplette Erholung der burst-Anteile nach Radialisstimulation zeigte, wurden mehrere Stimulusintensitäten getestet. Die Untersuchung begann mit dem Aufsuchen der sensiblen Schwelle (T) und der Schmerzschwelle (in diesem Falle $8xT$). Wir untersuchten SEP für verschiedene Intensitäten (T, $2x T$, $3x T$, $4x T$) und fanden eine konsistente burst-Minderung bei Doppelstimulation als Antwort auf den zweiten Reiz. Die beobachteten Unterschiede bei der Erholung des σ -bursts scheinen also nicht mit eventuellen Unterschieden effektiver Stimulation bei unterschiedlichen Individuen erklärbar zu sein.

Es finden sich also eine interindividuell unterschiedliche aber intraindividuell replizierbare rms-Amplitudenminderung oder vollständige Erholung der hochfrequenten Reizantwort nach Doppelstimulation des rein sensiblen Astes des N. radialis. Auf der anderen Seite zeigen die Arbeiten von Gobelé (Gobbele et al. 2000), daß bereits eine minimale Vigilanzänderung zu einer messbaren Veränderung des σ -bursts führen kann. Inwieweit die in dieser Arbeit nachgewiesene interindividuelle Variabilität einen augenblicklichen Zustand der Vpn (mit Veränderungen z.B. der Aufmerksamkeit oder der Vigilanz) oder eine Charakteristik in der individuellen Generator-Physiologie darstellt, muss in zukünftigen Untersuchungen gezeigt werden. Die Tatsache, dass in Nachuntersuchungen von zwei Vpn nach einem Jahr gezeigt werden konnte, dass das Recovery-Verhalten auch über einen langen Zeitraum gleich bleibt, spricht eher für einen individuell charakteristischen Befund.